



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Башким (Гази) Шабани

**Анализа симптома и функционалних резултата
након радикалне зрачне терапије,
лапароскопске радикалне простатектомије и
ретропубичне радикалне простатектомије у
лечењу локализованог карцинома простате**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2024.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Baškim (Gazi) Šabani

**Analysis of symptoms and functional results
after radical radiotherapy, laparoscopic radical
prostatectomy and retropubic radical
prostatectomy in the treatment of localized
prostate cancer**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2024.

Mentor:

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

Predsednik komisije:

Prof. dr Ivan Ignjatović

Članovi komisije

Prof. dr Saša Vojinov

Datum odbrane

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. Dr Dragoslav Bašić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Naslov: Analiza simptoma i funkcionalnih rezultata nakon radikalne zračne terapije, laparoskopske radikalne prostatektomije i retropubične radikalne prostatektomije u lečenju lokalizovanog karcinoma prostate

Rezime: Neželjeni efekti aktivnog lečenja lokalizovanog karcinoma prostate (LPCa), uključujući laparoskopsku radikalnu prostatektomiju (LRP), retropubičnu radikalnu prostatektomiju (RRP) i radikalnu zračnu terapiju (EBRT), odnose se na simptome i funkcionalne poremećaje u urinarnom, seksualnom i crevnom domenu. Cilj studije bio je da se izvrši poređenje parametara ishoda aktivnog lečenja kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate. U studiju je uključeno 140 pacijenata sa LPCa, podeljenih u tri grupe, prema primenjenoj terapijskoj proceduri (LRP grupa - 50; RRP grupa - 50; EBRT grupa - 40). Analizirani su demografski i klinički parametri, perioperativni i patološki rezultati, operativne komplikacije, kao i simptomatski i funkcionalni rezultati. Za procenu simptoma korišćeni su uputnici EPIC-26, IPSS, ICIQ-UI SF i IIEF. Za procenu funkcionalnih ishoda vršeno je urodinamsko ispitivanje. Podaci su prikupljeni od ispitanika pre početka lečenja, kao i tokom perioda praćenja, nakon 3, 6, 12 i 24 meseca. Operativno vreme bilo je kraće u grupi RRP. Krvarenje, trajanje hospitalizacije i period do deplasmana urinarnog katetera bili su manji u grupi LRP. Incidencija pozitivnih ivica resekcije ne razlikuje se među ispitivanim grupama. Postoji značajna interakcija između vremena i grupe za sve urinarne i crevne domene, kao i značajan efekat vremena za sve seksualne domene. Nakon 6, 12 i 24 i 36 meseci, postoje značajne razlike između svih urinarnih domena (osim UIO) u korist grupe EBRT. IPSS i ICIQ-UI SF se statistički značajno razlikuju između grupa u korist grupe EBRT (IPSS nakon 6 meseci, ICIQ-UI SF tokom čitavog perioda praćenja). Vrednosti IIEF se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja. Među terapijskim procedurama nema značajnih razlika u pogledu na onkološke ishode lečenja i uticaja na seksualni domen. LRP i RRP imaju najizraženiji uticaj na urinarni domen. EBRT ima najizraženiji uticaj na crevni domen.

Naučna oblast: Medicina
Naučna disciplina: Urologija

Ključne reči:	karcinom prostate, radikalna zračna terapija, laparoscopska radikalna prostatektomija, retropubična radikalna prostatektomija
UDK:	616.65-006.6-089(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 560 – urologija, nefrologija
Tip licence kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dr Dragoslav Bašić, MD, PhD, University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	Analysis of symptoms and functional results after radical radiotherapy, laparoscopic radical prostatectomy and retropubic radical prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer
Abstract:	Adverse effects of active treatment for localized prostate cancer (LPCa), including laparoscopic radical prostatectomy (LRP), retropubic radical prostatectomy (RRP), and radical radiation therapy (EBRT), refer to symptoms and functional disorders in the urinary, sexual and bowel domains. The aim of the study was to compare the outcome parameters of active treatment in patients with LPCa. A total of 140 patients with LPCa were included in the study, divided into three groups, according to the applied therapeutic procedure (LRP group - 50; RRP group - 50; EBRT group - 40). Demographic and clinical parameters, perioperative and pathological results, operative complications, as well as symptomatic and functional results were analyzed. EPIC-26, IPSS, ICIQ-UI SF and IIEF guidelines were used to assess symptoms. A urodynamic test was performed to assess the functional outcomes. Data were collected from subjects before the

start of treatment, as well as during the follow-up period, after 3, 6, 12 and 24 months. Operative time was shorter in the RRP group. Bleeding, length of hospitalization, and time to removal of urinary catheter were lower in the LRP group. The incidence of positive resection margins did not differ between the studied groups. There is a significant interaction between time and group for all urinary and bowel domains, as well as a significant effect of time for all sexual domains. After 6, 12 and 24 and 36 months, there are significant differences between all urinary domains (except UIO) in favor of the EBRT group. IPSS and ICIQ-UI SF are statistically significantly different between groups in favor of the EBRT group (IPSS at 6 months, ICIQ-UI SF throughout the follow-up period). IIEF values differ significantly in the follow-up period. Among therapeutic procedures, there are no significant differences regarding the oncological treatment outcomes and the impact on the sexual domain. LRP and RRP have the most pronounced influence on the urinary domain. EBRT has the most pronounced effect on the bowel domain.

Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Urology
Key Words:	prostate cancer, radical radiation therapy, laparoscopic radical prostatectomy, retropubic radical prostatectomy
UDC:	616.65-006.6-089(043.3)
CERIF Classification:	B 560 – urology, nephrology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Zahvalnica

*Svom uvaženom mentoru, Prof. dr Dragoslavu Bašiću,
ugujem veliku zahvalnost na ukazanom poverenju,
nesebičnoj podršci i pomoći u svim fazama izrade doktorske disertacije.*

*Cenjenom Prof. dr Ivanu Ignjatoviću, zahvaljujem se na korisnim sugestijama,
podršci i interesovanju tokom izrade disertacije.*

*Posebnu zahvalnost dugujem poštovanom Prof. dr Saši Vojinovu,
na iskrenoj podršci i iskazanoj kolegijalnosti.*

*Iskrenu zahvalnost upućujem Akademik Jovan Hadži Đokić,
na iskrenoj pomoći i angažovanju tokom izrade disertacije.*

*Iskrenu zahvalnost upućujem Prof. dr Oliveru Stankovu,
na iskrenoj pomoći i angažovanju tokom izrade disertacije.*

*Naročito se zahvaljujem kolegama i osoblju sa Klinike za urologiju UKC Niš,
kao i Univerzitetske klinike za urologiju "Majka Tereza" u Skoplju,
na sveukupnoj pomoći i prijateljskom odnosu.*

Svojoj porodici zahvaljujem se na bezuslovnoj podršci, ljubavi i razumevanju.

Skraćenice i simboli

SAD	Sjedinjene Američke Države
DHT	Dihidrotestosteron
AR	Androgeni receptor
NO	Azot II oksid
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
MAPK	Microtubule-associated protein kinase
TP63	Tumor protein 63
TGF-β	Transformišući faktora rasta- β
BMP	Koštani morfogeni proteini
APUD	Amine precursor uptake and decarboxylation
CgA	Hromogranin A
SYP	Sinaptofizin
NSE	Neuron-specifična enolaza
Hh	Hedgehog
NCAM / CD56	Neuralni ćelijski adhezioni molekul
(CXCR2)	CXC hemokinski receptor 2
ECM	Ekstracelularni matriks
LDH	Laktat dehidrogenaza
PSA	Prostata specifični antigen
hK2	Humani žlezdani kalikrein 2
PAP	Prostatična kisela fosfataza
PSP-94	Prostata-specifični protein94
BPH	Benigna hiperplazija prostate
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
ARE	Androgen responsivni element
LHRH	Luteinizirajući hormon--oslobađajući hormon
LH	Luteinizirajući hormon
DHEA	Dehidroepiandrosteron

HSA	Humani serumski albumin
SHBG	Polni hormon vezujući globulin
CBG	Kortikosteroid-vezujući globulin
PBG	Progesteron- vezujući globulin
mRNK	MessengerRNK
EAU	European Association of Urology
HDI	Indeks humanog razvoja
BMI	Indeks telesne mase
RNASEL	Ribonukleaza L
HPC	Hereditary Prostate Cancer
MSR1 gen	Macrophage Scavenger Receptor-1
ADT	Androgen deprivaciona terapija
RR	Relativni rizik
ROS	Reactive oxygen species
IGF	Insulin-like growth factors
PG	Prostaglandin
PGE2	Prostaglandin E2
UV	Ultraljubičasto
ATBC studija	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study
SELECT studije	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)
SOD-2	Superoksid dismutaza 2
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
FDA	Food and Drug Administration
ODAC	Oncology Drugs Advisory Committee
REDEEM studije	The Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management of Prostate Cancer
NSAIL	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
COKS	Ciklooksigenaza
PIN	Prostatična intraepitelna neoplazija

PIA	Proliferativne inflamacijske atrofije
HPV	Humani papiloma virus
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
TNM	Tumor Nodus Metastaza
UICC	Union for International Cancer Control
BCR	Biohemijski relaps
AJCC	American Joint Committee on Cancer
DRE	Digitorektalni pregled
HGPIN	Prostatična intraepitelna neoplazija visokog rizika
LGPIN	Prostatična intraepitelna neoplazija niskog rizika
TRUS	Transrectal ultrasound
TUR	Transuretralna resekcija
IDC-P	Intraduktalni karcinom prostate
ISUP	International Society of Urological Pathology
MRI	Magnetic Resonance Imaging
GS	Gleason skor
AS	Active surveillance
WW	Watchful waiting
ERSPC	Evropske randomizovane studije skrininga za karcinom prostate
PLCO	Prostate Lung Colorectal & Ovarian screening trial
PSA-D	PSA density
NMR	Nuklearna magnetna rezonanca
PI-RADSv2	Prostate Imaging-Reporting and Data System
CSS	Karcinom-specifičnog preživljavanja
CCI	Charlson Co-morbidity Index
LRP	Laparoskopska radikalna prostatektomija
RRP	Retropubična radikalna prostatektomija
RARP	Robotski asistirana radikalna prostatektomija
EBRT	Spoljašnja zračna terapija
3D-CRT	3D-konformalna radioterapija

IGRT	Image-guided radiotherapy
IMRT/VMAT	Intensity modulated radiotherapy/ Volumetric modulated arc therapy
MFS	Metastasis-free survival
Gy	Gray
LDR	Brahiterapija niskom dozom
HDR	Brahiterapia visokom dozom
DFR	Disease free survival
GnRH	Gonadotropin-oslobađajući hormon
FSH	Folikulosimulišući hormon
CPA	Ciproteron acetat
CRPC	Kastraciono rezistentnog karcinoma prostate
mHSPC	Metastatski hormon senzitivni karcinom prostate
nmCRPC	Nemetastatski hormon senzitivni karcinom prostate
LPCa	Lokalizovani karcinom prostate
PSM	Pozitivne ivice resekcije
VUAS	Stenoza vezikouretralne anastomoze
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
IPSS	International Prostate Symptom Score
ICIQ-UI SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form
IIEF	The International Index of Erectile Function
UIO	Urinarna iritacija / opstrukcija
PROMs	Patient-reported outcome measures

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Istorijat operativnog lečenja karcinoma prostate	1
1.2 Embriologija prostate	9
1.2.1. Molekularni mehanizmi uključeni u razvoj prostate	10
1.3 Anatomija prostate	12
1.4 Histologija prostate	16
1.5 Fiziologija prostate	19
1.5.1. Hormoni i funkcija prostate	22
1.6 Epidemiologija karcinoma prostate	24
1.7 Etiologija karcinoma prostate i faktori rizika	27
1.7.1. Nasledni faktori	29
1.7.2. Starost	29
1.7.3. Etnička pripadnost	30
1.7.4. Gojaznost i promena indeksa telesne mase	30
1.7.5. Visina	30
1.7.6. Fizička aktivnost	31
1.7.7. Ishrana	32
1.7.8. Kafa	34
1.7.9. Pušenje	34
1.7.10. Vitaminski i mineralni dodaci	34
1.7.10.1 Vitamin D	34
1.7.10.2. Selen	35
1.7.10.3. Folna kiselina i vitamin B12	36
1.7.11. Lekovi	36
1.7.11.1. Finasterid	36
1.7.11.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i Aspirin	37
1.7.11.3. Statini	37
1.7.12. Hronična upala i prostatitis	38
1.7.13. Seksualno prenosive bolesti	38
1.7.14. Vazektomija	39
1.7.15. Frekvencija ejakulacije	39
1.7.16. Dijagnostičke radiološke procedure i izlaganje ultraljubičastom Zračenju	40
1.7.17. Prevencija	40
1.8. Patohistološka klasifikacija karcinoma prostate	41
1.8.1. Principi stadiranja	41
1.8.2. Intraepitelna neoplazija prostate	42
1.8.3. Histopatološke karakteristike koje se smatraju specifičnim za karcinom prostate	44
1.8.4. Glavni i pomoćni dijagnostički kriterijumi	45
1.8.5. Gradiranje karcinoma prostate	46

1.8.6.	Klinički značajan karcinom prostate	47
1.9.	Klinički nalaz	49
1.9.1.	Simptomi i znaci	49
1.10.	Dijagnostika karcinoma prostate	50
1.10.1.	Skrining karcinoma prostate	50
1.10.2.	Klinička dijagnoza	53
1.10.2.1.	Digitorektalni pregled	53
1.10.2.2.	Prostata specifični antigen (PSA)	54
1.10.2.3.	Odnos slobodnog i ukupnog PSA (f/total ratio)	55
1.10.2.4.	Biopsija prostate	55
1.11.	Lečenje karcinoma prostate	57
1.11.1.	Aktivni nadzor (Active surveillance) i pažljivo čekanje (Watchful waiting)	58
1.11.2.	Radikalna prostatektomija	58
1.11.2.1.	Komplikacije radikalne prostatektomije	60
1.11.2.2.	Rane komplikacije	61
1.11.2.3.	Kasne komplikacije	61
1.11.3.	Zračna terapija	63
1.11.3.1.	Spoljašnja zračna terapija	63
1.11.3.2.	Neoadjuvantna ili adjuvantna hormonska terapija plus radioterapija	64
1.11.3.3.	Brahiterapija	65
1.11.3.4.	Brahiterapija niskom dozom (LDR)	65
1.11.3.4.	Brahiterapija visokom dozom (HDR)	66
1.11.4.	Hormonska terapija	67
1.11.4.1.	Bilateralna orhiektomija	67
1.11.4.2.	Antagonisti LHRH receptora	67
1.11.4.3.	Agonisti LHRH receptora	68
1.11.4.4.	Estrogeni	69
1.11.4.5.	Antiandrogeni	69
1.11.4.6.	Nesteroidni antiandrogeni	70
1.11.4.7.	Novi inhibitori signalnog puta androgenih receptora (ARPs)	70
2.	HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	72
3.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	73
4.	MATERIJAL I METODE	74
4.1.	Statistička obrada podataka	76
5.	REZULTATI	78
5.1.	Demografski i klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe	78
5.2.	Urinarni domen – EPIC	80
5.3.	Seksualni domen – EPIC	84
5.4.	Crevni domen – EPIC	87

5.5	IPSS skor	89
5.6.	Urodinamika.....	91
5.6.1.	Strarost ispitanika	91
5.6.2.	Prosečna brzina protoka	93
5.6.3.	Prosečna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca) LS means.....	95
5.6.4.	Prosečna brzina protoka / grupa / pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije	97
5.6.5.	Maksimalna brzina protoka	100
5.6.6.	Maksimalna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca)	102
5.6.7.	Maksimalna brzina protoka / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca	104
5.6.8.	Totalni volumen urina	107
5.6.9.	Totalni volumen / pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca	108
5.6.10.	Totalni volumen / grupa /pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means	110
5.6.11.	Vreme mokrenja	113
5.6.12.	Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6,12 i 24 meseca/ LS Means	114
5.6.13.	Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca	116
5.6.14.	Rest urin	118
5.6.15.	Rest urin / pre terapije i nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca	120
5.6.16.	Rest urin / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means	122
6.	DISKUSIJA	125
7.	ZAKLJUČCI	147
8.	LITERATURA	149
9.	PRILOZI	201
9.1	EPIC - The Expanded Prostate Cancer Index Composite	202
9.2	International Prostate Symptom Score	212
9.3	ICIQ-UI Short Form	214
9.4	The International Index of Erectile Function (IIEF-5) Questionnaire	216
9.5	Obrazac o informisanju	217
9.6	Obrazac o saglasnosti	220
10.	BIOGRAFIJA AUTORA	

1. UVOD

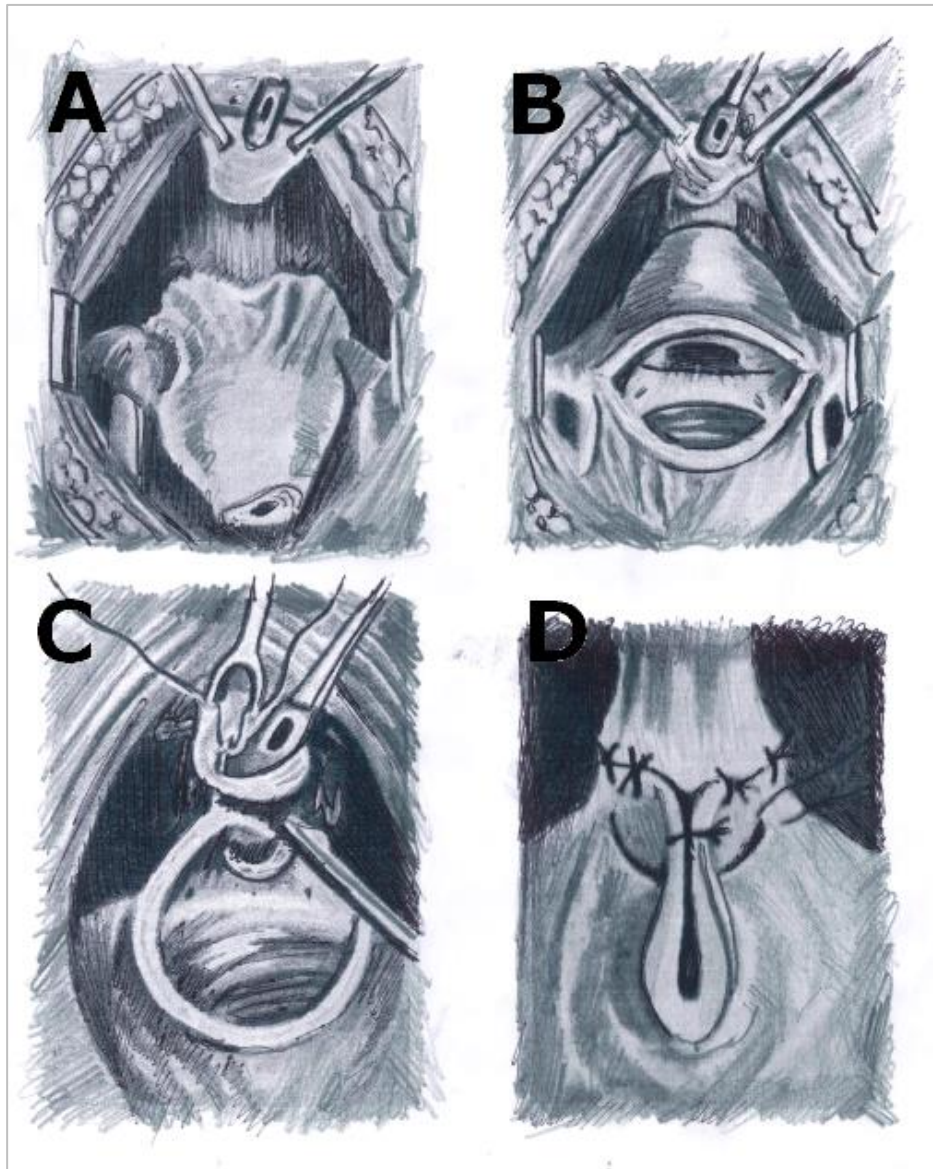
1.1 Istorijat operativnog lečenja karcinoma prostate

Prema literaturnim podacima, najraniji zapis o radikalnoj prostatektomiji potiče iz 1866. godine, kada je K chler opisao perinealnu radikalnu prostatektomiju (1). Najstariji zapis o operativnom lečenju karcinoma prostate potiče iz 1867. godine, kada je Teodor Billroth tridesetogodišnjem pacijentu uradio parcijalnu perinealnu prostatektomiju. Pacijent je egzistirao nakon 14 meseci zbog recidiva bolesti (2). Kasnije su totalnu perinealnu prostatektomiju zbog karcinoma prostate uradili i drugi hirurzi: Leisrink - 1883. godine; Czerny, Stein i Socin -1889. godine (3). Fuller je 1898. godine uradio prvu suprapubičnu radikalnu prostatektomiju zbog karcinoma prostate, a pacijent je egzistirao nakon 11 meseci zbog recidiva bolesti (2). Hugh Young je 1904. godine uradio svoju prvu perinealnu radikalnu prostatektomiju, u čemu mu je pomagao Halsted. Godinu dana kasnije, Young je prikazao 4 slučaja kod kojih je primenio modifikovanu operativnu tehniku (2). Pristup prostati kreirao je kroz perinealnu lučnu inciziju, uz presecanje uretre na apeksu, a zatim vršio tupu disekciju prostate, uz kružnu inciziju od prednjeg ka zadnjem zidu baze mokraćne bešike, uz ekstirpaciju prostate i semenih kesica. Na kraju je kreirao anastomozu mokraćne bešike sa uretrom (2).

Perinealni pristup imao je mnoge prednosti, uključujući pristup apeksu i krvnim sudovima prostate, kao i mogućnost izvođenja kvalitetne vezikouretralne anastomoze. Ova tehnika imala je i nedostatke, pre svega nemogućnost izvođenja limfadenektomije, a bila je udružena sa visokim stopama postoperativnih komplikacija, pre svega povredama rektuma i urinarnim fistulama, zbog čega nije bila omiljena među urolozima (4). Kasnije su modifikacije ove tehnike prikazali Belt, Lovsley i Vest. Stein je opisao i tehniku radikalne prostatektomije kroz abdomenoperinealni pristup, dok su Wilms 1908. godine i Soubeyran 1909. godine prikazali tehniku ishio-bulbarne prostatektomije, ali je ona brzo napuštena (5).

Rezultati koje je prikazao Young 1937. godine pokazali su da je perinealna radikalna prostatektomija bila udružena sa petogodišnjim preživljavanjem u 50% slučajeva (2). Freyer je izvodio enukleaciju prostate kao totalnu prostatektomiju za rani karcinom prostate i 1913. godine prikazao 6 slučajeva sa povoljnim postoperativnim rezultatima. Fuller jer 1912. godine opisao kombinovani perinealnoj-suprapubični pristup (2).

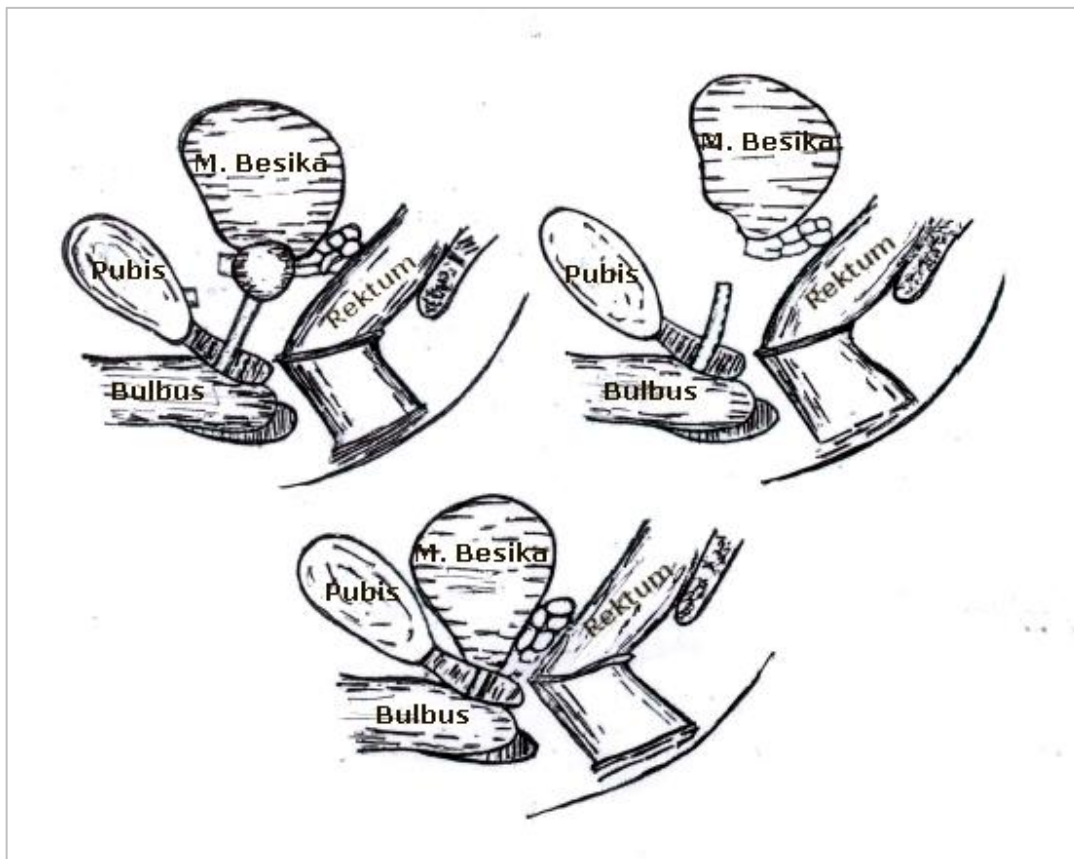
Terence Millin je 1945. godine prvi prikazao retropubični pristup za radikalnu prostatektomiju, kada je i objavio prvih 20 slučajeva (Slika 1). Kasnije je on popularizovao ovu tehniku, ističući njene mnogobrojne prednosti u odnosu na perinealnu (5,6).



Slika 1. Originalna tehnika po Millin-u. A. Disekcija apeksa prostate. B. Disekcija vrata mokraćne bešike. C. Vezikouretralna anastomoza D. Kompletiranje vezikouretralne anastomoze sa 5 šavova.

Millin je tupo, digitalno preparisao uretru i rektum a zatim nakon presecanja uretre mobilisao prostatu proksimalno, odvajajući je tupo od rektoprostatične fascije sve do semenih kesica (A). Zatim se učini incizija prednjeg i zadnjeg aspekta vrata mokraćne bešike i

eksteriorizacija prostate i semenih kesica (B). Preseče se prednja i zadnja strana vrata mokraćne bešike i formira vezikouretralna anastomoza sa 5 pojedinačnih šavova (C,D). Kod lokalno uznapredovale bolesti, Millin je savetovao cistoprostatektomiju sa derivacijom urina. On je naveo da je retropubična radikalne prostatektomija udružena sa visokim stopama letaliteta (6%-10%), ali da su one niže u poređenju sa perinealnom radikalnom prostatektomijom (5,6).

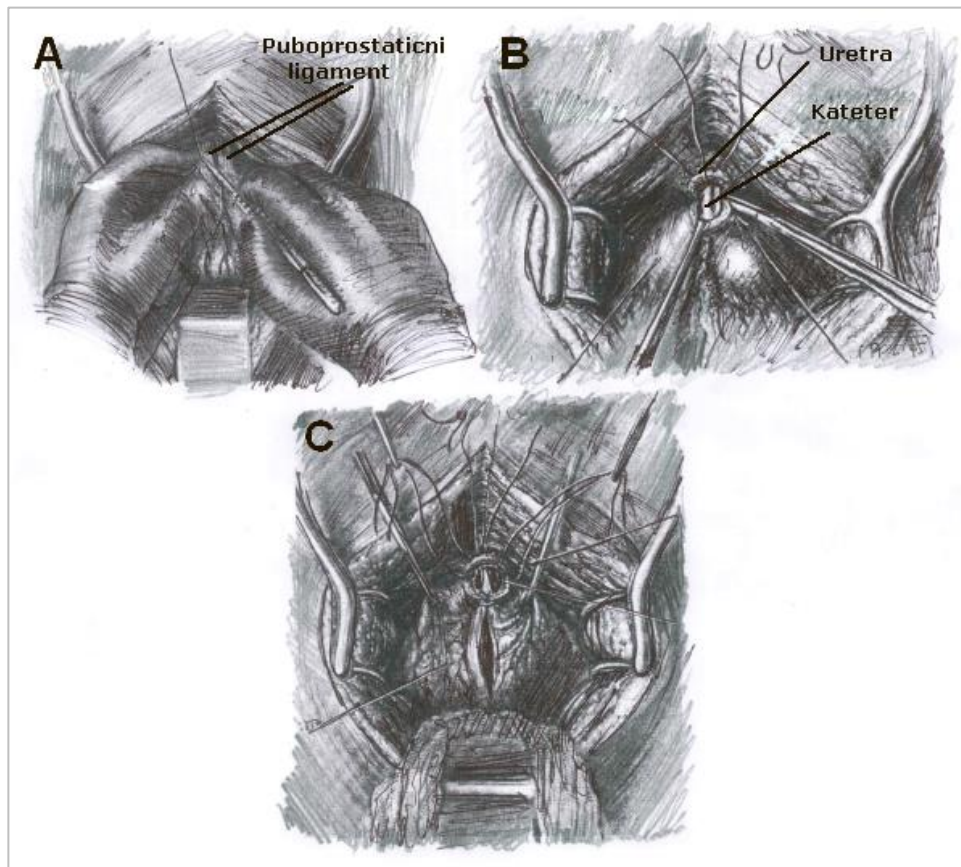


Slika 2. Prostatektomija po Souttar-u

Souttar je nakon neplanirane ekstirpacije čitave prostate tokom retropubične adenomektomije, prikazao mogućnost izvođenja radikalne prostatektomije i vezikouretralne anastomose na ovaj način (Slika 2) (7).

Narednih godina bilo je više autora koji su prikazali inovacije i tehnike radikalne prostatektomije. Joseph Memmelaar iz Eastern Maine General Hospital u Bangoru, SAD, objavio je 1949. godine detaljnu operativnu tehniku retropubične radikalne prostatektomije,

prikazujući presecanje puboprostatičnih ligamenata i plasiranje sutura na prednji deo membranozne uretre pre incizije. Kontrola hemoragije iz Santorinijevog spleta, održavana je kompresijom posebnim *Deaver* retraktorom, sve do vađenja prostate, a zatim plasiranjem šavova. Za vezikouretralnu anastomozu

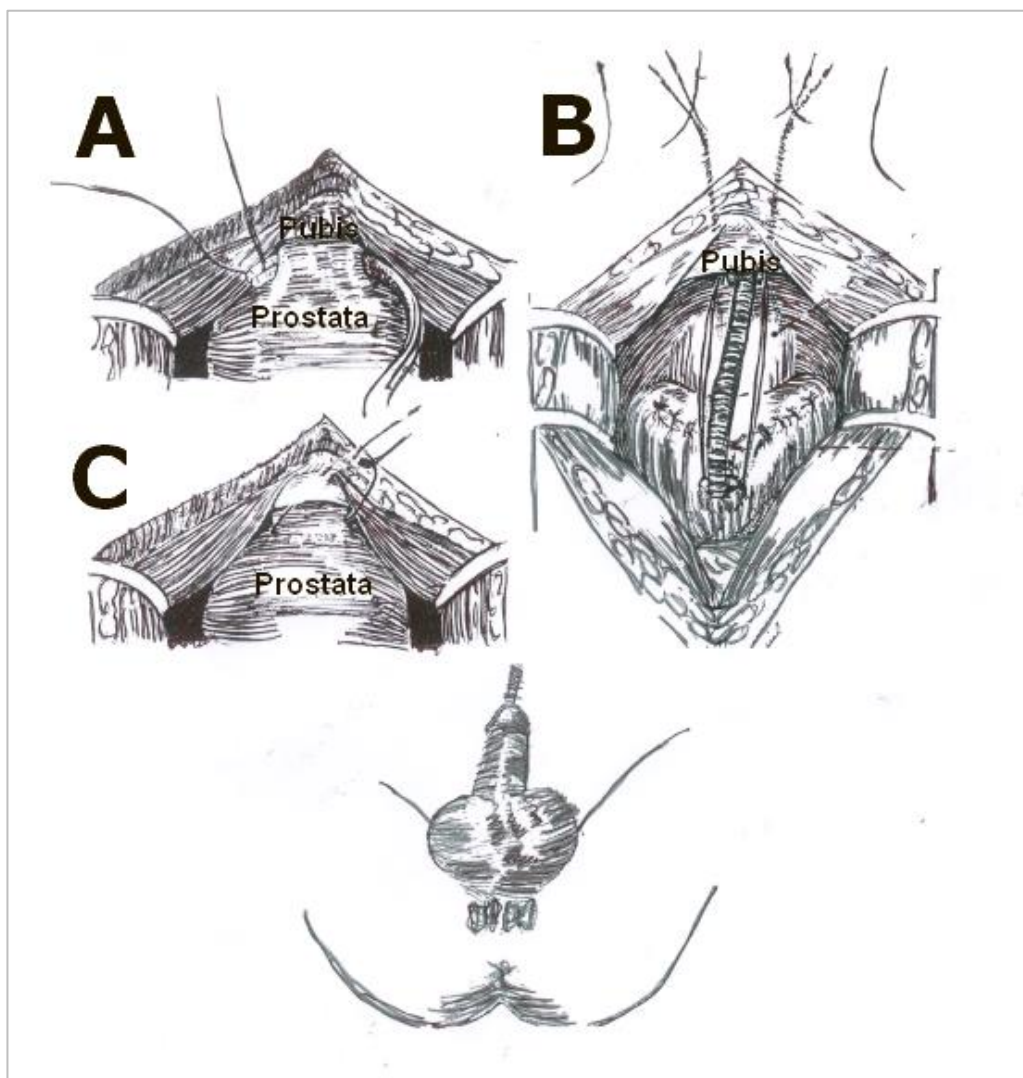


Slika 3. Prostataktomija po Memmelaar-u. A. Disekcija puboprostatičnog ligament B. Podržne suture membranozne uretre. C. Vezikouretralna anastomoza.

korišćena su 4 pojedinačna šava, a trajanje operacije iznosilo je 90 - 150 minuta (Slika 3). Iako je Memmellar navodio da je hemoragija kod ove tehnike identična onoj kod adenomektomije, ipak je svim svojim pacijentima pre operacije davao profilaktičku transfuziju krvi (8).

Richard Chute iz Jamaica Plain VA u Bostonu, SAD, prikazao je 1954. godine svoju inovaciju tehnike retropubične radikalne prostatektomije, u kojoj je prvi put opisan pristup prostati kroz endopelvičnu fasciju, kao plasiranje ligatura za Santorinijev splet uz pomoć

disektora (Chute - manevar). Autor je za kod formiranja vezikouretralne anastomose koristio određenu vrstu rasteretnih šavova sa trakcijom katetera (Slika 4) (9).



Slika 4. Prostataktomija po Chute-u. A. Disekcija i ligatura dorzalnog venskog kompleksa. B. Lateralne suture iz perineuma ka vratu mokraćne bešike. C. Fiksacija prednjih sutura za perineum.

Campbell je smatrao da tehnika radikalne prostatektomije mora biti minuciozna uz minimalno manipulisanje prostatom, kako bi se izbegla diseminacija bolesti. On je 1959. godine promovisao originalnu anterogradnu (tzv. desdendentnu) tehniku, koja za razliku od retrogradne polazi od baze mokraćne bešike ka apeksu prostate, a koju karakteriše rano zauzdavanje i podvezivanje gornjih vaskularnih pedikula prostate. Načini se rez na vratu mokraćne bešike, odvoji od baze prostate do semenih kesica, tupo se oslobodi zadnja strana vrata mokraćne bešike

i izvrši ligiranje i presecanje vas deferensa, kao i oslobađanje semenih kesica. Ligiranje i presecanje Santorinijevog spleta rađeno je prema Chute tehnici, a vezikouretralna anastomoza je rađena apozicijom krajeva trakcijom uz pomoć balona katetera. Kateter je fiksiran za butinu, uz progresivno smanjenje trakcije sve do 10. postoperativnog dana kada se kateter izvadi. Campbell je objavio seriju od 8 urađenih operacija sa dobrim postoperativnim ishodom (10).

Pojedini autori prikazali su kasnijih godina razne modifikacije Campbell-ove tehnike, a pre svih Mitemeyer i Cox, 1978. godine, kao i Crawford i Kiker 1983. godine. Mitemeyer i Cox su zatvarali mokraćnu bešiku pre ekstirpacije prostate. Oni su bili kritički nastrojeni prema Campbell-ovoj tehnici, smatrajući da je ona udružena sa značajnim krvarenjem zbog presecanja puboprostatičnih ligamenata, riziku od inkontinencije i stenoze zbog plasiranja šavova na membranoznu uretru, kao i potencijalnu diseminaciju bolesti usled prevelike manipulacije prostatom (11). Modifikacija Crawford-a i Kikera sastojala se u otvaranju endopelvične fascije instrumentom, a ne digitalno (12).

Tokom šezdesetih i sedamdesetih godina 20. veka otvorena radikalna prostatektomija bila je uglavnom privilegija pacijenata u Sjedinjenim Američkim Državama. Razlozi za to odnosili su se konkurentskom terapijom karcinoma prostate estrogenima, nerazvijena dijagnostika i mali broj novootkrivenih lokalizovanih formi bolesti, kao i tehnička ograničenja i poteškoće u izvođenju operacije, sa mnogo potencijalnih komplikacija koje uključuju inkontinenciju, erektilnu disfunkciju, povrede okolnih organa i dr (13).

Nakon ekstenzivnih izučavanja anatomije dorzalnog venskog kompleksa, pelvičnog pleksusa, radosfinktera i lateralne pelvične fascije, Walsh i saradnici prikazali su 1983. godine tehniku anatomske retrogradne radikalne prostatektomije, sa prezervacijom neurovaskularnih snopova i potencije. Autori su smatrali da je povreda pelvičnog pleksusa glavni uzrok erektilne disfunkcije nakon radikalne prostatektomije. Walsh je prikazao rezultate kod prvih 12 pacijenata, gde navodi da je nakon perioda praćenja od 6 nedelja, kod svih bila očuvana potencija, ali kod 6 pacijenata ona je bila dovoljna za vaginalnu penetraciju. Kasnija otkrića prostate specifičnog antigena i ultrazvučno-vođenih biopsija prostate, omogućila su povećanje broja kandidata sa lokalizovanom bolešću za indikacijama za operativno lečenje, a samim tim popularizovala i unapredila razvoj i usavršavanje hirurških tehnika radikalne prostatektomije. Kasnije su pojedini autori prikazali modifikacije Walsh-ove tehnike (*Kursh, Menon, Studer, Rocco*), ali se ona

održala kao zlatni standard za retropubičnu radikalnu prostatektomiju, sve do današnjih dana (14-20).

Prvu laparoskopsku radikalnu prostatektomiju uradio je Schuessler sa saradnicima, 1991. godine. Oni su 1995. godine prikazali seriju od 9 pacijenata kod kojih su primenili intraperitonealnu anterogradnu tehniku, uz prosečno trajanje operacije 9,4 sata. Pozitivna ivica resekcije verifikovana je kod jednog pacijenta, kompletna postoperativna kontinencija kod 6 pacijenata, dok je erekcija bila očuvana kod 2 pacijenta. Zabeležene su 3 komplikacije: holecistitis, tromboflebitis sa plućnom embolijom i inciziona hernija. Kao prednosti ove tehnike, autori navode zadovoljstvo pacijenta i dobar kvalitet života, kratak period kateterizacije i oporavka, dobar kozmetički rezultat, manji gubici krvi (tamponada sa CO₂) i kvalitetnija vezikouretralna anastomoza. Kao nedostatak navodi se nepostojanje taktilnog osećaja operatora (21).

Robotski-asistiranu radikalnu prostatektomiju prvi su prikazali Binder i Krammer 2001. godine. Oni su primenili kombinovanu Walsh retrogradnu i Campbell anterogradnu tehniku i predstavili rezultate prvih 10 operativnih zahvata, uz prosečno trajanje operacije od 9 sati. Autori su naveli da je tehnika jako zahtevna u pogledu znanja i potrebnih instrumenata, ali da pruža izvanredne vizibilne mogućnosti, te da se trajanje operacije može smanjiti tokom vremena. Kao nedostatak tehnike, autori navode značajne finansijske troškove (22).

Palijativne metode lečenja karcinoma prostate opisao je još 1924. godine Hugh Young, navodeći sledeće terapijske procedure: radikalna prostatektomija, subtotalna ekscizija, konzervativna perinealna prostatektomija, suprapubična prostatektomija, elektrokoagulacija po Bottiniju, kastracija, suprapubična cistostomija, perinealna drenaža i kateterizacija (2). U periodu 1904-1952. godina ekstenzivno je korišćena zračna terapija radijumom. Minot i Desnos aplikovali su izvor zračenja tako što su pločice sa radijumom plasirali u urinarni kateter, rektum ili perineum. Ovakav način terapije korišćen je na raznovrsne načine kao monoterapija ili u kombinaciji sa operativnim lečenjem, što su primenjivali Young, Barringer i dr. Rezultati ovakve zračne terapije bili su slabi jer je tek svaki četvrti pacijent imao benefit u vidu dužeg preživljavanja, dok su lokalni neželjeni efekti terapije na creva i mokraćnu bešiku bili jako izraženi. Kasnije je Rubin Flocks predstavio novu terapijsku liniju sa upotrebom radioaktivnog zlata, koje je kroz suprapubični pristup injektovao u tkivo prostate i okolna tkiva (2,23-29).

Charles Huggins je 1939. godine započeo istraživanja o ulozi androgena u etiopatogenezi benigne hiperplazije prostate i karcinoma prostate. On je 1941. godine objavio nekoliko radova čiji rezultati nesumnjivo ukazuju na to da je karcinom prostate hormonski zavistan, te da bolest reaguje na kastraciju i terapiju estrogenima ("androgen-kontrolna terapija") (30). Ostali savremenici Huggins-a, pre svih Munger i Herbst, prikazali su jako povoljne terapijske efekte iradijacije testisa i estrogene terapije kod obolelih od karcinoma prostate, umanjujući intenzitet bolnog sindroma i dizurije (31,32). Dalja istraživanja pokazala su da su efekti kombinovane terapije u lečenju karcinoma prostate bolji u odnosu na efekte monoterapije. Pokazano je da bilateralna orhiektomija zajedno sa terapijom stilbestrolom ima izraženiji terapijski efekat u odnosu na samo jednu od ove dve terapijske linije (33). Uzroci neuspeha androgen kontrolne terapije bili su udruženi sa povećanom ekskrecijom 17-ketosteroida i hipertrofijom nadbubrežnih žleza (32). U tom smislu, navode se terapijski pokušaji sa bilateralnom adrenalektomijom, ali bez značajnog uspeha (34). Pokušavalo se i sa supresijom pituitarne žlezde u cilju smanjenja ili potpune eliminacije produkcije androgena, pa su pedesetih godina 20. veka zabeleženi pokušaji spoljašnjeg zračenja, implantacije radioaktivnih preparata i hipofizektomija. Ovi pokušaji su bili udruženi sa kratkotrajnim remisijama (35-37).

Navode se i pokušaji prevencije nastanka karcinoma prostate nakon adenomektomije zbog BPH. Tako su Hand i Sullivan 1951. godine, nakon otkrića 8 incidentalnih karcinoma prostate u seriji od 100 operisanih pacijenata, primenjivali eksciziju zadnje lamele prostatične kapsule, verujući da taj postupak može sprečiti naknadni razvoj karcinoma (38). Riches je potencirao primenu zadnje kapsulektomije kod tokom adenomektomije, a u cilju prevencije nastanka karcinoma prostate (39). Fitzpatrick i Matheson su 1952. godine prikazali seriju od 139 pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate kod kojih je rađena radikalna retropubična prostatektomija, u cilju prevencije nastanka karcinoma prostate, uz argumentaciju da se postižu slični funkcionalni rezultati kao i kod adenomektomije (40).

1.2. Embriologija prostate

Embriološki razvoj prostate je proces zavisan od dejstva androgenih hormona. Za razvoj muškog fenotipa fetusa neophodno je prisutvo Y hromozoma, na kome se nalazi SRY gen, od kojeg zavisi diferencijacija testisa i početak sinteze androgenih hormona od strane Lajdigovih ćelija testisa (41). Sertolijeve ćelije testisa sekretuju AMH, koji dovodi do regresije Milerovih kanala od kojih kod muškaraca nastaje prostatična mešinicica (utrunculus prostaticus).

Prostata je derivat primitivnog endoderma (primitivnog creva), koji se deli na prednje, srednje i zadnje crevo (42). Na kaudalnom delu zadnjeg creva formira se kloaka, koja je inicijalno zajednički receptakulum za urinarni i digestivni trakt. Descenzusom mezenhima urorektalnog septuma kloaka biva podeljena na prednji deo – urogenitalni sinus i zadnji deo – rektum. Od kranijalnog dela urogenitalnog sinusa nastaje mokraćna bešika, a od njegovog kaudalnog dela uretra.

Razvoj prostate kod ljudskih embriona počinje oko 10. gestacione nedelje. Prostata se razvija distalno od vrata mokraćne bešike proliferacijom epitelnih pupoljaka iz epitela urogenitalnog sinusa, bočno od Milerovog tuberkuluma (42,43). Milerov tuberkulum nalazi se na mestu ušća sjedinjenih Milerovih kanala i urogenitalnog sinusa. Udubljenja na njegovim bočnim stranama nazivaju se prostatične brazde i predstavljaju mesto iz kojeg se formiraju izvrti epitela od kojih nastaje prostata (43). Proliferaciji epitelnih pupoljaka prethodi kondenzacija mezenhimskih ćelija urogenitalnog sinusa, čijom kasnijom diferencijacijom nastaje stroma prostate (44). Kondenzacija mezenhima je androgen nezavisan proces i odvija se kod embriona oba pola. Pojava epitelnih pupoljaka je sa druge strane androgen zavisan proces i odvija se samo kod muških embriona. Indukcija razvoja epitelnih pupoljaka iz kojih nastaje prostata je proces koji je zasnovan na složenoj interakciji između mezenhimskih i epitelnih ćelija urogenitalnog sinusa (44). Pojava prostatičnih pupoljaka odvija se na specifičnim, stereotipnim lokacijama na epitelu urogenitalnog sinusa, što predodređuje specifičnu zonalnu anatomiju prostate (42). Iako je dejstvo androgenih hormona uslov za razvoj prostate, oni samo indukuju razvoj prostatičnih pupoljaka u određenom periodu embrionalnog razvoja, ali ne određuju mesto njihovog razvoja (42). Razvoj prostatičnih pupoljaka na tačno određenim lokacijama uslovljen je kompleksnim, još uvek nedovoljno rasvetljenim, mehanizmima stromalno-epitelne interakcije.

Testosteron i faktori rasta ostvaruju svoje dejstvo na stromalne i epitelne ćelije direktno ili indirektno - indukcijom njihove međusobne interakcije (42). Androgeni svojim dejstvom na epitelne i stromalne ćelije stimulišu ili inhibiraju određene faktore rasta, koji potom ostvaruju autokrine (dejstvom na ćeliju koja ih sekretuje) ili parakrine (dejstvo na susedne ćelije) efekte. Nakon što testosteron iz plazme procesom difuzije uđe u ćelije prostate, oko 95% testosterona se pod dejstvom enzima 5- α reduktaze ireverzibilno konvertuje u znatno potentniji androgen dihidrotestosteron (DHT), koji se potom vezuje za aktivirane androgen receptore (AR). Hormon-receptor kompleks zatim podleže transformaciji i translokaciji u jedro, gde indukuje transkripciju odgovarajućih gena i sintezu informacione RNK čijom translacijom nastaje određeni proteinski produkt (45). Značajnu ulogu u epitelno-stromalnoj interakciji imaju brojni faktori rasta koje sintetišu stromalne ćelije pod dejstvom androgena, kao i azot monoksid (NO) (2). NO deluje na kontraktilnost glatkomišićnih ćelija u stromi prostate; za njegovu sintezu u prostati odgovorne su nervne ćelije, endotelne ćelije i makrofagi.

Razvoj prostate odvija se kroz nekoliko faza i obuhvata: kondenzaciju mezenhima koja prethodi formiranju pupoljaka, formiranje solidnih pupoljaka iz epitela urogenitalnog sinusa, izduživanje i grananje pupoljaka, kanalizacija inicijalno solidnih pupoljaka, diferencijacija luminalnih i bazalnih epitelnih ćelija i citodiferencijacija sekretornih ćelija (46).

1.2.1. Molekularni mehanizmi uključeni u razvoj prostate

Iako je poznato da su dejstvo androgena i interakcija između stromalnih i epitelnih ćelija ključni za razvoj prostate, još uvek su nedovoljno rasvetljeni molekularni putevi koji posreduju u ovim interakcijama. Otkrivanje i razumevanje molekularnih mehanizama posredstvom kojih androgeni kontrolišu organogenezu prostate predstavlja značajan naučni izazov poslednjih nekoliko decenija.

Androgen-receptor (AR) signalni put, posredstvom dejstva DHT, je glavni pokretački mehanizam u razvoju prostate. Međutim, dejstvo androgena određuje samo vreme početka organogeneze prostate, ali ne i lokalizaciju na kojoj počinje stvaranje prostatičnih pupoljaka (42).

U regulaciji indukcije razvoja prostatičnih pupoljaka na specifičnoj lokaciji u urogenitalnom sinusu, značajnu ulogu bi mogli da imaju Homeobox (Hox) geni (42,47). Oni pripadaju transkripcionim regulatorima koji određuju kranio-kaudalnu i antero-posteriornu osu i uključeni

su u regulaciju razvoja mnogih tkiva i organa, uključujući i uro-genitalni trakt (47,48). Homozigotne mutacije pojedinačnih Hox gena dovode do diskretnih promena u obrascu grananja prostatičnih pupoljaka ili poremećaja u maturaciji epitela (49,50). Studije na miševima koji ispoljavaju mutaciju više od jednog Hox gena, pokazale su da multiple mutacije dovode do značajnih fenotipskih poremećaja, kao što su hipoplazija prostate ili izostanak razdvajanja izvodnih kanala urinarnog i digestivnog trakta (51).

U kondenzaciji mezenhima, koja prethodi pojavi prostatičnih pupoljaka i javlja se kod oba pola, značajnu ulogu ima BMP (bone morphogenetic protein) signalni put (52). Ovaj signalni put podstiče kondenzaciju mezenhima, direktnim dejstvom na mezenhima i indirektno, regulacijom epitelnih faktora uključenih u ovaj proces. Kondenzovani mezenhim pokazuje visoku ekspresiju fibroblastnog faktora rasta (FGF), koji je neophodan za razvoj prostatičnih pupoljaka; mutacija odgovarajućeg gena kod eksperimentalnih životinja dovodi do abortivnog razvoja epitelijalnih pupoljaka i prostate (53,54).

Signalni molekuli iz porodice faktora rasta fibroblasta (FGF) igraju značajnu ulogu u regulaciji mezenhimo-stromalne interakcije tokom organogeneze prostate i jedni su od ključnih parakrinih medijatora (53-55). Najvažniji signalni molekuli iz ove porodice, koji su neophodni za normalan razvoj prostate, su FGF7 i FGF10 (53-56). Ove faktore sintetišu ćelije mezenhima, dok se njihov receptor FGFR2IIIb eksprimira isključivo na epitelnim ćelijama prostate (53,57). Ovakav obrazac ekspresije ističe ulogu FGF7 i FGF10 u parakrinoj regulaciji razvoja prostate (55). Ovi faktori vezivanjem za svoje receptore aktiviraju MAPK (microtubule-associated protein kinase) signalni put i povećavaju aktivnost transkripcionih faktora koji podstiču rast i proliferaciju (42).

Najraniji indikator razvoja prostate na molekularnom nivou je ekspresija Nkx3.1 na epitelnim ćelijama urogenitalnog sinusa (42). NKX3.1 je prostata-specifični homeobox gen lokalizovan na hromozomskom regionu 8p21 (58). NKX3.1 je proteinski produkt ovog gena i regulatorni protein transkripcije koji se gotovo jedino eksprimira u tkivu prostate (18). Kod miševa njegovi efekti se ogledaju u supresiji rasta i podstičaju diferencijacije prostatičnog epitela, kao i u regulaciji obrasca grananja prostatičnih pupoljaka (59).

Mutacije u AR signalnom putu ili mutacije regulatora transkripcije p63 (TP63) mogu potpuno da inhibiraju indukciju razvoja prostate. Mutacije Noggin gena selektivno inhibiraju

razvoj ventralnog lobusa prostate, ali nemaju uticaja na razvoj dorzolateralnog i anteriornog lobusa (60-62).

Otkriće da je aktivnost AR signalnog puta neophodna u mezenhimu, ali ne i u epitelu (62), dovelo je do pretpostavke da se dejstvo androgena ostvaruje indirektno. Pretpostavka je da mezenhimske ćelije u odgovoru na dejstvo androgena sekretuju induktivne faktore nazvane andromedini (63). FGF7 i FGF10, koje sekretuju mezenhimske ćelije pod dejstvom androgena, indirektno kontrolišu proliferaciju epitelnih ćelija prostate, zbog čega se smatra da deluju kao andromedini (63).

Hedgehog (Hh) signalni put uključen je u regulaciji pozicioniranja prostatičnih pupoljaka, njihovom izduživanju i grananju (64). Ovaj signalni put deluje podsticajno na rast prostatičnih ćelija. Kod adultnih životinja, nakon kastracije izostaje regeneracija prostate ukoliko su bile tretirane Hh antagonistima (64).

Iz porodice transformišućeg faktora rasta β (TGF- β), signalni molekulu značajni za organogenezu prostate su: sam TGF- β i već pomenuti koštani morfogeni proteini – BMP. Signalni molekulu iz ove porodice deluju kao mezenhimski medijatori supresije epitelijalnog rasta (42). TGF- β 1 supresiju rasta ostvaruju preko supresije mezenhimskog faktora rasta FGF-10, koji stimuliše proliferaciju epitelnih ćelija prostate (65). TGF- β i BMP ispoljavaju najveću aktivnost tokom formiranja prostatičnih pupoljaka i njihovog grananja (66,67). Aktivacija BMP signalnog puta deluje supresivno na grananje prostatičnih pupoljaka (66,67). Na taj način oni regulišu morfogenezu prostatičnih pupoljaka i sprečavaju prekomerni i neorganizovani rast prostatičnih pupoljaka. Delecija BMP inhibitora - Noggin dopušta kompletnu supresiju razvoja prostatičnih pupoljaka u ventralnom delu prostate (52). Inaktivacija BMP signalnog puta rezultuje prekomernim rastom prostatičnih pupoljaka (67).

1.3. Anatomija prostate

Prostata je najveća akcesorna žlezda u muškom reproduktivnom sistemu. Smeštena je u svojoj fascijalnoj loži u subperitonealnom spratu karlične duplje neposredno ispod vrata mokraćne bešike i kroz nju prolazi početni deo uretre. Prosečna masa prostate kod mladih adultnih muškaraca je oko 18g, a dimenzije: dužina 3-4 cm, širina 4-5 cm i debljina 2-2,5 cm (68,69). Sa starenjem, pod dejstvom androgena, dimenzije i težina prostate se uvećavaju.

Iako je oblik prostate više ovoidan, uglavnom se poredi sa kestenom ili kupom koja ima spljošteni vrh okrenut nadole, bazu okrenutu nagore, prednju stranu, zadnju stranu i dve bočne strane (68-71). Baza prostate je u direktnom kontaktu sa vratom i bazom mokraćne bešike na koje naleže. Baza prostate je poprečnim žlebom podeljena na prednje polje, na kome se nalazi otvor kroz koji uretra ulazi u prostatu, i zadnje polje čija je lateralna površina u kontaktu sa semenim kesicama, a medijalna sa ampulama semevoda (69,70). U predelu spoja baze prostate i njene zadnje strane u prostatu ulaze ejakulatorni duktusi (ductus ejaculatorii).

Vrh prostate je upravljen nadole, leži na urogenitalnoj dijafragmi (diaphragma urogenitale) i u kontinuitetu je sa prugastim sfinkterom uretre (68). Prednja strana prostate nalazi se iza preponske simfize, za koju je vezuju puboprostatični ligamenti (69,70). Između prednje strane prostate i pubične simfize nalazi se retropubični prostor koji je ispunjen vezivno-masnim tkivom i Santorinijevim venskim spletom (plexus vesicopudendalis). Zadnja strana prostate odvojena je od rektuma Denonvillier-ovom rektovezikalnom fascijom; ona je blago konveksna i na njoj se nalazi uzdužni žleb (69-71). Bočne strane prostate su konveksne i u kontaktu su sa pubokokcigealnim delom m. levator ani od kojeg ih odvaja prostatična fascija koja predstavlja visceralni produžetak endopelvične fascije (69-71).

Prostata okružuje prostatični deo uretre dužine oko 3 cm, koji se pruža od unutrašnjeg otvora uretre (ostium urethrae internum) do apeksa prostate odakle se nastavlja u membranoznu uretru. Na zadnjem zidu prostatične uretre nalazi se semeni brežuljak (colliculus seminalis ili verumontanum) dugačak oko 2 cm i visok oko 3-4 mm (69,70). Iznad verumontanuma nalazi se uzdužni nabor sluzokože (crista urethralis), koji se pruža proksimalno do resice mokraćne bešike (uvula vesicae). Distalno od verumontanuma pružaju se dva nabora sluzokože (plicae colliculi) koji iščezavaju u predelu zadnjeg zida membranozne uretre (69,70). Na gornjem kraju verumontanuma nalazi se otvor prostatične mešnice (porus utriculi prostatici), koja predstavlja embriološki zaostatak Milerovih kanala kod muškaraca. Bočno od njega nalaze se otvori briznika (pori ejaculatorii). Briznici ili ejakulatorni kanali (ductus ejaculatorius) nastaju spajanjem izvodnog kanala odgovarajuće semene kesice sa ampulom odgovarajućeg semevoda. Oni ulaze u prostatu u predelu spoja njene baze i zadnje strane i usmereni inferoanteriorno dolaze do zadnjeg zida prostatične uretre gde se otvaraju na verumontanumu bočno od otvora prostatične mešnice (69). Duž lateralnih ivica semenog brežuljka nalaze se otvori izvodnih kanala prostatičnih žlezda.

Prostatična uretra u srednjem delu formira krivinu pod uglom od oko 35° konkavu prema napred. Ova angulacija deli uretru na proksimalni (preprostatični) i distalni (prostatični) segment, koji se anatomske i funkcionalno razlikuju. Preprostatični segment sadrži cilindrični segment glatkomišićnih vlakana koji čini unutrašnji sfinkter uretre (69,72).

Prostata je okružena anatomske slabo definisanom kapsulom sagrađenom od kolagena, elastina i glatkomišićnih vlakana. Kapsula je najizraženija u posteriornim i posterolateralnim delovima prostate, dok se u anteriornim i anterolateralnim delovima stapa sa visceralnim produžetkom endopelvične fascije (68).

Prostata je sagrađena od fibromuskularne strome i žlezdanog tkiva. Fibromuskularna stroma se sastoji od kolagena i glatkomišićnih ćelija i čini oko 30% volumena prostate. Žlezdano tkivo koje čini oko 70% volumena prostate sadrži oko 30-50 tubuloalveolarnih žlezda čiji se izvodni kanali otvaraju duž bočne ivice semenog brežuljka (68,69). Stroma se pruža oko i između žlezdanih elemenata. Kontrakcija njenih glatkomišićnih vlakana tokom ejakulacije omogućava potiskivanje sekreta prostatičnih žlezda u uretru.

Od prvog opisa prostate, kao zasebnog organa, od strane Vésalius-a u 16. veku, pitanjem njene građe bavili su se mnogi naučnici (73). Početkom 20. veka, na osnovu opisa 5 reznjeva na embrionalnoj prostati, uspostavljen je koncept lobarne anatomije prostate, iako ova podela u postnatalnom periodu nije vidljiva (74). Danas je široko prihvaćen Mc Neal-ov koncept zonalne anatomije prostate, po kojem se na prostati razlikuju 4 anatomske i histološke različite zone (75).

Periferna zona čini najveći deo volumena normalne prostate (oko 70%) i obuhvata žlezdano tkivo lokalizovano u predelu apeksa i posterolateralnim delovima prostate. Sadrži glavne tubuloalveolarne žlezde čiji izvodni kanali idu posteriorno i otvaraju se u prostatičnom delu uretre bočno od verumontanuma (9). Predilekciono je mesto za razvoj karcinoma prostate i prostatitisa (68). Oko 70% svih karcinoma prostate potiče iz periferne zone.

Centralna zona čini oko 20-25% tkiva prostate (68). Okružuje briznike na njihovom putu od baze prostate do verumontanuma. Oblika je kupe čija baza odgovara bazi prostate, a vrh otvoru briznika na verumontanumu. Oko 5% slučajeva karcinoma prostate potiče iz centralne zone (68).

Prelazna zona obuhvata 5-10% žlezdanog tkiva, koje okružuje deo uretre između mokraćne bešike i verumontanuma (68,70). Žlezdani duktusi prelazne zone razvijaju se u predelu

preprostatičnog sfinktera, odnosno posteriorno i bočno od njega. Prelazna zona sadrži submukozne i periuretralne tubuloalveolarne žlezde (76). Odvojena je od preostalog žlezdanog tkiva tankim slojem fibromuskularnog tkiva (68). Isključivo je mesto razvoja benigne hiperplazije prostate, dok se karcinom prostate retko razvija u ovoj zoni (oko 20% slučajeva) (68).

Prednja fibromuskularna stroma ne sadrži žlezdane elemente. Apikalni deo ove zone sadrži poprečno-prugasta mišićna vlakna koja su povezana sa mišićnim vlaknima karlične dijafragme, te su uključena u funkciju voljnog sfinktera. U nivou baze prostate ova zona je bogata glatko-mišićnim vlaknima koja su povezana sa istovetnim vlaknima u vratu mokraćne bešike, te su uključena u funkciju unutrašnjeg sfinktera uretre (69).

Prostata ima bogatu arterijsku vaskularizaciju koja potiče od visceralnih grana unutrašnje bedrene arterije (a. iliaca interna). Najveći deo prostate vaskularizovan je od strane donje bešične arterije (a. vesicalis inferior), dok srednja rektalna arterija (a. rectalis media) i unutrašnja stidna arterija (a. pudenda interna) daju manje grane za vaskularizaciju donjeg dela prostate (69,70). U visini baze bešike od donje vezikalne arterije se odvaja prostatična grana, koja se dalje deli na dve glavne grane za vaskularizaciju prostate: uretralnu i kapsularnu arteriju. Uretralna grana prolazi kroz prostatovezikalni spoj posterolateralno i nastavlja put unutra vertikalno prema uretri. Ova grana se u nivou vrata m. bešike nalazi na 1-5 h sa leve strane, odnosno 7-11 h sa desne strane (68). Potom skreće kaudalno, ide paralelno sa ureterom i obezbeđuje vaskularizaciju prelazne zone prostate iz koje se razvija benigna hiperplazija prostate. Kapsularna grana prostatične arterije pruža se posterolateralno u odnosu na prostatu, zajedno sa kavernoznim živcem, ali daje i nekoliko manjih grančica koje se pružaju put napred i granaju se na prostatičnoj kapsuli (68).

Venska drenaža prostate odvija se preko prostatičnog venskog pleksusa (Santorinijev pleksus) u unutrašnju bedrenu venu (v. iliaca interna). Duboka dorzalna vena penisa, koja drenira vensku krv iz kavernoznih tela penisa, prolazi ispod pubične simfize i ispod puboprostatičnih ligamenata deli se na tri grane: površnu centralnu i dve lateralne grane (69,77). Površna, centralna grana prolazi između puboprostatičnih ligamenata i drenira prednji deo prostate i vrata m. bešike (69,77). Lateralni pleksusi dreniraju preostali deo prostate, ali pre ulivanja u unutrašnju ilijačnu venu primaju prитоке iz rektuma i mokraćne bešike (77).

Limfna drenaža prostate uglavnom se obavlja preko opturatornih i unutrašnjih ilijačnih nodusa koji se nalaze duž istoimenih krvnih sudova. Manji udeo u limfnoj drenaži prostate imaju spoljašnji ilijačni, presakralni i paraaortalni limfni nodusi (68-70,77).

Autonomna inervacija prostate potiče od prostatičnog plexusa (*plexus prostaticus*) koji sadrži parasimpatička vlakna iz sakralnih segmenata (S2-S4) i simpatička vlakna iz lumbalnih segmenata (L1-L2) kičmene moždine (68,69,77). Preko kavernoznog živca ova vlakna prateći grane kapsularne arterije, prodiru do žlezdanih i stromalnih elemenata prostate. Parasimpatička vlakna inervišu acinuse prostatičnih žlezda i podstiču njihovu sekreciju. Simpatička vlakna stimulišu kontrakciju glatkomišićnih elemenata strome i kapsule što tokom ejakulacije obezbeđuje pražnjenje sekreta prostatičnih žlezda u uretru. Simpatička inervacija je bogata i u predelu vrata mokraćne bešike i preprostatičnog sfinktera. Somatsku inervaciju obezbeđuje pudendalni nerv, koji inerviše prugasti sfinkter uretre i m. levator ani (69,77).

1.4. Histologija prostate

Parenhim prostate čini 30-50 tubuloalveolarnih žlezda. Stromu prostate čine kapsula prostate i fibromuskularne septe, koje se pružaju između žlezdanih acinusa i sadrže krvne sudove i nervne elemente. Epitel tubuloalveolarnih žlezda prostate sastoji se od bazalnih, intermedijarnih, sekretornih i neuroendokrinih ćelija (78,79).

Sekretorne ili luminalne ćelije su najbrojnije ćelije u epitelu prostatičnih žlezda i odgovorne su za produkciju prostatičnog sekreta. Kao potpuno diferencirane ćelije, imaju nizak indeks proliferacije (78,79). Cilindričnog su oblika sa mikrovilima na apikalnoj površini koja je okrenuta prema lumenu žlezdanih acinusa; baza ćelija leži na bazalnoj membrani sa kojom su povezane preko integrinskih receptora (78). Sekretorne ćelije su međusobno povezane adhezionim molekulima i odgovorne su za integritet epitelne barijere (78-80). Citoplazma je bogata, a jedra su okrugla i lokalizovana u bazalnim delovima ćelije. Imaju bogato razvijen Goldžijev aparat i obilje sekretornih granula lociranih u apikalnim delovima ćelije, odakle se njihov sekret oslobađa u lumen žlezdanih acinusa, a zatim se preko prostatičnih duktusa transportuje do njihovih otvora na prostatičnoj uretri (78,79). Sekret ovih ćelija sadrži brojne proteine koji su specifični za prostatu: prostata-specifični antigen (PSA), kiselu fosfatazu, leucin-amino-peptidazu i 15-lipooksigenazu-2 (78,79). Imunohistohemijski markeri za sekretorne ćelije su: AR, PSA, NKX3.1 i citokeratini 8 i 18 (81).

Bazalne ćelije čine manje od 10% epitelnih ćelija prostate, relativno su nediferentovane, imaju nizak indeks proliferacije i gotovo da nemaju sekretornu aktivnost (78,79). Najmanje su od svih epitelnih ćelija; leže na bazalnoj membrani, piramidnog su oblika i imaju oskudnu citoplazmu i kondenzovan hromatin (78,79). Smatraju se progenitornim ćelijama od kojih nastaje populacija sekretornih ćelija (82). Imunohistohemijski markeri za bazalne ćelije su p63 i citokeratini 5, 6 i 14 (81).

Neuroendokrine ćelije prostate su intraepitelijalne regulatorne ćelije koje sekretuju brojne peptide, preko kojih regulišu rast, diferencijaciju i egzokrinu aktivnost žlezde, posredstvom endokrinih, parakrinih, neurokrinih i lumenokrinih mehanizama (83,84). Deo su velikog neuroendokrinog regulatornog sistema, APUD sistema (Amine Precursor Uptake And Decarboxylation) prisutnom i u drugim organima (pluća, gastrointestinalni trakt, pankreas i štitna žlezda) (83,85). Čine oko 1% epitelnih ćelija prostate (82). Lokalizovane su u epitelu između daleko brojnih sekretornih i bazalnih ćelija, a mogu se naći i urotelijumu prostatične uretre (86). Morfološki se razlikuju 2 podtipa neuroendokrinih ćelija: zatvorene i otvorene (84). Otvoreni tip neuroendokrinih ćelija ima dugačke mikrovile na luminalnoj površini, preko kojih mogu da detektuju promene pH, kao i druge hemijske promene prostatičnog sekreta i da na njih reaguju. Zatvoreni tip ćelija ima dendritične produžetke preko kojih prima ili prosleđuje stimulse do nervnih završetaka, glatkomišićnih ćelija, krvnih sudova i susednih epitelijalnih ćelija. Neuroendokrine ćelije su potpuno diferentovane, neproliferativne ćelije. Za razliku od sekretornih ćelija one su PSA i AR negativne (5). Procesom egzocitoze iz njihovih sekretornih granula oslobađaju se brojni bioaktivni molekuli: serotonin, neuron-specifična-enolaza, kalcitonin, somatostatin, sinaptofizin, bombezin, TSH-u sličan peptid i mnogi drugi (78). Imunohistohemijski markeri za neuroendokrine ćelije su hromogranin A (CgA), sinaptofizin (SYP), neuron-specifična enolaza (NSE), neuralni ćelijski adhezioni molekul (NCAM / CD56) i CXC hemokinski receptor 2 (CXCR2) (82).

Intermedijarne ćelije poseduju karakteristike i sekretornih i bazalnih ćelija. Zbog sličnosti sa ćelijama karcinoma prostate, smatraju se mogućim supstratom za malignu transformaciju i sledstveni razvoj karcinoma prostate (87,88). Ispoljavaju proliferativnu aktivnost koja je androgen zavisna i verovatno se ostvaruje posredstvom androgen-zavisnih faktora rasta iz

prostatične strome (89). Intermedijarne ćelije imaju visoku ekspresiju citokeratina 5 i 18, i receptora hepatocitnog faktora rasta c-MET (90).

Granicu između sloja epitelnih ćelija i stromalnog odeljka čini bazalna membrana. Bazalna membrana ima kompleksnu strukturu u čiji sastav ulaze: glikozaminoglikani, kolagen tip IV i V, složeni polisaharidi i glikolipidi (78). Ispod bazalne membrane nalazi se stromalni odeljak.

Stroma prostate sastoji se od ekstracelularnog matriksa (ECM), stromalnih ćelija, krvnih i limfnih sudova i nervnih vlakana. Glavne ćelije u stromalnom odeljku su glatkomišićne ćelije, fibroblasti, nervne i vaskularne ćelije. Ekstracelularni matriks čine osnovna supstanca i kompleksna trodimenzionalna mreža vezivnih vlakana i makromolekula. Ekstracelularni matriks pored biohemijske i strukturne potpore ima iznačajnu ulogu u ćelijskoj adheziji i migraciji. Glavni konstituenti ECM su: glikozaminoglikani, proteoglikani i kolagen tip I i III (80).

Interakcija između epitela i strome je esencijalna za razvoj prostate i održavanje njene homeostaze, ali ima značajnu ulogu i u patogenezi oboljenja prostate kao što je karcinom prostate (91).

Interakcija ćelija unutar nekog organa odvija se preko složene dinamične strukture koja se naziva tkivni matriks i odgovorna je za kontrolu bioloških procesa unutar njega. Komponentne tkivnog matriksa su: ECM, citomatriks i nuklearni matriks (78-80). Citomatriks se sastoji od mreže mikrotubula, mikrofilamenata i intermedijarnih filamenata, koji se direktno povezuju sa nuklearnim matriksom. Citomatriks je takođe direktno povezan sa bazalnom membranom, ECM i osnovnom supstancom strome. Ovakva povezanost omogućuje direktnu interakciju između genetskog materijala, plazma membrane i ECM, što je ključno za regulaciju brojnih ćelijskih funkcija, njihovo kretanje, proliferaciju i diferencijaciju (79).

Ćelijski adhezioni molekuli su transmembranski molekuli, koji se direktno ili indirektno povezuju sa komponentama citomatriksa, a preko njega ostvaruju komunikaciju sa nuklearnim matriksom. Preko njihovog ekstracelularnog dela se takođe ostvaruje kontakt sa susednim ćelijama i komponentama ECM. Glavne vrste ćelijskih adhezivnih molekula su: kadherini, selektini, integrini i ćelijski adhezivni molekuli iz familije imunoglobulina (79). Integrini imaju ulogu u povezivanju ćelija sa njihovim okruženjem, odnosno sa bazalnom membranom i ECM (92). Laminini učestvuju u adheziji, proliferaciji, diferencijaciji, rastu i migraciji ćelija (79).

1.5. Fiziologija prostate

Epitelne ćelije prostate sintetišu sekret koji čini 10-30% volumena semene tečnosti. Dnevno se stvara 0,5-2 ml sekreta. Pri ejakulaciji dolazi do kontrakcije glatkih mišića strome oko žlezdanih acinusa, pri čemu se sekret prostatičnih žlezda preko njihovih izvodnih kanala izlučuje u prostatičnu uretru (93). Pored sekreta prostatičnih žlezda, u sastav ejakulata ulazi i sekret semenih kesica, a u manjoj meri i sekret Littreovih i Cowperovih žlezda (93,94). Sekreti akcesornih žlezda u fiziološkim uslovima stvaraju pogodne uslove za preživljavanje i vitalnost spermatozoida (94). Semena plazma sadrži visoke koncentracije kalijuma, cinka, limunske kiseline, fruktoze, spermina, fosforil-holina, slobodnih aminokiselina, prostaglandina i enzima – kiselu fosfataza, diamin oksidaza, β -glukuronidaza, LDH (laktat dehidrogenaza), α -amilaza, PSA i seminalna proteinaza (94).

Najznačajnije ne-peptidne komponente sekreta prostate su: citrati, cink, poliamini, holesterol i lipidi; najznačajniji sekretorni proteini prostate su: PSA, žlezdani kalikrein (hK2), prostatična kiselu fosfataza (PAP) i prostata-specifični protein 94 (PSP-94) (94).

Tkivo prostate poseduje jedinstvenu funkcionalnu i metaboličku aktivnost koja se odlikuje akumulacijom visoke koncentracije cinka i sintezom ekstremno visoke koncentracije citrata u poređenju sa drugim tkivima u organizmu (95). Cink i citrati su značajne komponente prostatičnog sekreta i semene tečnosti. Citrati su najzastupljeniji anjoni u semenoj plazmi i njihova koncentracija u semenoj tečnosti je 40-400 puta veća nego u plazmi (96,97). Jedinstvena metabolička aktivnost sekretornih ćelija prostate omogućava značajno veću sintezu citrata u odnosu na njihovu oksidaciju, što dovodi do akumulacije citrata i njihovog izlučivanja u prostatični sekret (96,97). Sinteza citrata u prostati uslovljena je visokom koncentracijom cinka koji inhibira njihovu oksidaciju (95-97). Slično citratima, koncentracija cinka u prostati je veća nego u bilo kom drugom tkivu u organizmu (98). U normalnom tkivu prostate najveća koncentracija citrata i cinka nalazi se u perifernoj zoni (98). Nasuprot tome, u tkivu karcinoma prostate nađene su višestruko niže vrednosti citrata i cinka, dok su u tkivu benigne hiperplazije prostate njihove koncentracije povećane (98). Akumulacija cinka i citrata u ćelijama prostate je pod kontrolom testosterona i prolaktina (99-101). Cink inhibira proliferaciju ćelija prostate, indukcijom apoptoze, zbog čega se smatra da ima antitumorsko dejstvo (102). Koncentracija

cinka u prostati i semenoj tečnosti smanjena je kod hroničnog prostatitisa (103). Semena tečnost infertilnih muškaraca, takođe sadrži niže koncentracije cinka (104).

Lipidi i holesterol iz prostatičnog sekreta imaju verovatnu ulogu u stabilizaciji spermatozoida i njihovoj zaštiti od promena temperature (94).

Poliamini (putrescin, spermidin i spermin) su mali organski katjonski molekuli koji su esencijalni za normalnu funkciju i rast ćelija i nalaze se u svim tkivima (105). Putrescin, koji nastaje iz ornitina, je prekursor za biosintezu spermidina i spermina (94). Tkivo prostate sadrži izrazito visoku koncentraciju spermina (106). Studije pokazuju visoku ekspresiju spermina u normalnom tkivu prostate i kod BPH, dok je njegova koncentracija smanjena u tkivu karcinoma prostate (107). Smatra se da spermin ispoljava antitumorsko dejstvo indukcijom apoptoze ćelija karcinoma prostate (107).

Prostata specifični antigen je glikoprotein molekularne težine 34 kDa, koji se sintetiše u epitelnim ćelijama prostate, ali i u periuretralnim žlezdama (93,94). Pripada podgrupi kalikreina iz porodice serinskih proteaza, te se u biohemiji i označava kao hK3 (94,108). Njegova fiziološka funkcija sastoji se u likvefakciji semenog ugruška (93,94,109). Svoju funkciju PSA obavlja tek u vagini, gde cepanjem proteina semenog ugruška (semenogelin I i II i fibronektin) dovodi do likvefakcije semenog ugruška, što omogućava aktivnu pokretljivost spermatozoida (110,111).

Molekuli PSA sekretuju se u epitelnim ćelijama prostate pod androgenom stimulacijom, nakon vezivanja testosterona i dihidrotestosterona (DHT) za androgene receptore (AR) i stvaranja AR-androgen kompleksa. Aktivirani kompleks AR-androgen ulazi u jedro gde se vezuje za specifične sekvence DNK koji se nazivaju androgen-responsive elementi (ARE); preko njih se inicira transkripcija odgovarajućih gena i sledstvena sinteza proteina koje ti geni kodiraju (94). Nakon sinteze u citoplazmi sekretornih ćelija prostatičnog epitela, molekuli PSA se skladište u sekretornim granulama iz kojih se procesom apokrine dekapitacije preko apikalnog dela ćelija oslobađaju u lumen acinusa prostatičnih žlezda (94).

PSA je najpre otkriven u semenoj tečnosti 1966. godine i inicijalno je korišćen u sudskoj medicini kao dokaz silovanja (93,94), tek od 1981. godine predložena je njegova upotreba kao tumor markera za karcinom prostate (112). Aktuelno PSA se široko primenjuje kao biomarker za

detekciju karcinoma prostate i za praćenje terapijskog odgovora kod obolelih (108). PSA je marker specifičan za tkivo prostate, ali nije specifičan za karcinom prostate, tako da mnogi faktori, pored karcinoma, mogu dovesti do porasta vrednosti PSA, uključujući: benignu hiperplaziju prostate, plasiranje uretralnog katetera, biopsija prostate, transuretralna resekcija prostate i infekcije urinarnog trakta, naročito prostatitis (108). Tkivo karcinoma prostate proizvodi manje količine PSA, ali oštećenje krvno-prostatične barijere kod karcinoma prostate omogućava da veća količina ovog glikoproteina dospe u perifernu cirkulaciju, što dovodi do porasta serumskih vrednosti PSA (113). U fiziološkim okolnostima, oko 75% PSA u plazmi je vezan za proteine plazme, dok se preostalih 25% nalazi u slobodnom obliku (108). S druge strane samo oko 10% PSA sekretovanog od strane ćelija karcinoma prostate dospeva u plazmu u slobodnom obliku (114). Prema dosadašnjim saznanjima, PSA u krvi nema fiziološku ulogu jer njegovu aktivnost vrlo brzo blokiraju inhibitori proteaza (94). PSA se takođe može detektovati i u urinu, gde se nalazi u slobodnom obliku i potiče iz prostate i parauretralnih žlezda (94), dok PSA iz seruma ne prolazi kroz glomerularnu membranu bubrega i ne izlučuje se preko urina (115).

Humani kalikrein 2 je proteaza strukturno veoma slična molekulu PSA. Kao i PSA gotovo isključivo se eksprimira u epitelu prostate i sa prostatičnim sekretom ulazi u sastav semene tečnosti (116). Za razliku od PSA, u serumu se uglavnom nalazi u slobodnom stanju (117). U funkcionalnom pogledu ove dve proteaze ispoljavaju izvesne razlike. Pre svega PSA je himotripsinu-slična proteaza dok je hK2 tripsinu-slična proteaza, ispoljava mnogo veću katalitičku aktivnost i ima sposobnost samoaktivacije (118). Fiziološka funkcija hK2 je u likvefakciji semenog ugruška i u aktivaciji zimogene (proenzimske) forme PSA (119). hK2 pokazuje pojačanu ekspresiju u tkivu karcinoma prostate, što predstavlja mogućnost za njegovu primenu u detekciji karcinoma prostate (120). U normalnom tkivu prostate, kao i u tkivu karcinoma prostate, hK2 ima inverznu ekspresiju u odnosu na PSA i PAP (120).

Prostatična kisela fosfataza je prvi biohemijski marker korišćen za dijagnostiku pre svega metastaskog karcinoma prostate (117,121). PAP vrši hidrolizu estara u kiseloj sredini pri čemu nastaju anorganski fosfati. Iako je identifikovana i u drugim tkivima (jetra, mozak i pluća), najveća koncentracija PAP utvrđena je u prostati, gde ona ispoljava do 200 puta veću aktivnost u poređenju sa drugim tkivima (94,117). Epitele ćelije prostate sekretuju PAP koja se izlučuje u

lumen prostatičnih žlezda i zajedno sa ostalim komponentama prostatičnog sekreta pridružuje se ejakulatu. Prirodni supstrat za PAP u ejakulatu je fosforilholin fosfat, koji se pod njenim dejstvom brzo hidrolizira (94). Sa uvođenjem u kliničku primenu PSA, kao mnogo senzitivnijeg markera, PAP je izgubila na značaju kao biohemijski marker za dijagnostiku i monitoring karcinom prostate. Pri povišenim vrednostima PAP verovatnoća da je karcinom prostate hirurški kurabilan je svega oko 5% (122).

Prostata-specifični protein 94 (β -mikoseminoprotein (β -MSP) ili β -inhibin) je, pored PSA i PAP, treći najvažniji sekretorni protein prostate (123). Njegova funkcija je inhibicija folikulo-stimulišućeg hormona (FSH) i direktna interakcija sa spermatozoidima, što utiče na njihovu strukturu i funkciju (94). U prostati se eksprimira uglavnom u epitelu periferne zone (94). Novije studije ukazuju na mogućnost da ovaj protein ima protektivnu ulogu u razvoju karcinoma prostate (124). Naime, muškarci sa većim vrednostima cirkulišućeg PSP-94 odnosno β -MSP imaju manji rizik da obole od karcinoma prostate (124).

1.5.1. Hormoni i funkcija prostate

Testosteron je najvažniji hormon za embriološki i funkcionalni rast i razvoj prostate i glavni androgen u plazmi. Sinteza testosterona počinje aktivacijom sistema u hipotalamusu, koja putem LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone), vrši stimulaciju hipofize, koja oslobađa LH (luteinizing hormone), koji u testisima stimuliše sintezu i oslobađanje testosterona u Lajdigovim ćelijama. Prekursor sinteze testosterona je pregnenolon, koji se nalazi u gonadama, mozgu, a čija cirkulišuća koncentracija predominantno potiče iz nadbubrežnih žlezda. Aktivni oblik testosterona, dihidrotesteron (DHT) nastaje konverzijom iz testosterona dejstvom enzima 5α -reduktaze (5AR) (125, 126).

Od ukupne količine sintetisanog testosterona, 95% potiče iz testisa, dok preostalih 5% potiče iz nadbubrežnih žlezda. Hammond navodi da koncentracija testosterona u spermatičnoj veni iznosi 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$, što čak 75 viša u odnosu na koncentraciju u perifernim venama (127). Slobodni testosteron ima serumsku koncentraciju 0,420,13 mmol/l i čini svega 2% od ukupne količine testosterona, koja kod odraslog muškarca starosne dobi 25-70 godina iznosi 10,4-34,7 mmol/l, dok se kod starijih ta vrednost snižava i iznosi oko 17 mmol/l. Dihidrotesteron (DHT) predstavlja glavni androgen u prostati, čija normalna koncentracija kod odraslih muškaraca

iznosi 56 ± 20 ng/dl. Već spomenuti enzim 5α -reduktaze (5AR) ima dva tipa: tip 1 (enzima 5AR-1), koji je dominantno lokalizovan u epitelu prostate i koži; tip 2 (5AR-2) koji je lokalizovan u humanim akcesornim polnim tkivima i fibromuskularnoj stromi prostate. Ovaj enzim ima značaj tokom fetalnog razvoja, a u zreloom dobu odgovoran je za pojavu akni i ćelavosti kod muškarca. Kongenitalni deficit 5AR ima za posledicu pojavu pseudohermafroditizma. Adrenalni androgeni uključujući dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-sulfat) i androstenedion (ASD), nemaju značajan uticaj na rast i razvoj prostate (125).

Oko 98% testosterona u plazmi nalazi se u vezanom obliku za proteine u koje spadaju: humani serumski albumin (HSA), hormon globulin koji vezuje polne hormone (Sex Hormone Binding Globulin-SHBG), kortikosteroid-vezujući globulin (Corticosteroid Binding Globulin-CBG), progesteron- vezujući globulin (Progesteron Binding Globulin-PBG) i α 1-kiseli glikoprotein. Albumini pokazuju nizak afinitet za vezivanje testosterona, ali imaju visoku stopu vezivanja zbog svoje visoke koncentracije u plazmi, dok nasuprot SHBG njima, ima visok afinitet vezivanja i nisku koncentraciju u plazmi. Oko 40% testosterona vezano za HSA, 57% za SHBG i 1% za CBG. Estrogen se kompetitivno vezuje za SHBG, ali u odnosu na testosteron ima tri puta manji afinitet vezivanja. Testosteron ulazi u prostatu difuzijom u svom slobodnom obliku, gde se zatim metaboliše, u najvećoj meri u DHT i to uz pomoć enzima 5AR, kao i NADP fosfataze (nikotinamid adenin dinukleotid - fosfataza). Supstanca se zatim vezuje za androgeni receptor (AR), pri čemu se DHT kompetitivno sa tetosteronom vezuje sa višestruko jačim afinitetom. Nakon toga, stvaraju se dimerski kompleksi AR-androgen, koji se aktiviraju, ulaze u jedro i nakon transaktivacije vezuju za androgen responsivne elemente (ARE) DNK, nakon čega se vrši transkripcija na mRNK, koja u ribozomima prenosi informacije u odgovarajući protein. Protein zatim migrira do određenih ćelijskih lokusa.

Rast prostate odvija se pod uticajem hormona i neuroendokrinih signala. U samoj prostati sintetišu se parakrini, intrakrini i autokrini faktori. Parakrini faktori koji nastaju u prostati su: FGF (Fibroblast Growth Factor) i EGF (Epidermal Growth Factor); intrakrini faktor je DHT; autokrini faktor je AMF (autokrini faktor motiliteta). Oni povezuju citoskelet sa ekstraćelijskim matriksom kod zdrave prostate, osim AMF, koji spada u citokine koje sekretuje tumor i koji podstiču proliferaciju i razvoj tumora. Između strome i epitela prostate postoji interakcija, koja se odvija putem protoka informacija i parakrinih signala kroz medijum ekstraćelijskog matriksa i

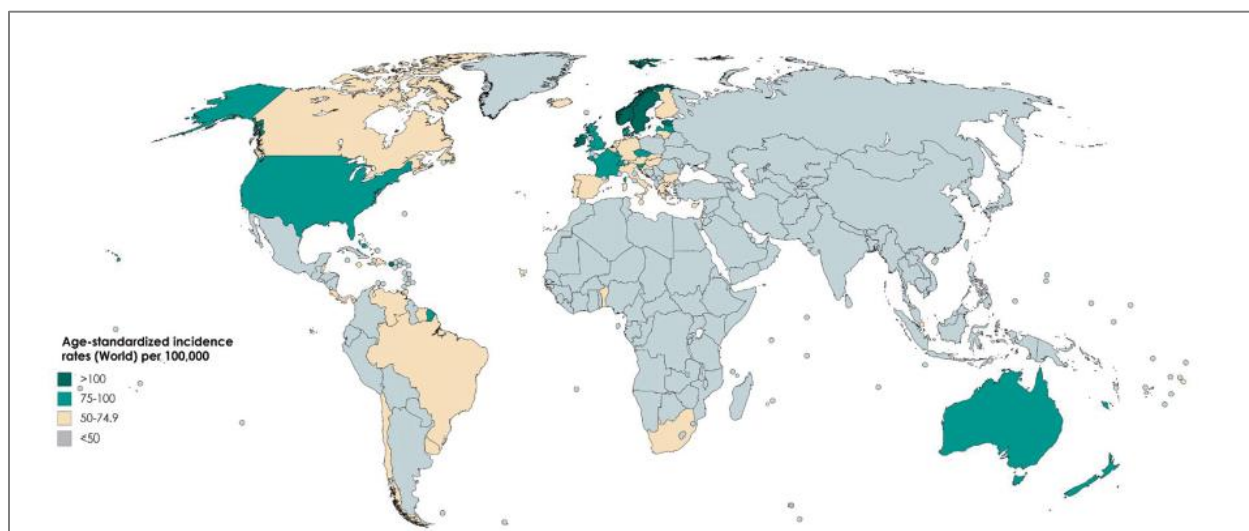
bazalne membrane, u čijim ćelijama se najpre vrši obrada informacija, koje zatim odlaze u baze sekretornih ćelija. Normalna interakcija ova dva sistema odvija se kod normalne prostate, dok disregulacija ovog procesa ima za posledicu poremećaj u kontroli rasta prostate (125). Steroidna akcija uslovljena je postojanjem androgenih receptora (AR), koji se nalaze na jedru, a svaka ćelija prostate poseduje 5000-20000 AR. Sam AR se aktivira vezivanjem za testosteron ili DHT i deluje kao DNK- transkripcioni faktor koji reguliše gensku ekspresiju, a učestvuje i u regulaciji genske ekspresije za muški fenotip. Aktivacija AR je kaskadni proces koji uključuje vezivanje za šaperonine, vezivanje liganda, posttranslacione modifikacije dimerizaciju, nuklearnu lokalizaciju i vezivanje receptora na transkripcione komplekse koaktivatora. Šaperonini su proteinski kompleksi koji pomažu pravilno savijanje proteinskih lanaca, sprečavajući njihovu agregaciju. Nakon završetka kaskadnog procesa, mRNK po izlasku iz jedra započinje proces translacije na ribozomima. Zapis na proteinima određuje njihovu dalju distribuciju, ka ćelijskoj membrani ili ka sekretornim granulama. Sekretorni proteini uključujući PSA i kiselu fosfatazu, ekskretuju se u lumen prostatičnih žlezda (125).

1.6. Epidemiologija karcinoma prostate

Prema zvaničnim podacima Svetske zdravstvene organizacije, tokom 2020. godine u čitavom svetu otkriveno je ukupno od 19 292 789 novoobolelih od malignih bolesti, od čega 1 414 259 (7,3%) sa dijagnozom karcinoma prostate (128). Ovi podaci pokazuju da se u odnosu na ostale malignitete, karcinom prostate prema broju novoobolelih nalazio na 4. mestu, iza maligniteta dojke, pluća i kolorektuma. U sistematskoj analizi, Bell i saradnici navode da nalazi obdukcijских studija pokazuju porast prevalencije CaP tokom starenja, navodeći da ona iznosi 5% u dobnoj grupi mlađoj od 30 godina, te da uz dekadni porast od oko 1,7% dostiže prosek od oko 59% u dobnim grupama starijim od 79 godina (129). U brošuri koju izdaje EAU - White Paper of Prostate Cancer, navodi se da incidencija CaP u Evropi iznosi oko 450 000, prevalencija 2 000 000, te da će 1 od 7 muškaraca oboleti pre navršene 85. godine života. Pre istom izvoru, mortalitet od CaP iznosi 107 000, uz finansijske troškove preko 9 milijardi evra godišnje (130). U Sjedinjenim Američkim Državama, incidencija karcinoma prostate iznosila je 100 000 u 1988, 132 000 u 1992, 200 000 u 1994. i 209 512 u 2020. godini (128,131,132).

Postoji velika varijabilnost incidencije karcinoma prostate u svetu, od 0,9 u Butanu do 183,6 u francuskom Gvadelupu. Incidencija je najveća u zemljama Severne i Južne Amerike, zapadne

Evrope, subsaharske Afrike, i Australiji, dok je znatno niža u zemljama Azije i istočne Evrope. Raznolikost ovakve geografske distribucije ilustruju sledeći podaci o zastupljenosti incidencije CaP u pojedinim državama: Jemen 2,8; Bangladeš 3,6; Indija 5,5; Pakistan 6,3; Kina 10,2; Indonezija 11,6; Tajland 14,6; Libija 18,6; Bosna i Hercegovina 24,9; Gana 31; Srbija 33,4; Severna Makedonija 42,6; Ruska federacija 43,7; Japan 51,8; Italija 59,9; Nemačka 66; Sjedinjene Američke Države 72; Brazil 78; Francuska 99; Švedska 100,4, Irska 110,7 (Slika 5) (133).

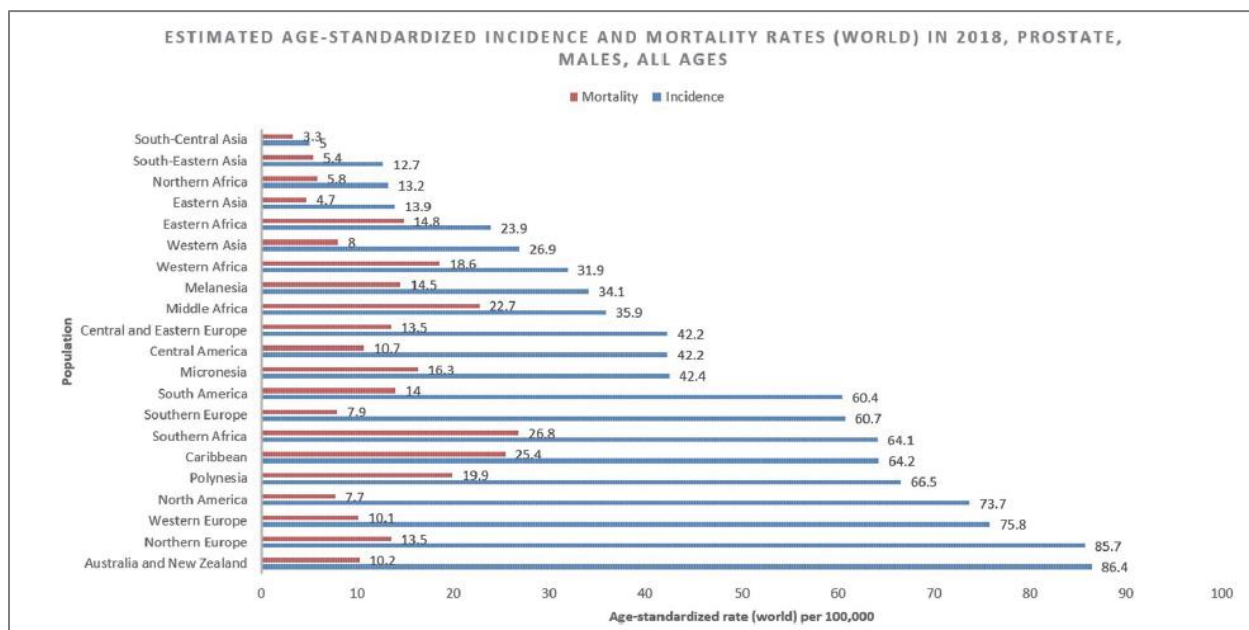


Slika 5. Mapa procenjenih standardizovanih starosnih stopa incidencije raka prostate u svetu 2018. godine kod muškaraca svih dobnih grupa (*adaptirano prema referenci 133)

Navode se i značajno različite stope mortaliteta, od 0,54 u Butanu, do 41,7 u Zimbabveu, uz sledeću distribuciju u pojedinim državama: Kina 4,6; Indonezija 4,5; Iran 21,2; Gana 31; Srbija 12; Argentina 12,2; Severna Makedonija 15,6; Ruska Federacija 13,3; Italija 5,9; Sjedinjene Američke Države 8,2; Nemačka 10,1; Švedska 14,3; Francuska 8,4 (128).

Smatra se da prikazane globalne varijacije incidencije i letaliteta zbog karcinoma prostate postoje kao odraz etničke i geografske pripadnosti. Navodi se da je viša incidencija karcinoma prostate primetno izražena u najrazvijenijim državama, kao što su Sjedinjene Američke Države, Australija, zemlje Skandinavije i zapadne Evrope, u odnosu na zemlje u razvoju. To se objašnjava boljim ekonomskim standardom, višim indeksom humanog razvoja (HDI) i dužim prosečnim životnim vekom stanovništva (134). U pogledu na stope kancer-specifičnog letaliteta, dominiraju oboleli afričkog porekla (134,135).

Prikazane stope incidencije i kancer-specifičnog letaliteta, čine karcinom prostate jednim od glavnih uzroka smrtnosti u muškoj populaciji. Rizik od obolevanja u direktnoj je korelaciji sa godinama starosti, o čemu svedoči podatak da je čak 85% novoobolelih uzrasta preko 60 godina (Slika 6, Slika 7) (133,136,137).



Slika 6. Procenjene starosne standardizovane stope incidencije i mortaliteta (svet) u 2018, prostata, muškarci, svi uzrasti (*adaptirano prema referenci 133)

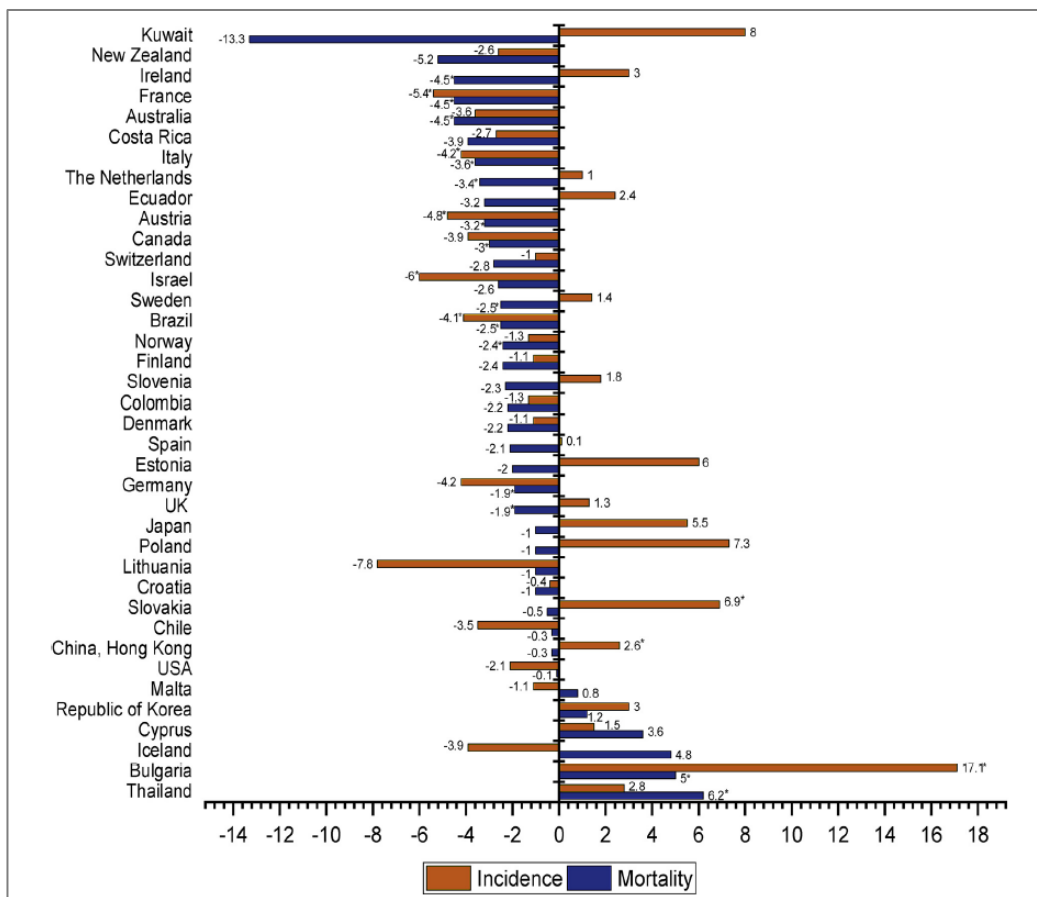
Osim godina starosti, varijacije u epidemiološkoj distribuciji karcinoma prostate objašnjavaju se i različitostima u pogledu na skrining prostate specifičnog antigena (PSA), životne navike, način ishrane, indeks telesne mase (BMI), kao i genetičke i metaboličke faktore (135,138).

		2018		2040		
		Number	Number	Demographic change	Change in risk	Overall change
Africa	Males (APC 0%)	80,971	178,634	97,663 (+120.6%)	97,663 (+120.6%)	97,663 (+120.6%)
Latin America and the Caribbean	Males (APC 0%)	190,385	382,808	192,423 (+101.1%)	192,423 (+101.1%)	192,423 (+101.1%)
North America	Males (APC 0%)	234,278	312,901	78,623 (+33.6%)	78,623 (+33.6%)	78,623 (+33.6%)
Europe	Males (APC 0%)	449,761	585,134	135,373 (+30.1%)	135,373 (+30.1%)	135,373 (+30.1%)
Asia	Males (APC 0%)	297,215	597,180	299,965 (+100.9%)	299,965 (+100.9%)	299,965 (+100.9%)

Slika 7. Procenjena incidencija za period 2018 - 2040. godina, karcinom prostate, sve dobne grupe (*adaptirano prema referenci 133)

U protekle 4 decenije evidentno je došlo do porasta incidencije karcinoma prostate u svim dobnim grupama, posebno u onim državama u kojima je uveden PSA skrining. Na taj način, detektovano je više obolelih sa lokalizovanim stadijumom bolesti, pogodnom za lečenje. Ovo povećanje broja novootkrivenih slučajeva ima za posledicu i povećanu senzitivnost skrininga u odnosu na tzv. indolentne karcinome prostate, za koje se smatra da se u odsustvu skrininga ne bi prezentovali niti doveli do letaliteta (Slika 8) (135,139,140). Kada je reč o koristima i štetnostima PSA skrininga, statistički podaci pokazuju da je više od 30% novootkrivenih slučajeva preterano dijagnostikovano i preterano lečeno, što je podstaklo debatu o skriningu karcinoma prostate (140).

Jahn i saradnici objavili su meta-analizu o visokoj prevalenciji nedijagnostikovanih karcinoma prostate na obdukcijским analizama 6000 muškaraca u čije uzroke smrti nije spadao karcinom prostate. Prikazano je linearno povećanje latentnog karcinoma prostate prema starosnim grupama, među belim, crnim i azijskim muškarcima starosti 70-79 godina. Autori su naveli da su pojedini latentni karcinomi spadali u grupu visokorizičnih, sa značajnim metastatskim potencijalom (141).



Slika 8. Prosečna godišnja promena incidencije i mortaliteta za poslednjih 5 godina. AAPC= prosečna godišnja promena u procentima. (*adaptirano prema referenci 135)

1.7. Etiologija karcinoma prostate i faktori rizika

Kao što pokazuju epidemiološke studije, karcinom prostate ima kompleksnu i još uvek nedovoljno razjašnjenu etiologiju, dok individualna biologija i klinička prezentacija pokazuju visok stepen varijabilnosti, od indolentnih formi do agresivnih oblika bolesti. Uloga epidemioloških istraživanja je otkrivanje i razlikovanje faktora rizika povezanih sa karcinomom prostate uopšte, kao i sa njegovim specifičnim formama (144). Do sada je utvrđeno mnoštvo faktora rizika za pojavu i razvoj karcinoma

Tabela 1. Sažetak dokaza odabranih faktora rizika za ukupni karcinom prostate (*Adaptirano iz reference 145)

pros
tate.
Naj

Tabela 2. Sažetak dokaza odabranih faktora rizika za ukupni karcinom prostate (*Adaptirano iz reference 145)

važniji faktori rizika za ukupni karcinom prostate

prikazani su u tabeli 1 i tabeli 2.

Faktor rizika	Nivo dokaza
Povećan rizik	
Odmakle godine starosti	Snažan
Afričko poreklo	Snažan
Porodična istorija bolesti	Snažan
Genetički lokusi rizika	Snažan
Telesna visina	Snažan

Smatra se da faktori rizika ne utiču samo na pojavu bolesti, već i na njeno održavanje i napredovanje. Iz tih razloga od velikog je značaja rano prepoznavanje faktora rizika. Takođe, faktori rizika za ukupni karcinom prostate i za uznapredovali i letalni karcinom prostate nisu identični (145).

Faktor rizika	Nivo dokaza
Povećan rizik	
Telesna visina	Snažan
Lipidni status	Moguć
Gojaznost	Snažan
Pušenje duvana	Snažan
Mlečni proizvodi, Ca ⁺⁺	Moguć
Smanjen rizik	
Fizička aktivnost	Snažan
Kafa	Ograničen
Paradajz	Verovatan
Riba	Moguć
Vitamin D	Moguć
Statini	Verovatan

U tabeli 1 i tabeli 2 prikazan je sažetak dokaza za odabrane faktor rizika za uznapredovali i

letalni karcinom prostate. Sumirani su dokazi za odabrane faktore rizika za koje postoje jaki ili verovatni dokazi o povezanosti, u koje se ubrajaju genetički faktori, gojaznost i promena indeksa telesne mase, fizička aktivnost, pušenje, unos likopena, paradajza, ribe, vitamina D, kalcijuma i statina, a kasnije će biti reči i o ostalim faktorima rizika, od kojih su neki reverzibilni (144,145).

1.7.1. Nasledni faktori

Genetički faktori igraju važnu ulogu u nasleđivanju povećanog rizika od obolevanja. Nekoliko studija je pokazalo da je nasledna genetska pozadina povezan je sa povećanim rizikom od obolevanja, sa udelom od oko 5%, koji se višestruko povećava ukoliko postoji visoka penetracija genetski "rizičnih" alela (146,147). Oko 20% obolelih ima hereditarnu opterećenost karcinomom prostate, mada se ne može zanemariti ni značaj izloženosti određenim kancerogeni životne sredine i uobičajene životne navike (148,149). Otkriveno je sedam različitih genskih lokusa osetljivosti za karcinom prostate. Tako je ribonukleaza L (RNASEL), koja je integrisana u urođeni imunološki sistem, kao i regulaciju aktivnosti interferona (150,151). Kodirana je od hromozoma 1k24-25 (HPC1 gen), igrajući važnu ulogu u inhibiciji virusne aktivnost i regulaciji apoptoze (152). Schlaber je dokazao da hronična retrovirusna infekcija i inflamacija prostate mogu imati značajnu ulogu u inicijaciji karcinoma prostate (153). Drugi HPC (Hereditary Prostate Cancer) gen (HPC2/ ELAC2) na hromozomu 17p11 kodira a protein ELAC2, koji je uključen u razvoj karcinoma prostate putem vezivanja SMAD2 koji regulišu proliferaciju kroz aktivaciju TGF-beta regulacije (154,155). Treći HPC gen je MSR1 gen (Macrophage Scavenger Receptor-1), koji se nalazi na hromozomu 8p22 (156). Erkkko navodi da se kod muškaraca sa BRCA1 i 2 mutacijama, koje su udružene sa agresivnom formom bolesti, javlja podskup HPC-a (157). BRCA2 mutacije udružene su sa povišenom incidencijom karcinoma prostate, dok je protein PALB2, koji deluje na BRCA2, udružen sa familijarnom formom karcinoma prostate (158). Novije studije pokazuju da je i X hromozom uključen kao hereditarni faktor kod karcinoma prostate, jer sadrži androgeni receptor (AR), čije su manje delecije detektovane u sporadičnim i naslednim formama bolesti (159,160). Smatra se da postoje i drugi lokusi koji favorizuju naslednu formu karcinoma prostate (161).

1.7.2. Starost

Incidencija karcinoma prostate u direktnoj je korelaciji sa starenjem, a povećanje broja novootkrivenih slučajeva pripisuje se produženju prosečnog životnog veka, kao i PSA skriningu.

Rizik od obolevanja povećava se posle 50. godine života u populaciji muškaraca bele rase, dok je je ta granica niža i iznosi 40 godina za muškarce crne rase, kao i one koji imaju hereditarno opterećenje karcinomom prostate (162,163). Navodi se da oko 30% muškaraca starijih od 50 godina ima indolentnu formu karcinoma prostate (164).

1.7.3. Etnička pripadnost

Dobro je poznato da su varijacije incidencije i prevalencije karcinoma prostate posebno izražene među različitim etničkim grupama. U Sjedinjenim Američkim Državama, najveća incidencija postoji kod afroameričkih muškaraca (150), najmanja kod Indijanaca (152,165), dok kod belaca iznosi 93,9 (166). Kao razlozi ovakvih razlika, navode se socioekonomski uslovi (slaba zdravstvena negu, odsustvo PSA skrininga i dr) i biološki faktori (prosečno viši nivoi PSA kod crnaca u poređenju sa belcima) (167-170). Smatra se da genetički faktori igraju važnu ulogu u ovom procesu. Tako su varijante hromozoma 8k24, povezanog sa rizikom od karcinoma prostate, zastupljenije kod muškaraca crne rase, koje odlikuje i varijabilnost tumor-supresorskih gena (EphB2) kao i gena za regulaciju ćelijske apoptoze (BCL2), te su kod njih zastupljenije potentnije forme bolesti (171).

1.7.4. Gojaznost i promena indeksa telesne mase

U poslednjih 40 godina globalna prevalencija gojaznosti se udvostručila, a samim tim i zdravstveni problemi koji proističu iz poremećaja regulacije metabolizma hormona, izazivajući više nivoe insulina, estradiola i inflamatornih citokina, kao i niže nivoe adiponektina, testosterona i SHBG (172-174). Odnos indeksa telesne mase (BMI) i incidencije karcinoma prostate predmet je mnogobrojnih studija, čiji rezultati ukazuju na pozitivnu povratnu spregu kada se radi o karcinom prostate-specifičnom letalitetu i stopi recidiva (175,176). Cao i Ma dokazali su da uvećanje BMI za 5kg/m^2 udruženo je sa povećanjem relativnog rizika od karcinom prostate-specifičnog letaliteta za 20% (175). Ma je objavio rezultate studije o povezanosti serumskih koncentracija C-peptida kao markera sekrecije insulina, sa karcinom prostate-specifičnim letalitetom i dokazali pozitivnu korelaciju (177). MacInnis i Pischon, dokazali su na uzorku od 150 000 ispitanika, da je obim struka pozitivno povezan sa rizikom od uznapredovalog karcinoma prostate (178,179). Joshi je prikazao pozitivnu povezanost povećanja BMI nakon radikalne prostatektomije, sa pojavom recidiva bolesti, kao i smanjenje rizika od

recidiva kod pacijenata koji su smanjili BMI nakon postavljanja dijagnoze karcinoma prostate (180).

1.7.5. Visina

I telesna visina može imati određeni uticaj na pojavu karcinoma prostate. Zuccolo je objavio metaanalizu 58 studija o povezanosti telesne visine i karcinoma prostate i utvrdili da se na 10 cm visine relativni rizik od obolevanja iznosi 1,09 puta, dok za uznapredovale forme karcinoma prostate iznosi 1,12 (1,06–1,12) za ukupni rak prostate i 1,12 (95% CI: 1,05–1,19) za uznapredovalu prostate rak na 10 cm visine (181). Health-Professionals Follow-up Study pokazala je udruženost visine sa uznapredovalim i agresivnim karcinomom prostate, ali ne i sa rizikom od obolevanja (182), što nije potvrđeno u studiji Hernandezza (183). Smatra se da povezanost telesne visine i karcinoma prostate može biti uzrokovana uticaju hormona rasta u mladosti (faktor rasta 1 sličan insulinu IGF-1). Zuccolo navodi da telesna visina na rođenju nije povezana sa rizikom od obolevanja, te da se verovatno radi o hormonskim alteracijama tokom perioda puberteta (181).

1.7.6. Fizička aktivnost

Umerena fizička aktivnost udružana je sa smanjenjem rizika od uznapredovalog karcinom prostate. Giovannucci je pokazao u HPFS studiji, da muškarci starijim od 65 godina koji treniraju 5 puta nedeljno imaju za 77% manji rizik od uznapredovalog karcinoma prostate (184). Patel navodi da u poređenju sa fizički aktivnim muškarcima, fizički neaktivni muškarci imaju za 31% veći rizik od agresivnog karcinoma prostate (185).

Fizička aktivnost predstavlja jedan od reverzibilnih faktora rizika koji se najlakše može promeniti, kada je u pitanju prevencija raka prostate. Keogh i McLeod su otkrili da su veterani koji su vežbali imali značajno manji rizik od raka prostate (186). Pacijenti oboleli od karcinoma prostate koji su posvećeni vežbanju, imaju niže nivoe PSA i odloženu androgen-deprivacionu terapiju (ADT) za 2 godine u poređenju sa manje aktivnim vršnjacima i imaju manji rizik od agresivnijih formi bolesti (186). Kenfield navodi da je kod obolelih muškaraca fizička aktivnost povezana sa dužim preživljavanjem i smanjenom progresijom bolesti. Samo 3 sata vežbanja nedeljno smanjuje rizik od karcinoma prostate za 61% u odnosu na vežbanje u trajanju od jednog sata nedeljno (RR 0,4) (187). I brzo hodanje u trajanju od 3 sata nedeljno smanjuje rizik od recidiva (RR 0,4) (188).

1.7.7. Ishrana

Poznato je da način ishrane ima veliki uticaj na incidenciju karcinoma prostate. Dobro je poznato da migracije stanovništva iz niskorizičnih u visokorizične geografske sredine ima za posledicu i promenu izloženosti elemenata ishrane kao faktora rizika. Rezultati pojedinih studija pokazuju ogromne razlike u varijabilnosti stopa incidencije kod pripadnika iste etničke grupe koji žive u različitim regijama sveta, pa tako stanovnici SAD poreklom iz Afrike imaju 40 puta veću incidenciju obolevanja u poređenju sa žiteljima Afričkog kontinenta, dok je kod Kineza koji žive u SAD ta incidencija 16 puta veća u odnosu na Kineze koji žive u Kini (165,189). Navodi se da kontinuirana ishrana određenim namirnicama nosi veći rizik od obolevanja, dok neke druge namirnice imaju protektivnu ulogu. Postoji dokazana povezanost stope letaliteta od karcinoma prostate sa unosom mesa, zasićenih masti životinjskog porekla i mlečnih proizvoda (190-192). Smatra se da ovaj način ishrane promoviše karcinogenezu prostate preko androgena kroz povećanje nivoa reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) i povećanje nivoa leukotriena i prostaglandina iz metabolizma lipida, kao i povećanje bazalnog metabolizma, IGF-a (Insulin Like-Growth Factor) i proliferacije tumora. Venkateswaran navodi da visokokalorični unos zasićenih životinjskih masti povećava nivoe cirkulišućih androgena, dok niskokalorični unos snižava njihove nivoe (192).

Hiperlipidemija povećava nivo oksidativnog stresa i nivoe ROS, što izaziva oštećenja DNK. Takođe, kukuruzno ulje može podsticati karcinogenezu jer sadrži omega-6-masti tj. linolnu kiselinu koja se metaboliše u arahidonsku kiselinu, a ova podstiče stvaranje proinflatornih prostaglandina (PG), među kojima PGE2 koji promoviše proliferaciju ćelija. Osim toga, stvara se i 5-hidroksieikozatetraenska kiselina koja se proizvodi delovanjem 5-lipoksigenaze, koja ima pokazuje ekspresiju kod karcinoma prostate. Za razliku od omega-6-masti, omega-3 masti imaju preventivni efekat za karcinom prostate (193). Ishrana bogata crvenim mesom povezana je sa karcinogenezom u direktnoj srazmeri.

Navodi se da ishrana koja uključuje pet ili više obroka od prerađenog mesa nedeljno povećava rizik od raka prostate u poređenju sa ishranom koja uključuje jedan takav obrok nedeljno. I način pripremanja hrane može biti pro-karcinogen, jer priprema hrane na visokim temperaturama dovodi do stvaranja heterocikličnih amina sa mutagenim dejstvom, kao i N-

nitrozamina koji peroksidacijom lipida stvaraju slobodne radikale (194,195). I hrana mlečnog porekla i kalcijum u vidu suplementarne ishrane (>2000 mg/dnevno) povećavaju rizik od nastanka karcinoma prostate, što je dokazano u studiji koju je objavio Wilson (196).

Ishrana bogata ribom udružena je sa nižom incidencijom karcinoma prostate (197). Szimanski navodi da povećan unos ribe ishranom smanjuje kancer-specifični letalitet za 63% (198). Iako mehanizam preventivnog dejstva nije sasvim razjašnjen, Chan smatra se da je u osnovi ovog efekta antiinflamatorno dejstvo dugih lanaca omega-3 polinezasićenih masnih kiselina, koja je sadržana u ribama (199). Isti autor navodi da kod obolelih od karcinoma prostate, dodavanje ishrani 2 porcije ribe nedeljno može smanjiti rizik od nastanka recidiva za 17%.

Ishrana bogata povrćem iz porodice kupusnjača (Brassicaceae) u koje spadaju brokoli, kupus, karfiol, repa, prokelj, kelj, keleraba) doprinosi smanjenju rizika od nastanka karcinoma prostate, zbog izraženog antikancerogenog dejstva zahvaljujući sadržaju feniletil izotiocijanata, sulforafana, fitokemikalija i indol-3-karbinol. Ovo je potvrđeno i u drugim studijama (200).

Niže stope incidencije karcinoma u Aziji nego u SAD, objašnjavaju se između ostalog i hemo-preventivnim efektima soje i zelenog čaja, koji sadrže katehine i izoflavone koji se imaju antikancerogeno dejstvo jer inhibiraju različite faze kancerogeneze (201,202) i nastanak metastaza (203), dok polifenoli iz zelenog čaja snižavaju nivoe IGF-1 (204).

Paradajza, lubenica i grejpfrut imaju visoka sadržaj likopena, karotenoida sa izraženim antioksidativnim svojstvima i akumulira se u visokim koncentracijama u tkivu prostate (205). Zaštitna uloga likopena kod karcinoma prostate predmet je mnogobrojnih izučavanja (206). Etminan je prikazao rezultate metaanalize, da visok dijetetski unos paradajza smanjuje rizik od karcinoma prostate za 10%-20% (207). Epidemiološke studije pokazuju inverznu povezanost likopena i karcinoma prostate a savetuje se veći unos kuvanog paradajza, jer sadrži veće količine bioraspoloživog likopena nego svež paradajz, jer je likopen lipofilan (208). Studija Etminana takođe je pokazala da unos veće količine sirovog paradajza smanjuje relativni rizik od karcinoma prostate (RR 0,89, 95% CI 0,80–1,00) (207). Sveukupno, aktuelni epidemiološki podaci ukazuju na to da je veći unos proizvoda na bazi paradajza udružen sa smanjenjem rizika od karcinoma prostate i njegove progresije.

1.7.8. Kafa

Studije koje su se bavile izučavanjem uticaja kafe na incidenciju karcinoma prostate nisu dale rezultate. Za razliku od njih, studije o povezanosti unosa kafe sa pojavom agresivnih formi karcinoma prostate, pokazale su da je uticaj kafe preventivan (209,211). Discacciatija je objavio da relativni rizik od dobijanja high-grade bolesti iznosi 0,89, ukoliko se konzumiraju tri šolje kafe dnevno, te da postoji inverzna povezanost. Kafa sadrži biološki aktivna jedinjenja koja mogu uticati na progresiju bolesti, jer kafa predstavlja jedan od najsnažnijih antioksidativnih faktora ishrane.

1.7.9. Pušenje

Kenfield je u studiji o povezanosti pušenja duvana i karcinoma prostate, u kojoj je učestvovalo 5366 muškaraca sa periodom praćenja od 22, zaključio da u poređenju sa muškarcima koji nikada nisu pušili, aktuelni pušači imaju 60% veći rizik od karcinom prostate-specifičnog letaliteta (210,211). Takođe je utvrđeno da je odgovor pušača sa dijagnostikovanom karcinomom prostate na terapijske procedure, uključujući radikalnu prostatektomiju, zračnu terapiju ili androgen-deprivacionu terapiju, bio slabiji u poređenju sa nepušačima (212-214). Interesantno je to da pušenje tokom čitavog života predstavlja manji rizik od karcinom prostate-specifičnog letaliteta prostate u odnosu na pušenje tokom poslednjih 10 godina (214). Kenfield navodi da među bivšim pušačima koji su prekinuli pušenje 10 ili više godina pre dijagnoze, rizik od karcinom prostate-specifičnog letaliteta i recidiva izjednačava se sa rizikom kod nepušača (211). Isti autor navodi moguće biološke mehanizme koji povezuju pušenje duvana i karcinom prostate, uključujući promociju tumora putem kancerogena iz duvanskog dima, hormonske alteracije, epigenetske i nikotin- indukovane efekte (211).

1.7.10. Vitaminski i mineralni dodaci

1.7.10.1. Vitamin D

Studije koje su objavili Mullins i Grant pokazale su da postoji inverzna veza između izloženosti sunčevoj svetlosti i pojavi karcinoma prostate, te se zaključuje da hipovitaminoza

vitamina D povećava rizik od obolevanja (215,216). Pokazalo se da je incidencija karcinoma prostate kod Afroamerikanaca dvostruko veća nego kod pripadnika bele rase u SAD, ali se postavlja pitanje da li je uzrok sadržan samo u rasnoj pripadnosti ili je u pitanju deficit vitamina D kod Afroamerikanaca, koji imaju tamnu boju kože, te je UV zračenje blokirano visokim nivoima melanina, a ovaj mehanizam inhibira aktivaciju vitamina D3.

Uloga vitamina D u sprečavanju rasta karcinoma prostate ogleda se u tome što on inhibiše ćelijsku proliferaciju, a stimuliše ćeliju diferencijaciju i apoptozu (217,218). Stoga se smatra opravdanom upotreba vitamina D i njegovih analoga u terapiji karcinoma prostate, ukoliko nema odgovora na androgen deprivacionu terapiju. Međutim, klinička iskustva sa primenom $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pokazuju visoke stope neželjenih efekata, pre svega je hiperkalcemija i hiperkalciurija, te su neophodne dodatne studije radi procene primene analoga vitamina D u hemopreventivnom ili terapijskom postupku (219,220).

Vitamin E je liposolubilna i zahvaljujući tokoferolima u svom sastavu pokazuje antioksidantnu i antikancerogenu aktivnost (146,221). ATBC studija (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) kod pušača suplementacija vitamina E nije smanjila incidenciju karcinoma prostate (222). Rezultati SELECT studije (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) iz 2009. godine pokazuju da dodatak vitamina E ne prevenira pojavu karcinoma prostate među zdravim muškarcima (223). Međutim rezultati iste studije objavljeni 2 godine kasnije pokazuju da suplementacija vitamina E ishranom povećava rizik od nastanka karcinoma prostate (224).

1.7.10.2. Selen

Selen spada u esencijalne mikronutrijent, a u hrani se nalazi u obliku selenometionina i selenocisteina. Inverzno je povezan sa nekoliko karcinoma, uključujući rak prostate. Neke studije prikazuju da je visoka potrošnja selena udružena sa smanjenjem rizika od karcinoma prostate bolesti za 50-60% (225-228). Već spomenuta SELECT studija pokazala je da suplementacija selena ishranom, sa ili bez vitamina E, ne prevenira rizik od karcinoma prostate (223). U ovoj studiji korišćen je selen u obliku selenometionina, koji deluje na ćelije karcinoma tako što zaustavlja ćelijski ciklus, ili indukuje apoptozu i inhibiše angiogenezu (229,230). Drugi oblik selena je selenizovani kvasac, koji je korišćen u studiji Duffield-Lillico, a koji indukuje apoptozu kroz aktivaciju kaspaze(229). Pojedini autori ističu značaj genotipa u metabolizmu selena (231).

Smatra se bi visoke koncentracije selena delovale protektivno prema agresivnim formama karcinoma prostate kod muškaraca sa AA genotipom -2, ali i favorizuju indukciju ovakvih karcinoma kod muškaraca sa V-alelom.

1.7.10.3. Folna kiselina i vitamin B12

Povezanost unosa folne kiseline i vitamina B12 sa karcinomom prostate nije sasvim razjašnjena. Poznato je da ovi vitamini učestvuju u metilaciji, sintezi i reparaciji DNK, te njihove niske vrednosti mogu dovesti do izmenjene metilacije, čime se favorizovati nastanak karcinoma prostate (232). Pojedine studije ukazuju na ulogu folata u razvoju agresivnih formi karcinoma prostate (233-235). Tomaszewski opisuje povećanu proliferaciju ćelija karcinoma prostate u uzorcima sa radikalne prostatektomije, kod pacijenata sa visokim koncentracijama folata u serumu (236). Isti autor navodi da povećani unos folata ne utiče na preživljavanje obolelih od karcinoma prostate (237).

1.7.11. Lekovi

Pojedini lekovi pokazuju izvesne interakcije sa incidencijom karcinoma prostate, ali i pored dobrog poznavanja etiopatogeneze same bolesti, još uvek ne postoje dokazani hemopreventivni lekovi sa visokim nivoima naučnih dokaza. Pošto je prostata žlezda koja ima i sekretornu funkciju, istraživanja su uglavnom bila usmerena na hormonske i inflamacijske puteve. Poznato je da je dihidrotestosteron (DHT) aktivni oblik testosterona, a nastaje dejstvom enzima 5α - reduktaze (5AR). DHT reguliše embriološki razvoj (238) i rast prostate kao i inicijaciju karcinoma prostate (239). Inhibitori 5α - reduktaze (finasterid i dutasterid) koriste se već dugo u terapiji benigne hiperplazije prostate i predstavljaju dobro poznate medikamente, koji se smatraju potencijalnim hemopreventivni agensima (240-242).

1.7.11.1. Finasterid

Finasterid vrši inhibiciju enzima 5α - reduktaze, tip II i tip III, dok dutasterid vrši inhibiciju sva 3 tipa izoenzima 5α - reduktaze (tip I,II i III). Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) studija pokazala je da korišćenje finasterida smanjuje incidenciju karcinoma prostate za 25-30%, nakon 7 godina (243). S obzirom na to da finasterid inhibiše dejstvo DHT-a, smatra se da lek može sprečiti ćelijske promene koje mogu izazvati karcinom prostate bez smanjenja nivoa testosterona. U prilog ovoj hipotezi, već se pokazalo da finasterid inhibira rast ćelija raka

prostate u laboratorijskim eksperimentima. Takođe, studije su pokazale da muškarci sa veoma niskim nivoom 5AR zbog urođenog nedostatka nisu u stanju da pretvore testosteron u DHT i ne obolevaju od karcinoma prostate.

Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) studija pokazala je da nakon 4 godine korišćenja dutasterida smanjenje incidencije karcinoma prostate za 23% (244). Međutim, rezultati ovih studija nisu predstavljali dovoljno snažne naučne dokaze, zbog mogućnosti prevencije samo karcinoma niskog gradusa, te Food and Drug Administration (FDA) Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) u SAD nije izdao odobrenje za upotrebu ovih medikamenata u hemopreventivne svrhe. Fleshner je objavio rezultate REDEEM studije (The Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management of Prostate Cancer), navodeći da dutasterid odlaže progresiju karcinoma prostate i može biti koristan kao dodatak „aktivnom nadzoru” (245). Međutim, ostaje otvoreno pitanje o odnosu efikasnost inhibitora 5AR i određenih karakteristika specifičnih kliničkih stanja ili genetičkih varijacija.

1.7.11.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i aspirin

Na ćelijskom nivou, nesteroidni antiinflamatorni lekovi deluju ciklooksigenazu (COKS), posebno, izoforma 2 (COKS-2) enzima ciklooksigenaze, koji je aktivan u inflamatornim ćelijama prostate i kod proliferativne inflamatorne atrofije, a prekursor je karcinoma prostate (173,246). Jafari i saradnici objavili su sistematski prikaz i metaanalizu 20 studija o povezanosti NSAIL i karcinoma prostate, navodeći smanjenje rizika od 8% (247). Studija koju su prikazali Roberts i saradnici utvrdila je da su NSAIL efikasni u prevenciji karcinoma prostate samo kod muškaraca starijih od 60 godina (248). Kada je reč o upotrebi aspirina, mnoge studije potvrdile su inverznu povezanost sa incidencijom karcinoma prostate i metastatskom bolešću (249). Salinas je objavio rezultate studije o povezanosti upotrebe aspirina sa incidencijom karcinoma prostate i naveo smanjenje incidencije za 18%, 21% i 24%, u direktnoj korelaciji sa trajanjem terapije aspirinom (250). Kako navodi Habel, dnevni aspirin ima protektivnu ulogu od karcinoma prostate (251).

1.7.11.3. Statini

Pojedina istraživanja potvrdila su povezanost viših nivoa serumskog holesterola sa rizikom od razvoja agresivnijih formi karcinoma prostate (252,253). Kada je reč o unosu statina, mnogi

autori navode protektivnu ulogu statina i njihovu inverznu povezanost sa uznapredovalim stadijumima bolesti. Platz navodi da relativni rizik od obolevanja kod muškaraca koji koriste statine iznosi 0,39 (254). Meta-analiza Bansala i saradnika navodi zbirni RR kod upotrebu statina od 0,93 i ukupni 0,80 za uznapredovali karcinom prostate (255). Naknadne epidemiološke studije potvrdile su inverznu povezanost upotrebe statina i kancer-specifičnog letaliteta obolelih od karcinoma prostate (256,257). Yu je objavio rezultate studije na 11000 pacijenata sa karcinomom prostate koji su bili na postdijagnostičkoj terapiji statinima, navodeći da je rizik od letalnog ishoda bio smanjen za 34%, dok je kod onih koji su već koristili statine to smanjenje bilo izraženije (258). Harshman tvrdi da oboleli na androgen-deprivacionoj terapiji karcinoma prostate, imaju duže latentno vreme do progresije, ukoliko koriste statine (259).

1.7.12. Hronična upala i prostatitis

Epidemiološke studije koje su se bavile izučavanjem povezanosti hronične inflamacije prostate sa karcinomom prostate potvrđuju da postoji pozitivna korelacija. De Marzo i Gurel zaključuju da je inflamacija prostate udružena sa agresivnim oblicima bolesti (173,246). Galdiero navodi da mehanizmi interakcije inflamatornih sa neoplastičnim procesima uključuju remodeliranje ekstracelularnog matriksa (ECM) i inicijaciju epitelno-mezenhimalne tranzicije (EMT). Inflamatorne ćelije oslobađaju faktore rasta i citokine unutar tumorskog mikrookruženja, kako bi pokrenule angiogenezu i remodeliranje ECM, dok naknadno oslobođeni inflamatorni citokini unutar reaktivne strome indukuju odgovor posredovan EMT-om (260). Poznato je da je prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) prekursor karcinoma prostate, a ona se najčešće razvija iz proliferativne inflamacijske atrofije (PIA) izazvane hroničnom inflamacijom (173,261). Inflamacija prostate, osim ako se na radi o akutnom prostatitisu, obično je asimptomatska i teže se dijagnostikuje, jer u odsustvu tegoba i kliničkog nalaza, ne sprovodi se dalja dijagnostička procedura koja uključuje i biopsiju prostate (262).

Etiologija inflamacije prostate može biti infektivna ili neinfektivna (hemijske i fizičke traume i dijeta) Čak i opstruktivno mokrenje može izazvati hroničnu inflamaciju prostate (263). Pojedini izazivači seksualno prenosivih bolesti, kao što su Neisseria gonorrhoea (264) i Chlamidia trachomatis (265), mogu izazvati hroničnu infekciju i upalu, što potencijalno povećavaju rizik od razvoja raka prostate (266). Dennis 2002. godine i Jiang 2013. godine potvrdili su u svojim metaanalizama da je prostatitis značajan faktor rizika za razvoj karcinoma prostate (267,268).

1.7.13. Seksualno prenosive bolesti

Prva istraživanja o povezanosti seksualno prenosivih bolesti sa karcinomom prostate, sprovedena su pedesetih godina 20. veka (269). Taylor je 2005. objavio metaanalizu, koja je pokazala da postoji viša incidencija obolevanja od karcinoma prostate kod muškaraca koju su bolovali od gonokoknog uretritisa, HPV ili bilo koju seksualno prenosivu bolest (270). Sličan zaključak navodi i Heyes u svojoj velikoj populacionoj studiji, navodeći povećan rizik od karcinoma prostate kod muškaraca sa istorijom gonoreje ili sifilisa (266). Smatra se da u osnovi bakterijskih infekcija prostate stoje zapaljenje prostate i atrofija prostate, kao su procesi koji dovode do karcinoma, dok se kod virusnih infekcija radi o transformišućim osobine virusa, posebno HSV (271). Studija 276 je pokazala da HPV transformiše ćelije ljudske prostate in vitro, a prisutan je i kod karcinoma prostate i kod BPH (272). Švedska studija i Kanadska studija dokazale su povezanost seropozitivnosti za HPV-18 i HPV-16 sa kasnijim karcinomom prostate (273,274). Dve kasnije manje studije slučaja kontrole HPV-16 i HPV-11 prikazale su malo dokaza o navedenom riziku (275). Metaanaliza koju su objavili Lin je 2011. godine zaključila da postoji slaba povezanost karcinoma prostate sa HPV-16 sa, i da ne postoji nikakva povezanost sa HPV-18 (276).

I *Trichomonas vaginalis* može predstavljati uzrok asimptomatskog uretritisa i prostatitisa. U slučajevima takve asimptomatske prezentacije, može uspostaviti žarišta hronične inflamacije prostate, što na kraju može dovesti do karcinoma prostate (271). Infekcija *Trichomonas vaginalis* izaziva adherenciju protozoa u epitelne ćelije smanjenjem ekspresije anti-apoptičkih gena i menja produkciju IL-6 (Interleukin-6) i proteina hemotakse monocita. Iako je potvrđena pozitivna povezanost seropozitivnosti na *Trichomonas vaginalis* i povećanog rizika od karcinoma prostate, ovakva seropozitivnost nije potvrđena kada se radi o karcinom specifičnom letalitetu (277).

1.7.14. Vazektomija

Vazektomija je jako popularna kontracepcijska procedura za muškarce u najrazvijenijim zemljama sveta. Tako se u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje uradi oko 500.000 procedura. Sprovedeno je više studija o povezanosti vazektomije sa rizikom od karcinoma prostate, ali su rezultati disonantni. Cox i Platz navode da je rizik od obolevanja povećan za 70% nakon vazektomije (278-280). Nasuprot tome, Schwingl, kao i Holt, u veoma dobro osmišljenoj

studiji na Novom Zelandu, zemlji sa najvećom globalnom prevalencijom vazektomije, potvrdili pozitivnu korelaciju sa obolevanjem od karcinoma prostate (279-281). Za sada još uvek nije prezentovana studija u kojoj bi se detaljno analizirale biološke osnove mehanizama povezanosti vazektomije i karcinoma prostate.

1.7.15. Frekvencija ejakulacije

Leitzmann je sproveo osmogodišnju prospektivnu HPFS (Health Professionals Follow-up Study) o učestalosti ejakulacije kod 29 342 muškarca iz SAD, starosti od 46 do 81 godine. Rezultati ove studije pokazuju da frekvencija ejakulacija ≤ 21 mesečno ne pokazuje vezu sa povećanim rizikom od karcinoma prostate, dok frekvencija ejakulacije > 21 mesečno smanjuje rizik od nastanka karcinoma prostate (282). Rider je tokom perioda praćenja od 18 godina na uzroku od 32 000 muškaraca, potvrdio benefite povećane frekvencije ejakulacije (>21 mesečno), koji se odnose na smanjenje rizika od 20% za low-grade karcinom prostate, u odnosu na nižu frekvenciju (4-7 mesečno) (283). Rezultati "Case control study" koju je objavio Papa, nisu pružili snažne dokaze o povezanosti frekvencije ejakulacije i karcinoma prostate. Oni navode da povezanost postoji inverzna povezanost, ali samo u 2. i 4. deceniji života (284). Mogući mehanizmi povezanosti ejakulacije i inicijacije karcinogeneze uključuju uticaj staze kancerogenih sastojaka prostatičnog sekreta na mikrosredinu (282-285); izmene metabolizma citrata u epitelu periferne ćelijske zone (286); smanjenje razvoj intraluminalnih kristaloida prostate (287,288); smanjenje anksioznosti, simpatička supresija nervnog sistema i smanjenje broja mitozu epitelnih ćelija prostate (289).

1.7.16. Dijagnostičke radiološke procedure i izlaganje ultraljubičastom zračenju

Dokazana je da dejstvo prirodnog ultraljubičastog (UV) zračenja pokazuje inverznu povezanost sa incidencijom i karcinom prostate-specifičnim letalitetom, a ovakva povezanost objašnjava se prirodnom aktivacijom i efektima vitamina D (290,291,292). Efekti jonizujućeg zračenja na živa tkiva dobro su poznati, a pre svega potencijalni mutageni i kancerogeni efekti ovog zračenja na DNK molekule. Myles je prikazao rezultate studije o uticaju dijagnostičkih radioloških procedura na pojavu karcinoma prostate.

Pokazalo se da su pacijenti koji su bili izloženi niskim dozama jonizujućeg zračenja prilikom snimanja kuka/karlice, najmanje 5 godina pre postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, imali statistički značajno povećanje incidencije karcinoma prostate, dok u slučaju postojećeg hereditarnog opterećenja, taj latentni period iznosi 10-20 godina (293). Zaključak studije je da jon izujuće zračenje predstavlja nezavisni faktor rizika u nastanku karcinoma prostate, ali da se rizik povećava u slučajevima gde postoji familijarna istorija bolesti.

1.7.17. Prevencija

Prevencija obolevanja od karcinoma prostate predstavlja kompleksnu strategiju raznovrsnih mera i aktivnosti, uključujući smanjenje poznatih rizika, komorbiditete povezane sa terapijskim postupcima, pitanja stavova prema slučajevima sa indolentnim karcinomom prostate koji se i dalje podvrgavaju terapiji sa kurativnom namerom a ne aktivnom nadzoru, te napore za ovladavanje novim terapijskim pravcima u lečenju uznapredovalog i metastatskog karcinoma.

Da bi se ova strategija realizovala, neophodno je bolje razumevanje etiologije karcinoma prostate. Kao što je već spomenuto, način života i način ishrane imaju značajnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti. S obzirom na to da se proces karcinogeneze odvija sporo, promena načina života predstavlja izvodljiv i isplativ pristup u prevenciji karcinoma prostate, ili bar usporavanju procesa. Već je navedeno da većina studija jasno dokazuje to, da ishrana bogata voćem, povrćem i antioksidansima, sa manje zasićenih masti i ekstremno termički obrađenog crvenog mesa, mogu značajno smanjiti rizike od pojave karcinoma prostate, kao i mnogih drugih oboljenja (2).

U tom pogledu, proučavano je nekoliko potencijalnih hemopreventivnih proizvoda, uključujući vitamin E, vitamin D, selen, NSAID, toremifen (selektivni receptor estrogena modulator) i drugi. Međutim, do sada nije dokazano da bilo koji od proučavanih agenasa pokazuje hemopreventivne efekte sa visokim nivoima naučnih dokaza. Zbog toga je neophodno primeniti principe prevencije koji uključuju personalizovanu procenu rizika, identifikacija osetljivih i tačnih surogat markera, kao i identifikacija biomarkera koji mogu predvideti osetljivost na preventivne agense (221,225,294).

1.8. Patohistološka klasifikacija karcinoma prostate

1.8.1 Principi stadiranja

Prema Vodiču EAU za 2023. godinu, za patohistološku klasifikaciju karcinoma prostate koristi se TNM klasifikacija osmog izdanja Vodiča UICC (Union for International Cancer Control) iz 2017. godine za, kao i klasifikacija rizičnih grupa EAU (Tabela 3) (295-297). Klasifikacija je zasnovana na grupisanju pacijenata koji imaju sličan rizik od biohemijskog relapsa (BCR) nakon radikalne prostatektomije (RP) ili spoljašnje zračne terapije. Važno je napomenuti da je 2017. godine Američki zajednički komitet za rak (AJCC) u 8. izdanju naveo da se procena kliničkog stadijuma bolesti zasniva na digitorektalnom pregledu (DRE), a ne na imidžingu.

Patološki stadijum (pTNM) baziran je na patohistološkoj analizi tkiva. Ovaj nalaz često korelira sa kliničkim (cTNM), osim za klinički stadijum T1, kao i T2 podstadijume. Brierley navodi da patološki stadijumi pT1a/b/c ne postoje, te da patohistološki verifikovani karcinomi prostate bez ekstraprostatične ekstenzije imaju stadijum pT2. Aktuelni UICC br duže prepoznaju podstadijume stadijuma pT2 (296).

Tabela 3. Klinička tumor-nodus-metastaza (TNM) klasifikacija karcinoma prostate (*Adaptirano prema referenci 296)

T - Primarni tumor (stadijum baziran samo na digitorektalnom pregledu (DRE))	
TX	Primarni tumor se ne može proceniti
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
T1	Klinički nevidljiv tumor koji nije palpabilan T1a Slučajni histološki nalaz tumora u 5% ili manje reseciranog tkiva T1b Slučajni histološki nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva T1c tumor identifikovan biopsijom iglom (npr. zbog povišenog PSA)
T2	Tumor koji je opipljiv i ograničen unutar prostate T2a tumor obuhvata polovinu jednog režnja ili manje T2b tumor obuhvata više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja T2c tumor zahvata oba režnja
T3	Tumor se opipljivo širi kroz kapsulu prostate T3a Ekstrakapsularno proširenje (jednostrano ili bilateralno) T3b tumor napada semenske vezikule
T4	Tumor je fiksiran ili zahvata susedne strukture osim semenih kesica: spoljašnji sfinkter, rektum, mišići levatori i/ili zid karlice
N - Regionalni (pelvični) limfni čvorovi¹	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se proceniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M - Udaljene metastaze²	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

	M1a Ne-regionalni limfni čvorovi M1b Kost M1c Ostala mesta
--	--

¹Metastaze ne veće od 0,2 cm mogu se označiti kao pNmi.

²Kada je prisutno više od jedne metastaze, koristi se najnaprednija kategorija - (p)M1c

1.8.2. Intraepitelna neoplazija prostate

Intraepitelna neoplazija prostate (PIN) patološki nalaz koji sadrži benigne meškove prostate ili duktuse obložene citološki atipičnim ćelijama. Može biti neoplazija niskog i visokog stepena (298,299). Pojedini autori smatraju da PIN niskog stepena (Low-grade PIN - LGPIN) ne bi trebalo navoditi u patohistološkom izveštaju biopsijskog uzorka prostate, jer LGPIN nalikuje materijalu benignog tkiva prostate, a takođe pacijenti sa takvim nalazom nakon iglene biopsije prostate, nisu izloženi povećanom riziku od obolevanja u odnosu na pacijente kod kojih je patohistološki ustanovljena benigna hiperplazija prostate (300).

Bostvick i Haggman smatraju da kriterijumi za udruženost prostatične intraepitelne neoplazije visokog stepena (High-grade PIN - HGPIN) sa karcinomom prostate treba da uključuju: povećanje veličine i broja žarišta PIN-a visokog stepena u poređenju sa normalnom prostatom, lokalizaciju promena u perifernoj zoni prostate, udruženost HGPIN i multifokalnosti karcinoma, sličnost biomarkera i molekularnih promena sa HGPIN i karcinomom (301,302). TMPRSS2-ERG gen sreće se kod 1/5 HGPIN nalaza, a pokazuje frekvenciju od 50% kod karcinoma prostate (303,304). HGPIN sreće se kod 5,2 % (0%-44,6%) biopsijskih preparata, što je uzrokovano velikim dijapazonom varijabilnosti personalne interpretacije nalaza (300). Ronnett navodi da nalazi PSA, DRE i TRUS prostate ne mogu unaprediti svoju prediktivnu vrednost u pogledu na detekciju karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji, dok PIN sam po sebi nije udružen sa povećanjem nivoa serumskog PSA (305). Ukoliko je PH nalazom detektovan jedan fokus HGPIN, ne savetuje se ponavljanje biopsije tokom prve godine ukoliko ostali klinički pokazatelji nisu suspekti, međutim ukoliko su detektovana dva ili više fokusa, indikovana je rebiopsija tokom narednih godinu dana (306,307). Lefkovitz je prikazao rezultate studije u kojoj se pokazalo da je stopa biopsijske detekcije karcinoma prostate kod pacijenata sa HGPIN bez dokazanog karcinoma prostate na prvoj biopsiji, značajno veća na ponovljenoj biopsiji nakon 3 godine (2,3% vs. 25,8%). Kao razlozi za takvu pojavu, autori navode verovatno povećanje volumena primarnih lezija tokom perioda od 3 godine, ili se radi o progresiji HGPIN (308).

Kada je reč o nalazu HGPIN nakon transuretralne resekcije prostate (TUR), ne postoji jedinstven stav o eventualnom riziku za naknadnu pojavu karcinoma (309). Kod starijih pacijenata, ne očekuje se progresija i striktno praćenje nije neophodno. Međutim, kod mlađih pacijenata sa nalazom HGPIN, neophodno je pažljivo praćenje. Ograničavajući faktori za egzaktno praćenje sadržani su u činjenici da nije moguća adekvatna evaluacija i praćenje primarnog fokusa. Takođe je nepoznato koliko pacijenata razvije infiltrativni karcinom nakon HGPIN na primarnoj biopsiji, pa iz tih razloga se kod karcinoma prostate ne upotrebljava izraz karcinoma in situ prostatae, koji se koristi kod tumora urotela. Iako je najverovatnije HGPIN prekursor karcinoma prostate umerenog do visokog stepena maligniteta, sa lokalizacijom u perifernoj zoni, to ne važi za karcinome niskog stepena maligniteta, kao ni one lokalizovane u prelaznoj zoni.

Intraduktalni karcinom prostate (IDC-P) opisan je u nekoliko studija u patohistološkom preparatu sa radikalne prostatektomije i najčešće je udružen sa high-grade karcinomom prostate (299,310-312). nalaz IDC-P u patohistološkom materijalu predstavlja nepovoljan prognostički znak nakon radikalne prostatektomije, kao i uznapredovalu bolest (312). Smatra se da uglavnom IDC-P nastaje intraduktalnom ekstenzijom karcinoma unutar preegzistirajućih kanala i meškova prostate. Nalaz IDC-P na biopsiji treba smatrati indikacijom za radikalno lečenje, čak i u odsustvu karcinoma prostate na preparatu.

1.8.3. Histopatološke karakteristike koje se smatraju specifičnim za karcinom prostate

Glavne patohistološke odlike na kojima se bazira dijagnostika karcinome prostate uključuju ekstraprostatičnu ekstenziju žlezdane komponente, nalaz intraprostatične perineuralne invazije, mucinozne fibroplazije i glomerulacije (313,314). Humphrey navodi da je opisana ekstraprostatična lokalizacija benignih prostatičnih žlezda u testisima, mokraćnoj bešici, perivezikalnom prostoru, slezini, i dr, te da postojanje takvih ektopičnih ćelija ne ukazuje na malignitet (315). Jedna od glavnih odlika karcinoma prostate je perineuralna invazija, koja je prema različitim podacima zastupljena sa 11% kod low-grade tumora, u 25% kod iglenih biopsijskih uzoraka, dok se kod cele prostate sreće i u 94% slučajeva (316-318). Za distinkciju benignog od malignog perineuralnog epitela analiziraju se citološke karakteristike perineuralnih epitelnih ćelija (319). Limfovaskularna invazija predstavlja nepovoljan prognostički znak koji se sreće u 5%-53% uzoraka sa radikalne prostatektomija, a udružen je sa high-grade, high-stage

karcinomima, sklonošću ka biohemijskom relapsu i metastaziranju. Retko sreće kod preparata sa iglene biopsije prostate (320,321).

Mucinozna fibroplazija predstavlja nakupine hijalinizovane strome, kao odgovor na invazivni adenokarcinom prostate, koji su često praćeni produkcijom mucina (314,322,323). Mikronodusi su izgrađeni od kolegana koji može formirati prave nodule u vidu nejasno lobuliranih masa. U dijagnostičkom pogledu, kolageni mikronodulusi su vrlo specifični za karcinom, međutim njihov dijagnostički potencijal je ograničen niskim stepenom zastupljenosti ($\leq 2\%$) u uzorcima iglenih biopsija, odnosno $\leq 22\%$ u uzorcima prostate nakon radikalne prostatektomije (323-326). Mikronodusi odlikuju adenokarcinome sa Gleason-skorom 3 ili 4 (327).

Glomerulacije predstavljaju bubrežni epitelne nakupine koje liče na glomerul unutar acinusa adenokarcinoma prostate (314). Međutim, u dijagnostičkom pogledu, njihov dijagnostički potencijal je takođe ograničen niskim stepenom zastupljenosti ($\leq 15\%$) u uzorcima iglenih biopsija, odnosno $\leq 5\%$ u uzorcima prostate nakon radikalne prostatektomije (328,329). Njihovo prisustvo udruženo je sa *Gleason*-skorom 4 (330).

1.8.4. Glavni i pomoćni dijagnostički kriterijumi

Patohistološka verifikacija preparata i postavljanje dijagnoze karcinoma prostate zasniva se na sledećim parametrima: arhitektura žlezde, odsustvo bazalnih ćelija i jedarna atipija, uz gubitak normalne mikroanatomije i poremećaj benignih epitelno-stromalnih odnosa (Tabela 4) (331-333).

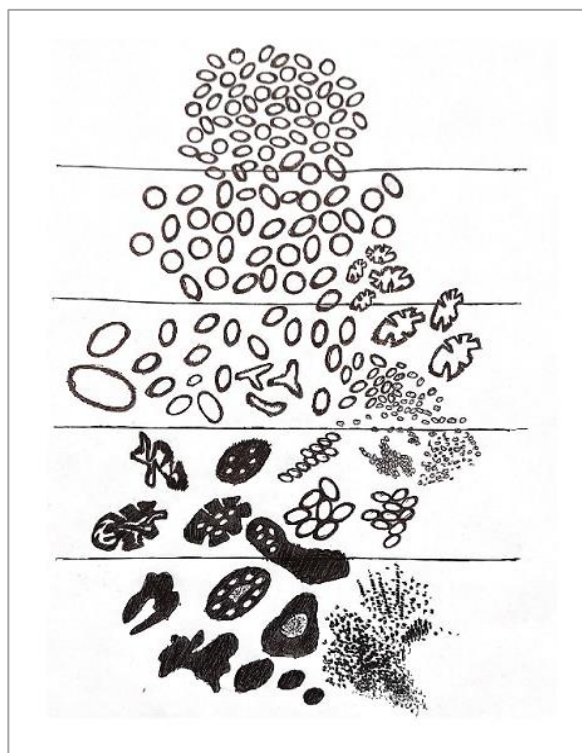
Tabela 4. Kriterijumi za dijagnozu adenokarcinoma prostate (*adaptirano prema referenci 313)

Glavni kriterijumi
Arhitektonski: Infiltrativne male žlezde ili kribriformne žlezde prevelike ili nepravilne da bi predstavljale visok stepen intraepitelna neoplazija prostate (PIN)
Jednoćelijski sloj (odsustvo bazalnih ćelija)
Nuklearna atipija: nuklearno i nukleolarno proširenje
Sporedni kriterijumi

Intraluminalni tanki plavi mucin (plavi ili bazofilni mucinozni sekret)
Ružičasti amorfni sekret
Mitotičke figure
Intraluminalni kristaloidi
Susedni PIN visokog kvaliteta
Amfofilna citoplazma

Međunarodno društvo za urološku patologiju (ISUP) prikazalo 2015. godine je modifikovani Gleason-ov dijagram-skor rasta karcinoma prostate, u 5 nivoa (Slika 9) (313, 330). Najniži skor (1-3), čini grupu ocena 1 (Tabela 5). Maligne žlezdane ćelije karakteristične za Gleason skor 1 i 2 nalaze se u prelaznoj zoni, natrpane i nodularne, kod skora 3 su nasumično raspoređene i infiltruju stromu, rastući između i oko benignih žlezda.

Kod Gleason skora 4 takođe postoji infiltracija strome, ćelije su rebraste, loše formirane, spojene ili glomeruloidne, dok je za skor 5 karakteristično prisustvo listova tumora, pojedinačnih ćelija, vrpca, linearnih nizova i čvrstih gnezda (330,333,334).



**Slika 9. Gradusi karcinoma prostate.
Modifikovan Gleason šematski dijagram**

Invazivni karcinom prostate odlikuje se i gubitkom bazalnih ćelija koje normalno odvajaju sekretorne luminalne ćelije od bazalne membrane. One se pojavljuju kao zaobljene ili duguljaste ćelije sa malim hiperhromatskim jezgrima i oskudnom citoplazmom. Ovo je veoma važna karakteristika jer je u pojedinim situacijama (mali fokusi adenokarcinoma ili adenokarcinom benignog izgleda), jedina mogućnost adekvatne dijagnostike imunohistohemija proteina tipičnih za bazalne ćelije (335,336).

Gubitak bazalnih ćelija nije apsolutno specifičan za invazivni adenokarcinom, jer

ocenjivanja prema ISUP 2015.
Obrasci ocenjivanja od 1 (gore) do 5 (dole).
(*adaptirano prema referenci 313).
 ISUP – International Society of Urological Pathology

nekim benignim žlezdama možda nedostaju bazalne ćelije. Jedarna atipija malignih žlezda uključuje povećanje jezgra i istaknute nukleole.

1.8.5. Gradiranje karcinoma prostate

Stepen maligniteta karcinoma (gradus tumora) bazirao se na tzv. Gleason skor sistemu gradacije, koji se kretao u rasponu 1-5, ali je 2005. godine i kasnije 2014. godine, ISUP (International Society of Urological Pathology) konsenzusom takav način gradacije izmenjen, kada su Gleason skor 1 i 2 isključeni iz upotrebe (295,337,338). Inače, Gleason skor sistem gradacije je opšte prihvaćen u svetu u današnje vreme, a u osnovi je zasnovan na arhitektonskom uređenju karcinoma prostate (333,339-341).

Gleason skor uzorka sa biopsije prostate uključuje procenu primarnog najobimnijeg, kao i drugog najzastupljenijeg obrasca, ukoliko su prisutna dva. Ukoliko je prisutan samo jedan obrazac, potrebno ga je udvostručiti da bi se dobio Gleason skor. Za tri Gleason-ova stepena, uzima se u obzir najčešći stepen plus najviši stepen, bez obzira na njegovu zastupljenost. Globalni Gleason skor uračunava kumulativni obim svakog stepena svih biopsijskih uzoraka, a sistem ocenjivanja rangira ocene od 1 do 5 (295,330,342). Postoji pet osnovnih obrazaca za ocenjivanje i kasnije izračunavanje patohistološkog rezultata, koji se kreće od 2 do 10 (Tabela 5).

Tabela 5. Sistem grupne gradacije ISUP (International Society of Urological Pathology) 2014* *Adaptirano prema ref. 295.

Gleason skor	ISUP gradus
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ili 3+5 ili 5+3)	4
9-10 (4+5 ili 5+4 ili 5+5)	5

1.8.6. Klinički značajan karcinom prostate

Prema navodima iz Vodiča EAU za karcinom prostate iz 2023. godine, široka primena skrininga karcinoma prostate dovela je do otkrivanja indolentnih formi bolesti, te se u praksi javlja izraz "klinički značajan" karcinom prostate (295). Ovaj izraz označava one forme bolesti koje po svojim patohistološkim i kliničkim karakteristikama poseduju potencijal za brzo napredovanje i diseminaciju (343,344). S druge strane, indolenti karcinomi nisu udruženi sa rizikom od značajnog morbiditeta, mogu se svrstati u terapijske kategorije za aktivni nadzor, te nepostojanje ovakve distinkcije u kliničkom značaju pojedinih karcinoma, može imati konsekvencu u vidu "preteranog lečenja", kao i eventualnih štetnih posledica.

Pojedini autori navode da je ISUP1 kod uzoraka sa radikalne prostatektomije udružen sa ekstraprostatičnom ekstenzijom u 0,3%, biohemijskim relapsom u 3,5%, bez invazije semenih kesica i lokoregionalnih limfonodusa (345-347). Dakle, patohistološki ISUP1 sa preoperativnog biopsijskog preparata koji definiše postojanje karcinoma prostate nije ekvivalentan nalazu ISUP1 na preparatu sa radikalne prostatektomije koji ne pokazuje klinički malignu prirodu (348). Važno je napomenuti i to, da uvođenje novih tehnologija u postupak dijagnostikovanja karcinoma prostate menja i stavove u odnosu na kliničku značajnost karcinoma. Tako se smatra da je biopsijski ISUP1 udružen sa niskim rizikom od diseminacije bolesti i karcinom-specifičnog letaliteta, usled nedovoljnog uzorkovanja uzoraka višeg stepena. Uvođenjem MRI-ciljanih biopsija, došlo je do promena u interpretaciji nalaza i povećana je dijagnostička preciznost. Prema navodima Zareba, čak 20% tumora gradiranih ocenom GS 6, pre uvođenja ISUP standarda 2005. godine, gradirano ocenom GS 7 ili više (349,350). Za ISUP1 takođe je važno utvrditi korelaciju MRI nalaz sa PH nalazom, i ne samo to, već i mnoge druge faktore uključujući godine starosti i adekvatno uzorkovanje. Stoga je ISUP1 samo jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze klinički beznačajnog karcinoma prostate, uz ostale kliničke faktore niskog rizika (Tabela 6).

Tabela 6. Grupe rizika EAU za biohemijski recidiv lokalizovanog i lokalno uznapređovalog karcinoma prostate (*adaptirano prema referenci 295.)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL i GS < 7 (ISUP gradus 1) i cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL ili GS 7 (ISUP gradus 2/3) ili cT2b*	PSA > 20 ng/mL ili GS > 7 (ISUP gradus 4/5) ili cT2c*	bilo koji PSA bilo koji GS (bilo koji ISUP gradus)* cT3-4 ili cN+**

Lokalizovani	Lokalno uznapredovali
--------------	--------------------------

GS - Gleason skor; ISUP - International Society for Urological Pathology;

PSA (prostata specifični antigen)

***Zasnovano na digitorektalnom pregledu**

**** Zasnovano na CT/skenu kostiju**

Postavljanje dijagnoze podrazumeva i neophodnost daljeg terapijskog postupka u vidu aktivnog nadzora (AS) ili budnog čekanja (WW). Aktuelni Vodič EAU odloženo lečenje preporučuje pacijentima sa karcinomom prostate umerenog rizika, bez dovoljno jasnih ostalih kriterijuma (351,352). Nedovoljno su jasni i kriterijumi za klinički značajan karcinom, jer postoje varijacije u navođenju ISUP stepena, što ukazuje na nepostojanje nedostatak konsenzusa (353-355).

U slučajevima gde je predominantna zastupljenost Gleason skora 4 ili 5 sa < 5% tumora, formiranje konačne ocene vrši se na taj način što se komponenta niskog stepena ne inkorporira u ocenu. Kod uzoraka iglenih biopsija, uzroci visoke gradusne grupe obavezno se uključuju u formiranje konačne ocene, bez obzira na volumen zastupljenosti. Važno je napomenuti i to, da se ocenjivanje – gradacija uzoraka po Gleason-u može vršiti samo za uzorke iz same prostate. Nedostaci ovog sistema gradacije odnose se na činjenicu da je varijabilnost patohistološke slike znatno veća u odnosu na dva odvojena obrasca u pojedinačnom uzorku tkiva (313).

Osim toga, ocenjivanje je u direktnoj korelaciji sa veličinom uzorka, pa tako uzorci sa iglenih biopsija u svega 4% slučajeva sadrže više od dva gradusa, dok uzorci tkiva volumena 1-2 cm³ iz preparata sa radikalne prostatektomije, u presecima tkiva obično sadrže više obrazaca različitih gradusa (356,357). Epstein navodi da kod uzoraka iglenih biopsija sa obrascima 3, 4 i 5, za ocenjivanje se kao glavni kriterijum uzima preovlađujući uzorak i najviša ocena (337,358).

Kada se radi o uzorcima sa radikalne prostatektomije, ukoliko postoji treći uzorak višeg gradusa i volumena <5% tkiva, taj nalaz ne participira u formiranju ocene, već se samo ističe kao podatak u izveštaju. Važno je napomenuti i to, da ipak postoji izvesna stopa ilegaliteta u personalnoj interpretaciji nalaza, kao i u ocenjivanju. Allsbrook navodi podocenjivanje postoji, a kao i neslaganje između posmatrača i sekundarnog posmatrača, ali se u najvećem broju slučajeva postiže saglasnost (359,360). Kada je reč o proceni Gleason skora uzoraka iglenih biopsija,

uzroci nejasnoća uključuju: poteškoće u proceni infiltrativnog obrasca rasta, greške koje se odnose na uzorkovanje tkiva, oštećenja uzorka, kao i iskustvo patologa. Autori navode da Gleason skor gradus 4 i 5 predstavlja važan prognostički znak, kao i da je za stratifikaciju rizika i detekciju kandidata za aktivni nadzor korisno računanje procentualnog obrasca 4 kod adenokarcinoma sa Gleason-skorom 7 (333,361-364).

Konačno, formiranje grupe ocena u 5 kategorija udruženo je sa boljom stratifikacijom rizika u poređenju sa standardnim Gleason skorovanjem, kao i sa prognostičkom tačnošću (365-370).

1.9. Klinički nalaz

1.9.1. Simptomi i znaci

Karcinom prostate u ranoj fazi ne daje simptome, što predstavlja izvesno ograničenje za obraćanje lekaru. Evolucija simptoma karcinoma prostate obuhvata pojavu simptoma koji nalikuju simptomima donjeg urinarnog trakta kod benigne hiperplazije prostate, uključujući pre svega iritativne simptome kao što su učestalo mokrenje i noćno mokrenje. Kasnije se razvijaju i opstruktivne tegobe u vidu oslabljenog mlaza, osećaja nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike, postmikturicionog kapanja i sl. U zavisnosti od lokalne ekstenzije tumora, tegobe mogu varirati i po vrsti i po obimu. Mogu se javiti i hematurija i hematospermija. Progresija tegoba svakako ukazuje i na progresiju bolesti, a ona nastaje zahvatanjem uretre, vrata mokraćne bešike, trigonuma i semenih kesica. Ukoliko su zahvaćeni distalni segmenti uretera dolazi do pojave hidronefroze i osećaja blagog tištanja u lumbosakralnoj regiji (low back pain). Ređe, tumor se širi ka rektumu zahvatajući Denonviliers-ovu fasciju, a perirektalna infiltracija dovodi do otežane defekcije zbog strikture rektuma. Metastatska bolest izaziva kostobolju a u odmaklim slučajevima dolazi do infiltracije kičmene moždine, kompresije pupčane vrpce i pojave parestezija donjih ekstremiteta, kao i pojavu fekalne inkontinencije (371).

Potencijal ekstenzije tumora u direktnoj je korelaciji sa njegovom zapreminom i lošom diferencijacijom. Volumen tumora $> 4 \text{ cm}^3$ ili slabo diferentovan tumor (ISUP 4 ili 5) češće metastaziraju lokalno ili u regionalne limfne čvorove, najpre opturatorne, ilijačne i presakralne, a zatim paraaortalne i parakavalne (372). Kod zahvatanja semenih kesica, u 85% slučajeva već postoji limfoga diseminacija (371). Koštane metastaze su osteoblastične i nastaju hematogenom diseminacijom, a najpre su zahvaćene kosti karlice i lumbosakralne kičme, a mogu biti zahvaćeni i gornji krak butne kosti i rebra, što izaziva bolove nalik reumatskim

bolovima. Ostale koštane metastaze uključuju grudni koš kičmu, grudnu kost, lobanju i humerus. Zahvaćenost dugih kostiju udruženo je sa pojavom fraktura. Visceralne metastaze su ređe, a uključuju pluća, jetru i nadbubrežne žlezde. Lezije centralnog nervnog sistema posledica su koštanih metastaza u kostija lobanje.

Kod zahvaćenosti uretre sa rabdosfinkterom javlja se urinarna inkontinencija, dok posterolateralna ekstenzija izaziva erektilnu disfunkciju. Kod pojave udaljenih metastaza, često se javlja letargija uzrokovana anemijom ili uremijom.

1.10. Dijagnostika karcinoma prostate

1.10.1. Skrining karcinoma prostate

Rastuće stope incidencije i prevalencije karcinoma prostate dovele su do potrebe za prevencijom i ranom dijagnostikom, te zdravstveni sistemi širom sveta sprovode skrining muške populacije. Smatra se da uopšteno skrining ima povoljnu ulogu u borbi protiv karcinoma prostate, jer je PSA testiranje predominantno udruženo sa otkrivanjem klinički značajnih tumora, od kojih je većina izlečiva (372).

Nedavno objavljena metaanaliza Ilića i saradnika, pokazala je da je skrining udružen sa povećanim stopama dijagnoze karcinoma prostate za 23%, kao i detekcije lokalizovanih formi bolesti sa relativnim rizikom (RR) 1,39. Međutim, iako se ranije smatralo da je skrining udružen sa povećanjem karcinom prostate-specifičnog preživljavanja, navedena metaanaliza pokazala je da ne postoji benefit u karcinom prostate- specifičnom preživljavanju i ukupnom preživljavanju obolelih dijagnostikovanih skriningom u odnosu na obolele koji nisu dijagnostikovani skriningom. (373).

Važno je napomenuti da skrininga karcinoma prostate predstavlja kontraverznu temu u urologiji, iz mnogostrukih razloga, koji proizilaze iz inegaliteta u odnosu na dizajn studija, veličinu uzorka, perioda praćenja, distribucije starosnih grupa, regularnosti u praćenju, prethodne stope skrininga, oportunističko testiranje - "kontaminacija", jednokratni u odnosu na ponovljeni skrining i dr (372).

Tabela 7. Podaci o praćenju studije ERSPC (*adaptirano prema referenci 375)

Godine praćenja	Neophodan broj ispitanika za skrining	Broj obolelih za lečenje
------------------------	--	---------------------------------

9	1,410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

Rezultati poznate Evropske randomizovane studije skrininga za karcinom prostate (ERSPC) iz 90-ih godina 20. veka, sa više od 182 000 ispitanika, pokazali su da skrining smanjenje stope letaliteta od karcinoma prostate. Inkluzioni kriterijumi studije bili su: starost 50-74 godine, vrednost PSA 3,0-4,0 ng/mL, interval 2-4 godine, uz sistematsku sekstantnu biopsiju prostate (Tabela 7).

U poređenju sa drugim velikim studijama (npr. PLCO - Prostate Lung Colorectal & Ovarian screening trial) stopa kontaminacije je bila relativno niska. Pokazalo se da su glavni ograničavajući faktori heterogenost grupa pacijenata i primenjeni skrining protokoli. Najnoviji podaci iz studije koju je objavio Hugosson, pokazuju da smanjenje letaliteta ostaje nepromenjeno (374). Primećeno je da se broj ispitanika potreban za skrining i lečenje smanjuje (Tabela 7).

Rezultati studije Hugossona iz 2018 godine pokazuju da smanjenje stope letaliteta od karcinoma u skrining grupi iznosi 35%, odnosno 53% za muškarce koji su započeli skrining u dobi od 55–59 godina (375).

Kada je reč o indikacijama za skrining, pojedini autori preporučuju jednom godišnje, osim kod muškaraca sa niskim serumskim vrednostima PSA (≤ 1 ng/ mL), gde treba raditi na 2-3 godine. (372) Postoje mnoga pitanja u vezi sa vrednostima PSA i indikacijom za biopsiju prostate, jer iako je normalna vrednost PSA ≤ 4 ng/mL, ona je univerzalno referentna, bez obzira na ostale parametre (volumen prostate, uzrast, faktori komorbiditeta). Pokazano je da se signifikantni karcinom prostate može detektovati i kod muškaraca sa normalnim DRE i normalnim vrednostima serumskog PSA. Rezultati već spomenute PCPT studije (Prostate Cancer Prevention Trial), pokazali su da je stopa prevalencija karcinoma prostate varirala u zavisnosti od vrednosti PSA, i to: 6,6% kod ispitanika sa PSA vrednostima do 0,5 ng/ml; 10,1% kod ispitanika sa PSA vrednostima 0,6–1 ng/ml; 17% kod ispitanika sa PSA vrednostima 1,1-2 ng/ml; 23,9% kod ispitanika sa PSA vrednostima od 2,1–3 ng/ml, i 26,9% kod ispitanika sa PSA vrednostima 3,1-4 ng/ml (376,377).

Specifičnost PSA vrednosti od 1,1, 2,1, 3,1 i 4,1 ng/ml, iznosila je 83,4%, 52,6%, 32,2% i 20,5%, ponaosob, a specifičnosti 38,9%, 72,5%, 86,7% i 93,8%, ponaosob. Autori studije zaključili su da ne postoji vrednost PSA pri kojoj se može sa sigurnošću isključiti sumnja na postojanje karcinoma prostate, te smatraju da granične vrednosti za biopsiju prostate treba sniziti na 2 - 2,5 ng/ml.

Oponenti skrininga uglavnom ukazuju na pojam preterane detekcije insignifikantnih karcinoma prostate, postavljajući pitanje – kakvu realnu korist imaju takvi pacijenti, a posebno oni u odmaklom životnom dobu? Draisma navodi da kod agresivnog skrininga udeo insignifikantnih karcinoma prostate iznosi i do 48% (378). Tako je u SAD intenzivni skrining koji je bio rasprostranjen do 2012. godine bio udružen sa smanjenjem letaliteta tokom 20 godina od uvođenja programa (379), da bi nakon tog perioda i smanjenja upotrebe PSA testiranja došlo do porasta uznapredovalih oblika bolesti (380). U današnje vreme, muškarcima mlađim od 70 godina u SAD savetuje se da sami donesu odluku o skriningu (381).

Zbog toga je važno prepoznavanje korisnih i štetnih efekata prekomerne dijagnoze i prekomernog lečenja. Aktuelni naponi usmereni su ka identifikaciji specifičnih grupa rizika, personalizaciji vremenskog okvira za testiranje, upotreba kalkulatora rizika i NMR u cilju poboljšanja indikacione opravdanosti, ciljanih biopsija i primene aktivnog nadzora.

Prema preporukama Vodiča EAU za 2023. godinu, skrining i rano testiranje savetuju se muškarcima sa povećanim rizikom od karcinoma prostate:

- muškarci od 50 godina starosti;
- muškarci starosti 45 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom prostate;
- muškarci afričkog porekla starosti 45 godina;
- muškarci koji nose BRCA2 mutacije starosti 40 godina (382).

1.10.2. Klinička dijagnoza

Osnovna klinička dijagnostika karcinoma prostate obuhvata testiranje serumskih vrednosti PSA, digitorektalni pregled prostate i biopsija prostate (382).

1.10.2.1. Digitorektalni pregled (DRE)

DRE predstavlja obavezni deo kliničkog pregleda i njime se palpacijom utvrđuju sledeći parametri prostate: volumen, denzitet, ograničenost, elastičnost, pokretljivost, bolna osetljivost, homogenost, kao i postojanje nodusa ili induracija.

Carvalho navodi da je za postavljanje indikacije za biopsiju prostate u 18% slučajeva dovoljan samo DRE, bez obzira na vrednosti PSA (383). Suspektan nalaz na DRE udružen je sa eventualnom detekcijom karcinoma u 5-30% slučajeva, čak pri niskim vrednostima PSA (< 2 ng/mL). Smara se da DRE predstavlja važan prediktor u proceni kliničkog stadijuma bolesti. Kako navodi *Gosselaar*, rezultati Evropske randomizovane studije o skriningu karcinoma prostate (ERSPC) pokazali su da povećane vrednosti PSA udruženo sa suspektnim nalazom na DRE dvostruko povećavaju rizik od pozitivnog patohistološkog nalaza sa biopsije prostate (384). Herrera-Caceres ukazuje na značaj obavljanja DRE u populaciji muškaraca koji su na aktivnom praćenju, jer je suspektan nalaz udružen sa rizikom od povećanog ISUP gradusa (385).

1.10.2.2. Prostata specifični antigen (PSA)

PSA predstavlja proteazu koju proizvode i benigno i maligno tkivo prostate i čija normalna koncentracija u serumu iznosi ≤ 4 ng/mL. Može biti u slobodnom ili vezanom obliku. Kako PSA nije karcinom specifičan već organ specifičan marker, podložan varijacijama serumskih vrednosti u smislu povećanja (infekcija) ili smanjenja (upotreba inhibitora 5α -reduktaze, LHRH agonista, LHRH antagonista, povišen BMI i dr), izolovane vrednosti PSA nisu dovoljan dijagnostički alat za sprovođenje biopsije prostate, već se dijagnostička strategija zasniva na kombinaciji DRE, PSA i biopsije prostate. Glavni problem u diferencijalnoj dijagnostici ostaje utvrđivanje uzroka povećanja serumskog PSA koji proizilaze iz BPH i onih koji se odnose na karcinom prostate.

Zanimljivo je da su nivoi PSA u serumu smanjeni kod muškaraca sa visokim indeksom telesne mase u poređenju sa normalnim težina muškaraca (372).

Uopšteno, povećane vrednosti PSA povećavaju i verovatnoću za karcinom prostate. Ipak, još uvek ne postoje jasno usaglašeni stavovi u vezi sa određivanjem graničnih vrednosti PSA, jer se karcinom prostate može dokazati i kod muškaraca sa niskim vrednostima ovog markera (386). U tom pogledu, povećanjem PSA povećava se i njegova prediktivna vrednost. Tako je u intervalu

PSA od 4 do 10 ng/ml, prediktivna vrednost 20–30%, dok se za vrednosti PSA > 10 ng/ml, pozitivna prediktivna vrednost povećava sa 42% na 71,4%. Falagario je objavio rezultate istraživanja o udruženosti niskih vrednosti PSA sa biopsijskim ISUP gradusom > 2 kod klinički insignifikantnog karcinoma prostate (Tabela 8) (387).

Tabela 8. Rizik od biopsijske detekcije PCa u odnosu na niske vrednosti PSA (*adaptirano prema referenci 387)

PSA (ng/ml)	Rizik od PCa (%)	Rizik od ISUP gradusa > 2 (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

U slučajevima kada je vrednost PSA u tzv. Sivoj zoni (3-10 ng/ml), savetuje se ponovno testiranje PSA pre same biopsije, jer se pokazalo da to ima prognostički značaj, te da se incidencija biopsija smanjuje za 16,8% (388) U ProtecT studiji dokazano je da je smanjenje prebiopsijskog PSA u 20% slučajeva udruženo sa gotovo upola manjim rizikom od karcinoma prostate, kao i ISUP gradusa >2 (389).

U cilju smanjenja broja lažno pozitivnih rezultata PSA testiranja, uvedeni su mnogobrojni dijagnostički protokoli, kalkulatori i nomogrami, kako bi se povećala specifičnost i pozitivnu prediktivna vrednost testa i smanjila potreba za izvođenjem nepotrebnih biopsija, kao i troškovi dijagnostike. Unapređenja PSA senzitivnosti i specifičnosti uključuju gustinu PSA, PSA-D (PSA density - standardni nivoi u odnosu na veličina prostate), vrednost PSA prilagođena uzrastu, kao i odnos slobodnog i ukupnog PSA (f/total ratio). PSA density dobija se deljenjem PSA sa zapreminom prostate. Smatra se da povećanje zapremine prostate od jednog kubnog centimetra, povećava vrednost PSA za 0,12-0,15 ng/ml/cm³, a da vrednosti veće od ovih direktno koreliraju sa karcinomom prostate (372, 390). Ukoliko su vrednosti PSA-D niže od 0,09 ng/ml/cm³, verovatnoća rizika od karcinoma prostate je 4% (391). Predloženo je i izračunavanje PSA-D prelazne zone prostate. Međutim, uopšteno, izračunavanja PSA-D podložna su greškama koje proističu iz poteškoća u proceni volumena prostate, koji sam po sebi može varirati.

1.10.2.3. Odnos slobodnog i ukupnog PSA (f/total ratio)

Kada se radi o odnos slobodnog i ukupnog PSA, smatra se da su vrednosti skora upotrebljive ukoliko se radi o praćenju poznatog karcinoma prostate, ili ako su vrednost PSA u intervalu do 10 ng/ml. Na vrednosti ovog skora utiču razni faktori sredine i fizičke osobine slobodnog PSA (392,393).

1.10.2.4. Biopsija prostate

Indikacije za biopsiju prostate uključuju suspektan nalaz na DRE i povišene vrednosti PSA, ili kombinaciju ova dva nalaza. U današnje vreme biopsija prostate se izvodi uz odgovarajuću kontrolu slikovnim (imaging) navođenjem, zbog promenljivog i nespecifičnog izgleda tumora. Iako se mnogi karcinomi prezentuju ultrazvučno u vidu hipoehogenih područja, dokazano je da većina hipoehogenih promena nisu karcinomi (394).

Prva ultrazvučno vođena transrektalna biopsija prostate, tzv. TRUS biopsija (TRUS - transrectal ultrasound), urađena je 80-ih godina 20. veka, iglom dimenzija 18-Gauge. Tehnološke inovacije uključuju i pištolj, multiaksijalni eho-prikaz i bolje razumevanje zonalne anatomije prostate. Od tada TRUS biopsija prostate postaje standardna procedura. Kasnije je Hodge predložio novi koncept - sistematsku sekstantnu biopsiju prostate, sa ciljanim biopsijama baze, središnjeg i apikalnih delova prostate, uzetih sa svake strane u parasagitalnoj ravni, te je ona postala je standardna biopsija šema. Stamey je 1995. godine predložio lateralizaciju biopsijskih uzoraka, sa ciljem uzorkovanja periferne zone kao predilekcionne regije za karcinom prostate (395). Inicijalna biopsija (12-core) izvodi se uzimanjem 12 biopsijskih uzoraka specijalnim ultrazvučnim pištoljem sa iglom, kojim se kroz transrektalnu (intrakavitarnu) sondu pristupa ciljanoj regiji prostate pod kontrolom ultrazvuka (396).

Napredne tehnike TRUS biopsije uključuju mikro-dopler, sonoelastografija ili ultrazvuk sa kontrastom. Njihovim kombinovanim delovanjem nastaje tzv. Multiparametrijski ultrazvuk sa dobrim rezultatima (382, 397,398). U studiji multiparametrijskim ultrazvukom detektovano je 4,3% manje klinički signifikantnih karcinoma prostate nego upotrebom multiparametrijskog NMR. Poboljšanje rezolucije udruženo je i sa poboljšanjem stope detekcije. Tako je u studijama (399-401) upotreba mikroultrazvuka visoke rezolucije za ciljane biopsije prostate, pokazala

rezultate slične rezultatima primene NMR u detekciji klinički signifikantnih karcinoma prostate, a koji su bili daleko bolji od rezultata standardne sistematske biopsije.

U studijama koje su na patohistološkom materijalu sa radikalnih prostatektomija ispitivale senzitivnost koju NMR imaging ima u otkrivanju i vizuelizaciji karcinoma prostate, pokazalo se da je ona niska ($\leq 30\%$) za karcinome volumena ispod 1cm^3 sa ISUP gradusom 1, dok je za karcinome prečnika $> 1\text{cm}$ sa ISUP gradusom > 2 iznosila 0,91 a za ISUP gradus > 3 čak 0,95 (402,403,404).

Drost je prikazao rezultate studije u kojoj su vršili poređenje senzitivnosti i stopa detekcije karcinoma prostate NMR- ciljane i sistematske biopsije, navodeći da je za ISUP gradus ≥ 2 , taj odnos iznosio 1,12, dok je za ISUP gradus ≥ 2 taj odnos iznosio 1,20, u korist NMR ciljane biopsije (382,402).

Još jedna meta-analiza studija ograničena na pacijente koji nisu bili na biopsiji sa pozitivnim MRI da je biopsija ciljana MRI otkrila značajno više karcinoma ISUP stepena > 2 nego sistematska biopsija (rizik razlika, -0,11 [95% CI: -0,2 do 0,0]; $p = 0,05$), u prospektivnim kohortnim studijama (razlika u riziku, -0,18 [95% CI: -0,24 do -0,11]; $p < 0,00001$), i u retrospektivnim kohortnim studijama (razlika u riziku, -0,07 [95% CI: -0,12 do -0,02]; $p = 0,004$) (235). Ovi podaci su potvrđeni u prospektivnim multicentričnim studijama koje su procenjene na MRI biopsija kod pacijenata koji nisu bili naivni na biopsiju (405-407). Slični rezultati u korist NMR ciljane biopsije objavljeni su u nedavnoj metaanalizi koju je objavio Goldberg (408). Upotreba NMR imaging-a za ciljane biopsije prostate ima mnoge prednosti u odnosu na standardnu sistematsku biopsiju, posebno nakon uvođenja PI-RADSV2 (Prostate Imaging-Reporting and Data System) bodovanja. Međutim, evidentan je deficit edukovanih radiologa za ovu vrstu dijagnostike, pa će napori zdravstvenih sistema biti usmereni u tom pravcu (409,410-413). U tom pogledu, već je objavljena PI-RADSV2.1 verzija bodovanja (413).

Biopsija se može izvoditi i transperinealnim pristupom, kada se koriste odgovarajući nastavci-obraci za pravilno uzorkovanje tkiva, a koristi se u slučajevima prethodno negativnih biopsijskih nalaza. Biopsija prostate izvodi se kao ambulantna procedura, u opštoj intravenskoj, spinalnoj ili lokalnoj anesteziji, uz odgovarajući periproceduralna antibiotsku profilaksu. Komplikacije biopsije mogu biti u vidu hematospermije i hematurije, koje se javljaju u 40-50%

slučajeva, dok se ostale komplikacije - febrilnost i hemoragija javljaju veoma retko, u 2,9-4,2% pacijenata (372).

1.11. Lečenje karcinoma prostate

Prema preporukama Vodiča Evropske urološke asocijacije (EAU) za 2023. godinu, lečenje lokalizovanog karcinoma prostate (LPCa) obuhvata sledeće terapijske procedure: odloženo lečenje (aktivno nadgledanje - strategija nadzora), radikalna prostatektomija (otvorena, laparoskopska i robotski-asistirana), zračna terapija (spoljašnja zračna, protonska i brahiterapija), hormonska terapija, i istraživačke terapije (krioterapija, fokusirani ultrazvuk i fokalna terapija). Cilj aktivnog lečenja je eradikacija karcinoma, uz prezervaciju funkcije karličnih organa (414).

Odloženo lečenje ima za cilj smanjenje nepotrebnih rizika i značajnih neželjenih efekata terapije kod pacijenata sa niskorizičnim karcinomom prostate. Prikazani udaljeni rezultati studija o toku bolesti kod pacijenata sa niskorizičnim karcinomom prostate koji nisu bili podvrgnuti lokalnom lečenju, pokazuju visoke stope karcinom-specifičnog preživljavanja (CSS)-a. Kako se navodi, kumulativno 10-godišnji CSS iznosi 82-87%, za T1/T2 i ISUP < 2 iznosi 80-95%, odnosno 91%, 90% i 74% za dobro, umereno i slabo diferentovan karcinom, ponaosob (415-417). Zbog toga se smatra da je veliki broj pacijenata kod kojih je bolest dijagnostikovana na bazi PSA skrininga, pogodno za konzervativni tretman. U tom pogledu, veoma je važna procena faktora komorbiditeta. Albertsen navodi da osnovni uzrok letaliteta kod obolelih bez kurativnog tretmana nije karcinom prostate, već ostali faktori komorbiditeta, što je izraženije ukoliko je Charlson Co-morbidity Index (CCI) ≥ 2 (418).

1.11.1. Aktivni nadzor (Active surveillance) i pažljivo čekanje (Watchful waiting)

Imaju za cilj smanjenje prekomernog lečenja. Aktivni nadzor kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću i očekivanim preživljavanjem od najmanje 10 godina, uključuje strogo protokolirano praćenje, sve do pojave apsolutnih indikacija za aktivnim lečenjem. To se postiže kroz strogo protokolirani program dijagnostičkog praćenja. Još uvek ne postoje dostupni rezultati randomizovanih kontrolnih studija koje upoređuju efekte aktivnog nadzora i aktivnog lečenja u odnosu na ishod toka bolesti (414). U širem smislu, koriste se podaci dobijeni iz Protec T-trial, u kojoj je vršeno poređenje efekata aktivnog lečenja i aktivnog praćenja, mada profil aktivnog praćenja u toj studiji nije ekvivalentan profilu aktivnog nadzora. Ipak, rezultati te studije pokazuju da je desetogodišnje CSS nakon aktivnog praćenja (bazirano na praćenju varijabilnosti

PSA) iznosilo 99%, što je gotovo jednako rezultatu aktivnog lečenja gde je CSS iznosilo 98,8%. Međutim, rizik od progresije i metastaza bio je veći (2,6% vs. 6%) (419,420).

Za razliku od aktivnog nadzora, strategija pažljivog čekanja usmerena je ka onim pacijentima koji imaju kontraindikacije za aktivno lečenje od početka, te se oni nadgledaju u smislu biohemijskog, kliničkog ili simptomatskog relapsa, radi uključivanja u palijativno lečenje u cilju održavanja kvaliteta života (414).

1.11.2. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija predstavlja uobičajeni kurativni tretman lokalizovanog karcinoma prostate, za obolele u stadijumu klinički lokalizovanog karcinoma prostate, uz očekivano preživljavanje od >10 godina (421,422). Ona podrazumeva uklanjanje celokupne prostate u svojoj fibroznoj kapsuli, uklanjanje semenih kesica i izvođenje vezikouretralne anastomoze. Operativna tehnika radikalne prostatektomije razvijala od otvorene hirurgije do laparoskopske procedure, i najnovije robot-asistirane tehnike. Operativne tehnike otvorene radikalne prostatektomije, uključujući perinealnu i retropubičnu, detaljno su opisane u I poglavlju.

Laparoskopska hirurgija stekla je veliku popularnost početkom 21. veka. Osnovni motivi i razlozi za razvoj ove tehnike sadržani su u njenoj minimalnoj invazivnosti. Otvorena radikalna retropubična prostatektomija ima svoje kvalitete, među kojima se posebno ističu: dostupnost izvođenja u manjim centrima, kratko trajanje postupka, finansijska isplativost, relativno mala invazivnost, mogućnost rada isključivo u vanperitonealnom prostoru, mogućnost kvalitetne limfadenektomije i relativno brz oporavak. Prikazani rezultati randomizovanih kontrolisanih studija o onkološkim rezultatima operativnog lečenja pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate pokazuju visoke stope kancer-specifičnog preživljavanja, i to: 80,4% nakon 23 godine, 91,5-95,9% nakon 19,5 godina, i 99% nakon 10 godina praćenja (420,423,424). U zaključcima nedavno održanog Panela o Vodiču EAU za karcinom prostate jasno se navodi da je za rani karcinom prostate operativno lečenje terapija prvog izbora i da ima prednosti u odnosu na zračnu terapiju (425). Kada je reč o rezultatima postignutim primenom svake od navedenih operativnih tehnika ponaosob, do danas je prikazano nekoliko sistematskih analiza u kojima je vršeno poređenje rezultata otvorene u odnosu na laparoskopsku radikalnu prostatektomiju, i rezultati su bili nekonzistentni (426-428).

Uvek kada je to moguće, savetuje se izvođenje nerv-poštedne (nerve-sparing) radikalne prostatektomije, jer se ovom tehnikom stvaraju uslovi za očuvanje potencije. Tehniku je promovisao profesor Urs Studer 2007. godine (429). Naime, nakon presecanja apeksa prostate, njenom retrakcijom ukazuje se prostor između prednje strane rektuma i zadnje strane prostate. Duž posterolateralne ivice prostate nalazi se neurovaskularni snop, sadržan u slojevima lateralne pelvične fascije, pripojen za prostatu svojim bočnim granama (430). Ove grane mogu se preseći. Odvajanjem površnog sloja fascije pristupa se neurovaskularnom snopu, koji se oslobodi od apeksa ka bazi. Zatim se izvrši presecanje pripoja Dennonvilliers-ove fascije za rektum. Oslobađanje neurovaskularnih snopova moguće je samo ukoliko oni nisu infiltrisani karcinomom, a za potenciju je korisno sačuvati ih makar sa jedne strane, bez ugrožavanja onkološkog ishoda operacije (430).

Otvorena radikalna prostatektomija i dalje predstavlja standardnu terapijsku proceduru za operativno lečenje klinički lokalizovanog karcinoma prostate, iako je u odnosu na minimalno invazivne tehnike udružena sa većim gubicima krvi, dužim periodom hospitalizacije i izraženijim postoperativnim bolnim sindromom. Laparoskopska radikalna prostatektomija nudi manji postoperativni bol, manje stope krvarenja i kraći period hospitalizacije, uz dužu krivu učenja. (431,432). U početku se smatralo da je LRP alternativa otvorenoj hirurgiji. Danas se obe metode uspešno primenjuju, uz rastuću popularnost robot asistirane radikalne prostatektomije. Međutim, važno je naglasiti da su sve tri operativne tehnike zapravo komplementarne, jer svaka veća komplikacija laparoskopske ili robot asistirane radikalne prostatektomije, zahteva konverziju u otvorenu proceduru. Stoga je važno naglasiti da je otvorena radikalna prostatektomija osnovna operativna tehnika, iz koje su proizašle ostale, te da uvek predstavlja tehniku izlazne strategije u slučaju značajnih komplikacija ili nepredviđenih tehničkih problema. Kada je reč o vremenskom okviru za izvođenje RP, smatra se da od momenta postavljanja dijagnoze do momenta izvođenja operativnog zahvata ne bi trebalo da prođe više od 3 meseca, jer navedeni period ne utiče na pogoršanje onkoloških i funkcionalnih rezultata lečenja (433).

1.11.2.1. Komplikacije radikalne prostatektomije

Komplikacije radikalne prostatektomije mogu biti intraoperativne, rane postoperativne i kasne postoperativne (434). Najčešća intraoperativna komplikacija je krvarenje. Ono može nastati kao posledica hiper- ili hipokoagulabilnih stanja (korišćenje pojedinih lekova), ili

posledica operativnog rada, oslobađanja krvnih sudova prilikom limfadenektomije, neadekvatna hemostaza i sl. Često se povrede vene lateralnog pleksusa prilikom izvođenja incizije endopelvične fascije, gde je otežana hemostaza. Takođe, predilekciono mesto krvarenja je Santorinijev venski pleksus, njegovo neadekvatno zauzdavanje i podvezivanje. Prosečan gubitak krvi tokom operacije iznosi 600 - 1200 ml za otvorene procedure, odnosno 300-600 ml za laparoskopske procedure. U svakom slučaju potrebno je obezbediti bar dve jedinice krvi za ev. intraoperativnu nadoknadu. (430,434,435). Kod laparoskopske tehnike, ekstenzivna intraoperativna hemoragija predstavlja indikaciju za konverziju u otvorenu proceduru. Intra-i perioperativne komplikacije RRP, LRP i RARP prikazane su u tabeli 9.

Povreda rektuma nastaje zbog bliskih anatomskih odnosa sa prostatom, a najčešće nastaje nakon odvajanja apeksa prostate od uretre i oslobađanja zadnje strane. Lezije rektuma su retke i nastaju u 1%-1,2% slučajeva, naročito ukoliko se radi o pacijentima kod kojih je prethodno rađena transuretralna resekcija prostate, operativni zahvat na rektumu ili zračna terapija. U većini slučajeva moguće je primarno zbrinjavanje, suturom rektuma i plasiranjem rektalnog creva, dok je u ređim slučajevima neophodno izvođenje kolostome. Povreda uretera je retka komplikacija i nastaje obično prilikom preparacije tkiva između mokraćne bešike i semenih kesica. Rešava se ureterocystoneostomijom.

1.11.2.2. Rane komplikacije

Rane komplikacije uključuju infekciju rane, serom rane, ekstravazaciju urina na mestu vezikouretralne anastomoze, prolongirani ileus, sepsalni sindrom i kardiovaskularne komplikacije. Posebnu komplikaciju predstavlja ispadanje urinarnog katetera, što može dovesti do značajnih poteškoća u drenaži urina. Zbog toga je veoma važno fiksirati urinarni kateter kako bi se izbegla mogućnost njegove nekorektne pozicije ili funkcije, ili kompletnog ispadanja. Za rekateterizaciju, neophodno je primeniti uretroskopsku tehniku.

Tromboembolijske komplikacije sreću se u 0%-3,1% slučajeva, dok se tromboza dubokih vena javlja u 1,2%-1,8%. Profilaksa ovih komplikacija sastoji se u merama i aktivnostima u izbegavanju venske staze, uključujući primenu perioperativne medikamentne tromboprofilakse,

elastičnih čarapa, Trendelenburgov položaj tokom operacije, rano aktiviranje pacijenta nakon operacije, izvođenje plantarne fleksije tokom ležanja u krevetu i sl.

Striktura vrata mokraćne bešike javlja se kod 1,1%-5,4% pacijenata, uglavnom 6-12 nedelja nakon operacije, a posledica je loše izvedene anastomoze ili lošeg šavnog materijala, prethodnih intervencija (TURP) ili prethodne hemio- ili radioterapije. Manifestuje se dizuričnim tegobama u vidu otežanog mokrenja, istanjenog mlaza i postmikturicionog kapanja. Smatra se da je dobra apozicija krajeva uretre preduslov za kvalitetnu anastomozu. Tako je kod laparoskopskih operacija kvalitet vezikouretralne anastomoze generalno bolji, jer je vizuelizacija uretre bolja, kao i muko-mukozna anastomoza, bez obzira na to što se izvodi produžnim šavom. Rešavanje ove komplikacije sastoji se u endoskopskoj inciziji vrata mokraćne bešike. Postoji više opisanih tehnika.

1.11.2.3. Kasne komplikacije

U kasne komplikacije radikalne prostatektomije ubrajaju se inkontinencija urina i erektilna disfunkcija. Inkontinencija urina se javlja u 0,8%.8,3% operisanih, mada je ova učestalost i veća ukoliko se uzmu u obzir i slučajevi vlažne hiperaktivne bešike. Za prevenciju inkontinencije najvažnija je pažljiva preparacija vrata mokraćne bešike i proksimalne prostatične uretre, kao i pravilno izvođenje vezikouretralne anastomoze, uz očuvanje funkcionalne dužine uretre od najmanje 28mm. Takođe je poželjna i prezervacija neurovaskularnih peteljki zbog adekvatne inervacije mišića. Stopa urodinamske urinarne inkontinencije je znatni viša i kreće se i do 87%. Hutch je postavio teoriju o formiranju neouretre iz mišićnih elemenata bazalne ploče, koja vrši funkciju unutrašnjeg sfinktera mokraćne bešike (430,436). Spoljašnji sfinkter ima presudnu ulogu u održanju kontinencije, a naročito njegova mišićna masa. On sadrži tzv slow-twitch vlakna sa sposobnošću tonične kontrakcije, za razliku od mišića karličnog dna koji sadrže slow-twitch vlakna.

Eretilna disfunkcija predstavlja čestu komplikaciju. Javlja se kod 40%-57% operisanih. Interpretacija rezultata zavisi od definicije erektile funkcije i njene realne procene pre izvođenja operacije. Još su Walsh i Donker 1982. godine ustanovili da su mlađe životno doba (≤ 60 godina) i odsustvo infiltracije kapsule prostate, glavni preduslovi za erektile funkcije. Tome treba dodati i hiruršku tehniku, posebno nerv-poštedne operacije. Navodi se da je seksualna funkcija nakon operacije sačuvana kod 91% mlađih od 50 godina, odnosno kod 25% starijih od 70 godina.

Tabela 9. Intra-i perioperativne komplikacije RRP, LRP i RARP (*adaptirano prema referenci 438)

Predviđena verovatnoća komplikacija	RARP (%)	Laparoscopic RP (%)	RRP (%)
Kontraktura vrata mokraćne bešike	1.0	2.1	4.9
Ekstravazacija urina na anastomozi	1.0	4.4	3.3
Infekcija	0.8	1.1	4.8
Povreda organa	0.4	2.9	0.8
Ileus	1.1	2.4	0.3
Tromboza dubokih vena	0.6	0.2	1.4
Predviđena verovatnoća komplikacija	RALP (%)	Laparoscopic RP (%)	RRP (%)
Clavien-Dindo I	2.1	4.1	4.2
Clavien-Dindo II	3.9	7.2	17.5
Clavien-Dindo IIIa	0.5	2.3	1.8
Clavien-Dindo IIIb	0.9	3.6	2.5
Clavien-Dindo IVa	0.6	0.8	2.1
Clavien-Dindo V	< 0.1	0.2	0.2

RRP - radikalna retropubična prostatektomija; LRP - laparoscopska radikalna prostatektomija; RALP = robot-assistirana laparoscopska prostatektomija;

Primenom jednostrane nerv-poštedne tehnike, očuvanje erektilne funkcije beleži se u 63% slučajeva, dok kod jednostrane u samo 39% (437). U etiologiji erektilne disfunkcije važnu ulogu imaju i vaskularni elementi, pre svega a. pudenda interna, grana a. hypogastrica-e. Oštećenja njihovih akcesornih grana tokom rada može kompromitovati vaskularizaciju kavernoznih tela penisa. Lezije nervnih elemenata nastaju pri presecanju lateralne peteljke, kao i prilikom presecanja apikalnog segmenta prostate zbog oštećenja autonomnih vlakana.

Zbog toga presecanje nervnih elemenata treba vršiti bliže ureteri i prostati. U lečenju postoperativne erektilne disfunkcije određenu ulogu može imati rana rehabilitacija, mada se danas uspešno primenjuje medikamentna (peroralna, intrakavernozna i intrauretralna) terapija inhibitorima PDE-5 (fosfodiesteraza-5) i vazoaktivnim supstancama (prostaglandin E2). U težim slučajevima indikovana je implantacija penilne proteze.

Postoperativni letalitet kreće se prema iskustvima pojedinih autora između 0,2%-0,7%, a računa se do 30. dana od operacije. U današnje vreme, kvalitetna preoperativna priprema, posebno u sferi kardiopulmonalne i tromboprolifaktičke pripreme, smanjila je značajno stopu operativnog letaliteta.

1.11.3. Zračna terapija

Zračna terapija primenjuje se u formi spoljašnje zračne terapije, intersticijalne (brahiterapije) ili njihove kombinacije. Spoljašnja zračna terapija (EBRT) može se izvoditi sa modulisanim intenzitetom (IMRT) ili kao volumetrijska modulisana lučna terapija (VMAT) sa radioterapijski vođenom slikom (IGRT).

1.11.3.1. Spoljašnja zračna terapija

Savremena terapija zračenjem eksternim snopom izvodi se uz pomoć dinamičkih kolimatora koji se prilagođavaju nepravilnom obliku volumena prostate. Navodi se da je kvalitet IMRT jako dobar jer ima zadovoljavajuće terapijske efekte, uz minimalnu gastrointestinalnu i genitourinarnu toksičnost (439). Međutim, u poređenju sa trodimenzionalnom konformnom terapijom 3D-CRT, nema razlike u odnosu na stope biohemijskog relapsa. Prikazani rezultate metaanalize koju su uradili Yu i saradnici, pokazuju da je u poređenju sa 3D-CRT, IMRT udružena sa nižim stopama gastrointestinalne i genitourinarne toksičnosti, uz više stope preživljavanja bez biohemijskog relapsa (440).

Pokazano je da su visoke doze IMRT/IGRT, udružene sa nižim stopama kasnih urinarnih komplikacija (441). U odnosu na IMRT, VMAT pruža kraće terapijsko vreme, mada su obe tehnike kvalitetne u pogledu prezervacije rektuma. IMRT i VMAT zahtevaju specijalni računarski softver, za razliku od konvencionalnog EBRT. Jedno od najvažnijih pitanja odnosi se na poziciju prostate i okolnih organa tokom izvođenja procedure. Pokreti organa mogu doprineti efikasnosti terapije i mogućih neželjenih efekata, te se obično kombinuju IMRT/VMAT sa IGRT, kao bi se predvideli pokreti i umanjili štetni efekti zračenja (442,443). IMRT se može sprovoditi i u formi tomoterapije, koja se sprovodi na način sličan obavljanju MSCT pregleda. Aktuelno je ispitivanje uloge isporuke zračne terapije vođene magnetnom rezonancom (MR), jer se smatra da analogno ulozi IGRT u smanjenju toksičnosti, MR može ostvariti još kvalitetnije efekte (444).

takođe je aktuelno i istraživanje u oblasti primene CT-vođene stereotaksičke terapije i MR-vođene stereotaksičke terapije (445).

Ishod terapijske procedure zavisi od efekata na lokalnom nivou, tj. lokalne kontrole bolesti. U tom smislu, nedovoljna terapijska doza kao i nedovoljna ukupna doza mogu biti udružene sa karcinom specifičnim letalitetom (446). Rezultati velikih randomizovanih studija koje su objavili Heemsbergen, Dearnaley i Michalski, pokazuju da koncept pojačanja doze (eskalacija doze) u opsegu 74–80 Gi, smanjuje 10-godišnji biohemijski relaps, kao i stepen progresije i karcinom specifičnog letaliteta (447-449). Posebno je eskalacija doze korisna za povećanje prosečnog preživljavanja u grupi pacijenata sa karcinomom prostate srednjeg ili visokog rizika, prema velikom istraživanju koje je sprovedeno od američke grupe istraživača (450).

Kerkmeijer je prikazao povoljne terapijske efekte fokalnog pojačanja prostatične lezije viđene na NMR kod pacijenata srednjeg i visokog rizika (451). Pacijentima je isporučivano 77Gy u 35 frakcija, sa fokalnim pojačanjem do 18Gi. Zabeležena su povećanja stope lokalnog uspeha, kao i MFS (metastasis-free survival), uz slične stope toksičnosti.

1.11.3.2. Neoadjuvantna ili adjuvantna hormonska terapija plus radioterapija

Mnogi autori navode da rezultati monoterapije spoljašnjim zračenjem mogu biti znatno poboljšani ukoliko se radioterapija sprovodi u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT), bilo kao neoadjuvantnom, bilo kao adjuvantnom (452-454). Oni navode da za karcinom prostate srednjeg rizika ovakvu terapiju treba primeniti u trajanju od 4-6 meseci, dok u slučajevima visokorizične bolesti, terapiju treba produžiti do 3 godine. Fossa, Mason i Sargos, prikazali su povoljne, dodatne terapijske efekte EBRT u kombinaciji sa ADT Osim kombinovane EBRT sa ADT, u primeni je i kombinovana terapija sa eskalacionim doznim režimom EBRT (Tabela 10).

Tabela 10. Odabrane studije o ADT u kombinaciji sa, ili bez RT za karcinom prostate (*adaptirano prema referenci 414)

SPCG-7/ SFUO-3 2016 (455)	T1b–2 WHO Grade 1–3, T3 N0 M0	875	ADT ± EBRT	LHRH agonist 3 meseca + flutamide kontinuirano	70 Gy 3D-CRT vs. no RT	34% (95% CI: 29–39%) vs. 17% (95% CI: 13–22%) CSM at 12 (15) godina u korist kombinovane terapije (p < 0.0001) NCIC CTG PR.3/MRC
PRO7/NCIC	T3–4 (88%),	1,205	ADT ±	Continuous	65–70 Gy	10-yr. OS = 49% vs. 55%

2015 (456)	PSA > 20 (64%), ISUP 4–5 (36%) N0 M0		EBRT	LHRH agonist	3D-CRT vs. no RT	U prilog kombinovane terapije HR: 0.7, p < 0.001)
Sargos 2020 (457)	T3–4 N0 M0	273	ADT ± EBRT	LHRH agonist for 3 yr.	70 Gy 3D-CRT vs. no RT	Signifikantno smanjenje kliničke progresije; 5-god. OS 71.4% vs. 71.5%

ADT - androgen deprivaciona terapija; CSM - kancer specifičan letalitet; EBRT spoljašnja radioterapija; HR - odnos rizika; LHRH - luteinizirajući hormon oslobađajući hormon; mo. - meseci; n - broj pacijenata; OS - ukupno preživljavanje; RT - radioterapija; 3D CRT - trodimenzionalna konformna radioterapija.

1.11.3.3. Brahiterapija

Brahiterapija se može primeniti u dva dozna režima, sa niskom dozom i sa visokom dozom.

Brahiterapija niskom dozom (LDR)

Kod brahiterapije sa niskom dozom (Low dose brachytherapy - LDR) radioaktivni materijal (iglice), trajno se implantira u prostatično tkivo. Indikacije za LDR su pacijenti sa NCCN povoljnim karcinomom prostate umerenog rizika, uz urinarnu funkciju koja zadovoljava propisane kriterijume: IPSS < 12 i maksimalna brzina protoka > 15 ml/min (458). Indikacioni opseg važi i za one pacijente koji su ranije operisani zbog BPH (TURP), sa pauzom između operacije i LDR od 3 meseca. Savetuje se da se kod TURP ostavi bar 10 mm slobodnog tkiva prelazne zone (459-462). LDR se može kombinovati i sa EBRT kod pacijenata sa nepovoljnim NCCN srednjeg rizika, kao i kod visokorizičnih pacijenata. Rezultati primene LDR su jako dobri. Navodi se da je petogodišnje preživljavanje bez biohemijskih znakova bolesti pacijenata sa ISUP 1 između 71%-93%, dok je desetogodišnje između 65% do 85% (463-467). Dokazana je i izvanredna biohemijska kontrola bolesti, gde D90 (doza koja pokriva 90% zapremine prostate) > 140 Gi dovodi do održavanja vrednosti PSA < 1,0 ng/ml nakon 4 godine (468). razlike između LDR i HDR brahiterapije prikazane su u tabeli 11.

Tabela 11. Razlike između LDR i HDR brahiterapije (*adaptirano prema referenci 414)

	Razlike u tehnikama brahiterapije
Niska doza (LDR)	<ul style="list-style-type: none"> • Trajna implantacija radioaktivnih iglica • Koristi jod-125 (I-125), paladijum-103 (103Pd-) ili Izotop cezijum-131 • Doza zračenja isporučuje se nedeljama i mesecima • Akutni neželjeni efekti se povlače mesecima • Pitanja zaštite od zračenja za pacijente i negovatelje

Visoka doza (HDR)	Privremena implantacija <ul style="list-style-type: none"> • Iridijum-192 (IR-192) izotop uveden preko implantiranih igala ili katetera • Doza zračenja isporučena u minutima • Akutni neželjeni efekti nestaju tokom nedelja • Bez problema sa zaštitom od zračenja
--------------------------	--

Brahiterapija visokom dozom (HDR)

Kod ove vrste brahiterapije, radioaktivni izvor se privremeno uvodi u prostatu da isporučiti zračenje. Kao izvor zračenja koristi se Iridijum-192 (IR-192) izotop, koji se uvodi preko implantiranih igala ili katetera. HDR se sprovodi u jednostrukim ili višestrukim frakcijama, a može se i kombinovati sa EBRT od najmanje 45 Gi, gde pokazuje odlične rezultate, superiorne u odnosu na EBRT monoterapiju (469-471).

Hoskin je objavio rezultate 12-godišnje randomizovane studije o efektima EBRT monoterapije i kombinovane terapije EBRT sa HDR brahiterapijom, kod 218 pacijenata sa karcinomom prostate T1-3 N0M0. Rezultati studije pokazuju da su petogodišnji i desetogodišnji efekti kombinovane terapije u pogledu na biohemijski DFR (disease free survival) značajno bolji nakon kombinovane terapije, dok je u grupi pacijenata na monoterapiji bila izraženija povećana stopa ranih recidiva bolesti (472). Joseph i Jackson navode da kombinovana EBRT plus HDR brahiterapija može biti unapređena eskalacijom doze, a dodatno unapređena primenom ADT koja deluje kao nezavisni faktor poboljšanja (473,474). Savetuje se primena ADT tokom trajanja kombinovane terapije.

1.11.4. Hormonska terapija

Kako je adenokarcinom prostate hormon-zavisan, androgena deprivacija (ADT) predstavlja terapijsku meru kojom se postiže suzbijanje lučenja androgena na različite načine. Međutim, ćelije samog karcinoma prostate razlikuju se u odnosu na senzitivnost prema androgenima. Smatra se da su ćelije dobro diferentovanog karcinoma androgeno zavisne, dok su ćelije slabo diferentovanog karcinoma androgen nezavisne. Zbog toga i endokrina terapija karcinoma prostate nije kurativna. Androgeni mogu biti testikularni i suprarenalni, a njihovo aktivno dejstvo započinje nakon konverzije u aktivni oblik - dihidrotestosteron (DHT), koje se odvija uz pomoć

enzima 5- α reduktaze (475). Od ukupne količine testosterona, 95% se izlučuje u testisima od strane Leidigovih ćelija, dok se preostalih 5% izlučuje u nadbubrežnim žlezdama. Kastracioni nivo testosterona iznosi < 1,7 nmol/l. Dokazano je da prosečna vrednost posle hirurške kastracije iznosi 0,52 nmol/l, te se u kliničkom radu smatra da je najprikkladnije definisati kastracioni nivo kao < 0,7 nmol/l (476). ADT postiže se u najvećoj meri metodom kastracije, i to: hirurške (bilateralna orhiektomija) ili medikamentne (primena antagonista/agonista LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) receptora, anti-androgena i estrogena) (477).

1.11.4.1. Bilateralna orhiektomija

Hormonska (endokrina) terapija uključuje bilateralnu orhiektomiju, koja se može izvesti u formi subkapsularne pulpektomije ili kastracije. Ona se i dalje smatra primarnim modalitetom ADT. To je jednostavna, jeftina i praktično bez komplikacija hirurška procedura, pogodna za lečenje androgen zavisnog karcinoma. Ovom metodom se u roku od 2-6 sati snižava nivo serumskog testosterona na 0,5 nmol/l, što dovodi do rapidno brzog ublažavanja tegoba (475).

1.11.4.2. Antagonisti LHRH receptora

Antagonisti LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) receptora vrše supresiju testosterona direktnom inhibicijom GnRH receptora u pituitarnoj žlezdi. Oni dovode do brzog terapijskog efekta jer se rapidno vezuju za LHRH receptore, izazivajući neposredno smanjenje nivoa LH, FSH i testosterona, bez inicijalnog stadijuma stimulacije i bez "flare-up" fenomena (475,478).

Klinička primena ove grupe preparata bila je ograničena usled slabe rastvorljivosti, nedostatka dugotrajne formulacije, slabe potencije i neželjenih efekata. Abarelix je pokazao dobre terapijske efekte u pogledu na supresiju testosterona i brže dejstvo u odnosu na LHRH agoniste, ali je povučen sa tržišta iz bezbedonosnih razloga (479). Degarelix je odobren od FDA 2009. godine i dozira se 240mg u prvom mesecu, postiže kastracioni nivo već nakon 3 dana, uz naknadne mesečne doze od 80mg. Postiže brže smanjenje testosterona i bolju kontrolu PSA u odnosu na leuprolid, prema rezultatima studije Tombala i Sciarra objavili su rezultate metaanalize o efektima Degarelix-a u odnosu na LHRH agoniste, navodeći da nema velikih razlika u odnosu na efekte ali da nedostaju udaljeni rezultati, kao i podaci o preživljavanju (480,481). Abufaraj u metaanalizi iz 2021. godine navodi da su u odnosu na LHRH agoniste,

LHRH antagonisti u kratkoročnom periodu udruženi sa nižim stopama letaliteta i kardiovaskularnih neželjenih efekata, uz manje izražene ostale neželjene efekte (482). Od nedavno je u upotrebi novi oralni LHRH antagonist, Relugolix. Nedavne studije u fazi 1 i 2 ispitivanja ovog preparata pokazale su da on brzo i održivo smanjuje (u roku od 3 dana i do 24 nedelje) nivoe FSH, LH, testosterona i PSA u poređenju sa leuprolidom i Degarelix-om (483-485). Studija HERO pokazala je da je Relugolix tokom primene od 48 nedelja bio superioran u odnosu na leuprolid, u pogledu na postizanje i održavanje kastracionih nivoa testosterona, kumulativnu incidencu kardiovaskularnih neželjenih efekata (486).

1.11.4.3. Agonisti LHRH receptora

Predstavljaju glavni oslonac u ADT danas. Najpoznatiji su histrelin, goserelin, buserelin, leuprolid i triptorelin. Ovi dugodelujući agensi su sintetički analozi LHRH, a deluju na aktiviranje GnRH (gonadotropin-releasing hormone) receptora. Primenuju se u obliku depo injekcije u različitim dozama (1-, 2-, 3-, 6-mesečne ili godišnje). Njihova aplikacija dovodi do kratkotrajnog povećanja nivoa LH i FSH, što izaziva "flare-up" fenomen u trajanju od oko 7 dana (487).

"Flare-up" fenomen može izazvati neželjene efekte u vidu pojačanja bola, retencije urina, kompresivnog sindroma usled ovecanje zapremine tumora, kao i hiperkoagulacioni status (488). U takvim slučajevima, savetuje se najpre davanje antiandrogena tokom prvih nekoliko nedelje, a zatim početak terapije LHRH agonistima (489). Efekti LHRH agonista na supresiju FSH, LH i testosterona, dovode do kastracionih vrednosti nakon 2-4 nedelje (490).

1.11.4.4. Estrogeni

Terapije estrogenima datira još iz 1941. godine, kada je Huggins definisao androgenu zavisnost prostate i moguću primenu orhiektomije ili estrogena u terapiji karcinoma prostate (475,491). Najpre su Nesbit i Baum 1950. godine uporedili preživljavanje pacijenata sa karcinomom prostate na monoterapiji orhiektomijom ili estrogenima, kada su uvideli da je stopa smrtnosti značajno veća kod terapije estrogenima (475,492). Šezdestih godina 20. veka, u VACURG studiji utvrđeno je takođe da je stopa letaliteta pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate lečenih estrogenima značajno veća, zbog kardiovaskularnih neželjenih efekata, nego što je od samog karcinoma prostate (475,493). Zbog izrazitih neželjenih efekata terapije

estrogenima, uključujući tromboembolijske komplikacije, ovi agensi ne spadaju u prvu terapijsku liniju (494,495).

1.11.4.5. Antiandrogeni

U odnosu na hemijsku strukturu, dele se na steroidne (ciproteron acetat – CPA, megestrol acetat medroksiprogesteron acetat) i nesteroidne (nilutamid, flutamid, bikalutamid). Obe klase antiandrogena blokiraju androgene receptore.

Steroidni antiandrogeni su sintetički derivati hidrokspirogesterona, koji osim perifernog dejstva pokazuju i progestageno i antigonadotropno dejstvo. Delujući u hipofizi, smanjuju produkciju LH i testosterona, sprečavaju pojavu napada vrućine i deluju po principu negativnog feed-back mehanizma u hipotalamusu (475). Retko daju ginekomastiju i imaju izražene neželjene efekte u vidu kardiovaskularne toksičnosti i hepatotoksičnosti (414).

Ciproteron acetat je prvi licencirani antiandrogen, ali još uvek nije dovoljno izučen. Deluje periferno antiandrogeno, ali i direktno na testise, tako da uz inhibiciju gonadotropina on smanjuje serumski testosteron i proizvodnju estrogena na kastracijski nivo (475). Ciproteron se može kombinovati sa hirurškom ili medikamentnom kastracijom LHRH agonistima, a naročito je koristan u prevenciji "flare-up" fenomena zbog incijalnog povećanja koncentracije testosterona kod davanja LHRH agonista. Neželjeni efekti ciproterona su gubitak libida, gubitak potencije, kao i pojava depresije.

1.11.4.6. Nesteroidni antiandrogeni

Ovi agensi poznati su i kao periferni ili čisti antiandrogeni. Oni ispoljavaju periferno antiandrogeno dejstvo. Sprečavaju negativan *feed-back* testosterona na LHRH i LH, vezujući se za androgene receptore u hipotalamusu. Inače, monoterapija ovim agensima ne suprimira lučenje testosterona, te je očuvan libido, fizičke karakteristike i mineralna gustina kostiju (496). Neželjeni efekti nesterodinih antiandrogena razlikuju se između pojedinih preparata i uključuju ginekomastiju, bol u dojčkama i hepatotoksičnost. Međutim, u odnosu na zaštitu kostiju, pokazuju bolje efekte u poređenju sa LHRH agonistima i verovatno LHRH antagonistima (496,497). U odnosu na ostale, bikalutamid ima najbolji profil bezbednosti i podnošljivosti (498). Dozira se 50 mg/dnevno i 150 mg/dnevno za monoterapiju.

1.11.4.7. Novi inhibitori signalnog puta androgenih receptora (ARPIs)

Dugotrajna ADT vodi u razvoj kastraciono rezistentnog karcinoma prostate (CRPC). Savremena hormonska terapija CRPC zasniva se na dva principa:

- inhibicija konverzije ekstragonadnog prekursora steroida u testosteron i DHT; predstavnik ove grupe lekova je abirateron
- direktna blokada androgenih receptora da bi se sprečilo vezivanje za ligande, testosteron i DHT; predstavnici ove grupe lekova su nova generacija nesteroidnih antagonisti androgenih receptora (enzalutamid, apalutamid i darolutamid)

Abirateron, enzalutamid i apalutamid odobreni su i za lečenje metastatskog hormon senzitivnog karcinoma prostate (mHSPC), dok su apalutamid, darolutamid i enzalutamid za nemetastatski CRPC (nmCRPC) sa visokim rizikom od daljih metastaza (414,487,499-503).

Abirateron acetat je oralni preparat koji inhibiše steroideogeni enzim CYP17A1. Odobren je u SAD za lečenje mCRPC i mCSPC u kombinaciji sa prednizonom. Abirateron snižava intracelularni nivo testosterona kroz intrakrini mehanizam, preusmeravajući sintezu na nadbubrežne žlezde i sam karcinom (504,505). Preparat je najpre odobren u posthemioterapiji mCRPC, zatim i kao prehemioterapija, a na kraju u kombinaciji sa postojećom ADT (506). Nekoliko velikih studija (LATITUDE i STAMPEDE) potvrdilo je povoljne terapijske efekte abiraterona kao terapije prve linije u kombinaciji sa ADT kod muškaraca sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate (507,508).

Enzalutamid, apalutamid i darolutamid su nova generacija inhibitora AR sa snažnim afinitetom vezivanja, koji je u odnosu na bicalutamid veći 5-8 puta (509,510). Oni takođe inhibišu translokaciju AR u jedro i vezivanje za DNK i koaktivatore. Indikacije za primenu enzalutamida i apalutamida uključuju lečenje CRPC i mCSPC, bilo kao prva ili druga terapijska linija. Efikasnost ovih preparata potvrđena je u studijama AFFIRM, ENZAMET, ARCHES, SPARTAN, TITAN, ARAMIS i ARASENS (511-516).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Osnovna hipoteza istraživanja je da među ispitivanim grupama ne postoje značajne razlike u pogledu onkološkog ishoda, dok u pogledu simptomatskog i funkcionalnog ishoda postoje razlike u zavisnosti od primenjene terapijske procedure.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je da se ispitaju i utvrde vrednosti intraproceduralnih i periproceduralnih rezultata, kao i simptomatskih i funkcionalnih rezultata tri različite terapijske procedure

(radikalne zračne terapije, laparoskopske radikalne prostatektomije i retropubične radikalne prostatektomije) kod pacijenata lečenih zbog lokalizovanog karcinoma prostate:

1. Vrednost primenjene operativne tehnike u odnosu na krvarenje, vreme trajanja hospitalizacije, vreme do deplasma urinarnog katetera, patološki stadijum bolesti.
2. Uticaj primenjene operativne tehnike na pojavu intra- i perioperativnog morbiditeta i letaliteta.
3. Vrednost primenjene operativne tehnike u odnosu na incidenciju pozitivnih ivica resekcije.
4. Vrednost primenjene terapijske procedure u pogledu na urinarnu funkciju.
5. Vrednost primenjene terapijske procedure u pogledu na seksualnu funkciju.
6. Vrednost primenjene terapijske procedure u pogledu na crevnu funkciju.
7. Vrednost primenjene terapijske procedure u pogledu na urodinamske parametre.

4. MATERIJAL I METODE

Rad predstavlja prospektivnu kliničku studiju, kojom je analizirano ukupno 140 bolesnika sa potvrđenom dijagnozom lokalizovanog karcinoma prostate (LPCa). Bolesnici su svrstani u 3 grupe, u zavisnosti od primenjene terapijske procedure, i to:

1. LRP grupa (50 bolesnika kod kojih je primenjena laparaskopska radikalna prostatektomija)
2. RRP grupa (50 bolesnika kod kojih je primenjena retropubična radikalna prostatektomija)
3. EBRT grupa (40 bolesnika kod kojih je primenjena radikalna zračna terapija)

Studija je sprovedena na Univerzitetnoj klinici za urologiju kliničkog Centra Majka Tereza u Skoplju (Severna Makedonija), kao i na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš. Na Univerzitetnoj klinici za urologiju kliničkog Centra Majka Tereza u Skoplju, u studiju je uključeno 95 bolesnika, i to:

- 50 bolesnika kod kojih je primenjena laparaskopska radikalna prostatektomija
- 25 bolesnika kod kojih je primenjena retropubična radikalna prostatektomija
- 20 bolesnika kod kojih je primenjena radikalna zračna terapija

Na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš, u studiju je uključeno 45 bolesnika, i to:

- 25 bolesnika kod kojih je primenjena retropubična radikalna prostatektomija
- 20 bolesnika kod kojih je primenjena radikalna zračna terapija

Studija je odobrena od strane Etičke komisije Univerzitetske klinike za urologiju u Skoplju (br. 03-116/4, od 05.04.2021. godine), kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu (br. 12-5255-2/4, od 10.06.2021. godine).

Kod svih 140 pacijenata dijagnostikovano je klinički LPCa, primenom sledećih procedura: testiranje na prostata-specifični antigen (PSA), digitorektalni pregled prostate, transrektalna ultrazvučno vođena biopsija prostate, patohistološki pregled uzoraka, višeslojna kompjuterizovana abdomino-pelvična, i scintigrafija kostiju.

Indikacije za radikalnu prostatektomiju bile su: $PSA \leq 10$ ng/ml, $GS \leq 7$ (ISUP ocena $\leq 2/3$), ili klinički stadijum $\leq T2b$ (za karcinom prostate niskog i srednjeg rizika), ECOG performans status 0 ili 1, starost ≤ 70 godina (osim u odabranim slučajevima sa očekivanim

životni vekom > 10 godina). Kontraindikacije su uključivale: očekivani životni vek \leq 10 godina, značajne komorbiditete, uključujući maligne bolesti, terminalnu bubrežnu insuficijenciju, stanje nakon transplantacije bubrega, kao i uznapredovale kardiovaskularne ili respiratorne bolesti. Izbor operativne tehnike (laparoskopska ili otvorena radikalna prostatektomija) zavisila je od motivacije pacijenta i tehničkih mogućnosti izvođenja.

Identične indikacije i kontraindikacije važile su i za pacijente iz EBRT grupe, uz napomenu da su kod njih indikacije uključivale i odmakle godine starosti (>70 godina), kao i motivisanost pacijenta za ovu terapijsku proceduru.

Nakon histopatološke potvrde karcinoma prostate, svi pacijenti su pregledani na matičnom Konzilijumu za urološke malignitete, kada je predložen odgovarajući terapijski postupak. Po prihvatanju predloga, pacijenti su dobijali odluku Konzilijuma, Obrazac o informisanju učesnika u kliničkoj studiji, kao i Obrazac o saglasnosti učesnika u kliničkoj studiji (Prilozi 9.5. i 9.6). Lečenje je započinjalo 6-8 nedelja nakon odluke Konzilijuma. EBRT je sprovedena u dozi od 74 Gy u 37 frakcija, tokom šest nedelja, sa trodimenzionalnom konformnom terapijom zračenjem (3D-CRT).

Za pacijente u RRP grupi primenjena je operativnu tehniku po Walsh-u (14).

Za pacijente u LRP grupi, primenjena je ekstraperitonealna laparoskopska operativna tehnika (518). Pacijent zauzima leđni položaj na operacionom stolu, uz poziciju glave sa 10-15° nagiba prema dole. Desno inferiorno uradi se kružna incizija u predelu umbilikusa i započne sa oslobađanjem preperitonealnog prostora, tupom disekcijom uz insuflaciju balon katetera. Koristi se 5 portova, 3 za 10-mm kamere i 2 pomoćna promera 5-mm. Najpre se plasira troakar tipa Hassan i postavi kao port za kameru, zatim se 12-mm troakar plasira u levu ilijakalnu regiju, dok se ostala tri 5-mm troakara plasiraju u desnu ilijakalnu regiju i obostrano pararektalno. Pristupi se oslobađanju retropubičnog Retziusovog prostora, uz brižljivu hemostazu. Zatim se identifikuje endopelvična fascija i načini incizija fascije na graničnoj liniji između prostate i mišića karličnog dna.

Identifikuju se puboprostatična ligamenta i preseku, a zatim se oslobodi, zaomči i ligira Santorinijev dorzalni venski splet, upotrebom ligature Vycril-0. Ukloni se perivezikalno masno tkivo. Potom se identifikuje vrat mokraćne bešike koji se incidira na 12h, a zatim polukružno opseče sa obe lateralne strane. Identifikuje se urinarni balon kateter u mokraćnoj bešici. Kateter

se povuče naviše kako bi se izvršila inspekcija mokraćne bešike i identifikacija ureterskih orificijuma.

Zatim se kompletira kružna incizija, vrat se odvoji od mokraćne bešike i pristupi se zadnjoj strani prostate. Započne se sa oslobađanjem levog i desnog semevoda i semenih kesica od okolnog masnog tkiva. Semevodi se klemuju, preseku i podvežu. Uradi se incizija rektoprostatične fascije a zatim se pristupi oslobađanju, klemovanju i presecanju lateralnih prostatičnih vaskularnih peteljki, te se nastavi oslobađanje zadnje strane prostate do uretre. Uretra se pažljivo preseče, uz maksimalno očuvanje funkcionalne dužine rabdosfinktera uretre, a zatim se iz uretre izvuče urinarni kateter i povuče naviše, kao bi se izvršilo oslobađanje preostalog periprostatičnog tkiva.

Provera hemostaze. Prostata i endobag fiksiraju se privremeno kroz inciziju desnog ilijakalnog porta. Po završetku apikalne disekcije, pristupi se izvođenju uretrovezikalne anastomoze, koja se izvodi Vycril 3-0 produžnom suturom UR-6 iglom, najpre na poziciji 8h, a zatim na 7h, 6h, 5h i 4h. Nakon toga se urinarni kateter ubaci u mokraćnu bešiku i kompletira se anastomoza. Plasira se dren i izvede kroz levi ilijakalni port. Zatim se prostata i endobag eksteriorizuju kroz desni ilijakalni port.

Svi ispitanici popunjavali su odgovarajuće upitnike za procenu urinarne, seksualne i crevne funkcije, pre početka terapije, kao i u periodu praćenja, nakon 6, 12, 24 i 36 meseci.

Podaci o simptomima valorizovani su upotrebom sledećih upitnika: EPIC-26, International Prostate Symptom Score (IPSS), ICIQ-UI Short Form, The International Index of Erectile Function (IIEF-5) Questionnaire (Prilozi 9.1 -9.4), koje su ispitanici popunjavali pre terapije, kao i nakon 6,12,24 i 36 meseci.

Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Dodatno, za Prosečnu brzinu protoka, Maksimalni protok, Ukupan volumen, Vreme mokrenja, Rezidualni urin izračunata je aritemtička sredina \pm standardna greška i 95% interval poverenja (95%CI). Normalnost raspodele podataka je testirana Kolomogorov-Smirnov testom. Poređenje kontinuiranih varijabli između tri grupe (LRP, RRP, EBRT) vršeno je analizom varijanse (ANOVA) ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između ovih grupa vršeno je Kruskal-Wallisovim testom. Kao post

hoc analiza korišćen je Tukey test odnosno Mann-Whitney testom. Poređenje kategorijskih obeležja vršeno je Hi-kvadrat 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 – četiri merenja u periodu pre operacije, 6 meseci, 12 meseci i 36 meseci) i neponovljeni faktor – tri grupe sa različitim tretmanima (LRP, RRP, EBRT). U prvom koraku ove analize je procenjivana interakcija vreme grupa, ukoliko se pokaže da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju je ponovno rađena ANOVA za ponovljena merenja gde je ispitivan prost efekat. Kada ne postoji statistički značajne interakcija interpretiran je glavni efekat faktora: efekat vremena i efekat grupa. Statistički značajan efekat vremena ukazuje da ima statistički značajne razlike u vrednostima zavisne promenljive u periodu praćenja. Statistički značajan 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.

5. REZULTATI

5.1. Demografski i klinički parametri u odnosu na ispitivane grupe

Utvrđeno je da se starost i preoperativni PSA statistički značajno razlikuju u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$, odnosno $p = 0,002$).

Posthoc analiza pokazala je da se starost statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: LRP vs EBRT ($p < 0,001$) i RRP vs EBRT ($p = 0,001$) (Tabela 12). Preoperativni PSA se statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: LRP vs RRP ($p = 0,032$), LRP vs EBRT ($p = 0,002$).

Klinički stadijum, i GS sa biopsije se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$ za oba). T1 stadijum dominira u LRP grupi (84,0%) i RRP (74,0%), a u T2 dominira u EBRT (60,0%). GS ≤ 6 se javio kod 84,0% LRP pacijenata, 48,0% RRP pacijenata i 30,0% EBRT pacijenata. GS 7 (3+4) se javio kod 16,0% LRP pacijenata, 38,0% RRP pacijenata i 30,0% EBRT pacijenata. GS 7 (4+3) se javio kod 14,0% RRP pacijenata i 40,0% EBRT pacijenata.

Tabela 12. Demografski podaci i preoperativni parametri u odnosu na ispitivane grupe

Grupa	LRP		RRP		EBRT		p ¹
Broj pacijenata	50		50		40		
Starost	65,44±3,36 ^a		66,90±4,13 ^a		69,95±4,02		<0,001
Preop. PSA (ng/ml)	6,65±1,88		7,61±1,61 ^b		8,02±2,17 ^b		0,002
Klinički stadijum	N	%	N	%	N	%	
T1	42	84,0	37	74,0	16	40,0	<0,001 ²
T2	8	16,0	13	26,0	24	60,0	
T3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
T4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
GS sa biopsije							
GS ≤ 6 , n (%)	42	84,0	24	48,0	12	30,0	<0,001 ²
GS = 7 (3+4)	8	16,0	19	38,0	12	30,0	
GS = 7 (4+3)	0	0,0	7	14,0	16	40,0	
GS = 8, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
GS = 9, 10, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

¹ANOVA, ²Hi-kvadrat test, ^a $p < 0,05$ vs EBRT, ^b $p < 0,05$ vs LRP,

Operativno vreme je statistički značajno duže kod LRP ($p < 0,001$). Krvarenje, dužina hospitalizacije i deplasman katetera su statistički značajno duži kod RRP pacijenata ($p < 0,001$ za sve)(Tabela). Nerve-sparing, unilateral nerve-sparing, i Bilateral nerve-sparing su ujednačeni između grupa ($p = 1,000$, $p = 0,820$, $p = 0,682$). Patohistološki stadijum i GS stadijum se statistički značajno razlikuju između grupa ($p < 0,001$, odnosno $p = 0,002$). Kod LRP dominira T2c (82,0%), a kod RRP su zastupljeni T2a (36,0%), T2b (20,0%), i T2c (24,0%). PSM se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p = 1,000$) (Tabela 13).

Tabela 13. Perioperativni i patološki rezultati

Karakteristika	LRP		RRP		p^1
Operativno vreme	215,0±25,26 (165-255)		145,0±22,25 (115-185)		<0,001
Krvarenje (ml)	530,60±181,61 (230-950)		1350,0±362,11 (450-1800)		<0,001
Hospitalizacija	6,0±0,97 (5-8)		9,0±1,55 (6-12)		<0,001
Deplasman katetera (dan)	6.5±0,84 (5-8)		12,0±1,38 (10-14)		<0,001
Patohistološki stadijum	n	%	n	%	
Nerve-sparing	33	66,0	32	64	1,000 ²
Unilateral nerve-sparing	12	24,0	14	28,0	0,820 ²
Bilateral nerve-sparing	21	42,0	18	36,0	0,682 ²
T1c	0	0,0	1	2,0	<0,001 ²
T2a	3	6,0	18	36,0	
T2b	6	12,0	10	20,0	
T2c	41	82,0	12	24,0	
T3a	0	0,0	5	10,0	
T3b	0	0,0	4	8,0	
T4	0	0,0	0	0,0	
Patohistološki GS					
2-6	31	62,0	15	30,0	0,002 ²
7	19	38,0	33	66,0	
8-10	0	0,0	2	4,0	
PSM, n (%)	3	6,0	4	8,0	1,000

¹t- test, ²Hi-kvadrat test,

Komplikacije su se javile kod 32,0% u grupi LRP i 50,0% u grupi RRP. Utvrđeno je da se učestalost komplikacije ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,984$). Gradus II je najčešći kod obe grupe (20,0% u grupi LRP i 34,0% u RRP). Transfuzija krvi je korišćena kod 28,0% u grupi LRP i 38,0% u grupi RRP ($p=0,395$). Stenoza veziko-uretralne anastomoze (VUAS) iznosila je 4,0% u grupi LRP i 6,0% u grupi RRP, i ta razlika nije statistički značajna ($p=1,000$) (Tabela 14).

Tabela 14. Operativne komplikacije

Perioperativne i rane postoperativne komplikacije < 30 days	LRP		RRP		p ¹
	N	%	N	%	
Bez komplikacija	34	68,0	25	50,0	0,104
Gradus I	2	4,0	2	4,0	0,984
Gradus II	10	20,0	17	34,0	
Gradus IIIa	1	2,0	2	4,0	
Gradus IIIb	2	4,0	3	6,0	
Gradus IVa	1	2,0	1	2,0	
Gradus IVb	0	0,0	0	0,0	
Gradus V	0	0,0	0	0,0	
Transfuzije krvi (%)	14	28,0	19	38,0	
Stenoza veziko-uretralne anastomoze (VUAS)	2	4,0	3	6,0	1,000

¹Hi-kvadrat test

5.2. Urinarni domen - EPIC

Postoji značajna interakcija između vremena i grupe ($p<0,001$) za sve urinarne domene, što ukazuje na to, da kako je odmicalo vreme, razlika između grupa postajala je značajno veća. Pre lečenja ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima urinarnih domena u odnosu na ispitivane grupe. Nakon 6 meseci, 12 meseci, 24 meseca postoji statistički značajna razlika između svih urinarnih domena ($p<0,05$) i to između EBRT grupe u odnosu na RRP grupu i u odnosu na LRP grupu ($p<0,05$), osim za UIO gde postoji statistički značajna razlika između EBRT i LRP grupe nakon 6 meseci i između EBRT i RRP nakon 12 meseci (Tabela 15). Nakon

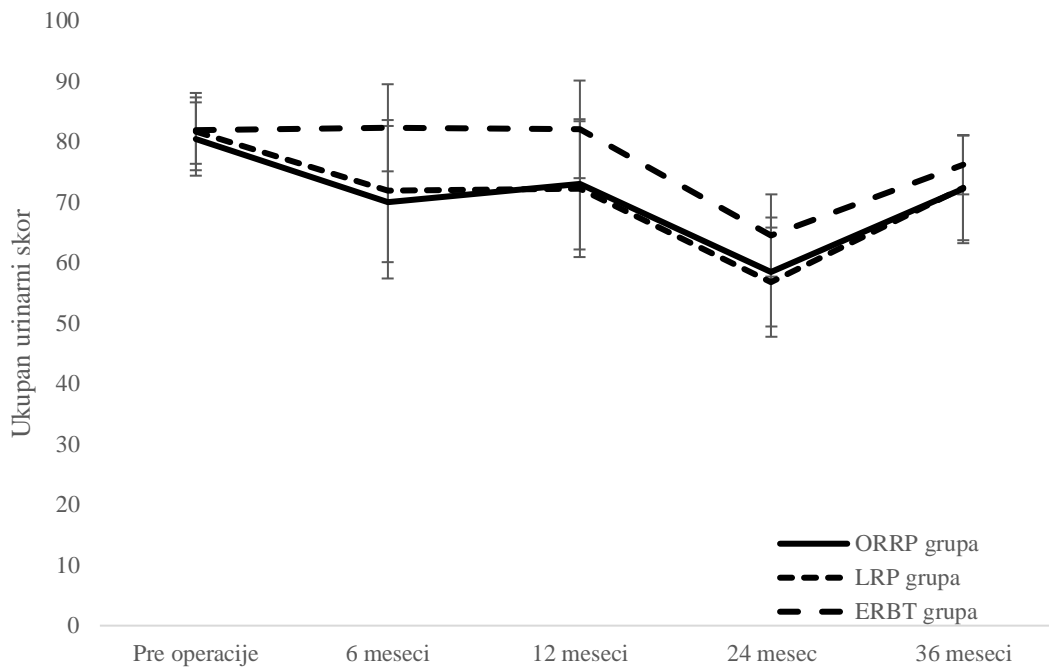
36 meseci statistički značajno se razlikuje urinarna funkcija, inkontinencija i UIO i to između EBRT grupe u odnosu na RRP grupu i LRP grupu ($p < 0,05$).

Tabela 15. Urinarne subskale u odnosu na ispitivane grupe

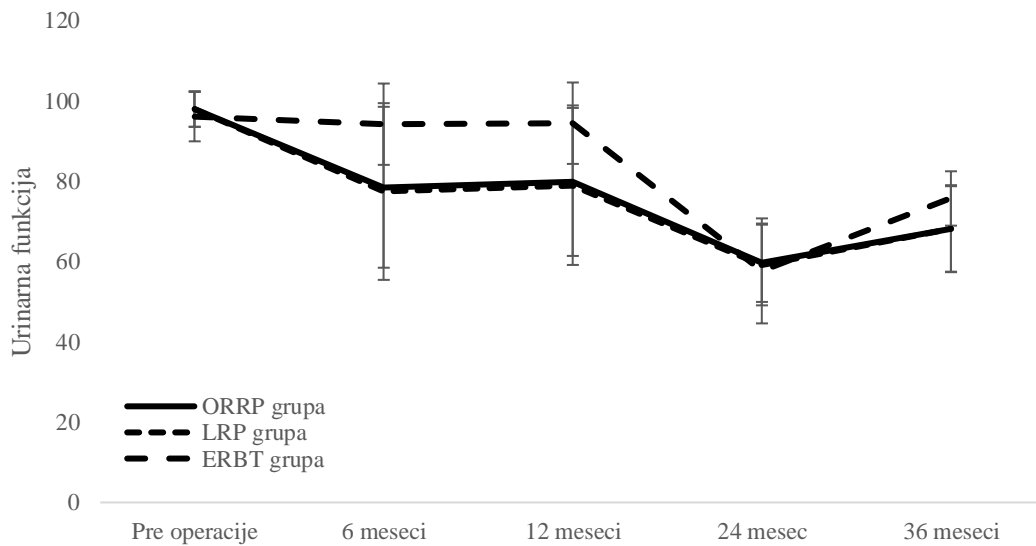
		Pre operacije	6 meseci	12 meseci	24 meseca	36 meseci	p
Ukupan urinarni skor	RRP grupa	80,47±6,06	70,02±12,61 ^a	72,98±10,77 ^a	58,48±9,01 ^a	72,19±8,94	<0,001 ¹
	LRP grupa	81,7±6,39	71,86±11,75 ^a	72,18±11,23 ^a	56,8±9,03 ^a	72,41±8,67	<0,001 ²
	EBRT grupa	81,86±5,49	82,33±7,2	82,07±8,07	64,52±6,8	76,19±4,87	<0,001 ³
Urinarna funkcija	RRP grupa	97,98±4,41	78,51±20,04 ^a	79,84±18,43 ^a	59,71±9,76 ^a	68,26±10,77 ^a	<0,001 ¹
	LRP grupa	97,98±4,41	77,45±22,01 ^a	79,03±19,87 ^a	59,14±10,05 ^a	68,07±10,71 ^a	<0,001 ²
	EBRT grupa	96,1±6,15	94,22±10,13	94,47±10,14	57,68±13,08	75,72±6,77	0,001 ³
Urinarne tegobe	RRP grupa	67,96±9	63,96±9,8 ^a	68,07±8,91 ^a	74,07±7,96 ^a	75,00±9,16	<0,001 ¹
	LRP grupa	70,07±9,32	67,86±7,11 ^a	67,29±8,85 ^a	73,71±9,12 ^a	75,5±9,57	<0,001 ²
	EBRT grupa	71,7±7,34	73,84±7,77	73,21±9,26	79,2±7,45	76,52±6,76	0,002 ³
Inkontinencija	RRP grupa	96,22±9,18	62,27±33,79 ^a	65,93±30,56 ^a	60,68±26,23 ^a	53,07±19,84 ^a	<0,001 ¹
	LRP grupa	96,22±9,18	62,57±34,24 ^a	65,54±30,54	57,16±24,21 ^a	52,59±21,01 ^a	<0,001 ²
	EBRT grupa	95,74±9,25	93,4±14,55	92,31±16,58	75,74±12,6	69,03±11,48	<0,001 ³
UIO	RRP grupa	75,89±7,5	80,24±5,95	83,36±7,86	60,5±5,56	86,36±6,56	<0,001 ¹
	LRP grupa	77,93±6,6	82,07±5,13 ^a	80,5±6,46	58,64±5,91	86,93±6,23 ^a	0,001 ²
	EBRT grupa	77,41±5,57	77,41±5,57	77,86±8,06	57,68±7,08	82,95±6,84 ^a	0,004 ³

Repeated measures ANOVA; ¹ time effect, ² interaction time x group, ³ group effect, EBRT $p < 0,05$,^a vs EBRT $p < 0,05$.

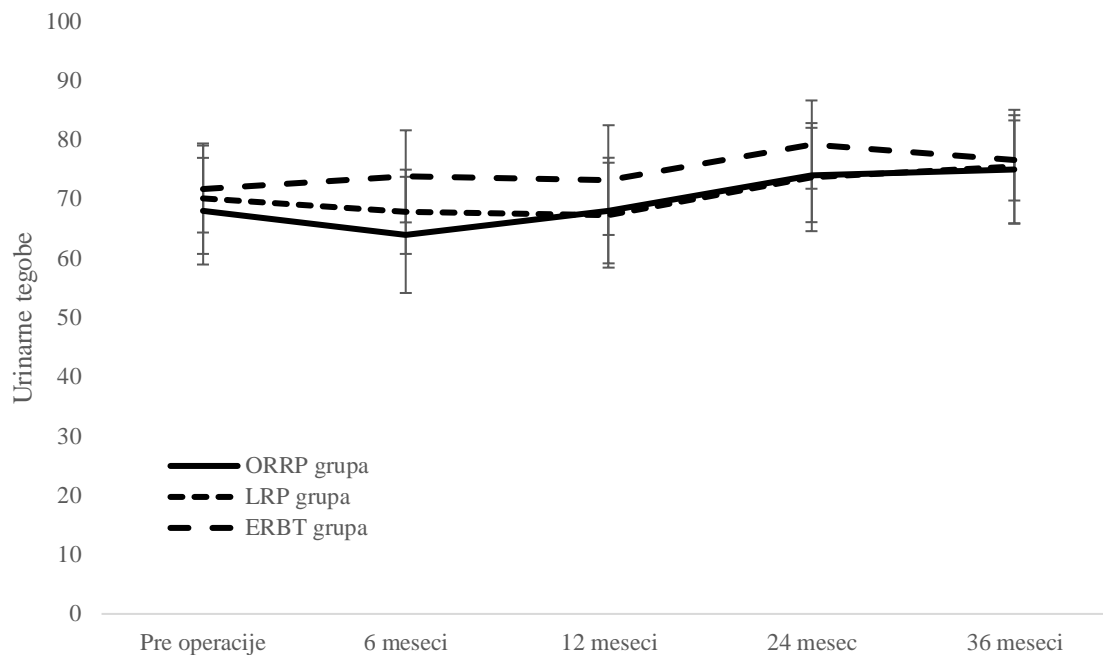
UIO-urinarna iritacija/opstrukcija



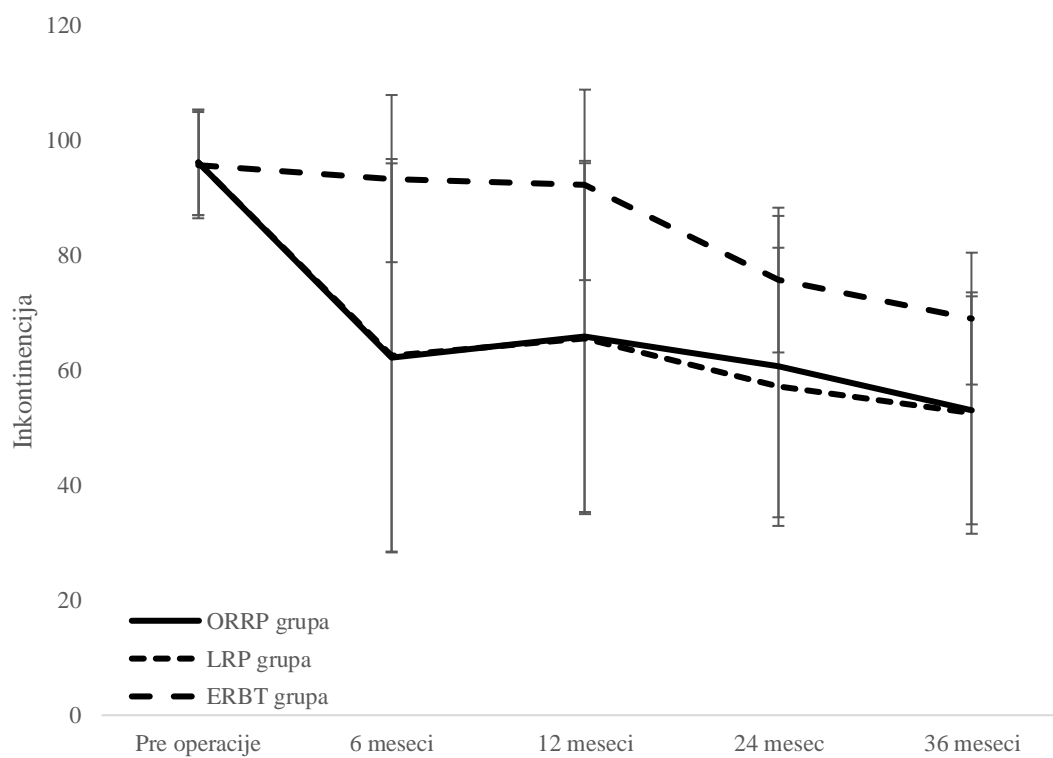
Grafikon 1. Ukupan urinarni skor u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



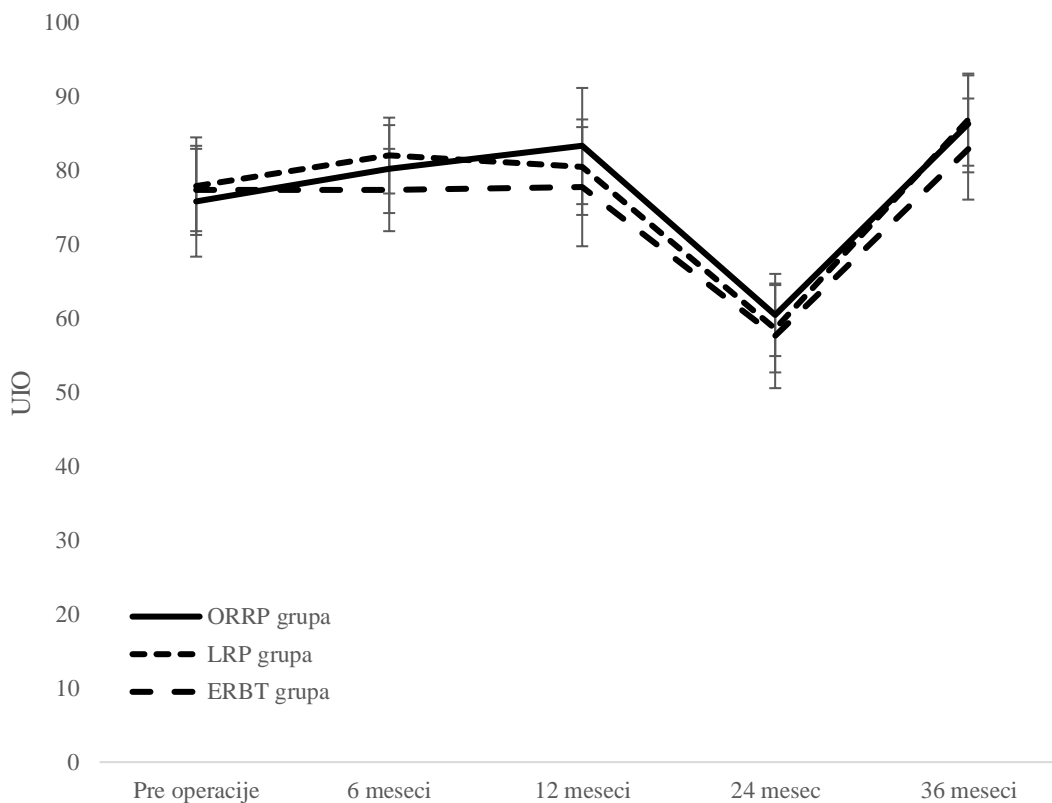
Grafikon 2. Skor urinarne funkcije u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 3. Skor urinarnih tegoba u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 4. Skor urinarne inkontinencije u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 5. Skor UIO u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

5.3. Seksualni domen - EPIC

Utvrđeno je da postoji statistički značajan efekat vremena za sva tri seksualna domena ($p < 0,001$ za sve), a efekat grupe i interakcija vreme x grupa nisu statistički značajne ($p > 0,05$) (Tabela 16). Vrednosti seksualnog skora, seksualne funkcije i seksualnih tegoba su statistički značajno veće pre lečenja u odnosu na sve kontrole nakon operacije ($p < 0,001$ za sve).

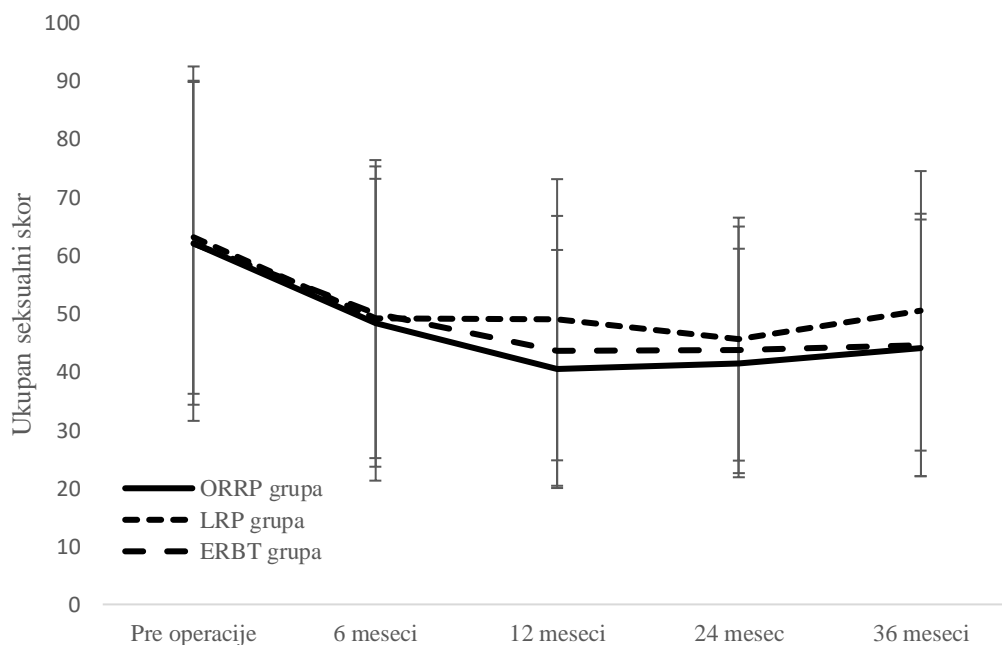
Seksualni skor i seksualne tegobe nakon 12 i 24 meseca su statistički značajno manji u odnosu na vrednost nakon 36 meseci ($p = 0,010$, $p = 0,011$, odnosno $p < 0,001$, $p = 0,038$).

Seksualna funkcija je nakon 36 meseci statistički značajno veća u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 0,001$).

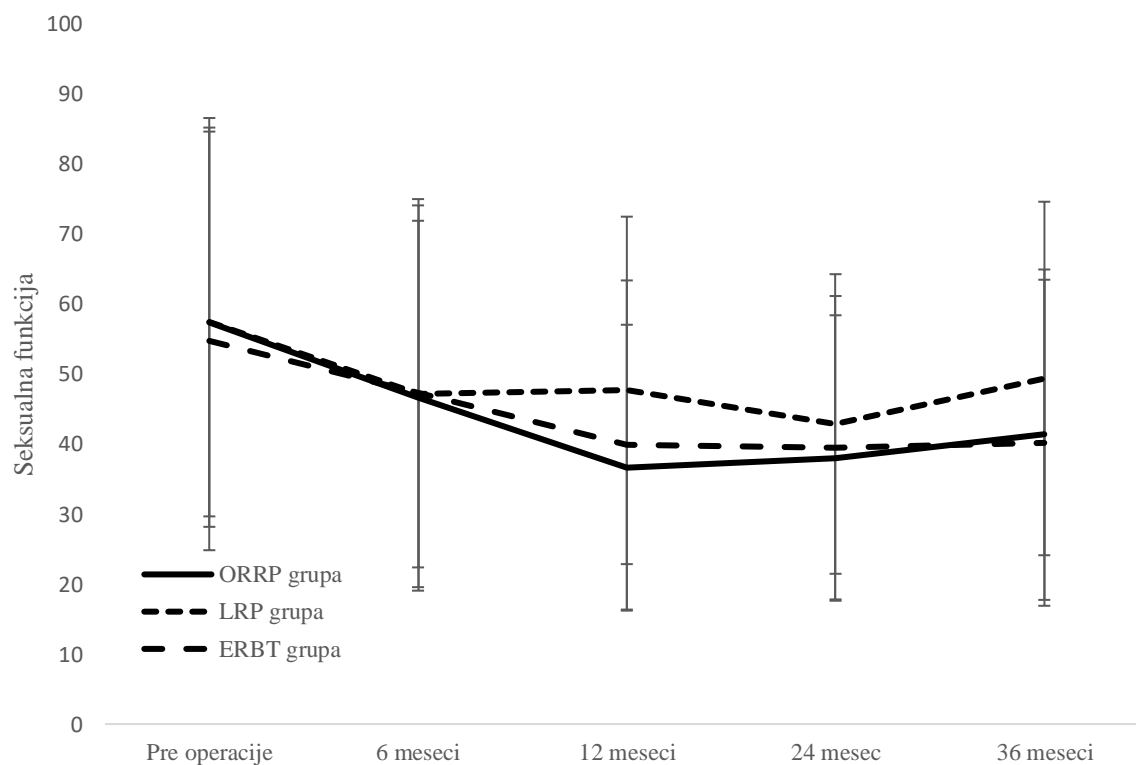
Tabela 16. Seksualne subskale u odnosu na ispitivane grupe

		Pre operacije	6 meseci	12 meseci	24 meseca	36 meseci	p
Sexual summary	RRP grupa	62,02±27,72	48,25±26,99	40,44±20,45	41,47±19,63	44,08±22,04	<0,001
	LRP grupa	63,07±26,89	49,12±23,99	48,9±24,15	45,57±20,87	50,43±24,01	0,540
	EBRT grupa	61,97±30,44	49,99±26,34	43,56±23,18	43,73±21,18	44,56±22,55	0,593
Sexual function	RRP grupa	57,38±29,2	46,58±27,52	36,63±20,42	38,01±20,39	41,34±23,6	<0,001
	LRP grupa	57,44±27,77	47,14±24,76	47,67±24,82	42,87±21,4	49,37±25,25	0,285
	EBRT grupa	54,74±29,9	47,28±27,72	39,87±23,51	39,48±21,67	40,19±23,29	0,411
Sexual tegobe	RRP grupa	72,45±43,77	52±27,82	49±26,44	49,25±26,45	50,25±26,03	<0,001
	LRP grupa	75,74±49,8	53,57±28,53	51,66±29,67	51,66±29,67	52,81±29,59	0,993
	EBRT grupa	78,25±54,99	56,09±29,97	51,88±30,59	53,28±29,82	54,38±29,8	0,741

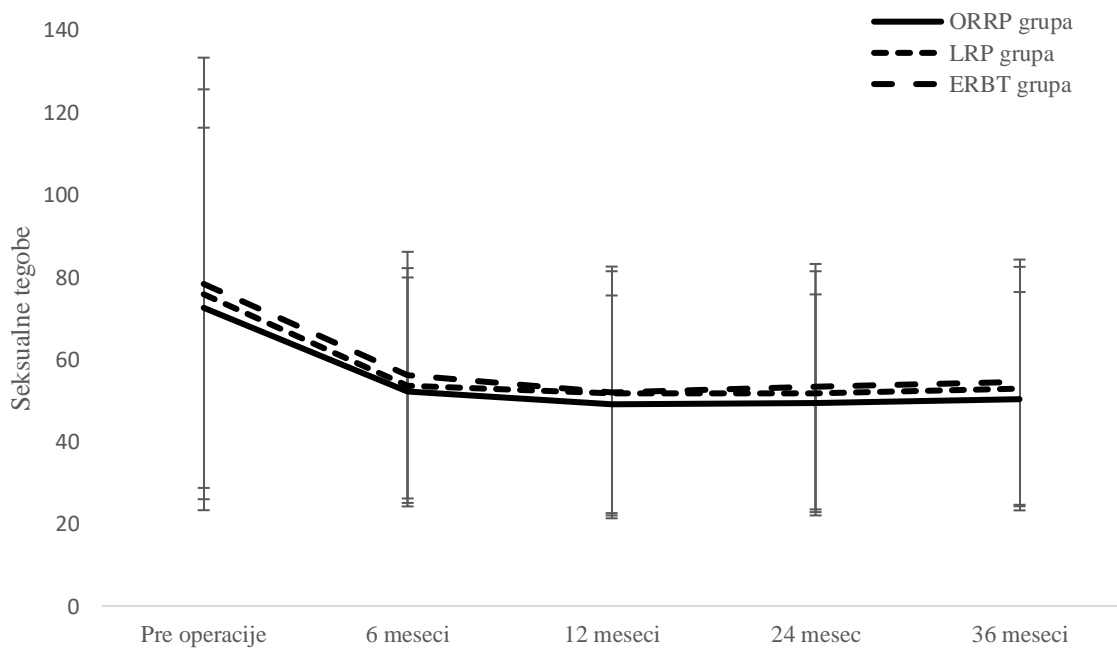
Repeated measures ANOVA; ¹ time effect, ² interaction time x group, ³ group effect, EBRT p<0,05, ^a vs EBRT p<0,05,



Grafikon 6. Ukupni seksualni skor u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 7. Skor seksualne funkcije u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 8. Skor seksualnih tegoba u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

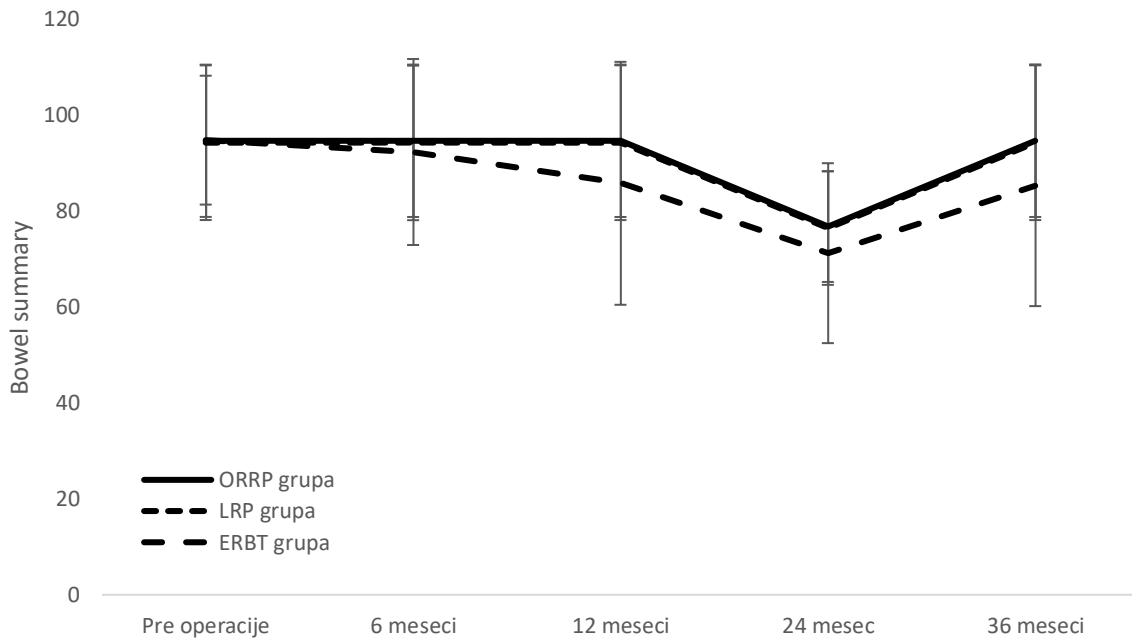
5.4. Crevni domen - EPIC

Za sve crevne domene postoji statistički značajna interakcija vreme x grupa ($p < 0,05$) (Tabela 17). Poređenje grupa u tačkama merenja je pokazalo da pre lečenja i nakon 6 meseci ne postoji statistički značajna razlika u crevnim domenima ($p > 0,05$). Nakon 12 meseci postoji statistički značajna razlika u crevnoj funkciji u odnosu na ispitivane grupe ($p = 0,029$) i to između EBRT i RRP grupe ($p = 0,046$). Nakon 36 meseci postoji statistički značajna razlika u Bowel summary ($p = 0,039$) i crevnoj funkciji ($p = 0,013$). Statistički značajna razlika postoji između EBRT i RRP, odnosno LRP ($< 0,05$).

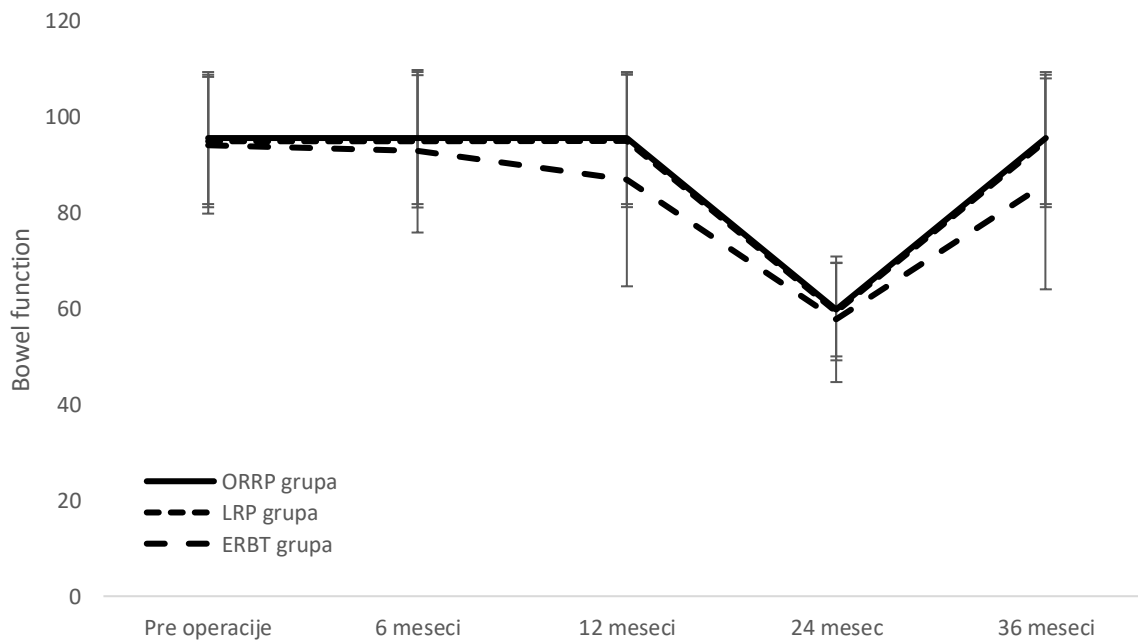
Tabela 17. Crevne subskale u odnosu na ispitivane grupe

		Pre operacije	6 meseci	12 meseci	24 meseca	36 meseci	p
Ukupan crevni skor	RRP grupa	94,57±15,86	94,57±15,87	94,57±15,87	76,71±11,54	94,57±15,87 ^a	<0,001
	LRP grupa	94,17±16,11	94,13±16,1	94,17±16,12	76,38±11,82	94,17±16,12	0,002
	EBRT grupa	94,70±13,42	92,23±19,37	85,71±25,3	71,16±18,74	85,27±25,14	0,236
Crevna funkcija	RRP grupa	95,43±13,75	95,43±13,75	95,43±13,75 ^a	59,71±9,76	95,43±13,75 ^a	<0,001
	LRP grupa	94,82±13,8	94,75±13,78	94,83±13,79	59,26±10,13	94,83±13,79 ^a	0,018
	EBRT grupa	93,93±14,24	92,68±16,93	86,79±22,24	57,68±13,08	85,89±21,97	0,145
Crevne tegobe	RRP grupa	93,71±18,08	93,71±18,08	93,71±18,08	74,07±7,96	93,71±18,08	<0,001
	LRP grupa	93,51±18,58	93,51±18,58	93,51±18,58	73,76±9,21	93,51±18,58	0,003
	EBRT grupa	95,46±15,92	91,79±22,06	84,64±28,62	79,2±7,45	84,64±28,62	0,663

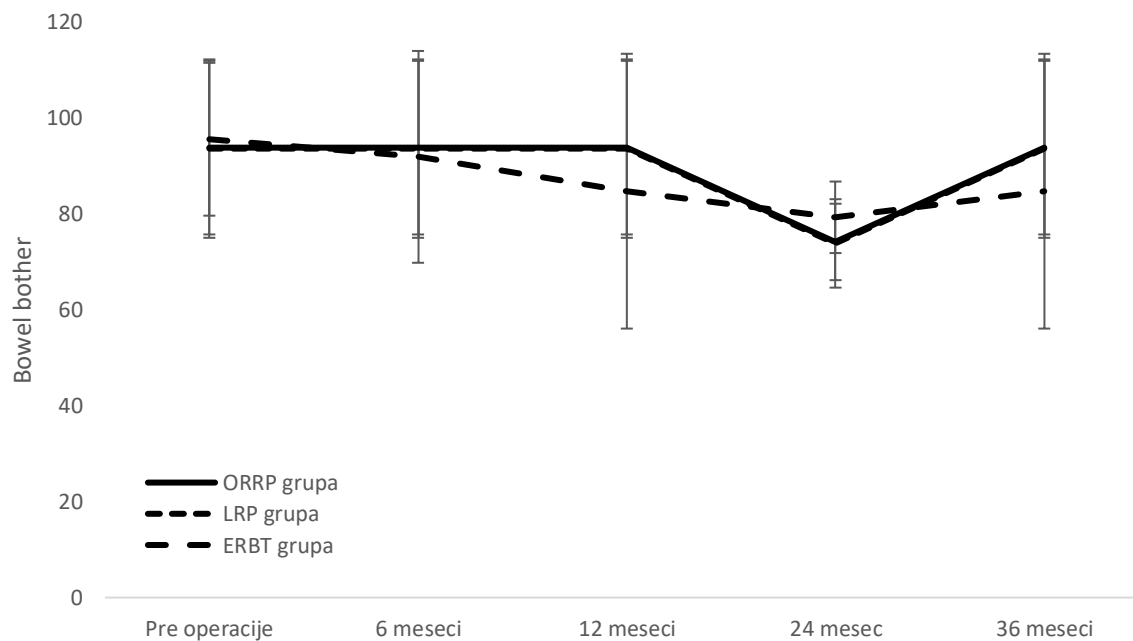
Repeated measures ANOVA, ¹ time effect, ² interaction time x group, ³ group effect, ^a vs EBRT $p < 0,05$,



Grafikon 9. Ukupni crevni skor u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 10. Skor crevne funkcije u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja



Grafikon 11. Skor crevnih tegoba u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

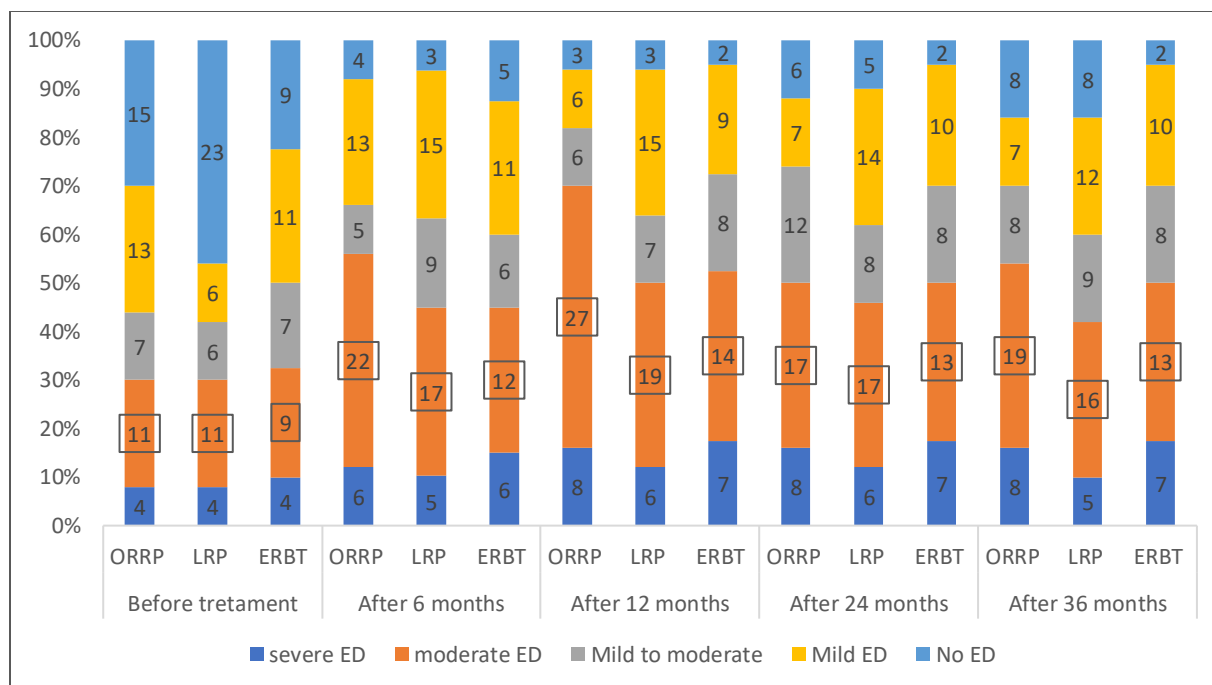
5.5 IPSS skor

Kod IPSS skora i ICIQ-UI SF postoji statistički značajna interakcija vreme x grupe ($p < 0,001$ za oba). Daljom analizom je pokazano da se vrednosti IPSS skora statistički značajno razlikuju između grupa nakon 6 meseci ($p < 0,001$) i to između EBRT grupe u odnosu na RRP ($p < 0,001$) i LRP grupu ($p < 0,001$). Vrednosti ICIQ-UI SF se ne razlikuju statistički značajno pre lečenja. Nakon operacije vrednosti ovog skora se statistički značajno razlikuju između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti ovog skora nakon operacije se statistički značajno razlikuju između EBRT grupe i RRP, odnosno LRP grupe na svim merenjima ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti IIEF se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$). Vrednost pre lečenja je statistički značajno veća u odnosu na sve kontrole nakon operacije ($p < 0,001$ za sve). Vrednost ovog skora nakon 12 meseci je statistički značajno manja u odnosu na vrednost nakon 36 meseci ($p = 0,005$) (Tabela 18).

Tabela 18. IPSS total skor u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

	Pre operacije	6 meseci	12 meseci	24 meseca	36 meseci	p
IPSS skor						
RRP grupa	7,82±2,47	6,56±1,62 ^a	6,42±1,4	6,3±1,31	6,34±1,3	<0,001
LRP grupa	7,92±2,78	6,44±1,5 ^a	6,48±1,27	6,42±1,21	6,3±1,04	<0,001
EBRT grupa	8,45±2,39	8,80±2,66	6,98±1,48	6,93±1,42	6,68±1,4	0,005
ICIQ-UI SF						
RRP grupa	0,74±1,86	8,56±5,71 ^a	7,96±4,83 ^a	7,76±4,62 ^a	7,68±4,53 ^a	<0,001
LRP grupa	0,74±1,86	8,42±6,94 ^a	7,68±5,93 ^a	7,48±5,66 ^a	7,34±5,46 ^a	<0,001
EBRT grupa	0,65±1,75	2,73±3,18	2,8±3,28	2,78±3,07	2,78±3,07	<0,001
IIEF						
RRP grupa	16,4±6,57	13,04±5,76	11,38±4,77	12,82±5,43	12,94±5,73	<0,001
LRP grupa	17,06±6,2	13,9±5,43	13,78±5,45	13,88±5,71	14,61±5,78	0,444
EBRT grupa	15,85±6,16	14±6,13	12,58±5,38	12,73±5,54	12,5±5,51	0,317

Repeated measures ANOVA, ¹time effect, ²interaction time x group, ³group effect, ^a vs EBRT p<0,05



Kategorije erektilne disfunkcije se ne razlikuju statistički značajno između grupa u periodu praćenja (Figure).

5.6. Urodinamika

Tokom perioda praćenja, kompletno urodinamsko ispitivanje obavljeno je kod ukupno 65 pacijenata.

5.6.1. Starost ispitanika

U Tabeli 19 i na grafikonu 12 prikazana je deskriptivna statistika starosti pacijenata u tri grupe.

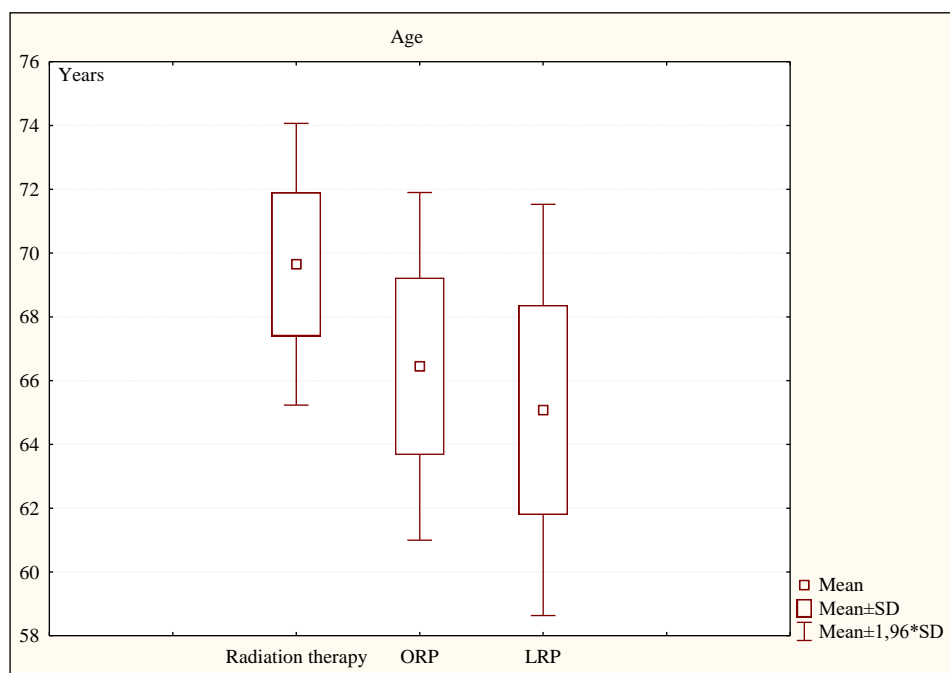
Starost pacijenata u EBRT grupi varira u intervalu $69,65 \pm 2,25$ godina; $\pm 95,00\% \text{CI}: 68,59-70,71$; medijana iznosi 70 godina, minimalna starost iznosi 65 godina a maksimalna starost iznosi 73 godine.

Starost pacijenata u grupi RRP varira u intervalu $66,45 \pm 2,78$ godina; $\pm 95,00\% \text{CI}: 65,15-67,75$; medijana iznosi 67 godina, minimalna starost iznosi 59 godina a maksimalna starost iznosi 70 godina.

Starost pacijenata u grupi LRP varira u intervalu $65,08 \pm 3,29$ godina; $\pm 95,00\%$ CI:63,72-66,44; medijana iznosi 66 godina, minimalna starost iznosi 56 godina a maksimalna starost iznosi 70 godina.

Tabela 19. Starost ispitanika

Starost	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
EBRT	20	69,65	68,59	70,71	70	65	73	2,25
RRP	20	66,45	65,15	67,75	67	59	70	2,78
LRP	25	65,08	63,72	66,44	66	56	70	3,29



Grafikon 12. Starost ispitanika

Za $H= 23,34$ i $p<0,001$ ($p=0,000$) postoji značajna razlika u starosti između tri analizirane grupe pacijenata (Tabela 19).

Tabela 20. Starost/Razlika

Starost	Code	Valid N	Sum of Ranks
EBRT	1	20	986,50
RRP	2	20	593,00
LRP	3	25	565,50

Rezultati prikazani u tabeli 20 odnose se na Multiple Comparisons p values (2-tailed) za starost pacijenata u tri grupe.

Starost pacijenata u EBRT grupi / R:49,33/za $p < 0,01$ ($p = 0,003$) značajno je veća od starosti pacijenata u grupi RRP /29,65/, za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća od starosti pacijenata u grupi LRP/R:22,62/.

Između pacijenata u grupi RRP i pacijenata u grupi LRP nema značajne razlike u odnosu na starost.

Tabela 21. Starost / Multipna komparacija p-vrednosti (2-tailed)

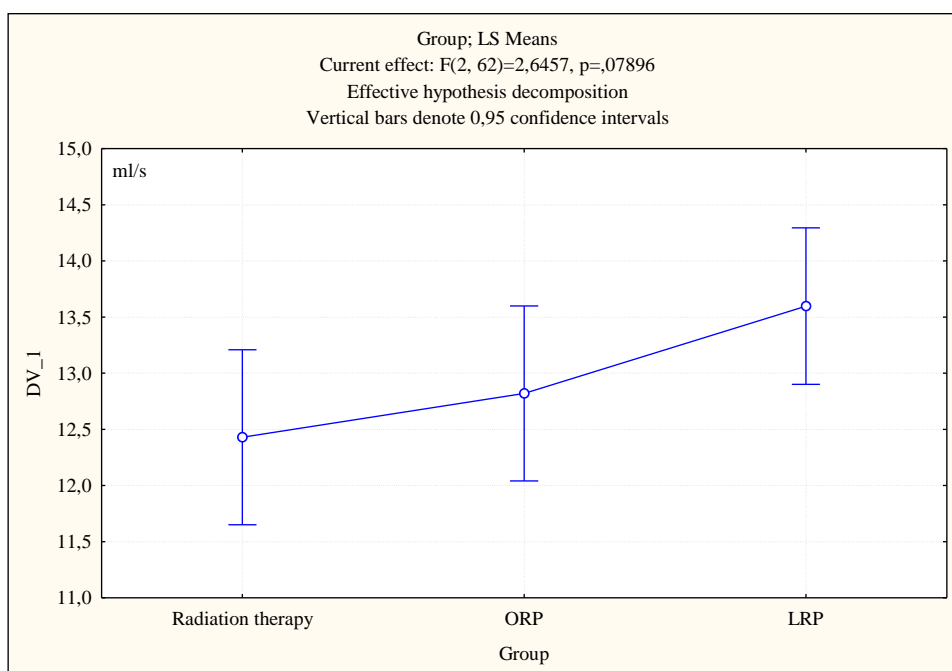
Starost	1 R : 49,33	2 R : 29,65	3 R :22,62
EBRT		0,003	0,000
RRP	0,003		0,65
LRP	0,000	0,65	

5.6.2. Prosečna brzina protoka

U tabeli 21 i na grafikonu 13 prikazani rezultati se odnose na prosečnu brzinu protoka. Za $F = 2,65$ i $p > 0,05$ ($p = 0,08$) nema značajnih razlika u prosečnoj brzini protoka između tri pomatrane grupe. Kod pacijenata iz EBRT grupe, prosečna brzina protoka varira u intervalu $12,43 \pm 0,39$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI:11,65-13,21 ml/s. Kod pacijenata iz RRP grupe, prosečna brzina protoka varira u intervalu $12,82 \pm 0,39$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI:12,04-13,60 ml/s. Kod pacijenata iz grupe LRP, prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,60 \pm 0,35$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI:12,90-14,29 ml/s.

Tabela 22. Prosečna brzina protoka / LS Means

Redni broj	Grupa	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	12,43	0,39	11,65	13,21	20
2	RRP	12,82	0,39	12,04	13,60	20
3	LRP	13,60	0,35	12,90	14,29	25



Grafikon 13. Prosečna brzina protoka / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 22 odnose se na analizu post-hoc/Bonferoni testa za prosečnu brzinu protoka u sve tri ispitivane grupe. U grupi LRP, prosečna brzina protoka za $p > 0,05$ ($p=0,09$) neznatno je veća od prosečne brzine protoka kod pacijenata iz grupe EBRT, za $p > 0,05$ ($p=0,43$) neznatno je veća u odnosu na prosečnu brzinu protoka kod pacijenata sa RRP (Tabela 23).

U ostatku analiziranih relacija nema značajne razlike u prosečnoj brzini protoka.

Tabela 23. Post Hoc / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	Grupa	{1} 12,43	{2} 12,82	{3} 13,60
1	EBRT		1,00	0,09
2	RRP	1,00		0,43
3	LRP	0,09	0,43	

5.6.3. Prosečna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca)

U tabeli 24 i na grafikonu 14, prikazani rezultati se odnose na prosečnu brzinu protoka: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci i posle 24 meseca od terapije. Za $F=228,62$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) postoji značajna razlika u prosečnoj brzini protoka pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci i posle 24 meseca od terapije.

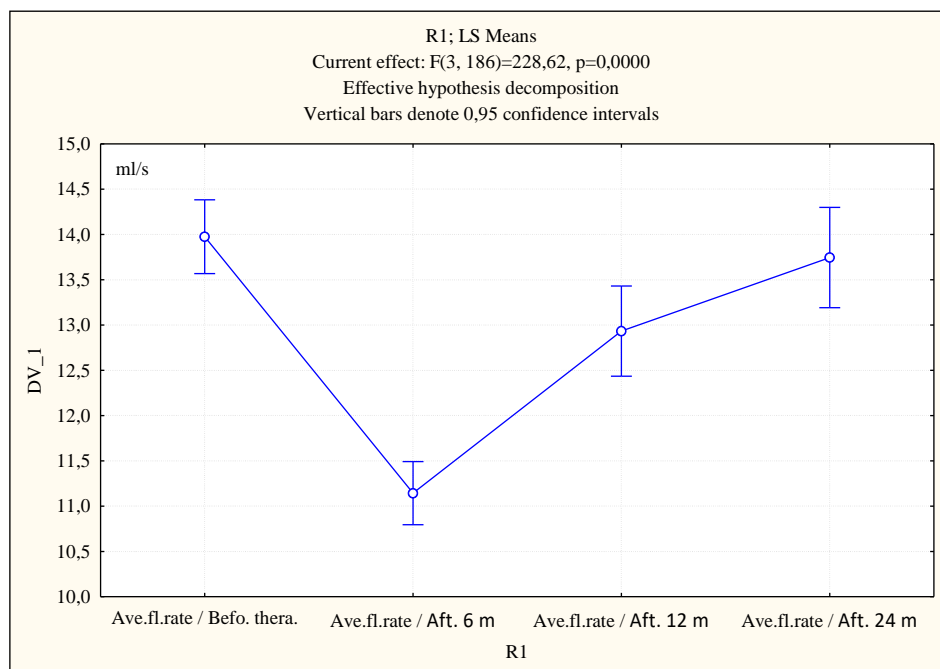
Pre terapije prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,98 \pm 0,20$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 13,57-14,38 ml/s; posle 6 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $11,14 \pm 0,17$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 10,80-11,49 ml/s.;

Posle 12 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $12,93 \pm 0,25$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 12,43-13,43 ml/s; posle 24 meseca prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,75 \pm 0,28$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 13,19-14,30 ml/s.

Tabela 24. Prosečna brzina protoka / pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca / LS Means

Redni broj	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	Average flow rate / Before therapy	13,98	0,20	13,57	14,38	65
2	Average flow rate / After 6 months	11,14	0,17	10,80	11,49	65
3	Average flow rate / After 12 months	12,93	0,25	12,43	13,43	65
4	Average flow rate / After 24	13,75	0,28	13,19	14,30	65

	months					
--	--------	--	--	--	--	--



Grafikon 14. Prosečna brzina protoka / pre terapije, nakon 6, 12 24 meseca / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 25 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za prosečnu brzinu protoka u relaciju: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Prosečna brzina protoka pre terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno veća u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 6 meseci i nakon 12 meseci, a u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 24 meseca za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) neznatno je veća.

Prosečna brzina protoka nakon 6 meseci za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno niža u odnosu na prosečnu brzinu protoka pre terapije i nakon 24 meseca, a u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 12 meseci za $p < 0,01$ ($p = 0,00$) značajno je niža.

Prosečna brzina protoka nakon 12 meseci za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno niža u odnosu na prosečnu brzinu protoka pre terapije i nakon 24 meseca, a u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 6 meseci za $p < 0,0001$ ($p = 0,000$) značajno je veća.

Prosečna brzina protoka posle 24 meseca za $p < 0,01$ ($p = 0,000$) značajno je veća u odnosu na prosečnu brzinu protoka posle 6 meseci od terapije i posle 12 meseci od terapije, a u odnosu na prosečnu brzinu protoka pre terapije za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je manja ali ta razlika nije statistički značajna.

Tabela 25. Post Hoc Test / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	R1	{1} 14,03	{2} 11,08	{3} 13,01	{4} 13,88
1	Prosečna brzina protoka / Pre terapije		0,000	0,000	1,00
2	Prosečna brzina protoka / Nakon 6 meseci	0,000		0,000	0,000
3	Prosečna brzina protoka / Nakon 12 meseci	0,000	0,000		0,000
4	Prosečna brzina protoka / Nakon 24 meseca	1,00	0,000	0,000	

5.6.4. Prosečna brzina protoka / grupa / pre terapije, nakon 6, 12 i 24 meseca od terapije

U tabeli 26 i na grafikonu 15 prikazani rezultati se odnose na prosečnu brzinu protoka na relaciji : grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije. Za $F = 93,41$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u prosečnoj brzini protoka na relaciji grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

U grupi EBRT, pre terapije prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,36 \pm 0,37$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 12,62-14,09 ml/s; nakon 6 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $12,77 \pm 0,31$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 12,15-13,39 ml/s; posle 12 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $12,13 \pm 0,45$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 11,23-13,02 ml/s; posle 24 meseca prosečna brzina protoka varira u intervalu $11,47 \pm 0,50$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 10,48-12,46 ml/s.

U grupi RRP pre operacije prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,87 \pm 0,37$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 13,14-14,60 ml/s; nakon 6 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $10,36 \pm 0,31$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 9,74-10,98 ml/s; nakon 12 meseci prosečna brzina protoka varira u

intervalu $12,77 \pm 0,45$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 11,88-13,66 ml/s; nakon 24 meseca prosečna brzina protoka varira u intervalu $14,28 \pm 0,50$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 13,29-15,27 ml/s.

U grupi LRP, pre operacije prosečna brzina protoka varira u intervalu $14,70 \pm 0,33$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 14,05-15,35 ml/s; nakon 6 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $10,30 \pm 0,28$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 9,74-10,86 ml/s; nakon 12 meseci prosečna brzina protoka varira u intervalu $13,90 \pm 0,40$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 13,11-14,70 ml/s; nakon 24 meseca prosečna brzina protoka varira u intervalu $15,49 \pm 0,44$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 14,60-16,37 ml/s.

Tabela 26. Prosečna brzina protoka / grupa /pre terapije/ nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

No .	Grupa	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err	DV_1 - 95,00%	DV_1 +95,00 %	N
1	EBRT	Prosečna brzina protoka (pre terapije)	13,36	0,37	12,62	14,09	20
2	EBRT	Prosečna brzina protoka (nakon 6 meseci)	12,77	0,31	12,15	13,39	20
3	EBRT	Prosečna brzina protoka (nakon 12 meseci)	12,13	0,45	11,23	13,02	20
4	EBRT	Prosečna brzina protoka (nakon 24 meseca)	11,47	0,50	10,48	12,46	20
5	RRP	Prosečna brzina protoka (pre terapije)	13,87	0,37	13,14	14,60	20
6	RRP	Prosečna brzina protoka (nakon 6 meseci)	10,36	0,31	9,74	10,98	20
7	RRP	Prosečna brzina protoka (nakon 12 meseci)	12,77	0,45	11,88	13,66	20
8	RRP	Prosečna brzina protoka (nakon 24 meseca)	14,28	0,50	13,29	15,27	20
9	LRP	Prosečna brzina protoka (pre terapije)	14,70	0,33	14,05	15,35	25
10	LRP	Prosečna brzina protoka (nakon 6 meseci)	10,30	0,28	9,74	10,86	25
11	LRP	Prosečna brzina protoka (nakon 12 meseci)	13,90	0,40	13,11	14,70	25
12	LRP	Prosečna brzina protoka (nakon 24 meseca)	15,49	0,44	14,60	16,37	25

Rezultati prikazani u tabeli 27 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za prosečnu brzinu protoka na relaciji: grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Tabela 27. Post Hoc Tests / Bonferroni test / grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije / LS Means

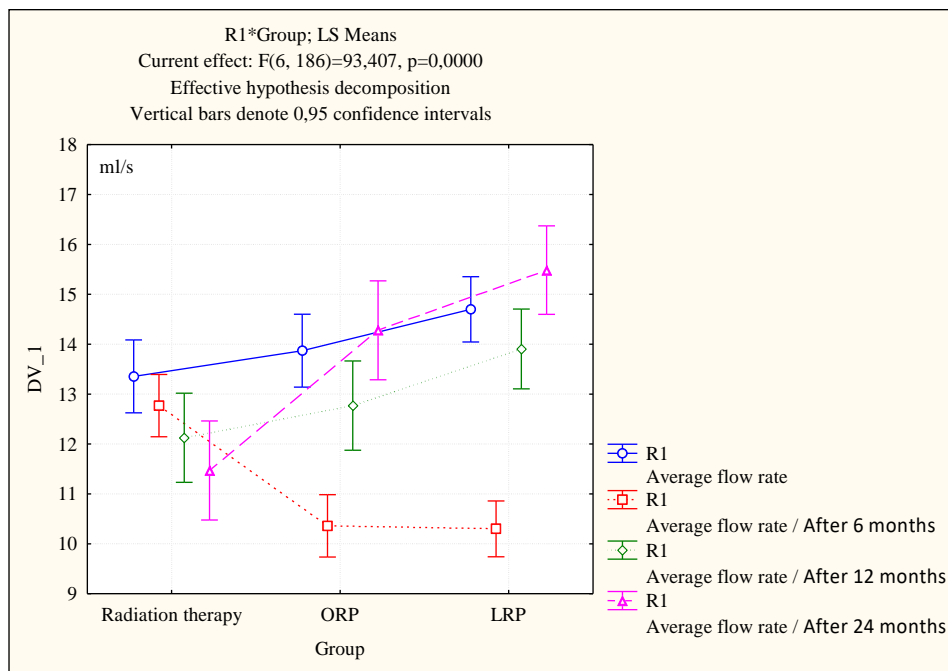
N	Gr.	R1	{1} 13,36	{2} 12,77	{3} 12,13	{4} 11,47	{5} 13,87	{6} 10,36	{7} 12,77	{8} 14,28	{9} 14,70	{10} 10,30	{11} 13,91	{12} 15,49
1	1	Prosečna brzina protoka / pre EBRT		0,48	0,000	0,000	1,00	0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	0,02
2	1	Prosečna brzina protoka / nakon 6 meseci	0,48		0,20	0,000	1,00	1,00	1,00	0,75	0,052	1,00	1,00	0,000
3	1	Prosečna brzina protoka / nakon 12 meseci	0,000	0,20		0,18	0,24	0,22	1,00	0,03	0,000	0,10	1,00	0,000
4	1	Prosečna brzina protoka / nakon 24 meseca	0,000	0,000	0,18		0,00	1,00	1,00	0,88	0,000	1,00	0,00	0,02
5	2	Prosečna brzina protoka / pre RRP	1,00	1,00	0,24	0,00		0,000	0,000	1,00	1,00	0,000	1,00	0,30
6	2	Prosečna brzina protoka / nakon 6 meseci	0,000	1,00	0,22	1,00	0,00		0,000	0,000	0,000	1,00	0,000	0,000
7	2	Prosečna brzina protoka / nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	0,000	0,000		0,000	0,052	0,00	1,00	0,000
8	2	Prosečna brzina protoka / nakon 24 meseca	1,00	0,75	0,02	0,88	1,00	0,000	0,000		1,00	0,000	1,00	1,00
9	3	Prosečna brzina protoka / pre LRP	1,00	0,052	0,000	0,000	1,00	0,000	0,052	1,00		0,000	0,00	0,00
10	3	Prosečna brzina protoka / nakon 6 meseci	0,000	1,00	0,10	1,00	0,000	1,00	0,00	0,000	0,000		0,000	0,000
11	3	Prosečna brzina protoka / nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,000	1,00	1,00	0,00	0,000		0,000
12	3	Prosečna brzina protoka / nakon 24 meseca	0,02	0,000	0,000	0,02	0,30	0,000	0,000	1,00	0,00	0,000	0,000	

Grupa: 1- EBRT; 2- RRP; 3- LRP.

Najveća prosečna brzina protoka od 15,49 ml/s registrovana je nakon 24 meseca od LRP što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća u odnosu na ostale vrednosti, prosečne brzine protoka,

osim vrednosti prosečne brzine pre zračne terapije (13,36 ml/s) i 24 meseca nakon zračne terapije (11,47 ml/s) u odnosu na koji je neznatno veća za $p < 0,05$. Razlika u prosečnoj brzini protoka u grupi RRP pre operacije (13,87 ml/s) i nakon 24 meseca (14,28 ml/s) nije statistički značajna za $p > 0,05$. U poređenju sa prosečnom brzinom protoka pre LRP (14,70 ml/s) značajno je veća za $p < 0,01$.

Najniža prosečna brzina protoka od 10,36 ml/s registrovana je nakon 6 meseci od RRP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno manje u odnosu na ostale vrednosti prosečne brzine protoka. Za $p > 0,05$ neznatno je niža od prosečne brzine protoka nakon 6 i 12 meseci od terapije u grupi EBRT. U odnosu na prosečnu brzinu protoka posle 6 meseci u grupi LRP (10,30 ml/s), za $p > 0,05$ neznatno je veća.



Grafikon 15. Post Hoc Tests / Bonferroni test / grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, 12 i 24 meseca od terapije / LS Means

5.6.5. Maksimalna brzina protoka

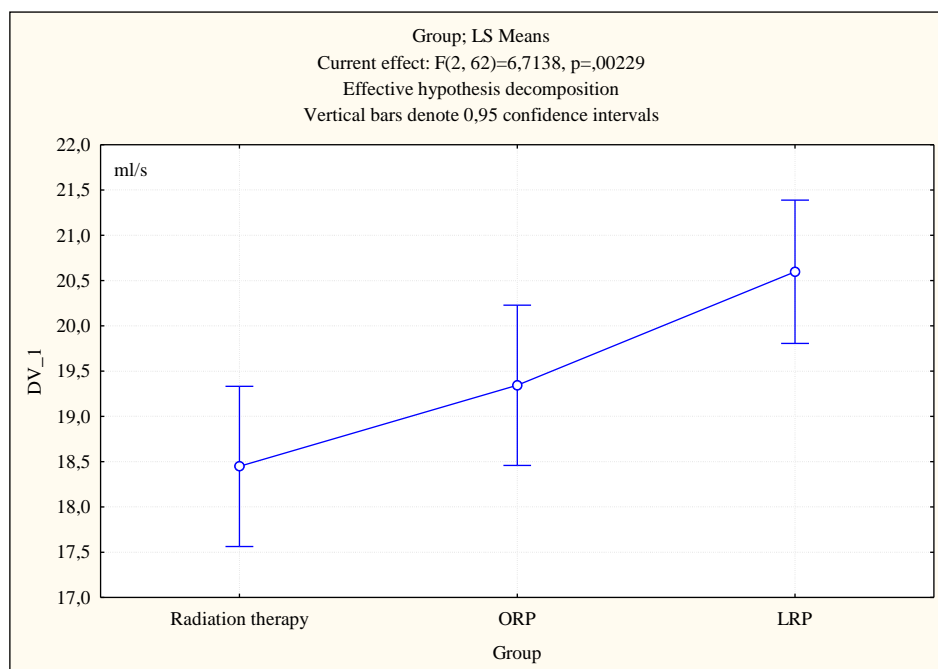
U tabeli 28 i na grafikonu 16 prikazani rezultati se odnose na maksimalnu brzinu protoka.

3a $F = 6,71$ i $p < 0,01$ ($p = 0,002$) postoji značajna razlika u maksimalnu brzinu protoka između tri grupe pacijenata. U grupi EBRT, maksimalna brzina protoka varira u intervalu $18,45 \pm 0,44$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 17,56-19,33 ml/s.

U grupi RRP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $19,34 \pm 0,44$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 18,48-20,23 ml/s. U grupi LRP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $20,60 \pm 0,40$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 19,81-21,39 ml/s.

Tabela 28. Maksimalna brzina protoka / LS Means (maksimalna brzina protoka) ml/s

Redni broj	Grupa	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	18,45	0,44	17,56	19,33	20
2	RRP	19,34	0,44	18,48	20,23	20
3	LRP	20,60	0,40	19,81	21,39	25



Grafikon 16. Maksimalna brzina protoka / LS Means (maksimalna brzina protoka) ml/s

Rezultati prikazani u tabeli 29 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za maksimalnu brzinu protoka u tri grupe pacijenata. U grupi pacijenata sa LRP maksimalna brzina protoka za $p < 0,01$ ($p = 0,002$) značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u grupi EBRT.

U grupi RRP, maksimalna brzina protoka za $p > 0,05$ ($p = 0,47$) beznačajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u grupi EBRT, za $p > 0,05$ ($p = 0,12$), a beznačajno je manja u odnosu na grupu LRP.

Tabela 29. Post Hoc / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	Grupa	{1} 18,45	{2} 19,34	{3} 20,60
1	EBRT		0,47	0,002
2	RRP	0,47		0,12
3	LRP	0,002	0,12	

5.6.6. Maksimalna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca)

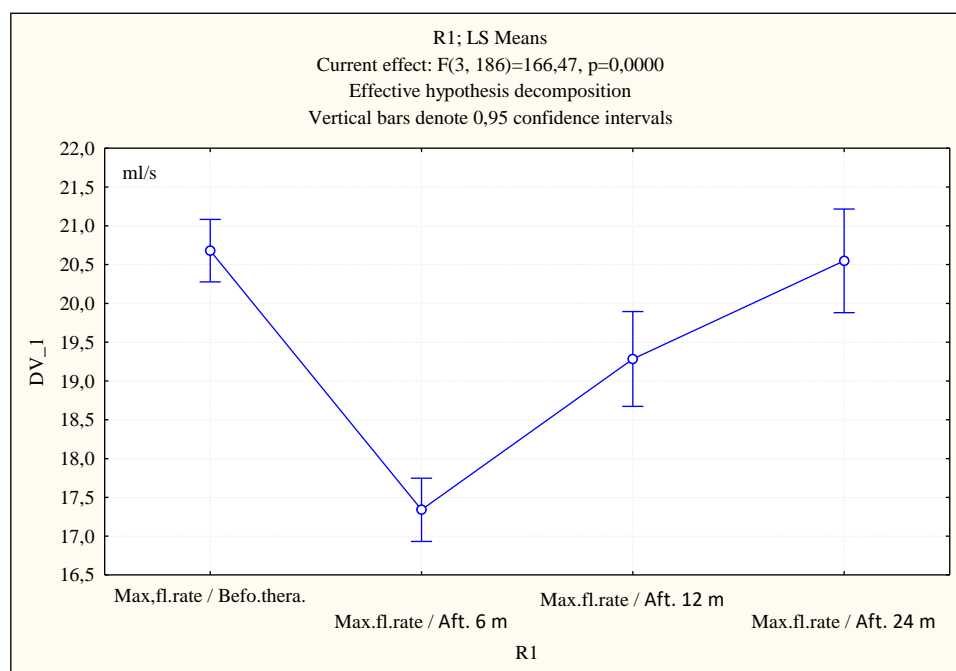
U tabeli 30 i na grafikonu 17 prikazani rezultati se odnose na maksimalnu brzinu protoka u relaciju: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije. Za $F = 166,47$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u maksimalnoj brzini protoka na relaciji: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Pre terapije maksimalna brzina protoka varira u intervalu $20,68 \pm 0,20$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 20,28-21,08 ml/s.; nakon 6 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $17,34 \pm 0,20$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 16,93-17,75 ml/s.; nakon 12 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $19,28 \pm 0,31$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 18,67-19,89 ml/s.; nakon 24 meseca maksimalna brzina protoka varira u intervalu $20,55 \pm 0,33$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 19,88-21,22 ml/s.

Tabela 30. Maksimalna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca)
LS Means

Redni broj	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N

1	Maksimalna brzina protoka / Pre terapije	20,68	0,20	20,28	21,08	65
2	Maksimalna brzina protoka / Nakon 6 meseci	17,34	0,20	16,93	17,75	65
3	Maksimalna brzina protoka / Nakon 12 meseci	19,28	0,31	18,67	19,89	65
4	Maksimalna brzina protoka / Nakon 24 meseca	20,55	0,33	19,88	21,22	65



Grafikon 17. Maksimalna brzina protoka (pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca) LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 31 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za maksimalnu brzinu protoka u relaciji: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije. Maksimalna brzina protoka pre terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 6 meseci i nakon 12 meseci, a u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 24 meseca za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) beznačajno je veća.

Maksimalna brzina protoka nakon 24 meseca za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 6 meseci & nakon 12 meseci za $p > 0,05$ ($p = 1,00$), a beznačajno je manja u odnosu na maksimalnu brzinu protoka pre terapije.

Maksimalna brzina protoka nakon 12 meseci za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 6 meseci.

Tabela 31. Post Hoc Tests / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	R1	{1}	{2}	{3}	{4}
		20,84	17,32	19,41	20,82
1	Maksimalna brzina protoka / Pre terapije		0,000	0,000	1,00
2	Maksimalna brzina protoka / nakon 6 meseci	0,000		0,000	0,000
3	Maksimalna brzina protoka / nakon 12 meseci	0,000	0,000		0,000
4	Maksimalna brzina protoka / nakon 24 meseca	1,00	0,000	0,000	

5.6.7. Maksimalna brzina protoka / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca

U tabeli 32 i na grafikonu 18 prikazani rezultati se odnose na maksimalnu brzinu protoka na relaciji: grupa / pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Za $F = 58,71$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u maksimalnu brzinu protoka u odnosu : grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Pre zračne terapije maksimalna brzina protoka varira u intervalu $19,26 \pm 0,36$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 18,53-19,98 ml/s.; nakon 6 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $18,77 \pm 0,37$ ml/s., $\pm 95,00\%$ CI: 18,03-19,50 ml/s.; nakon 12 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $18,22 \pm 0,55$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 17,12-19,32 ml/s.; nakon 24 meseca maksimalna brzina protoka varira u intervalu $17,55 \pm 0,60$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 16,35-18,75 ml/s.

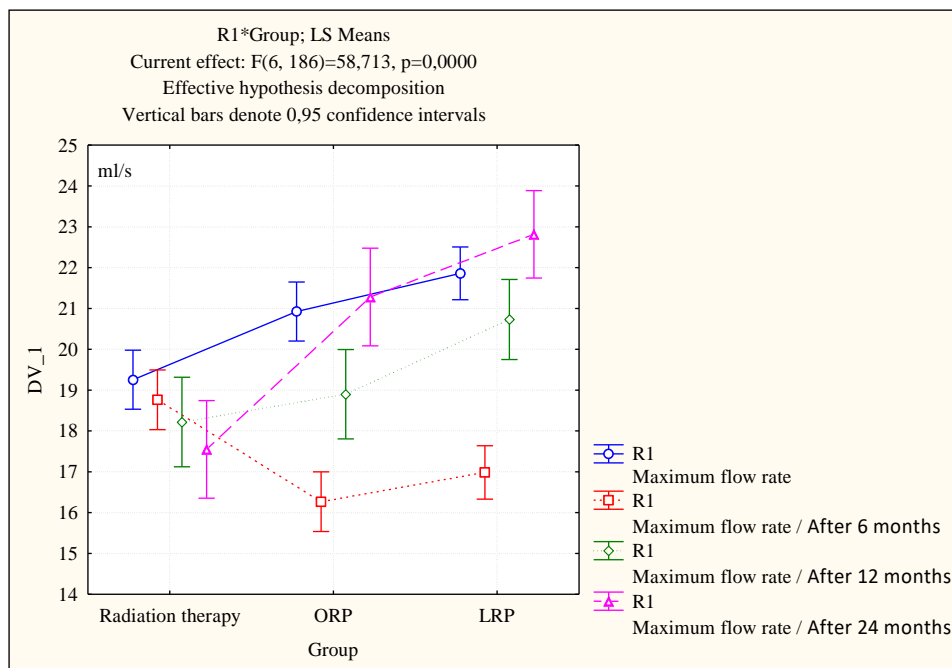
Pre RRP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $20,93 \pm 0,36$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 20,20-21,65 ml/s; nakon 6 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $16,27 \pm 0,37$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 15,54-17,00 ml/s; nakon 12 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $18,90 \pm 0,55$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 17,80-19,99 ml/s; nakon 24 meseca maksimalna brzina protoka varira u intervalu $21,28 \pm 0,60$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 20,08-22,48 ml/s.

Pre LRP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $21,86 \pm 0,32$ ml/s, $\pm 95,00\%$ CI: 21,21-22,51 ml/s; nakon 6 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu $16,98 \pm 0,33$ ml/s,

$\pm 95,00\%$ CI:16,33-17,64 ml/s; nakon 12 meseci maksimalna brzina protoka varira u intervalu 20,73 \pm 0,49 ml/s, $\pm 95,00\%$ CI:19,75-21,71 ml/s; nakon 24 meseca 22,82 \pm 0,54 ml/s, $\pm 95,00\%$ CI:21,75-23,89 ml/s.

Tabela 32. Maksimalna brzina protoka / grupa / pre terapije i nakon 6,12 i 24 meseca / LS Means

N	Grupa	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	Maksimalna brzina protoka / Pre terapije	19,26	0,36	18,53	19,98	20
2	EBRT	Maksimalna brzina protoka / Nakon 6 meseci	18,77	0,37	18,03	19,50	20
3	EBRT	Maksimalna brzina protoka / Nakon 12 meseci	18,22	0,55	17,12	19,32	20
4	EBRT	Maksimalna brzina protoka / Nakon 24 meseca	17,55	0,60	16,35	18,75	20
5	RRP	Maksimalna brzina protoka / Pre terapije	20,93	0,36	20,20	21,65	20
6	RRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 6 meseci	16,27	0,37	15,54	17,00	20
7	RRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 12 meseci	18,90	0,55	17,80	19,99	20
8	RRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 24 meseca	21,28	0,60	20,08	22,48	20
9	LRP	Maksimalna brzina protoka / Pre terapije	21,86	0,32	21,21	22,51	25
10	LRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 6 meseci	16,98	0,33	16,33	17,64	25
11	LRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 12 meseci	20,73	0,49	19,75	21,71	25
12	LRP	Maksimalna brzina protoka / Nakon 24 meseca	22,82	0,54	21,75	23,89	25



Grafikon 18. Maksimalna brzina protoka / grupa / pre terapije i nakon 6,12 i 24 meseca / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 33 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za maksimalnu brzinu protoka u relaciju : grupa & pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije.

Najveći maksimalni protok od 22,82 ml/s registrovan je posle 24 meseca LRP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno veće od ostalih vrednosti maksimalnog protoka, osim vrednosti maksimalnog protoka posle 24 meseca terapije zračenjem (17,55 ml/s) u poređenju sa kojim je za $p < 0,01$ ($p = 0,00$) značajno veći, za vrednost maksimalne brzine protoka pre LRP (21,86 ml/s) u odnosu na koji je za $p < 0,05$ ($p = 0,04$) značajno veći, za vrednost maksimalnog protoka pre RRP (20,93 ml/s) u odnosu na koji je za $p > 0,05$ ($p = 0,28$) neznatno veći, za vrednost maksimalnog protoka 24 meseca posle RRP (21,28 ml/s) u odnosu na koji je za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) neznatno veći.

Tabela 33. Post Hoc Tests / Bonferroni test / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

N	Gr.	R1	{1} 19,26	{2} 18,77	{3} 18,22	{4} 17,55	{5} 20,93	{6} 16,27	{7} 18,90	{8} 21,28	{9} 21,86	{10} 16,98	{11} 20,73	{12} 22,82
1	1	Maks.brzina protoka / Pre terapije		1,00	0,054	0,000	1,00	0,002	1,00	0,25	1,00	0,04	1,00	0,000

2	1	Maks.brzina protoka / Nakon 6 meseci	1,00		1,00	0,00	0,14	1,00	1,00	0,021	0,000	1,00	0,20	0,000
3	1	Maks.brzina protoka / Nakon 12 meseci	0,054	1,00		1,00	0,00	0,34	1,00	0,00	0,000	1,00	1,00	0,000
4	1	Maks.brzina protoka / Nakon 24 meseca	0,000	0,00	1,00		0,000	1,00	1,00	0,27	0,000	1,00	0,000	0,00
5	2	Maks.brzina protoka / Pre terapije	1,00	0,14	0,00	0,000		0,000	0,000	1,00	1,00	0,000	1,00	0,28
6	2	Maks.brzina protoka / After 6 months	0,00	1,00	0,34	1,00	0,000		0,000	0,000	0,000	1,00	0,000	0,000
7	2	Maks.brzina protoka / Nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	0,000	0,000		0,000	0,000	0,25	1,00	0,000
8	2	Maks.brzina protoka / Nakon 24 meseca	0,25	0,02	0,00	0,27	1,00	0,000	0,000		1,00	0,000	1,00	1,00
9	3	Maks.brzina protoka / Pre terapije	1,00	0,000	0,000	0,000	1,00	0,000	0,000	1,00		0,000	0,00	0,04
10	3	Maks.brzina protoka / After 6 months	0,04	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	0,25	0,000	0,000		0,000	0,000
11	3	Maks.brzina protoka / Nakon 12 meseci	1,00	0,20	1,00	0,000	1,00	0,000	1,00	1,00	0,00	0,000		0,000
12	3	Maks.brzina protoka / Nakon 24 meseca	0,000	0,000	0,000	0,00	0,28	0,000	0,000	1,00	0,04	0,000	0,000	

Grupa: 1- EBRT; 2- RRP; 3- LRP.

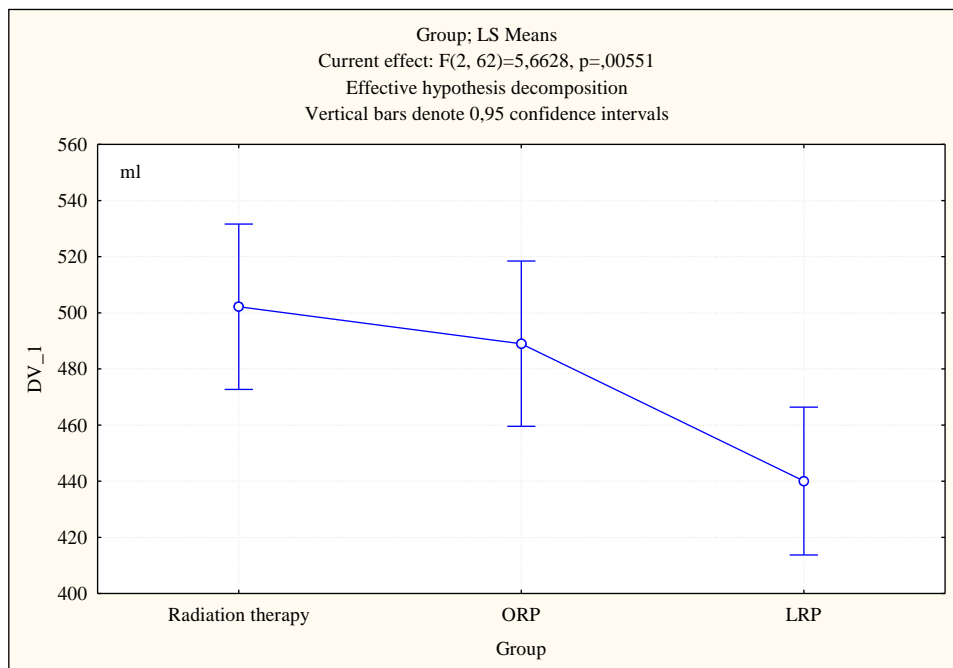
Najniži maksimalni protok 16,27 ml/s registrovan je nakon 6 meseci RRP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno niže od ostalih vrednosti maksimalnog protoka, osim vrednosti maksimalnog protoka nakon 6 meseci terapije zračenjem u odnosu na koju je za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) neznatno niža, za vrednost maksimalne brzine protoka nakon 12 meseci terapije zračenjem u odnosu na koju je za $p > 0,05$ ($p = 0,34$) je neznatno niža, za vrednost maksimalne brzine protoka nakon 24 meseca terapije zračenjem, u odnosu na koju je za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) neznatno niža, za vrednost maksimalne brzine protoka 6 meseci nakon LRP (16,98 ml/s) u poređenju sa kojim je za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) neznatno niži.

5.6.8. Totalni volumen urina

Na grafikonu 19 i u tabeli 34 i prikazani rezultati se odnose na totalni volumen urina.

Za $F = 5,66$ i $p < 0,051$ ($p = 0,006$) među posmatranim grupama postoji značajna razlika u odnosu na totalni volumen urina. U grupi EBRT totalni volumen urina varira u intervalu $502,19 \pm 14,74$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 472,73-531,64 ml. U grupi RRP totalni volumen urina varira u

intervalu $489,01 \pm 14,74$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 459,56-518,47 ml. U grupi LRP totalni volumen urina varira u intervalu $440,06 \pm 13,18$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 413,72-466,41 ml.



Grafikon 19. Totalni volumen / LS Means

Tabela 34. Totalni volumen / LS Means

Redni broj	Grupa	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	502,19	14,74	472,73	531,64	20
2	RRP	489,01	14,74	459,56	518,47	20
3	LRP	440,06	13,18	413,72	466,41	25

Rezultati prikazani u tabeli 35 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za totalni volumen urina u tri grupe pacijenata.

U grupi pacijenata sa zračnom terapijom ukupna zapremina urina za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno veća u odnosu na vrednost kod pacijenata sa RRP, za $p < 0,01$ ($p = 0,008$) je značajno veća u odnosu na vrednost kod pacijenata sa LRP.

U grupi bolesnika sa RRP ukupna zapremina urina za $p < 0,05$ ($p = 0,04$) je značajno veća u odnosu na vrednost kod pacijenata sa LRP.

Tabela 35. Post Hoc / Bonferroni test / DV_1

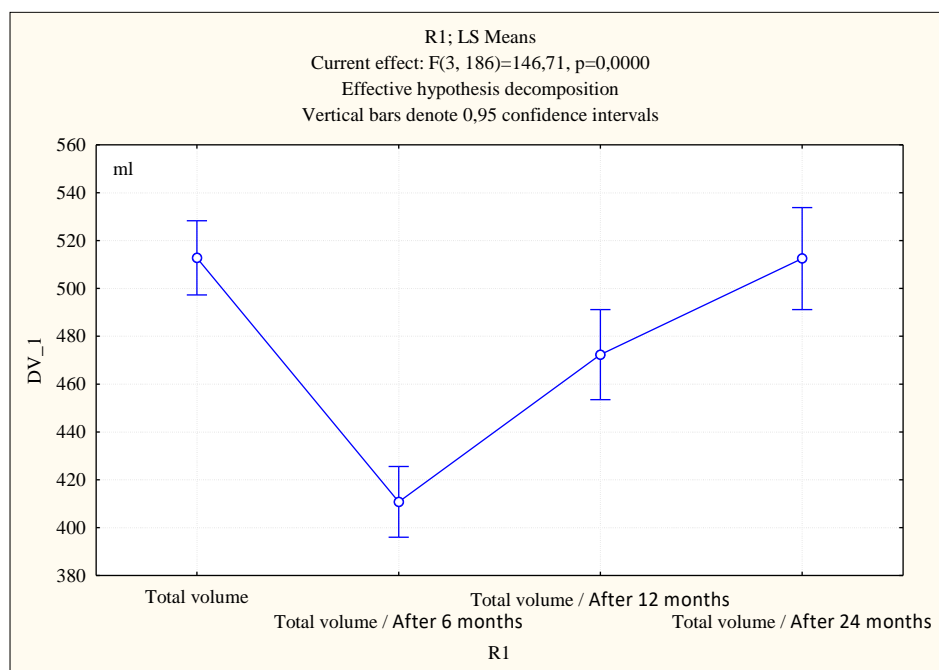
Redni broj	Grupa	{1} 502,19	{2} 489,01	{3} 440,06
1	EBRT		1,00	0,008
2	RRP	1,00		0,04
3	LRP	0,008	0,04	

5.6.9. Totalni volumen / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca

Rezultati prikazani u tabeli 36 i na grafikonu 20 odnose se na ukupnu zapreminu urina u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. Za $F = 146,71$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u ukupnoj zapremini urina u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. Pre terapije ukupna zapremina urina varira u intervalu $512,77 \pm 7,76$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 497,26-528,29 ml.; nakon 6 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $410,79 \pm 7,40$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 395,99-425,58 ml; nakon 12 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $472,33 \pm 9,42$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 453,50-491,15 ml.; nakon 24 meseca totalni volumen urina varira u intervalu $512,46 \pm 10,67$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 491,13-533,79 ml.

Tabela 36. Totalni volumen / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Redni broj	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	Totalni volumen / Pre terapije	512,77	7,76	497,26	528,29	65
2	Totalni volumen / Nakon 6 meseci	410,79	7,40	395,99	425,58	65
3	Totalni volumen / Nakon 12 meseci	472,33	9,42	453,50	491,15	65
4	Totalni volumen / Nakon 24 meseca	512,46	10,67	491,13	533,79	65



Grafikon 20. Totalni volumen / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca/ LS Means

Ukupna zapremina urina posle 6 meseci terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno manja u odnosu na ukupnu zapreminu urina pre terapije, posle 12 meseci terapije i posle 24 meseca terapije.

Ukupna zapremina urina posle 12 meseci terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno niža u poređenju sa ukupnom zapreminom urina pre terapije i posle 24 meseca terapije, i u poređenju sa ukupnom zapreminom urina posle 6 meseci terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je veća.

Ukupna zapremina urina posle 24 meseca terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno veća u odnosu na ukupnu zapreminu urina posle 6 meseci terapije i posle 12 meseci terapije, i u odnosu na ukupnu zapreminu urina pre terapije za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno veći.

Tabela 37. Post Hoc Tests / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	R1	{1}	{2}	{3}	{4}
		509,89	406,02	469,48	511,57
1	Totalni volumen / Pre terapije		0,000	0,000	1,00
2	Totalni volumen / Nakon 6 meseci	0,000		0,000	0,000

3	Totalni volumen / Nakon 12 meseci	0,000	0,000		0,000
4	Totalni volumen / Nakon 24 meseca	1,00	0,000	0,000	

5.6.10. Totalni volumen / grupa /pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

U tabeli 38 i na grafikonu 21 prikazani rezultati se odnose na ukupnu zapreminu urina na relaciji: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Za $F=42,83$ i $p<0,001$ ($p=0,000$) postoji značajna razlika u ukupnoj zapremini urina na relaciji: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

U grupi EBRT pre terapije totalni volumen urina varira u intervalu $517,54 \pm 13,92$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 489,72-545,36 ml; nakon 6 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $506,34 \pm 13,27$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 479,81-532,87 ml.; nakon 12 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $500,30 \pm 16,88$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 466,56-534,05 ml; nakon 24 meseca totalni volumen urina varira u intervalu $484,56 \pm 19,13$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 446,32-522,80 ml.

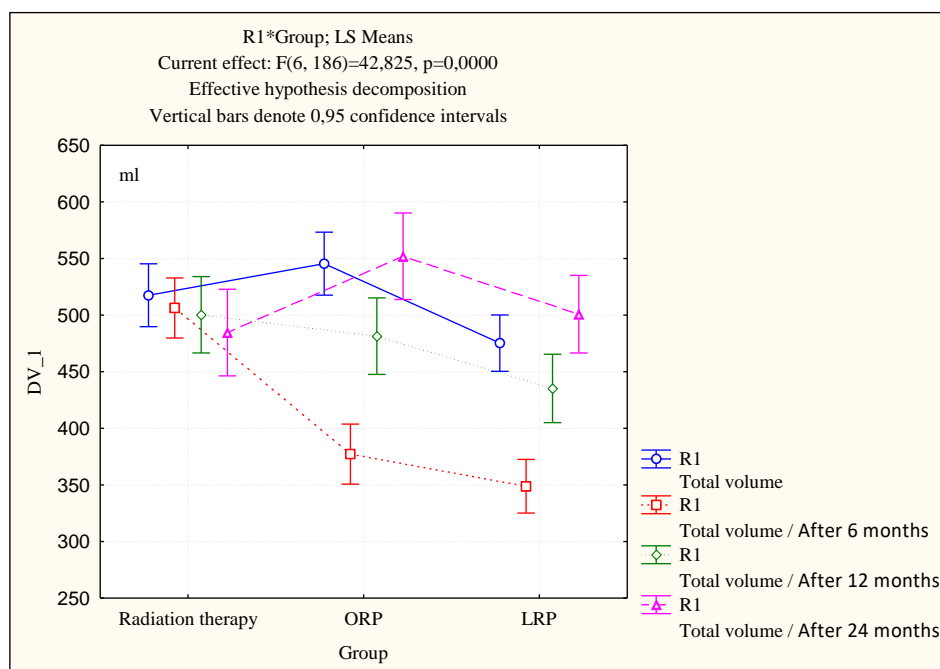
U grupi RRP pre terapije totalni volumen urina varira u intervalu $545,50 \pm 13,92$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 517,68-573,31 ml; nakon 6 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $377,18 \pm 13,27$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 350,65-403,70 ml; nakon 12 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $481,40 \pm 16,88$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 447,65-515,15 ml; nakon 24 meseca totalni volumen urina varira u intervalu $551,99 \pm 19,13$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 513,74-590,23 ml.

U grupi LRP pre terapije totalni volumen urina varira u intervalu $75,29 \pm 12,45$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 450,41-500,17 ml; nakon 6 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $348,84 \pm 11,87$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 325,11-372,57 ml; nakon 12 meseci totalni volumen urina varira u intervalu $435,28 \pm 15,10$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 405,09-465,46 ml; nakon 24 meseca totalni volumen urina varira u intervalu $500,84 \pm 17,11$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 466,64-535,05 ml.

Tabela 38. Totalni volumen / grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means / LS Means

N	GrupA	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	Totalni volumen / Pre terapije	517,54	13,92	489,72	545,36	20
2	EBRT	Totalni volumen / Nakon 6 meseci	506,34	13,27	479,81	532,87	20
3	EBRT	Totalni volumen / Nakon 12 meseci	500,30	16,88	466,56	534,05	20

4	EBRT	Totalni volumen/ Nakon 24 meseca	484,56	19,13	446,32	522,80	20
5	RRP	Totalni volumen / Pre terapije	545,50	13,92	517,68	573,31	20
6	RRP	Totalni volumen / Nakon 6 meseci	377,18	13,27	350,65	403,70	20
7	RRP	Totalni volumen / Nakon 12 meseci	481,40	16,88	447,65	515,15	20
8	RRP	Totalni volumen / Nakon 24 meseca	551,99	19,13	513,74	590,23	20
9	LRP	Totalni volumen / Pre terapije	475,29	12,45	450,41	500,17	25
10	LRP	Totalni volumen / After 6 months	348,84	11,87	325,11	372,57	25
11	LRP	Totalni volumen / Nakon 12 meseci	435,28	15,10	405,09	465,46	25
12	LRP	Totalni volumen / Nakon 24 meseca	500,84	17,11	466,64	535,05	25



Grafikon 21. Totalni volumen / grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 39 odnose se na analizu Post-hoc/Bonferoni testa za ukupnu zapreminu urina na relaciji: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Tabela 39. Post Hoc Tests / Bonferoni test / grupa / pre terapije i nakon 6,12 i 24 meseca/ LS Means

N	Gr.	R1	{1} 517,54	{2} 506,34	{3} 500,30	{4} 484,56	{5} 545,50	{6} 377,18	{7} 481,40	{8} 551,99	{9} 475,29	{10} 348,84	{11} 435,28	{12} 500,84
1	1	Totalni volumen		1,00	1,000	0,08	1,00	0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	0,02	1,00
2	1	Totalni volumen Nakon 6 meseci	1,00		1,00	1,00	1,00	0,19	1,00	1,00	1,00	0,01	0,09	1,00
3	1	Totalni volumen Nakon 12 meseci	1,00	1,00		1,00	1,00	0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	1,00
4	1	Totalni volumen Nakon 24 meseca	0,08	1,00	1,00		0,56	0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	1,00
5	2	Totalni volume	1,00	1,00	1,00	0,56		0,000	0,000	1,00	1,000000	0,000	0,000	1,00
6	2	Totalni volumen Nakon 6 meseci	0,000	0,19	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,001	1,00	0,54	0,000
7	2	Totalni volumen Nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	0,000	0,000		0,000	1,00	0,000	1,00	1,00
8	2	Totalni volumen Nakon 24 meseca	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,000	0,000		0,04	0,000	0,000	1,00
9	3	Totalni volumen	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,001	1,00	0,04		0,000	0,001	0,33
10	3	Totalni volumen Nakon 6 meseci	0,000	0,01	0,000	0,000	0,000	1,00	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
11	3	Totalni volumen Nakon 12 meseci	0,02	0,09	1,00	1,00	0,000	0,54	1,00	0,000	0,001	0,000		0,000
12	3	Totalni volumen Nakon 24 meseca	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	1,00	0,33	0,000	0,000	

GrupA: 1- EBRT; 2- RRP; 3- LRP.

Najveća ukupna zapremina urina 551,99 ml. registrovan je posle 24 meseca RRP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno veće u odnosu na vrednosti ukupne zapremine urina posle 6 meseci RRP, posle 12 meseci RRP, posle 6 meseci LRP, posle 12 meseci od LRP, a za $p < 0,05$ ($p = 0,04$) je značajno veći u odnosu na vrednosti ukupne zapremine urina pre LRP. U odnosu na ostale vrednosti ukupne zapremine urina, ona je neznatno veća za $p > 0,05$ ($p = 1,00$).

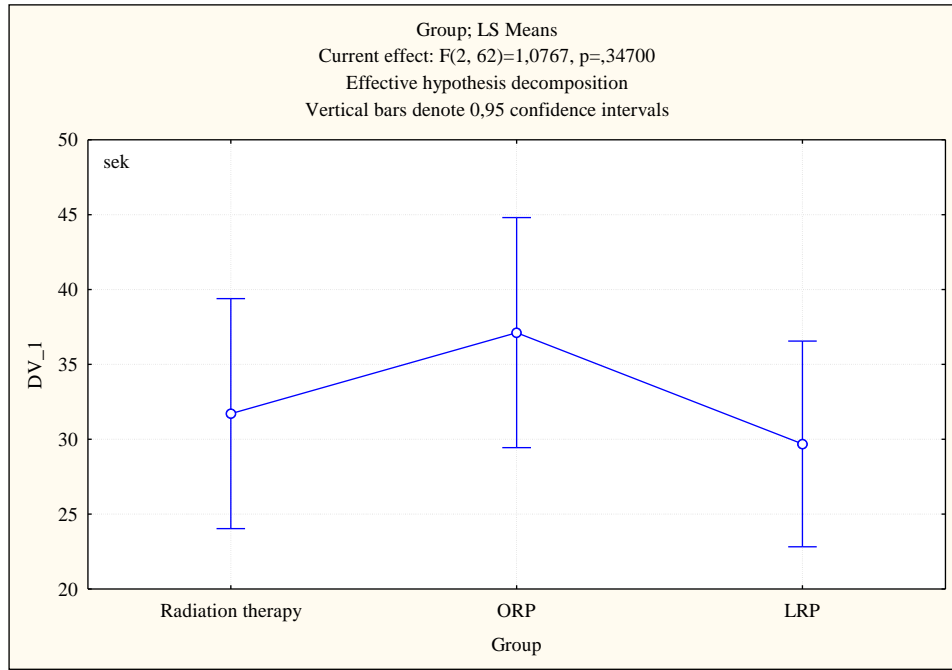
Najmanja ukupna zapremina urina 348,84 ml. registrovan je posle 6 meseci LRP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno niže od ostalih vrednosti ukupne zapremine urina, za $p < 0,05$ ($p = 0,01$) značajno je niže od vrednosti ukupne zapremina urina posle 6 meseci terapije zračenjem, a za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno niža od vrednosti ukupne zapremine urina posle 6 meseci RRP

5.6.11. Vreme mokrenja

Tabela 40. Vreme mokrenja / LS Means

Redni broj	Grupa	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	31,71	3,84	24,03	39,40	20

2	RRP	37,12	3,84	29,44	44,81	20
3	LRP	29,69	3,44	22,82	36,56	25



Grafikon 22. Vreme mokrenja / LS Means

U tabeli 40 i na grafikonu 22 prikazani rezultati odnose se na voiding time urina. Za $F = 1,08$ i $p > 0,05$ ($p = 0,35$) ne postoje značajne razlike među posmatranim grupama. U EBRT grupi vreme mokrenja varira u intervalu $31,71 \pm 3,84s$ $\pm 95,00\%CI: 24,03-39,40$ s. U RRP grupi vreme mokrenja varira u intervalu $37,12 \pm 3,84s$, $\pm 95,00\%CI: 29,44-44,81$ s. U LRP grupi vreme mokrenja varira u intervalu $29,69 \pm 3,44$ s, $\pm 95,00\%CI: 22,82-36,56$ s.

Rezultati prikazani u tabeli 41 odnose se na Post-hoc / Bonferroni test analizu za voiding time na urina u tri grupe pacijenata.

Za $p > 0,05$ nema značajne razlike između tri grupe pacijenata u odnosu voiding time na urina.

Tabela 41. Post Hoc / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	Grupa	{1}	{2}	{3}
		31,71	37,12	29,69

1	EBRT		0,97	1,00
2	RRP	0,97		0,46
3	LRP	1,00	0,46	

5.6.12 Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6,12 i 24 meseca/ LS Means

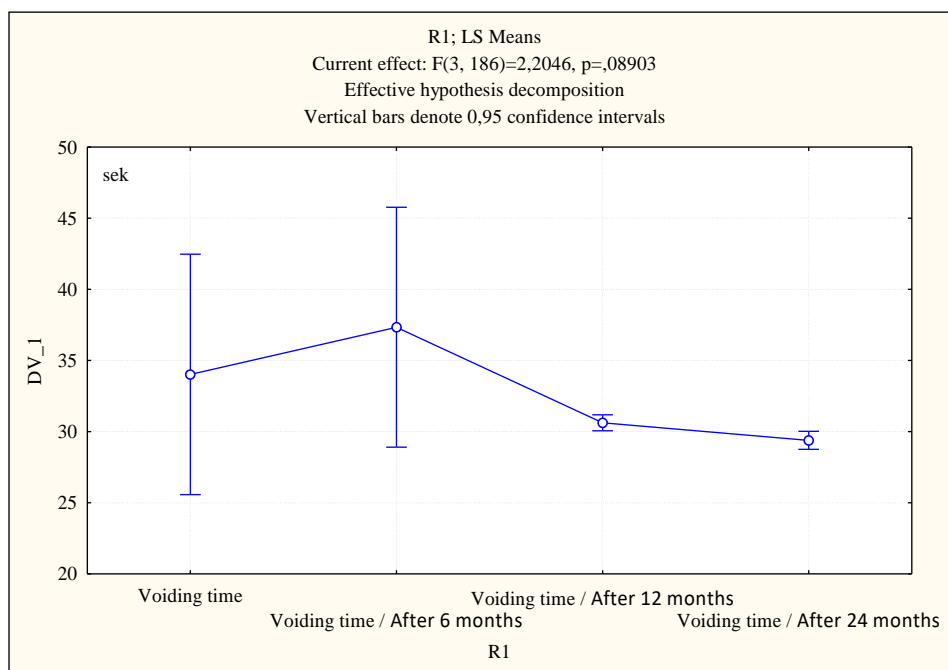
U tabeli 42 i na grafikonu 23 prikazani rezultati se odnose na voiding time urina u relaciju: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije. Za $F = 2,20$ i $p > 0,05$ ($p = 0,09$) ne postoje značajne razlike u odnosu na vreme mokrenja na relaciji: pre terapije, nakon 6 meseci, nakon 12 meseci, nakon 24 meseca od terapije. Pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $34,02 \pm 4,23$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 25,57-42,47s.; nakon 6 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $37,34 \pm 4,22$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 28,91-45,77s; nakon 12 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $30,62 \pm 0,28$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 30,06-31,18s; nakon 24 meseca vreme mokrenja varira u intervalu $29,39 \pm 0,32$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 28,76-30,02s.

Tabela 42. Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Redni broj	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	Vreme mokrenja / Pre terapije	34,02	4,23	25,57	42,47	65
2	Vreme mokrenja / nakon 6 meseci	37,34	4,22	28,91	45,77	65
3	Vreme mokrenja / Nakon 12 meseci	30,62	0,28	30,06	31,18	65
4	Vreme mokrenja / Nakon 24 meseca	29,39	0,32	28,76	30,02	65

Rezultati prikazani u tabeli 43 odnose se na analizu Post-hoc/Bonferoni testa za vreme pražnjenja urina u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Vreme pražnjenja urina pre terapije za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno manje u odnosu na vreme pražnjenja urina posle 6 meseci, a u odnosu na vreme pražnjenja urina posle 12 meseci i 24 meseca od terapije za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno veći.



Grafikon 23. Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Vreme mokrenja posle 6 meseci terapije za $p > 0,05$ ($p=1,00$) je neznatno veće od vremena mokrenja pre terapije, za $p > 0,05$ ($p=0,34$) neznatno veće u odnosu na vreme mokrenja nakon 12 meseci, a u odnosu na vreme mokrenja posle 24 meseca za $p > 0,05$ ($p=0,14$) je neznatno veći.

Vreme mokrenja posle 12 meseci za $p > 0,05$ ($p=1,00$) je neznatno manje od vremena mokrenja pre terapije, za $p > 0,05$ ($p=0,34$) neznatno je manje u odnosu na vreme mokrenja nakon 6 meseci, za $p > 0,05$ ($p=1,00$) je neznatno veći u odnosu na vreme mokrenja nakon 24 meseca. Vreme mokrenja posle 24 meseca za $p > 0,05$ ($p=1,00$) je neznatno manje u odnosu na vreme mokrenja pre terapije, za $p > 0,05$ ($p=0,14$) neznatno manje u odnosu na vreme mokrenja nakon 6 meseci, a u odnosu na vreme mokrenja nakon 12 meseci terapije za $p > 0,05$ ($p=1,00$) neznatno je manji.

Tabela 43. Post Hoc Tests / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	R1	{1}	{2}	{3}	{4}
		33,61	37,02	30,53	29,24

1	Vreme mokrenja / Pre terapije		1,00	1,00	1,00
2	Vreme mokrenja / Nakon 6 meseci	1,00		0,34	0,14
3	Vreme mokrenja / Nakon 12 meseci	1,00	0,34		1,00
4	Vreme mokrenja / Nakon 24 meseca	1,00	0,14	1,00	

5.6.13. Vreme mokrenja / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca

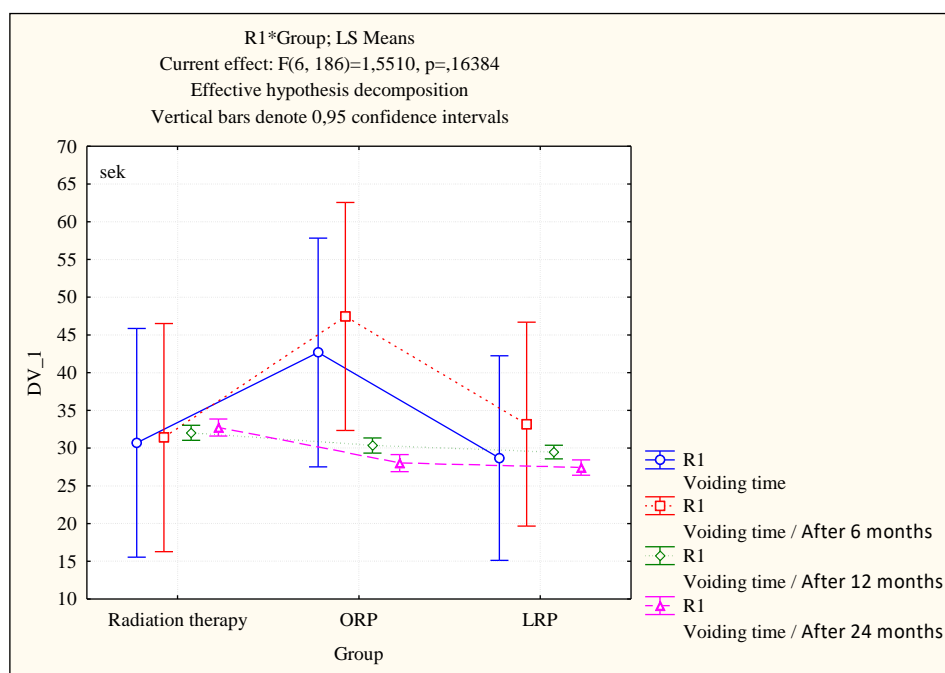
U tabeli 44 i na grafikonu 24 prikazani su rezultati vezani za vreme isticanja urina u odnosu: grupa i pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Za $F = 1,55$ i $p > 0,05$ ($p = 0,16$) nema značajne razlike u vremenu isticanja urina u odnosu: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. U grupi EBRT, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $30,71 \pm 7,58$ sek., $\pm 95,00\%$ CI: 15,55-45,86 sek.; nakon 6 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $31,40 \pm 7,56$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 16,28-46,51s; nakon 12 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $32,03 \pm 0,50$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 31,02-33,04s; nakon 24 meseca vreme mokrenja varira u intervalu $32,73 \pm 0,57$ s, $\pm 95,00\%$ CI: 31,59-33,86s.

Tabela 44. Vreme mokrenja / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca

Redni broj	Grupa	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	Vreme mokrenja / Pre terapije	30,71	7,58	15,55	45,86	20
2	EBRT	Vreme mokrenja / Nakon 6 meseci	31,40	7,56	16,28	46,51	20
3	EBRT	Vreme mokrenja / Nakon 12 meseci	32,03	0,50	31,02	33,04	20
4	EBRT	Vreme mokrenja / Nakon 24 meseca	32,73	0,57	31,59	33,86	20
5	RRP	Vreme mokrenja / Pre terapije	42,68	7,58	27,53	57,83	20
6	RRP	Vreme mokrenja / Nakon 6 meseci	47,45	7,56	32,33	62,56	20
7	RRP	Vreme mokrenja / Nakon 12 meseci	30,35	0,50	29,34	31,36	20
8	RRP	Vreme mokrenja / Nakon 24 meseca	28,02	0,57	26,88	29,15	20
9	LRP	Vreme mokrenja / Pre terapije	28,68	6,78	15,13	42,24	25
10	LRP	Vreme mokrenja / Nakon 6 meseci	33,18	6,76	19,66	46,69	25
11	LRP	Vreme mokrenja / Nakon 12 meseci	29,48	0,45	28,58	30,38	25
12	LRP	Vreme mokrenja / Nakon 24 meseca	27,43	0,51	26,42	28,44	25

U grupi RRP, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $42,68 \pm 7,58s$, $\pm 95,00\%CI:27,53-57,83s$; nakon 6 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $47,45 \pm 7,56s$, $\pm 95,00\%CI:32,33-62,56s$; nakon 12 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $30,35 \pm 0,50s$, $\pm 95,00\%CI:29,34-31,36$; nakon 24 meseca vreme mokrenja varira u intervalu $28,02 \pm 0,57s$, $\pm 95,00\%CI:26,88-29,15s$. U grupi LRP, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $28,68 \pm 6,78s$, $\pm 95,00\%CI:15,13-42,24s$; nakon 6 meseci vreme mokrenja varira u intervalu $33,18 \pm 6,76y$, $\pm 95,00\%CI:19,66-46,69y$; nakon 12 mesecdi vreme mokrenja varira u intervalu $29,48 \pm 0,45s$, $\pm 95,00\%CI:28,58-30,38s$; nakon 24 meseca vreme mokrenja varira u intervalu $27,43 \pm 0,51s$ $\pm 95,00\%CI:26,42-28,44s$.



Grafikon 24. Post Hoc Tests / Bonferroni test / DV_1

Rezultati prikazani u tabeli 45 odnose se na analizu Post-hoc/Bonferroni testa za vreme pražnjenja urina na relaciji: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Najveća vrednost vremena pražnjenja urina 47,45 sek. registrovan je nakon 6 meseci RRP, što je za $p > 0,05$ neznatno veće u odnosu na ostale vrednosti vremena isticanja urina.

Najniža vrednost vremena pražnjenja urina 28,02 sek. registrovan je posle 24 meseca LRP, što je za $p>0,05$ neznatno niže od ostalih vrednosti vremena pražnjenja urina

Tabela 45. Post Hoc testovi / Bonferoni test / grupa i pre terapije, posle 6, 12 i 24 meseca terapije / LS Means

N	Gr.	R1	{1} 30,71	{2} 31,40	{3} 32,03	{4} 32,73	{5} 42,68	{6} 47,45	{7} 30,35	{8} 28,02	{9} 28,68	{10} 33,18	{11} 29,48	{12} 27,43
1	1	Vreme mokrenja		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
2	1	Vreme mokrenja Nakon 6 meseci	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
3	1	Vreme mokrenja Nakon 12 meseci	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4	1	Vreme mokrenja Nakon 24 meseca	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
5	2	Total volume	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6	2	Vreme mokrenja Nakon 6 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		0,38	0,11	0,66	1,00	0,89	0,40
7	2	Vreme mokrenja Nakon 12 meseci	1,00	1,0	1,00	1,00	1,00	0,38		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
8	2	Vreme mokrenja Nakon 24 meseca	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,11	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00
9	3	Voiding time	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,66	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00
10	3	Vreme mokrenja Nakon 6 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00
11	3	Vreme mokrenja Nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,89	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00
12	3	Vreme mokrenja Nakon 24 meseca	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	

Grupa: 1- EBRT therapy; 2- RRP; 3- LRP.

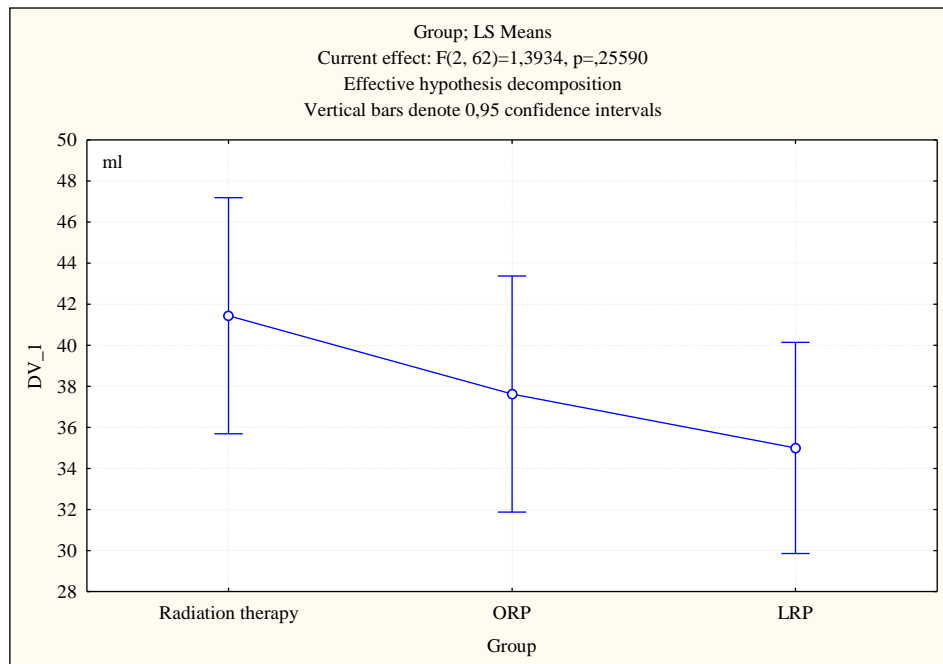
5.6.14. Rest urin

U Tabeli 46 i na grafikonu 25 prikazani rezultati odnose se na rest urin.

Za $F = 1,39$ i $p>0,05$ ($p=0,26$) ne postoje statistički značajne razlike među posmatranim grupama. U grupi EBRT rest urin varira u intervalu $41,44 \pm 2,89$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 35,69-47,19 ml. U grupi RRP rest urin varira u intervalu $37,63 \pm 2,88$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 31,87-43,38 ml.. U grupi LRP rest urin varira u intervalu $35,00 \pm 2,57$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 29,86-40,14 ml..

Tabela 46. Rest urin / LS Means (ml)

Redni broj	Grupa	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	41,44	2,89	35,69	47,19	20
2	RRP	37,63	2,88	31,87	43,38	20
3	LRP	35,00	2,57	29,86	40,14	25



Grafikon 24. Rest urin / LS Means (Rest urine) ml

Rezultati prikazani u tabeli 47 odnose se na post-hoc/Bonferoni test analizu urina u mirovanju u tri grupe pacijenata. Pacijenti lečeni terapijom zračenjem za $p > 0,05$ imaju neznatno više urina u mirovanju od pacijenata lečenih RRP i LRP.

Pacijenti lečeni RRP za $p > 0,05$ ($p=1,00$) imaju neznatno manje urina u mirovanju od pacijenata lečenih zračnom terapijom, a za $p > 0,05$ ($p=1,00$) imaju neznatno više urina u mirovanju od pacijenata sa LRP.

Pacijenti lečeni LRP za $p > 0,05$ ($p = 0,30$) imaju neznatno manje urina u mirovanju od pacijenata lečenih zračnom terapijom, a za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) imaju neznatno manje urina u mirovanju od pacijenata sa RRP.

Tabela 47. Post Hoc / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	Grupa	{1} 41,44	{2} 37,63	{3} 35,00
1	EBRT		1,00	0,30
2	RRP	1,00		1,00
3	LRP	0,30	1,00	

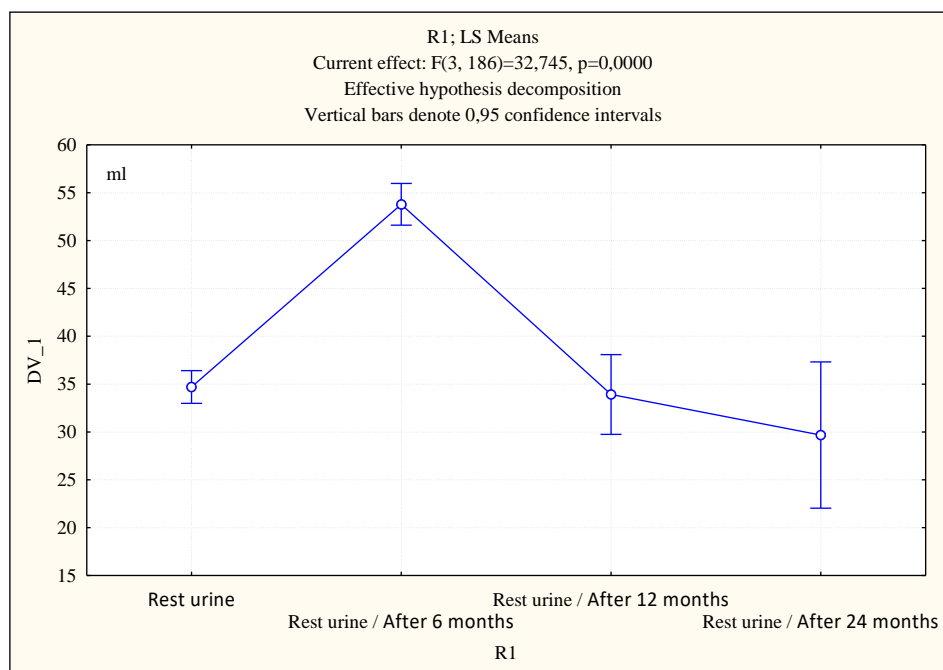
5.6.15. Rest urin / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca

Rezultati prikazani u tabeli 48 i na grafikonu 24 odnose se na urin u mirovanju u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. Za $F = 32,75$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u urinu u mirovanju u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije.

Pre terapije rest urin varira u intervalu $34,70 \pm 0,86$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 32,99-36,41 ml; nakon 6 meseci rest urin varira u intervalu $53,79 \pm 1,09$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 51,61-55,96 ml; nakon 12 meseci rest urin varira u intervalu $33,92 \pm 2,09$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 29,75-38,09 ml; nakon 24 meseca rest urin varira u intervalu $29,68 \pm 3,82$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 22,04-37,31 ml.

Tabela 48. Rest urin / grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Redni broj	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	Rest urin / Pre terapije	34,70	0,86	32,99	36,41	65
2	Rest urin / Nakon 6 meseci	53,79	1,09	51,61	55,96	65
3	Rest urin / Nakon 12 meseci	33,92	2,09	29,75	38,09	65
4	Rest urin / Nakon 24 meseca	29,68	3,82	22,04	37,31	65



Grafikon 24. Rest urin / grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 49 odnose se na analizu Post-hoc/Bonferoni testa za ostatak urina u odnosu: pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. Urin u mirovanju pre terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno niži od urina u mirovanju posle 6 meseci terapije, za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je neznatno veći od urina u mirovanju posle 12 meseci terapije, a za $p > 0,05$ ($p = 0,09$) neznatno je veći u odnosu na urin u mirovanju posle 24 meseca terapije.

Urin u mirovanju nakon 6 meseci terapije za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno veći u odnosu na urin u mirovanju pre terapije, za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno veći u poređenju sa urinom u mirovanju nakon 12 meseci terapije, i za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno je više u poređenju sa urinom u mirovanju nakon 24 meseca terapije.

Urin u mirovanju nakon 12 meseci terapije za $p > 0,05$ ($p = 1,00$) je beznačajno niži od urina u mirovanju pre terapije, za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) je značajno niži od urina u mirovanju posle 6 meseci od terapije, za $p > 0,05$ ($p = 0,52$) neznatno je veći u odnosu na ostatak urina posle 24 meseca terapije.

Urin u mirovanju posle 24 meseca terapije za $p > 0,05$ ($p = 0,09$) je neznatno niži u odnosu na urin u mirovanju pre terapije, za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno niži od urina u mirovanju posle 6

meseci terapije, a u odnosu na urina u mirovanju posle 12 meseci terapije, neznatno je niža za $p > 0,05$ ($p = 0,52$).

Tabela 49. Post Hoc Tests / Bonferroni test / DV_1

Redni broj	R1	{1} 35,05	{2} 54,42	{3} 33,12	{4} 28,57
1	Rest urin / Pre terapije		0,000	1,00	0,09
2	Rest urin / Nakon 6 meseci	0,000		0,000	0,000
3	Rest urin / Nakon 12 meseci	1,00	0,000		0,52
4	Rest urin / Nakon 24 meseca	0,09	0,000	0,52	

5.6.16. Rest urin / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

U tabeli 50. i na grafikonu 25 prikazani rezultati odnose se na rest urin na relaciji: grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca. Za $F = 19,71$ i $p < 0,001$ ($p = 0,000$) postoji značajna razlika u rest urinu na relaciji: grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca.

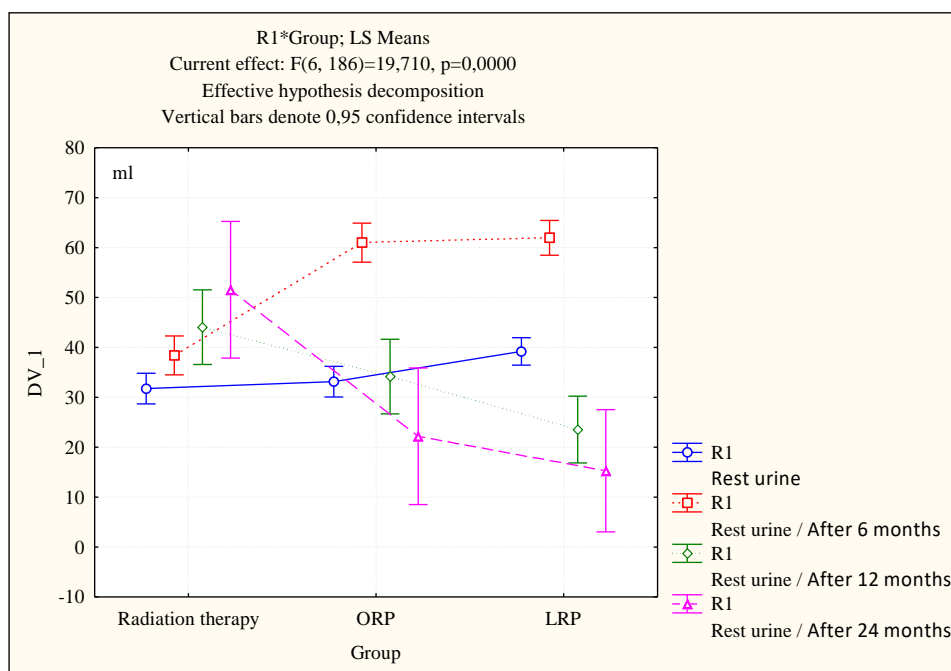
Pre EBRT rest urin je varirao u intervalu $31,75 \pm 1,54$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 28,68-34,82 ml; nakon 6 meseci rest urin je varirao u intervalu $38,40 \pm 1,95$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 34,50-42,30 ml.; nakon 12 meseci rest urin je varirao u intervalu $44,05 \pm 3,74$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 36,58-51,52 ml.; nakon 24 meseca rest urin je varirao u intervalu $51,55 \pm 6,85$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 37,86-65,24 ml.

Pre RRP rest urin je varirao u intervalu $33,15 \pm 1,54$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 30,08-36,22 ml.; nakon 6 meseci rest urin je varirao u intervalu $61,00 \pm 1,95$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 57,10-64,90 ml.; nakon 12 meseci rest urin je varirao u intervalu $34,15 \pm 3,74$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 26,68-41,62 ml; nakon 24 meseca rest urin je varirao u intervalu $22,20 \pm 6,85$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 8,51-35,89 ml.

Pre LRP, rest urin je varirao u intervalu $39,20 \pm 1,37$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 36,45-41,95 ml; nakon 6 meseci rest urin je varirao u intervalu $61,96 \pm 1,75$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 58,47-65,45 ml; nakon 12 meseci rest urin je varirao u intervalu $23,56 \pm 3,34$ ml., $\pm 95,00\%$ CI: 16,88-30,24 ml; nakon 24 meseca rest urin je varirao u intervalu $15,28 \pm 6,13$ ml, $\pm 95,00\%$ CI: 3,03-27,53 ml.

Tabela 50. Rest urin / grupa / pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

N	Grupa	R1	DV_1 Mean	DV_1 Std.Err.	DV_1 -95,00%	DV_1 +95,00%	N
1	EBRT	Rest urin / Pre terapije	31,75	1,54	28,68	34,82	20
2	EBRT	Rest urin / Nakon 6 meseci	38,40	1,95	34,50	42,30	20
3	EBRT	Rest urin / Nakon 12 meseci	44,05	3,74	36,58	51,52	20
4	EBRT	Rest urin / Nakon 24 meseca	51,55	6,85	37,86	65,24	20
5	RRP	Rest urin / Pre terapije	33,15	1,54	30,08	36,22	20
6	RRP	Rest urin / Nakon 6 meseci	61,00	1,95	57,10	64,90	20
7	RRP	Rest urin / Nakon 12 meseci	34,15	3,74	26,68	41,62	20
8	RRP	Rest urin / After 24 months	22,20	6,85	8,51	35,89	20
9	LRP	Rest urin / Pre terapije	39,20	1,37	36,45	41,95	25
10	LRP	Rest urin / Nakon 6 meseci	61,96	1,75	58,47	65,45	25
11	LRP	Rest urin / Nakon 12 meseci	23,56	3,34	16,88	30,24	25
12	LRP	Rest urin / Nakon 24 meseca	15,28	6,13	3,03	27,53	25



Grafikon 25. Rest urin / grupa/ pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

Rezultati prikazani u tabeli 51 odnose se na analizu Post-hoc/Bonferoni testa za ostatak urina u odnosu: grupa & pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci, posle 24 meseca terapije. Najveća vrednost urina u mirovanju 61,96 ml. registrovan je posle 6 meseci LRP, što je značajno veće za $p < 0,001$ u odnosu na vrednosti urina u mirovanju, osim vrednosti urina u mirovanju 6 meseci, 12 meseci i 24 meseca nakon terapije zračenjem, kao i 6 meseci nakon RRP, u odnosu na koji je za $p > 0,05$ neznatno veći.

Najniža vrednost urina u mirovanju 22,20 ml. registrovan je posle 24 meseca RRP, što je za $p < 0,001$ značajno niže u odnosu na vrednost urina u mirovanju 6 meseci nakon RRP, u odnosu na vrednost urina u mirovanju 6 meseci nakon LRP, za $p < 0,05$ je značajno niže. u odnosu na vrednost urina u mirovanju 12 i 24 meseca nakon terapije zračenjem, u odnosu na ostale vrednosti urina u mirovanju za $p > 0,05$ je neznatno niža.

Tabela 51. Post Hoc testovi / Bonferoni test / grupa pre terapije i nakon 6, 12 i 24 meseca / LS Means

N	Gr.	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
			31,75	38,40	44,05	51,55	33,15	61,00	34,15	22,20	39,20	61,96	23,56	15,28
1	1	Rest urin / Pre EBRT		1,00	0,69	0,003	1,00	0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	0,20
2	1	Rest urin / Nakon 6 meseci	1,00		1,00	0,42	1,00	0,48	1,00	0,38	1,00	0,22	0,50	0,003
3	1	Rest urin / Nakon 12 meseci	0,69	1,00		1,00	1,00	0,25	1,00	0,01	1,00	0,09	0,67	0,000
4	1	Rest urin / Nakon 24 meseca	0,003	0,42	1,00		0,11	1,00	0,20	0,04	1,00	1,00	0,000	0,000
5	2	Rest urin / Pre RRP	1,00	1,00	1,00	0,11		0,000	1,00	1,00	1,00	0,000	1,00	0,09
6	2	Rest urine / Nakon 6 meseci	0,000	0,48	0,25	1,00	0,000		0,000	0,000	0,006	1,00	0,000	0,000
7	2	Rest urin / Nakon 12 meseci	1,00	1,00	1,00	0,20	1,00	0,000		0,85	1,00	0,000	1,00	0,04
8	2	Rest urin / Nakon 24 meseca	1,00	0,38	0,01	0,04	1,00	0,000	0,85		0,15	0,000	1,00	1,00
9	3	Rest urin / Pre LRP	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,006	1,00	0,15		0,000	0,02	0,000
10	3	Rest urin / Nakon 6 meseci	0,000	0,22	0,09	1,00	0,000	1,00	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
11	3	Rest urin / Nakon 12 meseci	1,00	0,50	0,67	0,000	1,00	0,000	1,00	1,00	0,02	0,000		1,00
12	3	Rest urin / Nakon 24 meseca	0,20	0,002	0,000	0,000	0,09	0,000	0,04	1,00	0,000	0,000	1,00	

Grupa (Gr): 1- EBRT therapy; 2- RRP; 3- LRP.

6. DISKUSIJA

Prezentujuća studija uključila je ukupno 140 bolesnika sa klinički lokalizovanim karcinomom prostate. Ukupno 100 bolesnika podvrgnuto je operativnom lečenju, dok je kod preostalih 40 terapijski postupak uključivao spoljašnju zračnu terapiju. Kao što je već navedeno, prema preporukama Vodiča Evropske urološke asocijacije (EAU) za 2023. godinu, cilj aktivnog lečenja lokalizovanog karcinoma prostate (LPCa) je eradikacija karcinoma, uz prezervaciju funkcije karličnih organa (414).

U Srbiji i Severnoj Makedoniji, aktivno lečenje sprovodi se primenom radikalne prostatektomije i spoljašnje zračne terapije. Velike randomizovane studije u kojima su ispitivani efekti različitih terapijskih modaliteta (radikalna prostatektomija, aktivno nadgledanje-strategija nadzora, ili radikalna radioterapija sa neoadjuvantnom hormonskom terapijom) na karcinom-specifično preživljavanje i ukupno preživljavanje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom prostate, nisu pokazale značajne razlike među ispitivanim terapijskim modalitetima. Međutim, još uvek je nedovoljno istražen simptomatski ishod pojedinih terapijskih procedura, koji se pre svega odnosi na simptomatologiju urogenitalnog sistema, funkciju mokrenja, seksualnu funkciju i crevnu funkciju (521).

Lokalno lečenje praćeno je određenim postproceduralnim morbiditetom, koji je uglavnom vezan za funkciju mokrenja, seksualnu funkciju i crevnu funkciju. Učestalost i intenzitet simptoma, kao i negativan uticaj na kvalitet života najizraženiji su tokom prve godine od lečenja. Nakon toga obično dolazi do izvesnog. Prema vrsti simptoma, operativno lečenje uglavnom utiče na erektilnu funkciju i urinarnu kontinenciju, dok spoljašnja zračna terapija utiče na crevne i urinarne iritativne simptome (420,522-524). Rezultati većine randomizovanih studija u kojima je ispitivan simptomatski ishod operativnog lečenja-radikalne prostatektomije i zračne terapije LPCa, pokazuju da je za objektivizaciju ishoda lečenja potrebno sagledavanje simptomatologije urinarne, crevne i seksualne funkcije, i to: urinarna inkontinencija, urinarna opstrukcija i iritacija, crevni simptomi, seksualni simptomi, kao i simptoma koji proističu iz endokrine terapije. U tom pogledu, posebno se ističe važnost korišćenja validiranih upitnika o subjektivnoj proceni simptoma nakon primarnog lečenja LPCa (525).

Prema Vodiču EAU za 2023. godinu, zlatni standard kod zračne terapije predstavlja spoljašnja radikalna zračna terapija sa moduliranim intenzitetom, sa ili bez slikovno navođene radioterapije, uz preporučenu dozu 74-80 Gy, sa eventualnim uvođenjem dozne eskalacije (414,447). Takođe se navodi da su rezultati kombinovane zračne terapije i androgen deprivacione (ADT) terapije LHRH agonistima, u pogledu na kancer specifično preživljavanje i ukupno preživljavanje, značajno bolji u odnosu na spoljašnju zračnu monoterapiju, što je potvrđeno u nekoliko randomizovanih studija (526,527). Međutim, pojava akutnih i kasnih toksičnih efekata na genitourinarni i gastrointestinalni sistem, kao i povećane stope opšteg i specifičnog letaliteta, ostaju neželjeni efekti spoljašnje zračne terapije lokalizovanog karcinoma prostate (528-533).

Radikalna prostatektomija predstavlja uobičajeni kurativni tretman lokalizovanog karcinoma prostate. Operativna tehnika radikalne prostatektomije razvijala se od prve opisane operacije 1866. godine do danas, preko mnogo brojnih modifikacija osnovne tehnike, laparoskopske i najnovije robot-asistirane tehnike (1). Laparoskopska operativna tehnika stekla je veliku popularnost početkom 21. veka, pre svega zbog svoje minimalne invazivnosti. Prednosti otvorene radikalne retropubične prostatektomije odnose se na dostupnost izvođenja u manjim centrima, kratko trajanje postupka, finansijsku isplativost, relativno malu invazivnost, mogućnost rada isključivo u vanperitonealnom prostoru, mogućnost kvalitetne limfadenektomije i relativno brz oporavak.

Prikazane stope kancer-specifičnog preživljavanja u velikim randomizovanim kontrolisanim studijama o onkološkim rezultatima operativnog lečjenja pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate, koje su objavili Donovan, Bill-Axelsson i Wilt, iznose: 80,4% nakon 23 godine, 91,5-95,9% nakon 19,5 godina, i 99% nakon 10 godina praćenja (423,424,521). Ilić i saradnici navode da je za rani karcinom prostate, operativno lečenje terapija prvog izbora i da ima mnoge prednosti u odnosu na zračnu terapiju (425). Međutim, u pogledu na ishode i terapijske efekte postignute primenom svake od navedenih operativnih tehnika ponaosob, do danas je objavljeno nekoliko sistematskih prikaza i metaanaliza, čiji su rezultati nekonzistentni (426-428).

Zbog svega navedenog, važno je sprovođenje dopunskih studija o specifičnim razlikama primenjenih operativnih tehnika radikalne prostatektomije i kombinovane spoljašnje zračne

terapije sa androgen-deprivacionom terapijom u lečenju LPCa, kako bi se utvrdili pravi efekti različitih terapijskih modaliteta, što bi doprinelo eventualnoj personalizaciji terapije.

Kao što je već navedeno, radikalna prostatektomija već duže od 150 godina predstavlja predmet interesovanja i veliki izazov za urologe različitih epoha (1). Iako je taj period veoma dug, ispunjen je u kontinuitetu dinamikom razvoja i inovacija operativne tehnike, kako u idejnom, tako i u tehničko-tehnološkom i naučno-stručnom pogledu. Tako se osamdesetih godina 20. veka retropubična radikalna prostatektomija etablirala kao tehnika tzv. zlatnog standarda, sa odličnim funkcionalnim i onkološkim rezultatima, čija su dalja unapređenja bila zapravo modifikacije osnovne tehnike koju je prikazao Patrick Walsh (14). Uvođenje novih hirurških standarda, pre svega laparoskopske tehnike, u početku se nije odrazio na popularnost retropubične radikalne prostatektomije, ali je grupa entuzijasta već početkom 21. veka, nakon prve veće serije urađenih laparoskopskih radikalnih prostatektomija, postavila pitanje opravdanosti daljeg izvođenja otvorene operacije. Zagovornici laparoskopske tehnike euforično su tvrdili da RRP umire.

Podstaknut time, Marcus Graefen je kao apologeta otvorene operacije 2007. godine u časopisu *European Urology* objavio i rad pod naslovom "Is the Open Retropubic Radical Prostatectomy Dead?"(517). Citirajući ostale oponente laparoskopije, autor navodi mnogo brojne i raznovrsne naučne dokaze o aktuelnosti i svetloj budućnosti RRP, navodeći da je stopa letaliteta gotovo 0%, da oni koji navode da tehnika umire treba da znaju da pacijenti koji se operišu primenom ove tehnike dugo žive. Takođe navodi da su činjenice bazirane na naučnim dokazima visoke kategorije o kvalitetu RRP dostupne, te da će biće potrebno još najmanje 10 godina da se ostale operativne tehnike dokažu u pogledu izvodljivosti, održivosti, onkoloških i funkcionalnih rezultata, kao i ekonomske cene (519). Navodi se da je postojao sličan trend "zamene" RRP iz terapijskog armamentarijuma za karcinom prostate brahiterapijom, pa se pokazalo da RRP zapravo nudi bolje rezultate u pogledu na kvalitet života.

Statistička analiza demografskih podataka našeg istraživanja pokazuje da među posmatranim grupama postoje statistički značajna razlike u odnosu na starost ispitanika, tako da je prosečna starost ispitanika u EBRT grupi statistički značajno veća u odnosu na prosečnu starost ispitanika u LRP grupi i RRP grupi, ponaosob. Prosečna starost u grupi RRP je neznatno veća u odnosu na prosečnu starost u grupi LRP, ali ta razlika nije statistički značajna. Veća

prosečna starost u grupi EBRT je očekivana, jer su odmakle godine starosti (≥ 70 godina) bile jedna od indikacija za uključenje bolesnika u ovu grupu. Preoperativne vrednosti PSA bile su najviše u grupi EBRT, najniže u grupi LRP. Vrednosti PSA bile su statistički značajno veće nego u grupi RRP u odnosu na grupu LRP, kao i u grupi EBRT u odnosu na grupu LRP, bez statistički značajnih razlika među grupama LRP i RRP.

Što se tiče preoperativnih podataka, i klinički stadijum i preoperativni GS pokazuju statistički značajne razlike među posmatranim grupama, tako da T1 stadijum dominira u grupama LRP i EBRT, dok u grupi EBRT dominira T2 stadijum. GS ≤ 6 je statistički značajno češće zastupljen u grupi LRP u odnosu na ostale grupe, kao i u grupi RRP u odnosu na grupu EBRT. GS 7 (3+4) najčešće je bio prisutan u grupi RRP, dok je GS 7 (4+3) najčešće zastupljen u grupi EBRT, što je i očekivano.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prosečno vreme operacije u RRP grupi bilo statistički značajno kraće u odnosu na LRP grupu (145 minuta za RRP u odnosu na 215 minuta za LRP, $p < 0,001$). Ovakav rezultat je u saglasnosti sa rezultatima aktuelnih studija i metaanaliza. Tako, Sirisopana i saradnici objavili su analizu perioperativnih rezultata retropubične radikalne prostatektomije, laparoskopske radikalne prostatektomije i robotski-asistirane radikalne prostatektomije, navodeći da je prosečno vreme trajanja operacije iznosilo 160, 210 i 200 minuta, ponaosob, i da je ta razlika među posmatranim grupama statistički značajna u korist RRP grupe (534). Metaanaliza 15 velikih studija objavljenih u periodu 2009-2018. godine, koju je objavio Lan Cao, pokazala je da LRP i RARP zahtevaju duže operativno vreme u odnosu na RRP, te da je ta razlika statistički značajna (427).

Forsmark i saradnici došli su do sličnih zaključaka u studiji uključenoj u prospektivno LAPPRO (Laparoscopic Prostatectomy Robot Open) ispitivanje, upoređujući ekonomske benefite otvorene u odnosu na robotski-asistiranu radikalnu prostatektomiju. Njihovi rezultati pokazuju da prosečno vreme trajanja RRP iznosilo 101,5 minuta, dok je u grupi RARP iznosilo 172,4 minuta, i ta razlika je statistički značajna u korist RRP grupe, za vrednost $p < 0,001$ (535). Prospektivna, randomizovana studija o intra- i perioperativnim ishodima retropubične radikalne i laparoskopske radikalne prostatektomije Guazzoni-ja i saradnika, pokazala je da je prosečno vreme trajanja operacije kod retropubične prostatektomije iznosilo 170 minuta, dok je kod

laparoskopske radikalne prostatektomije iznosilo 235 minuta, i ta razlika je statistički značajna u korist RRP grupe, za vrednost $p < 0.001$ (536).

Perioperativni i patološki rezultati odnose se samo na grupe LRP i RRP. Prosečno krvarenje u grupi LRP iznosilo je 530 ml i bilo je statistički značajno veće nego u grupi RRP gde je iznosilo 1350 ml, i ta razlika je statistički značajna u korist grupe RRP. Dužina hospitalizacije u grupi LRP prosečno je iznosila 6 dana i bila je statistički značajno kraća nego u grupi RRP gde je iznosila 9 dana, i ta razlika je statistički značajna u korist grupe RRP. Deplasman urinarnog katetera u grupi LRP vršen je u proseku nakon 6,5 dana, dok je u grupi RRP vršen nakon 12 dana, a razlika je statistički značajna u korist grupe RRP. Nerv-poštedna operacija rađena je u grupi LRP u 66%, u grupi RRP u 64% i ta razlika nije statistički značajna. , kao ni razlika u odnosu na zastupljenost unilateralne (24% vs. 28%), niti bilateralne 42% vs. 36%) procedure.

U pogledu na patološki stadijum bolesti, stadijum T1c nađen je kod samo jednog pacijenta iz grupe RRP, u kojoj su bili zastupljeniji i stadijumi T2a (6% vs. 36%) i T2b 12% vs. 20%) i razlike su statistički značajne za sva tri navedena stadijuma, u korist grupe RRP. U grupi LRP verifikovane je statistički značajno više slučajeva u stadijumu T2c (82% vs. 24%) i ta razlika je statistički značajna u korist grupe LRP. Patološki GS 2-6 bio je statistički značajno više zastupljen u grupi LRP (62%) nego u grupi RRP (30%), kao i GS 7 (19% vs. 66%), dok u odnosu na zastupljenost GS 8-10, nema statistički značajnih razlika. Pozitivne hirurške margine (PSM) verifikovane su kod 3 pacijenta iz grupe LRP i kod 4 pacijenta iz grupe RRP, ali ta razlika nije statistički značajna

Operativne komplikacije u našoj seriji bile su zastupljenije u grupi RRP (kod 50,0% operisanih) nego u grupi LRP (kod 32,0% operisanih), ali u odnosu na učestalost komplikacija ne postoji statistički značajna razlika među posmatranim grupama ($p=0,984$). Prema Clavien-Dindo klasifikaciji, najzastupljenije su bile komplikacije gradusa II u obe ispitivane grupe (20,0% u LRP grupi i 34,0% u RRP grupi). Komplikacije gradusa I, IIa, IIIb, Iva, IVb i V, bile su zastupljene u veoma niskom iznosu, ne većem od 6%. Transfuzije krvi bile su zastupljenije u grupi RRP (38%) nego u grupi LRP (28%), ali ta razlika nije statistički značajna. Stenoza veziko-uretralne anastomoze (VUAS) kao kasna komplikacija verifikovana je kod 2 pacijenta iz grupe LRP i kod 3 pacijenta iz grupe RRP, ali ta razlika nije statistički značajna ($p=1,000$).

Analizirajući desetogodišnje rezultate perioperativnih ishoda robotski asistirane (RARP), laparoskopske (LRP) i retropubične radikalne prostatektomije (RRP) kod ukupno 670 pacijenata, Tajlandska grupa istraživača navodi da je prosečno krvarenje bilo najmanje u grupi RARP (300 ml), zatim u grupi LRP (500 ml), dok je najviše bilo u grupi RRP (1600 ml). Razlika u stopama krvarenja među posmatranim grupama bila je statistički značajna, i to $p < 0,001$ za RARP u odnosu na LRP i $p < 0,001$ za LRP u odnosu na RRP. Slični rezultati zabeleženi su i u odnosu na stope transfuzija, 69,35% kod RRP, 23,48% kod LRP i 5,10% RARP, a razlika je statistički značajna među posmatranim grupama: $p < 0,001$ za RARP u odnosu na LRP i $p < 0,001$ za LRP u odnosu na RRP. Dužina hospitalizacije prosečno je iznosila 9 dana u grupi RRP i po 6 dana u grupama RARP i LRP, a razlika je statistički značajna u korist grupe RRP ($p < 0,001$). Pozitivne ivice resekcije bile su zastupljene kod 33,04% u grupi RRP i kod 40,63% u grupi LRP, bez statistički značajne razlike. Stopa perioperativnih komplikacija prema Clavien-Dindo klasifikaciji bila je statistički značajno niža u LRP grupi nego u RRP grupi (29,05% vs. 81,25%), za nivo $p < 0,001$. Među njima dominiraju komplikacije gradusa II koje su se takođe javile statistički značajno češće u grupi RRP, kao i komplikacije gradusa IIIb. U odnosu na učestalost komplikacija gradusa I i IIIa nije bilo statistički značajne razlike među posmatranim grupama, dok komplikacije gradusa IVb i gradusa V nisu verifikovane (534).

Grupa istraživača sa Univerziteta u Milanu (Italija), objavila je rezultate prospektivne, randomizovane studije o intra- i peri-operativnim ishodima upoređujući radikalnu retropubičnu i laparoskopsku radikalnu prostatektomiju (536). Prosečno krvarenje iznosilo je 853,3 ml u grupi RRP i 257,3 ml u grupi LRP, i ta razlika je statistički značajna u korist grupe RRP ($p < 0,001$). Stopa autolognih transfuzija bila je takođe statistički značajno veća u grupi RRP (45%) nego u grupi LRP (13,3%). Prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je 6 dana za 86,6% operisanih iz grupe RRP, odnosno 90% operisanih iz grupe LRP, a razlika je statistički značajna u korist grupe RRP. Pozitivne ivice resekcije bile su zastupljene kod 21,6% u grupi RRP i kod 26% u grupi LRP ($p = 0,28$) (536).

Parsons i Benett objavili su metaanalizu ishoda operativnog lečenja karcinoma prostate retropubičnom, laparoskopskom i robotski asistiranom radikalnom prostatektomijom, analizirajući 19 studija sa 3893 pacijenta (538). U poređenju sa LRP i RARP grupom, krvarenje je bilo statistički značajno veće u RRP grupi, u 5 analiziranih studija koje su objavili

Roumeguere, Bhayani, Farnham, Remzi, Cohen (539-543). U 11 studija incidenca transfuzija krvi bila je statistički značajno niža u grupama LRP i RARP, u odnosu na RRP, dok u 13 analiziranih studija nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika u odnosu na stopu pozitivnih ivica resekcije. Takođe nisu utvrđene statistički značajne razlike u odnosu na zastupljenost patološkog stadijuma T2 i T3 među posmatranim grupama (538).

U literaturi je poznata retrospektivna analiza Johns Hopkins centra iz Baltimora (SAD) o trendovima u odnosu na perioperativne ishode radikalne retropubične, laparoskopske i robotski asistirane prostatektomije, na uzorku od 18 319 pacijenata operisanih u periodu 1991-2011. godine (544). Autori navode da je prosečno trajanje hospitalizacije tokom navedenog perioda smanjeno sa 7,7 na 1,6 dana. U periodu od 2005-2011. godine, operisano je ukupno 7126 pacijenata, od kojih je 1803 (25,3%) otpušteno prvog dana, 4881 (68,5%) drugog dana i 312 (4,4%) trećeg dana nakon operativnog zahvata. Ukupno 1,8% pacijenata otpušteno je u periodu između 4. i 21. postoperativnog dana. U odnosu na posmatrane grupe (RRP, LRP, RARP), prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je 1,87, 1,68 i 1,96 dana, ponaosob ($p < 0,001$ za sve interakcije). U posmatranom periodu dominirala operativna tehnika radikalne retropubične prostatektomije (85,3%), zatim laparoskopske (34,7%) i robotski-asistirane (6,3%). Pozitivne ivice resekcije u odnosu na čitav uzorak nađene su u 13,6% slučajeva, i to 13,2% kod RRP, 17,9% kod LRP i 18,1% kod RARP, uz statistički značajne razlike (RRP vs. LRP, <0.001 ; RRP vs. RARP, <0.001).

Vincenzo Ficarra i saradnici objavili su sistematski prikaz i kumulativnu analizu komparativnih studija o rezultatima retropubične, laparoskopske i robotski-asistirane radikalne prostatektomije (545). Analizirano je ukupno 37 komparativnih studija, od kojih je u 23 direktno kroz praćenje sledećih podataka: intraoperativni i perioperativni ishodi, oštećenje tkiva, vreme trajanja operacije, krvarenje, transfuzije, trajanje hospitalizacije, period kateterizacije, ukupne stope komplikacija, funkcionalni ishodi (uključujući anastomotske strikture, urinarnu kontinenciju, oporavak potencije i kvalitet života), onkološki ishodi (uključujući pozitivne ivice resekcije, stope preživljavanja bez biohemijskog relapsa, karcinom-specifične stope preživljavanja i ukupne stope preživljavanja).

Navodi se da prosečno trajanje operacije u grupi LRP iznosilo od 144 minuta do 400 minuta, i u grupi RRP od 105 minuta do 230 minuta, uz napomenu da je u većini studija trajanje

operacije bilo duže u grupi LRP, i ta razlika u korist grupe LRP je statistički značajna za vrednost $p < 0,05$. Prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je u grupi LRP od 2 do 12 dana, u grupi RRP od 3 do 16 dana, a razlika je u većini studija statistički značajna u korist grupe RRP. Krvarenje je bilo ekstenzivnije u grupi RRP u svim studijama, u grupi RRP iznosilo je od 385 ml do 1550 ml, u grupi LRP od 205 ml do 860 ml, a razlika je u svim studijama statistički značajna u korist grupe RRP, za vrednost $p < 0,05$. Stope transfuzija bile su statistički značajno niže u grupi LRP, gde su iznosile od 0 do 30, dok su u grupi RRP iznosile od 9 do 52. Period kateterizacije bio je značajno kraći u grupi LRP, gde se kretao između 5,8 i 16 dana, dok se u grupi RRP kretao između 7,8 i 22 dana. U većini analiziranih studija navode se slične stope perioperativnih komplikacija nakon LRP i RRP, jedino se u studijama koje su objavili Roumeguere, Poulakis i Rassweiler, niže stope komplikacija za LRP (539,546,547). Poulakis je naveo da su stope komplikacija niže u populaciji pacijenata starosti >70 godina (546). Rezultati kumulativne analize pokazuju da je RRP bila udružena sa značajno većom ukupnom stopom komplikacija u odnosu na LRP (RR: 1,52; 95% CI od RR: 1,17–1,97; $p = 0,002$). Ficarra i saradnici smatraju da je najvažniji aspekt operativnog lečenja izbor najboljeg urologa, a ne operativna tehnika, verujući da bi LRP koju je izveo kvalitativno slabiji urolog mogla biti bolja za pacijenta nego RRP koju je uradio kvalitativno bolji urolog (i obratno) (545).

Iako su LRP i RALP udružene sa značajno manjim krvarenjem i transfuzijama, i imaju sve tradicionalne prednosti minimalnog invazivne procedure, podaci iz ove sistematskog pregleda nam nije dozvolio da dokažemo superiornost od svaki hirurški pristup u pogledu funkcionalnih i onkoloških ishoda. Međutim, da budemo strogi, moglo bi pretpostaviti da je čvrstiji i tačniji studije bi mogle pokazati neke razlike koje ne trenutno se pojavljuju. Verovatno je najkritičnije pitanje je izbor najboljeg hirurga, a ne hirurški pristup, i verujemo da hoće nikada se ne može pokazati da je LRP izvršen od a kvalitativno loš hirurg bi bio bolji od an RRP vrši kvalifikovan hirurg (i obrnuto).

Jasno, konkurencija koja je pratila difuziju laparoskopske hirurgije imali su veliku zaslugu gurajući otvorene hirurge da poboljšaju svoju hirurgiju tehnike i njihovo perioperativno zbrinjavanje i dalje poboljšanja se javljaju svakodnevno. Do danas postoji nije razlog da hirurg dobije odličan rezultat funkcionalne i onkološke rezultate sa RRP treba promeniti se na drugačiji pristup; alternativno, hirurzi dobijanje suboptimalnih rezultata bi se moglo poboljšati njih

prelaskom na drugačiji pristup. Zbog ograničenja trenutno dostupne literature, potrebne su dalje prospektivne, komparativne studije.

Grupa autora sa Univerziteta Tor Vergata u Rimu objavila je sistematski prikaz o hirurškim, onkološkim i funkcionalnim ishodima retropubične, laparoskopske i robotski-asistirane radikalne prostatektomije (547). Prosečno trajanje operativnog zahvata bilo je kraće u grupi RRP gde je iznosilo 179,03 minuta, dok je u grupi LRP iznosilo 236,54 minuta. Trajanje hospitalizacije bilo je duže nakon RRP gde je iznosilo 7,87 dana, dok je nakon LRP iznosilo 6,09 dana. Prosečno krvarenje bilo je veće u grupi RRP gde je iznosilo 935 ml, u odnosu na grupu LRP gde je iznosilo 442 ml. Ponderisana srednja vrednost perioperativnih stopa transfuzije bila je veća u grupi RRP gde je iznosila 19,93, dok je u grupi LRP iznosila 6,3. Period kateterizacije bio je kraći kod pacijenata grupe LRP, gde je iznosio u proseku 10,32 dana, dok je kod pacijenata u grupi RRP iznosio prosečno 12,85 dana. U odnosu na stope postoperativnih komplikacija, ponderisana srednja vrednost u grupi RRP bila je 23,2%, što je više u odnosu na grupu LRP, gde je bila 13,42%.

U zaključku, autori navode da je poređenje tehnika radikalne prostatektomije izazovno i zahtevno, da je LRP u poređenju sa RRP, udružena sa značajno nižim stopama krvarenja i transfuzija, uz ostale prednosti minimalno invazivne procedure. Oprečni rezultati među komparativnim studijama uzrokovani su sa nedostatkom randomizovanih studija i podataka iz studija praćenja sa udaljenim rezultatima. Smatraju da iskustvo operatora, pre nego hirurški pristup, imaju najveći uticaj na hirurške rezultate, pa tako LRP koju uradi kvalitativno slabiji urolog ne može biti bolja nego RRP koju uradi kvalitativno bolji urolog, i obratno. Autori takođe navode da nema razloga da urolog koji postiže dobre funkcionalne i onkološke rezultate sa RRP treba da promeni operativnu tehniku po svaku cenu. Jedina indikacija za promenu operativne tehnike predstavlja ostvarivanje suboptimalnih rezultata (547).

U Cochraine sistematskom pregledu laparoskopske i robotski-asistirane u odnosu na otvorenu prostatektomiju u lečenju lokalizovanog karcinoma prostate, autori su analizirali dve jedinstvene studije sa ukupno 446 randomizovanih učesnika obolelih od klinički lokalizovanog karcinoma prostate, uz prosečno vreme praćenja od 3 meseca (425). Navode da je na osnovu jedne studije RARP može imati nižu stopu ukupnih hirurških i značajnih postoperativnih komplikacija, sa niskim kvalitetom dokaza. Na bazi dve studije, RARP i LRP u odnosu na RRP,

moгу uticati na blago ublažavanje postoperativnog bola kod operisanih bolesnika, takođe sa niskim kvalitetom dokaza. Na osnovu jedne studije, RARP će verovatno biti udružen sa kraćim periodom hospitalizacije, dok će RARP i LRP smanjiti broj transfuzija, uz pretpostavku da će LRP ili RARP na 1000 operisanih imati 68 transfuzija manje u odnosu na RRP. Autori zaključuju da u svetlu zaključaka velikih prospektivnih randomizovanih kontrolisanih studija, o eventualnoj koristi od radikalne prostatektomije za pacijente sa karcinomom prostate niskog i umerenog rizika, efikasnost LRP i RARP u poređenju sa RRP, u pogledu na funkcionalne i onkološke rezultate još uvek nije sasvim rasvetljena (425).

Nedavno objavljen sistematski pregled sa meta-analizom 9 prospektivnih studija i dve randomizovane kontrolisane studije, o perioperativnim, funkcionalnim i onkološkim ishodima robotski-asistirane i laparoskopske u odnosu na otvorenu radikalnu prostatektomiju kod klinički lokalizovanog carcinoma prostate, pokazao je da RARP i LRP zahtevaju više operativnog vremena u odnosu na RRP. Nasuprot tome, RARP i LRP udružene su sa nižim stopama krvarenja i transfuzije, u poređenju sa RRP (427). Autori navode da su RARP i LRP udružene sa kraćim periodom hospitalizacije, u poređenju sa RRP. Navode da su RARP i LRP udružene i sa kraćim periodom kateterizacije, sem u jednoj studiji koju su objavili Yaxley i saradnici (548), gde se navodi da ne postoje statistički značajne razlike među posmatranim grupama u odnosu na trajanje kateterizacije.

U pet analiziranih studija, opšta stopa komplikacija u grupi RARP i LRP iznosila je 12,5%, a u grupi RRP 13,5%, ali u objedinjenoj analizi ne postoji statistički značajna razlika. Nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na značajne komplikacije (Clavien-Dindo gradus III-V). Pozitivne ivice resekcije ukupno su bile verifikovane u 22,3% nakon RARP i LRP, odnosno 28,6% nakon RRP gde su bile učestalije, ali bez statistički značajnih razlika među grupama. I kod pT2 tumora, pozitivne ivice resekcije bile su zastupljenije nakon RRP (18,8%) u odnosu na RARP i LRP (14,7%), ali bez statistički značajne razlike. U zaključku studije stoji da su RARP i LRP udruženi sa značajno manjim krvarenjem i brojem transfuzija, kao i kraćim trajanjem hospitalizacije. Autori smatraju da su i RARP i LRP bezbedne operativne tehnike, u poređenju sa RRP ali to nije dovoljan i konačan dokaz koji pokazuje prednosti svake operativne tehnike u pogledu na postoperativne komplikacije, funkcionalni ishode i onkološke ishode. Zbog manjka kvalitetnih randomizovanih kontrolisanih studija, potrebno je sprovođenje dodatnih

visokokvalitetnih, multicentričnih randomizovanih kontrolisanih studija, sa dugoročnim praćenjem i udaljenim rezultatima (425).

Sridharan i saradnici izvršili su mešovito poređenje i kumulativnu meta-analizu razmatrajući ukupno 970 objavljenih radova o prostatektomiji za lokalizovani karcinom prostate, od kojih su 45 uključili u konačnu analizu (435). Autori navode da između RARP-LRP i RRP nije bilo razlika u pogledu na stopu komplikacija, krvarenja i trajanja hospitalizacije, ukupnu stopu pozitivnih ivica resekcije, kao i pozitivnih ivica resekcije kod pT2 tumora. Period kateterizacije bio je statistički značajno manji kod RARP u odnosu na LRP i RRP. Stope transfuzija krvi takođe su bile statistički značajno manje kod RARP ali i kod LRP, u odnosu na RRP grupu. Autori zaključuju da iako je RARP uvedena pre dosta godina, još uvek njena pozicija u odnosu na LRP i RRP nije sasvim jasna. Analizirajući meta-analizu istraživačke grupe iz Dablina, koja je obuhvatila randomizovana kontrolisana ispitivanja i opservacione studije, komparirajući RARP, LRP i RRP, zaključuju da je RARP udružen sa povoljni ishodom u odnosu na ostale grupe, samo u odnosu na učestalost pozitivnih resekcionih ivica kod pT2 tumora, ali ne nalaze statistički značajne razlike među posmatranim grupama u odnosu na ostale parametre analize, uključujući operativne, funkcionalne i onkološke ishode (435,549). Analizirajući dalje razloge za visoke stope inegaliteta i inkohrentnosti dostupnih rezultata, autori ističu izvesnu dozu pristrasnosti koja postoji prilikom obrade podataka. Tako, nasuprot zaključcima Morana i saradnika (549), grupa autora iz Seula, kao i mešovita Evropska grupa, u svojoj metaanalizi u kojoj vrše komparaciju RARP i RRP, ne nalaze bilo kakve značajne razlike u pogledu stopa pozitivnih ivica resekcije, niti ukupno, niti kod pT2 tumora, jer su njihova istraživanja imala značajna ograničenja u proceni rizika od pristrasnosti (550,551). Autori smatraju da sve dotle, dok se ne objave visokokvalitetne randomizovane kontrolisane studije, neće moći da se postigne konzenzus o objektivnim prednostima i nedostacima RRP, LRP i RARP u operativnom lečenju karcinoma prostate (435).

Faddan i saradnici prikazali su nedavno rezultate multi-institucionalne komparativne studije o retropubičnoj, laparoskopskoj i robotski-asistiranoj radikalnoj prostatektomiji, na uzorku od 394 pacijenta, operisanih u periodu 2016-2018. godina. Interesantno je to što je vreme trajanja operacije bilo je najkraće za LRP gde je iznosilo 171,2 minuta, za RRP je iznosilo 223,7 minuta i za RARP 295.5 minuta ($p < 0,001$). Krvarenje (mereno na bazi smanjenja hemoglobina) je bilo najveće kod RRP, zatim LRP i na kraju RARP. Prosečno trajanje perioda kateterizacije bilo je

najkraće u grupi RARP (8,4 dana), zatim u grupi RRP (10,4 dana) i na kraju u grupi LRP (11,8 dana) ($p < 0,001$ između svih grupa), što je takođe interesantan podatak (552).

Upoređujući akutne i hronične hirurške komplikacije nakon robotski-asistirane, laparoskopske i retropubične radikalne prostatektomije, grupa autora sa Tajvana obradila je 1407 pacijenata. Wu i saradnici navode da je trajanje hospitalizacije bilo najkraće u grupi RARP gde je iznosilo 7,8 dana, dok je u grupi LRP iznosio 8,4 dana, a u grupi RRP 9,4 dana. Za sve navedene vrednosti postoji statistički značajna razlika među posmatranim grupama. Transfuziju krvi primilo je 76 pacijenata iz grupe RRP (24,1%), 35 pacijenata iz grupe LRP (12,7%) i 59 pacijenata iz grupe RARP (7,2%). Transfuzije krvi bile su najčešće u grupi RRP (prosečna nadoknada 914 ml), zatim u grupi RARP (prosečna nadoknada 750 ml), a najmanje u LRP grupi (766,9 ml), ali nisu uočene statistički značajne razlike u količini primljene transfuzije krvi. U RARP grupi, 30,6% pacijenata imalo je umereni postoperativni bol prvog dana nakon operacije, dok je u RRP grupi bilo 36,1%. Navodi se da je RARP bio udružen sa značajno nižim stopama umerenog ili teškog postoperativnog bola u prvoj i 12. nedelji nakon operacije, u odnosu na ostale posmatrane grupe (553).

U studiji o utilizaciji minimalno-invazivne radikalne prostatektomije (MIRP), Hu i saradnici analizirali su perioperativne ishode na uzorku od 2702 pacijenta koji su bili podvrgnuti operativnom lečenju zbog karcinoma prostate. Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je duže u grupi RRP za 3 dana, u odnosu na grupu MIRP, i ta razlika je statistički značajna ($p < 0,001$). Ukupna stopa perioperativnih komplikacija bila je veća u grupi RRP (36,4%) nego u grupi MIRP (29,8%), i ta razlika je statistički značajna u korist grupe RRP ($p = 0,002$). Pacijenti iz grupe RRP imali su više ukupnih perioperativnih komplikacija u odnosu na pacijente iz grupe MIRP (uključujući srčane, respiratorne, krvarenje, genitourinarne i druge komplikacije) ($p < 0,05$). Učestalost stenoza vezikouretralne anastomoze bila je veća u grupi MIRP, za oko 3%, ali ta razlika u odnosu na grupu RRP nema statističku značajnost. Prilagođena analiza pokazuje da pacijenti iz grupe MIRP u odnosu na pacijente iz grupe RRP, imaju manju verovatnoću da razviju neku od perioperativnih komplikacij i veću verovatnoću za kraćim periodom hospitalizacije. Utvrđeno je da starija životna dob i multipni faktori komorbiditeta predstavljaju glavne faktore rizika za nastanak perioperativnih komplikacija, VUAS i dužine trajanja hospitalizacije (554).

U sistematskom prikazu i kumulativnoj analizi komparativnih studija o rezultatima retropubične, laparoskopske i robotski-asistirane radikalne prostatektomije, Ficarra i saradnici, sa nivoom dokaza 2b, navode da je u većini studija incidencija striktura vezikouretralne anastomoze (VUAS) približno ista nakon retropubične i laparoskopske radikalne prostatektomije(545). Iako kumulativna analiza podataka pokazuje da je LRP bila udružena sa nižom incidencijom VUAS u odnosu na RRP, autori ističu da se radi o kumulativnim podacima iz prospektivnih studija, te da to nema statističku relevantnost. Oni naglašavaju da je jedino u studiji Martorana i saradnika, LRP imala niže stope VUAS u odnosu na RRP (555).

Analizirajući akutne i hronične hirurške komplikacije nakon robotski-asistirane, laparoskopske i retropubične radikalne prostatektomije, Wu i saradnici navode da je incidencija VUAS bila varijabilna u postoperativnom periodu, te da je nakon 3, 12 i 24 meseca iznosila 1,9%, 3,2% i 1,9% za RRP, odnosno 1,1%, 1,8% i 2,9% za LRP. Može se zaključiti da je incidencija VUAS bila veća za RRP nakon 3 i 12 meseci, a niža nakon 24 meseca (553). Rosenbaum i saradnici, u nedavno objavljenom preglednom radu o savremenom dijagnostičko-terapijskom postupku za stenozu vezio-uretralne anastomoze nakon radikalne prostatektomije, navode nekoliko važnih činjenica (556). Pre svega, u terminološkom smislu, ističu da termin "striktura" nije adekvatan, jer se taj pojam odnosi samo na delove uretre koji sadrže spongiozno telo, što nije slučaj kod prostatične uretre. U tom smislu, treba praviti razliku između pojmova "kontraktura vrata mokraćne bešike" nakon operativnog lečenja BPH i "VUAS" nakon radikalne prostatektomije (557).

Elliot navodi da prema podacima CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) za 2007. godinu, incidencija BOO (bladder outlet obstruction), odnosno izlazne opstrukcije mokraćne bešike, nakon svih formi lečenja karcinoma prostate iznosila je 5,2%, dok je nakon radikalne prostatektomije iznosila 8,4%. Interesantno je to, da je incidencija VUAS nakon radikalne prostatektomije i adjuvantne radioterapija bila niža, svega 2,7% (558). Kada je reč o specifičnoj stopi VUAS u odnosu na operativnu tehniku, prikazane stope tokom poslednjih dvadesetak godina, kreću se za RRP od 2,5% do 26%, dok se za LRP kreću od 0,2% do 1,6% (559-562). Terapijski pristup za VUAs zavidi pre svega od statusa kontinencije. Ukoliko je pacijent inkontinentan, savetuje se transuretralna incizija, uz eventualnu povremenu kateterizaciju. Kod kontinentnih pacijenata, savetuje se dilatacija ili incizija (563).

Transuretralnu inciziju treba izvršiti na dva mesta, poželjno je da budu na gornjoj usni vrata, između 9h i 15h. Inciziju na 6h treba izbegavati zbog moguće povrede rektuma i za inciziju je poželjno koristiti holmijumski laser, pre nego hladan incizor (564).

Do danas je objavljen mali broj radova o operativnom lečenju VUAS (565,566). LaBossiere i Pfalzgraf navode da je kod primarnih endoskopskih intervencija za VUAS, stopa uspeha 69% za holmijum lasersku inciziju, 25% za inciziju hladnim incizorom, 39% za transuretralnu resekciju i 0% za dilataciju, dok je kod pacijenata sa recidivnom VUAS, stopa uspeha 45% za holmijum lasersku inciziju, 43% za inciziju hladnim incizorom, 43% za transuretralnu resekciju i 21% za dilataciju(565,566). Kod otvorenih reparacija, navodi se 60% uspeha kod abdominalnog pristupa, 83% kod abdominoperinealnog pristupa, i 87%-93% kod perinealnog pristupa (558,567-569). Modig navodi da se incidencija VUAS nakon RRP kreće do 15%, dok 1,9% pacijenata zahteva operativno lečenje prema LAPPRO studiji sa periodom praćenja od 2 godine. Kao faktori rizika za nastanak VUAS navode se dijabetes melitus, lezije uretre zbog šavova kod RRP, broj šavova i iskustvo operatora (570,571).

Analizirajući ishode lečenja 2550 pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate, od kojih je 1523 (59,7%) bilo podvrgnuto radikalnoj prostatektomiji (RP), 598 (23%) zračnoj terapiji (EBRT) i 429 (16,8) aktivnom praćenju, multicentrična istraživačka grupa iz SAD objavila je rezultate PROMs na bazi EPIC-26 upitnika nakon 3 godine praćenja (572). U urinarnom domenu koji se odnosi na UIO, početni skor nije se razlikovao značajno među posmatranim grupama ali je na kraju 1. i na kraju 3. godine bio neznatno viši u grupi RP u odnosu na grupu EBRT (minimalno značajna razlika). I skor inkontinencije bio je približno isti pre početka lečenja u svim grupama, ali je nakon 12 meseci i 36 meseci taj skor bio statistički značajno slabiji u grupi RP u poređenju sa grupom EBRT, u kojoj skor inkontinencije nije značajno varirao tokom perioda praćenja. Seksualni skor je u proseku pre početka lečenja bio viši u grupi RP.

Tokom perioda praćenja, beleži se smanjenje ovog skora u grupama RP i EBRT, ali je smanjenje skora bilo izraženije nakon RP, posebno kod onih pacijenata koji su pre lečenja imali dobar skor. Ostali pacijenti imali su niži seksualni skor nezavisno od primenjene terapije. Nakon 36 meseci, smanjenje seksualnog skora kod pacijenata koji su imali početni dobar skor, bilo je takođe izraženije u grupi RP u odnosu na EBRT. U istom periodu, 44% pacijenata iz grupe RP i

35% iz grupe EBRT imalo je seksualnu disfunkciju, dok je neadekvatna erekcija bila prisutna kod 70% iz grupe RP i 71% iz grupe EBRT. Od ukupnog broja pacijenata koji su na početku imali dobru erekciju, zadovoljavajuća erekcija nakon 36 meseci bila je prisutna kod 43% iz grupe RP i 53% iz grupe EBRT. U crevnom domenu, skor je nakon terapije bio veći u grupi RP u odnosu na EBRT, ali se tokom perioda praćenja ta razlika smanjuje, bez statističke značajnosti. Konačno, autori navode da su rezultati zračne terapije bolji u odnosu na radikalnu prostatektomiju u pogledu na skor urinarne inkontinencije, ali su slabiji u pogledu na UIO. U pogledu na skor u crevnom domenu, ne postoje značajne razlike između ove dve metode lečenja (572).

Rezultati ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) studije koji se odnose na PROMs, uključuju podatke sakupljene na uzorku od 1643 pacijenta sa lokalizovanim karcinomom prostate koji su bili podvrgnuti aktivnom monitoringu, operativnom lečenju ili zračnoj terapiji (573). Period praćenja je podrazumevao kontrole na 6 meseci, 12 meseci, a zatim jednom godišnje, popunjavanjem upitnika EPIC i ICIQ. Analizom podataka zaključeno je da je skor urinarne inkontinencije statistički značajno veći nakon radikalne prostatektomije u poređenju sa zračnom terapijom. Pokazalo se da radikalna prostatektomija ima izrazito nepovoljan uticaj na kontinenciju, dok je negativan uticaj zračne terapije neznatan. Ta razlika je najizraženija nakon 6. meseca, uz neznatne izmene tokom čitavog perioda praćenja, u kome taj skor ostaje bolji kod pacijenata nakon zračne terapije. U prilog tome, navodi se da je upotreba uložaka značajno povećana nakon radikalne prostatektomije. Neposredno nakon operacije, samo 1% ispitanika koristilo je uloške, da bi se taj procenat povećao za 45% u 6. mesecu praćenja i ostao na 17% u 6. godini praćenja. U istom periodu svega nekoliko procenata ispitanika koristilo uloške nakon zračne terapije.

Urinarni EPIC skor bolji je u grupi zračne terapije nego u grupi radikalne prostatektomije, uz najizrazitiju razliku u 6. mesecu. U daljem periodu praćenja, skor je kontinuirano bolji u grupi zračne terapije, i ta razlika je statistički značajna. I skor mokrenja bio je statistički značajno bolji nakon zračne terapije, uz izrazitu razliku u 6. mesecu, uz kasnije ublažavanje razlika, ali bez izjednačavanja. Nokturija je bila najzastupljenija nakon zračne terapije u 6. mesecu, uz kasnije smanjenje i približavanje rezultatima radikalne prostatektomije, gde je nokturija bila manje izražena.

U seksualnom domenu, EPIC upitnik je pokazao da je pre početka terapije, 67% ispitanika prijavilo kvalitetnu erekciju, da bi nakon 6 meseci incidencija u grupi radikalne prostatektomije opala petostruko, a u grupi zračne terapije trostruko. Eretilna disfunkcija je nakon 6 meseci praćenja iznosila oko 65% u grupi radikalne prostatektomije i oko 50% u grupi zračne terapije. U kasnijem periodu u obe grupe beleži se smanjenje incidencije za oko 15%, uz održavanje postojeće razlike, koja se održava sve do 72. meseca uz blage vremenske varijacije. EPIC skor seksualne funkcije opada u obe grupe nakon terapije, a najniže vrednosti pokazuje u 6. mesecu praćenja, da bi kasnije pokazao poboljšanje u obe grupe, izrazitije u grupi zračne terapije (na 33%), dok je u grupi radikalne prostatektomije i dalje statistički značajno niži.

Skor seksualnih tegoba smanjuje se u obe grupe, najizrazitije nakon 6 meseci, uz statistički značajnu razliku u korist grupe zračne terapije. Nakon 6. meseca u obe grupe postoji trend blagog poboljšanja skora, ali on ostaje niži nego pre terapije, uz održavanje navedene razlike u korist grupe zračne terapije, sve do 72. meseca.

Crevni EPIC skor ima bolje rezultate u grupu radikalne prostatektomije. U grupi zračne terapije, i skor crevne funkcije, i skor crevnih tegoba značajno opadaju u 6. mesecu, da bi se u kasnijem postterapijskom periodu poboljšali, ali su sve vreme statistički značajno slabiji nego u grupi radikalne prostatektomije, u kojoj nema značajnih varijacija ovih skorova u poređenju sa preoperativnim periodom. Rezultati skora u odnosu na učestalost krvavih stolica i prolivastih stolice, statistički značajno su bolji u grupi radikalne prostatektomije, dok je skor fekalne inkontinencije takođe bolji ali bez statistički značajne razlike (573).

Nedavno je istraživačka grupa sa Mayo klinike u SAD objavila retrospektivnu studiju o funkcionalnim ishodima otvorene (ORP), laparoskopske (LRP) i robotski-asistirane radikalne prostatektomije (RARP), na uzroku od 1686 ispitanika, lečenih u vrhunskim bolnicama od strane iskusnih urologa (574). Za evaluaciju ishoda korišćen je upitnik EPIC-26. Rezultati PROMs u urinarnom domenu pokazuju da nije bilo statistički značajnih razlika između laparoskopske u odnosu na otvorenu radikalnu prostatektomiju. Probleme u urinarnoj funkciji imalo je 5,1% ispitanika u LRP i 5,8% u ORP, a nevoljni gubitak urina 9% u LRP i 8,5% u ORP. Dobra kontrola mokrenja bila je prisutna kod 94,8 ispitanika u LRP i 94% u ORP, 0-1 uložak dnevno koristilo je 96,8% ispitanika u LRP i 95,4% u ORP.

U seksualnom domenu, percepcija umerenog ili većeg problema evidentirana je kod 36,1% u LRP i 37,2% u ORP, dok je nemogućnost postizanja erekcije bila prisutna kod 49,7% ispitanika u LRP i 47,9% u ORP, dok je kvalitet erekcije zadovoljavajući za seksualni odnos postojao kod 62,3% ispitanika u LRP i 65,9% u ORP. Evidentno je da su ishodi u seksualnom domenu bili slabiji nego u urinarnom domenu, ali u odnosu na rezultate u oba domena, među grupama LRP i ORP nije postojala statistički značajna razlika. Međutim, statistička razlika je utvrđena između preoperativnih i postoperativnih rezultata i u urinarnom i u seksualnom domenu kod sve 3 posmatrane grupe. U zaključku se navodi da se primenom i LRP i ORP postižu dobri funkcionalni rezultati, da veoma mali broj pacijenata ima značajne urinarne tegobe postoperativno, te da veliki broj ima zadovoljavajuću kontinenciju. Autori naglašavaju da preoperativno lečenje erektilne disfunkcije, odmakle godine starosti, voluminozna prostate i visok GS predstavljaju značajne faktore rizika za postoperativnu seksualnu disfunkciju. Autori zaključuju da i LRP i ORP ukoliko ih izvode iskusni urolozi, obezbeđuju odlične funkcionalne rezultate, bez značajnih razlika među tehnikama (574).

Wang i saradnici objavili su nedavno sistematski prikaz i metaanalizu o efikasnosti i bezbednosti radikalne prostatektomije i zračna terapije u lečenju visokorizičnog karcinoma prostate (575). Analizirajući rezultate 25 objavljenih studija, autori navode da je u 5 studija, zaključeno da su negativni efekti zračne terapije u urinarnom domenu manje izraženi u odnosu na efekte operativnog lečenja, dok je u tri studije dokazano da je zračna terapija udružena sa boljim rezultatima u pogledu na seksualni domen. Jedna studija nije potvrdila postojanje razlika među posmatranim terapijskim opcijama u pogledu na urinarni domen, dok dve studije nisu potvrdile postojanje razlika u pogledu na seksualni domen. U četiri studije nije pronađena razlika posmatranih terapijskih opcija u odnosu na crevni domen, dok je u 2 studije utvrđen statistički značajniji negativni efekat zračne terapije.

Autori navode da zračna terapija obezbeđuje bolji kvalitet života povezan sa urinarnim i crevnim domenom. Treba imati u vidu da je analiza rađena kod pacijenata koji su imali visokorizični lokalizovani karcinom prostate. U metaanalizi se savetuje da je prilikom izbora terapijskog pristupa neophodno razmotriti budući kvalitet života pacijenta. Ukoliko se radi o mlađim muškarcima, kod kojih se očekuje duže preživljavanje, bolje je savetovati zračnu terapiju nego radikalnu prostatektomiju. Predstavljena metaanaliza imala je svoje nedostatke i ograničenja, u pogledu na heterogenost grupe, volumen podataka i upitnike o kvalitetu života. U

zaključku, autori navode da zračna terapija ima odlične terapijske efekte, te je svakako treba razmotriti kao metodu koja pokazuje manje negativne efekte u urinarnom i seksualnom domenu, u poređenju sa radikalnom prostatektomijom (575).

Istraživačka grupa iz Severne Karoline (SAD) objavile je prospektivnu studiju o kvalitetu života i povezanosti izbora za lečenje lokalizovanog karcinoma prostate radikalnom prostatektomijom, spoljašnjom zračnom terapijom, brahiterapijom ili aktivnim nadzorom, na uzorku od 1141 pacijenta (576). Zračna terapija bila je udružena sa pogoršanjem urinarne opstrukcije i iritacije, u odnosu na vrednosti pre terapije, kao i sa pogoršanjem crevnog skora. I radikalna prostatektomija i zračna terapija bile su udružene sa pogoršanjem skora u seksualne funkcije nakon 3 meseca, ali su efekti radikalne prostatektomije bili značajno veći. Pacijenti koji su pre radikalne prostatektomije imali normalnu urinarnu funkciju, zadržali su isti nivo u urinarnom domenu u 52,7%, dok je u grupi spoljašnje zračne terapije isti nivo zadržalo 48,8%. Kada je reč o skor u seksualne funkcije, pacijenti koji su pre radikalne prostatektomije imali normalnu seksualnu funkciju, zadržali su isti nivo u seksualnom domenu u 9,4%, dok je u grupi spoljašnje zračne terapije isti nivo zadržalo 27,1%.

Sistematski prikaz koji su objavili De carlo i saradnici, analizirajući 44 studije sa ukupno 12877 ispitanika o hirurški, onkološkim i funkcionalnim rezultatima retropubične (RRP), laparoskopske (LRP) i robotski-asistirane (RARP) radikalne prostatektomije, Funkcionalni rezultati pokazuju da su najviše stopa kontinencije nakon 6 i 12 meseci u grupi LRP iznosile 92% i 91,7% (577,578), a u grupi RRP 85,3% i 93,7% (579,580). Najviša stopa potencije dovoljne za seksualni odnos u grupi LRP navodi se u studiji Joseph-a i iznosi 36%, dok najviša stopa potencije u RRP grupi prema navodima Roumequere iznosi 33% (578,581). Autori navode u zaključku da srednje stope kontinencije iz svih studija kumulativno, iznose nakon 6 meseci 73,71 u grupi LRP i 63,82% u grupi RRP, bez statistički značajne razlike, potvrđujući rezultate drugih autora o sličnim stopama kontinencije između LRP i RRP (582).

EPIC-26 instrument za evaluaciju PROMs u komparaciji rezultata petogodišnjeg aktivnog praćenja, operativnog lečenja, brahiterapije ili spoljašnje zračne terapije u lečenju lokalizovanog karcinoma prostate, objavili su nedavno Hoffman i saradnici (583). Studija je uključila 2005 ispitanika koji su bili podvrgnuti nerv-pošteđenoj radikalnoj prostatektomiji ili EBRT. Pre terapije, nije bilo razlika u urinarnom domenu među posmatranim grupama. Nakon radikalne

prostataktomije, dolazi do pada skora urinarne inkontinencije nakon 6 meseci (sa 100 na 73), uz blago poboljšanje nakon tokom perioda praćenja, ali u odnosu na EBRT grupu, skor je niži tokom perioda praćenja od 5 godina. Među posmatranim grupama nije bilo značajnih razlika u odnosu na skor urinarne funkcije tokom perioda praćenja od 5 godina.

Interesantno je da je u seksualnom domenu, skor seksualne funkcije bio bolji nakon nerv-poštedne radikalne prostataktomije (prosečno 80) nego nakon EBRT (prosečno 60), uz pad i izjednačavanje skora seksualne funkcije nakon 5 godina (prosečno po 32 u obe grupe). U crevnom domenu, kao i u ostalim prikazanim studijama, skoro pre i posle terapije ne pokazuje značajne vremenske niti grupne varijacije, uz blagi pad u grupi EBRT tokom prve godinu i oporavka u narednom periodu. Nisu zabeležene statistički značajne razlike u odnosu na skorove crevne funkcije (583).

Rezultati naše studije pokazuju da u odnosu na vrednosti urinarnog skora pre terapije, gde ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima urinarnih domena u odnosu na ispitivane grupe, nakon terapije postoji značajna interakcija između vremena i grupe za sve urinarne domene. To znači da je tokom perioda praćenja razlika između grupa postajala značajno veća, nakon 6 meseci, 12 meseci i 24 meseca. Naši rezultati su saglasni sa rezultatima prikazanih studija između, jer je u urinarnom domenu najslabiji skor bio u grupi EBRT, kako u odnosu na grupu LRP, tako i u odnosu na grupu RRP. Jedino je skor UIO osim za UIO gde postoji statistički značajna razlika između EBRT i LRP grupe nakon 6 meseci i između EBRT i RRP nakon 12 meseci (Tabela). Nakon 36 meseci statistički značajno se razlikuje urinarna funkcija, inkontinencija i UIO i to između EBRT grupe u odnosu na RRP grupu i LRP grupu. U odnosu na skor u urinarnom domenu, obe operativne tehnike obezbeđuju slične funkcionalne rezultate.

Naši rezultati u seksualnom domenu pokazuju da takođe postoji statistički značajan efekat vremena za sva tri seksualna domena. Vrednosti seksualnog skora, seksualne funkcije i seksualnih tegoba su statistički značajno veće pre lečenja u odnosu na sve kontrole nakon operacije, što ukazuje na negativan efekat svih terapijskih opcija u našem istraživanju, na seksualnu funkciju. Ukupan seksualni skor u našoj seriji najslabiji je u grupi RRP tokom čitavog perioda praćenja, sa smanjenjem skora za oko 20 nakon operacije i kasnijim blagim oporavkom, ali ispod početnih vrednosti. LRP grupa pokazuje nešto bolje rezultate ali bez statistički značajne

razlike u odnosu na RRP, dok EBRT grupa nakon 6. meseca pokazuje najbolji trend oporavka, ali bez dostizanja početnih vrednosti. Dakle, prva kontrola u 6. mesecu pokazuje značajan pad ukupne seksualne funkcije u sve tri posmatrane grupe, uz naknadni blagi oporavak. Kao u većini prikazanih studija, naši rezultati konstantni su u pogledu najizraženijeg negativnog efekta koji ima RRP na seksualnu funkciju, u poređenju sa LRP i EBRT.

U našoj studiji, crevni domen pokazuje statistički značajnu interakciju vremena sa grupama. Pre terapije i nakon 6 meseci, skorovi u svim crevnim domenima slični su među posmatranim grupama. Međutim, u kasnijem periodu praćenja, nakon 12 meseci, vrednosti ukupnog crevnog skora i skora crevne funkcije su statistički značajno slabije u EBRT grupi, kako u odnosu na RRP grupu, tako i u odnosu na LRP grupu, i ta razlika ostaje iste do 36. meseca. I u odnosu na skor u crevnom domenu, rezultati naše studije saglasni su sa prikazanim rezultatima prikazanih studija i metaanaliza, koji pokazuju da su negativni efekti EBRT na crevnu funkciju izraženiji u odnosu na operativno lečenje.

Naši rezultati pokazuju da su rezultati IPSS skora pokazuju da su urinarne tegobe u 6. mesecu bile najizraženije u EBRT grupi, dok u odnosu na tisti skor nisu zabeležene značajne razlike između LRP i RRP grupe. Razlika u vrednosti IPSS skora održava se tokom citavog vremena praćenja u korist EBRT grupe. Za razliku od IPSS skora, vrednosti

ICIQ-UI SF se nakon terapije statistički značajno razlikuju između grupa u svim tačkama merenja. Vrednosti ovog skora nakon operacije se statistički značajno razlikuju između EBRT grupe i RRP, odnosno LRP grupe na svim merenjima, u korist RRP grupe i LRP grupe, što pokazuje da je inkontinencija kao komplikacija uglavnom udružena sa operativnim lečenjem, kao što je i navedeno u gotovo svim prikazanim studijama.

Kada je reč o seksualnoj funkciji, vrednosti IIEF skora kod naših ispitanika, statistički se značajno razlikuju u periodu praćenja, jer nakon lečenja u svim grupama dolazi do smanjenja vrednosti, i ta razlika je statistički značajna. Interesantno je to, da u odnosu na kategorije erektilne disfunkcije, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima pre i posle terapije, u odnosu na posmatrane grupe.

U našoj ispitivanoj seriji, ukupno 65 pacijenata bilo je dostupno za urodinamsko ispitivanje. U odnosu na posmatrane grupe, starost ispitanika u grupi EBRT bila je statistički značajno veća i u odnosu na grupu LRP i u odnosu na grupu RRP.

Prosečna brzina protoka urina pre terapije varirala je u intervalu $13,98 \pm 0,20$ ml/s, nakon 6 meseca bila je u intervalu $11,14 \pm 0,17$ ml/s, nakon 12 meseca bila u intervalu $12,93 \pm 0,25$ ml/s, da bi nakon 24 meseca bila u intervalu $13,75 \pm 0,28$ ml/s. Ovi rezultati pokazuju da među posmatranim grupama postoji značajna razlika u prosečnoj brzini protoka pre terapije, posle 6 meseci, posle 12 meseci i posle 24 meseca od terapije.

Prosečna brzina protoka pre terapije je značajno veća u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 6 meseci i nakon 12 meseci, a neznatno veća u odnosu na prosečnu brzinu protoka nakon 24 meseca. U kasnijem periodu praćenje, dolazi do oporavka funkcije mokrenja, jer je prosečna brzina protoka značajno veća u 12. i 24. mesecu nego u 6. mesecu.

Najveća prosečna brzina protoka od $15,49$ ml/s registrovana je nakon 24 meseca u grupi LRP što je značajno veće u odnosu na ostale vrednosti prosečne brzine protoka, osim vrednosti prosečne brzine od $13,36$ ml/s u grupi EBRT pre terapije i 24 meseca nakon zračne terapije ($11,47$ ml/s). Razlika u prosečnim brzinama protoka u grupi ORP pre operacije ($13,87$ ml/s) i nakon 24 meseca ($14,28$ ml/s) nije statistički značajna.

Najniža prosečna brzina protoka zabeležena je u grupi RRP nakon 6 meseci i iznosila je $10,36$ ml/s registrovana je od ORP, što je za $p < 0,001$ ($p = 0,000$) značajno manje u odnosu na ostale vrednosti prosečne brzine protoka.

Maksimalna brzina protoka značajno se razlikuje među posmatranim grupama. U grupi EBRT, varira u intervalu $18,45 \pm 0,44$ ml/s, u grupi ORP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $19,34 \pm 0,44$ ml/s, u grupi LRP maksimalna brzina protoka varira u intervalu $20,60 \pm 0,40$ ml/s.

U grupi LRP, maksimalna brzina protoka značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u grupi EBRT. U grupi RRP, maksimalna brzina veća je nego u grupi EBRT i niža nego u grupi LRP, ali bez statistički značajnih razlika. Maksimalna brzina protoka pre terapije značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 6 meseci i nakon 12 meseci, dok je u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 24 meseca veća, ali bez statistički značajnih razlika.

Maksimalna brzina protoka nakon 12 meseci značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka nakon 6 meseci.

Najveći maksimalni protok od 22,82 ml/s registrovan je posle 24 meseca u grupi LRP, što je značajno veće od ostalih vrednosti maksimalnog protoka, osim vrednosti maksimalnog protoka posle 24 meseca u grupi EBRT (17,55 ml/s).

Ovi podaci ukazuju na to da u periodu praćenja dolazi do povećanja vrednosti maksimalnog protoka u svim grupama, a najizrazitije povećanje beleži se u grupi LRP:

Vreme mokrenja u grupi EBRT varira u intervalu $31,71 \pm 3,84$ s, u grupi RRP u intervalu $37,12 \pm 3,84$ s, a u grupi EBRT u intervalu $29,69 \pm 3,44$ s. Među posmatranim grupama ne postoje statistički značajne razlike u odnosu na navedene vrednosti.

U grupi EBRT, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $30,71 \pm 7,58$ sek, a zatim se blago povećava sve do 24. meseca kada iznosi $32,73 \pm 0,57$ s. U grupi ORP, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $42,68 \pm 7,58$ s, a zatim se smanjuje sve do 24. meseca kada iznosi $28,02 \pm 0,57$ s. U grupi LRP, pre terapije vreme mokrenja varira u intervalu $28,68 \pm 6,78$ s, u 6. mesecu se povećava na $33,18 \pm 6,76$ s, da bi se u 24. mesecu smanjilo na $27,43 \pm 0,51$ s.

U grupi EBRT rest urin varira u intervalu $41,44 \pm 2,89$ ml, u grupi ORP $37,63 \pm 2,88$ ml, a u grupi LRP $35,00 \pm 2,57$ ml. U grupi EBRT rest urin je neznatno veći nego u ostalim grupama. U grupi RRP rest urin je neznatno veći nego u grupi LRP. Rest urin u mirovanju pre terapije značajno je niži od urina u mirovanju posle 6 meseci, a neznatno veći od urina u mirovanju nakon 12 meseci i nakon 24 meseca. Rest urin u mirovanju posle 24 meseca terapije neznatno je niži u odnosu na urin u mirovanju pre terapije, a značajno niži od urina u mirovanju posle 6 meseci terapije.

Najveća vrednost rest urina u mirovanju iznosi 61,96 ml i registrovana je nakon 6 meseci u grupi LRP, što je značajno veće u odnosu na ostale vrednosti rest urina u mirovanju, osim za vrednosti u grupi EBRT nakon 6 meseci, 12 meseci i 24 meseca, i u grupi RRP nakon 6 meseci.

Najniža vrednost urina u mirovanju iznosi 22,20 ml i registrovana je nakon 24 meseca u grupi RRP, što je značajno niže u odnosu na grupe RRP i LRP nakon 6 meseci, i u odnosu na vrednost urina u mirovanju 12 i 24 meseca u grupi EBRT. Ovi podaci pokazuju da je rest urin

značajno povećan u grupi EBRT u periodu praćenja, dok je u grupama RRP i LRP značajno smanjen, izrazitije u grupi LRP.

7. ZAKLJUČCI

- Operativno vreme je značajno kraće kod RRP u odnosu na LRP.
- LRP je u odnosu na RRP udružena sa značajno manjim krvarenjem, trajanjem hospitalizacije i vremenskim intervalom do deplasmana katetera.
- Nisu utvrđene značajne razlike između LRP i RRP u odnosu na incidenciju pozitivnih ivica resekcije.
- Nisu utvrđene značajne razlike između LRP i RRP u odnosu na perioperativne i rane komplikacije.
- Nisu utvrđene značajne razlike između LRP i RRP u odnosu na incidenciju VUAS.

- Nakon terapije postoji značajna interakcija između vremena i grupe za sve urinarne domene.
- EBRT je udružena sa značajno slabijim EPIC skorovima u urinarnom domenu, u poređenu sa LRP i RRP.
- Između LRP i RRP ne postoje značajne razlike u odnosu na EPIC skorove u urinarnom domenu.
- Između LRP i RRP ne postoje značajne razlike u odnosu na vrednosti IPSS skora.
- EBRT je udružena sa značajno slabijim vrednostima IPSS skora u odnosu na LRP i RRP.
- Vrednosti ICIQ-UI SF značajno su veće u LRP i RRP, u odnosu na EBRT.
- Vrednosti EPIC skorova u seksualnom domenu značajno su smanjene nakon 6 meseci u sve tri posmatrane grupe.
- Vrednosti EPIC skorova u seksualnom domenu nakon 6. meseca značajno su slabiji u RRP i LRP u odnosu na EBRT.
- U odnosu na kategorije erektilne disfunkcije, u odnosu na posmatrane grupe ne postoji značajna razlika u vrednostima pre i posle terapije.
- Nakon 12 meseci vrednosti crevnih EPIC skorova značajno su manje u EBRT odnosu na ostale grupe.
- Prosečna brzina protoka urina je značajno veća pre terapije u sve tri posmatrane grupe
- Prosečna brzina protoka urina značajno je veća u 12. i 24. mesecu nego u 6. mesecu, u sve tri posmatrane grupe.
- Najveća brzina protoka urina prisutna je u LRP, dok je najniža prisutna u RRP.
- Maksimalna brzina protoka urina značajno se razlikuje među posmatranim grupama.
- Maksimalna brzina protoka u LRP značajno je veća u odnosu na maksimalnu brzinu protoka u grupi EBRT.
- Maksimalna brzina protoka u RRP veća je nego u grupi EBRT, ali bez značajnih razlika.
- Tokom perioda praćenja dolazi do povećanja vrednosti maksimalnog protoka u svim grupama, a najizrazitije povećanje beleži se u grupi LRP.
- Među posmatranim grupama ne postoje značajne razlike u odnosu na vreme mokrenja.
- U grupi EBRT rest urin je veći nego u ostalim grupama ali bez značajne razlike.
- U grupi RRP rest urin je veći nego u grupi LRP ali bez značajne razlike.

8. LITERATURA

1. Maganto Pavon E. Cancer de prostate. Madrid: Editorial Medica internacional SA; 1986.
2. Murphy LJT. Carcinoma of the prostate. In: Murphy LJT, editor. History of Urology. Incorporating in Part I L'histoire de l'urologie by Ernest Desnos. Springfield, Illinois, USA, Charles C Thomas Publishing, 1972:431-5.
3. Pauchet V. Tumeurs malignes de la Prostate. In Pousson and Desnos (Eds.): Encyclopedie francaise d'Urologie. Paris. Octave Doin, 1923, vol. 6
4. Gibbons RP. Prostatectomía radical por vía perineal. In: WalshP, Retik A, Vaughan E, Wein A, editors. Campbel Urología. 8ª edTomo 4. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.

5. Herranz-Amo F. Radical retropubic prostatectomy: Origins and evolution of the technique. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020 Jul-Aug;44(6):408-416.
6. Millin T. Retropubic prostatectomy: new extravesical technique. Report on 20 cases. *Lancet*. 1945;2:693-6.
7. Souttar CBE. On complete removal of the prostate. A preliminary communication. *Br Med J*. 1947;1:917-8.
8. Memmelaar J. Total prostatovesiculectomy-retropubic approach. *J Urol*. 1949;62:340-8.
9. Chute R. Radical retropubic prostatectomy for cancer. *J Urol*. 1954;71:347-52.
10. Campbell EW. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicles. *J Urol*. 1959;81:464-7.
11. Mittemeyer BT, Cox HD. Modified radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1978;12:313-20.
12. Crawford D, Kiker JD. Radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1983;129:1145-8.
13. Gil-Vernet JM, Gil-Vernet Sedo JM. Consideraciones, en 1994, sobre el cáncer de próstata. *Arch Esp Urol*. 1994;47:315-35.
14. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2418-24.
15. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128:492-7.
16. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol*. 1979;121:198-200.
17. Kursh ED, Bodner DR. Alternative method of nerve-sparing when performing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1988;32:205-9.
18. Menon M, Vaidyanathan. The University of Massachusetts technique for radical retropubic. *EJSO*. 1995;21:66-8.
19. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):90-7.
20. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, Casellato S, Gazzano G, Consonni D. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):376-83.

21. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997 Dec;50(6):854-7.
22. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2001 Mar;87(4):408-10.
23. Imbert A, Imbert L. Carcinome prostate-pelvienne diffuse a marche aigue guerie per la radiotherapie. *Bull Acad Med*. 1904;52:139.
24. Minet H. Applications du radium aux tumeurs vesicales a l hypertrophie et au cancer de la prostate. *Ass Franc Urol*. 1909;13:629.
25. Young HH. The use of radium in cancer of the prostate and bladder: A presentation of new instruments and new methods of use. *JAMA*. 1917;68:1174.
26. Young HH. Roentgen-ray studies of the seminal vesicles and vasa deferentia. *Bull Johns Hopk Hosp*. 1920;31:12
27. Barringer Bs, Woodard HQ. Prostatic carcinoma with extensive intra-prostatic calcification. *Trans Am Ass Gen Urin Surg*. 1938;31:363.
28. Bumpus HC. Carcinoma of the prostate radium and surgical treatment. *Surg Gynec Obst*. 1922;35:177.
29. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp D. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radio-active gold Au 198. *J Urol*. 1952; 68:510.
30. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer I. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941;I:293.
31. Munger AD. Experiences in the treatment of carcinoma of prostate with irradiation of the testicles. *J Urol*. 1941;46:1007.
32. Herbst WP: Biochemical therapies in carcinoma of the prostate gland: preliminary report. *JAMA*.1942;120:1116.
33. Nesbit RM, Baum WC. Management of occult prostatic carcinoma. *J Urol*.1951;65:890.
34. Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer:clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann Surg*.1945;122:1031.
35. Murphy WT, Schwippert H. Pituitary irradiation in prostatic cancer. *Radiology*. 1951;56:376.

36. Forrest APM, Peebles-Brown DA. Pituitary-radon implant for breast cancer. *Lancet*.1955;i:1054.
37. Fergusson JD. Implantation of radioactive material into the pituitary for the control of prostatic cancer.*Brit J Urol*. 1957;29:215.
38. Hand JR, Sullivan JR. Retropubic prostatectomy: analysis of one hundred cases. *JAMA*.1951;145:1313.
39. Riches EW. Discussion: The surgery of the malignant prostate. *Brit J Urol*. 1958;30:411.
40. Fitzpatrick SG, Matheson AD: The scope of total prostatectomy. *Aust NZJ Surg*.1952;21:214.
41. Johnston A, Eylert MF, Amer T, Aboumarzouk OM. Embriology for the Urologist. In: Aboumarzouk OM, editor. *Blandy's urology*, 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019. Part I, Chapter 3, pp. 49-73.
42. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA and Novick AC, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. Section 16, Chapter 90, pp. 2533-2569.
43. Marković V. Embriologija, anatomija i fiziologija prostate. U: *Bolesti prostate*. Službeni list SRJ, Beograd; 2000: 3-21.
44. Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation* 2008;76(6):587-98.
45. Frick J, Aulitzky W. Physiology of the prostate. *Infection* 1991;19 Suppl 3:S115-8.
46. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, Franco O, Baskin LS. Development of the human prostate. *Differentiation* 2018;103:24-45.
47. Javed S, Langley SE. Importance of HOX genes in normal prostate gland formation, prostate cancer development and its early detection. *BJU Int* 2014;113(4):535-40.
48. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. *Science* 2003;301(5631):331-3.
49. Podlasek CA, Duboule D, Bushman W. Male accessory sex organ morphogenesis is altered by loss of function of Hoxd-13. *Dev Dyn* 1997;208(4):454-65.
50. Economides KD, Capecchi MR. Hoxb13 is required for normal differentiation and secretory function of the ventral prostate. *Development* 2003;130(10):2061-9.

51. Warot X, Fromental-Ramain C, Fraulob V, Chambon P, Dollé P. Gene dosage-dependent effects of the Hoxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts. *Development* 1997;124(23):4781-91.
52. Cook C, Vezina CM, Allgeier SH, Shaw A, Yu M, Peterson RE, Bushman W. Noggin is required for normal lobe patterning and ductal budding in the mouse prostate. *Dev Biol* 2007;312(1):217-30.
53. Thomson AA, Cunha GR. Prostatic growth and development are regulated by FGF10. *Development* 126: 3693–3701, 1999.
54. Donjacour AA, Thomson AA, Cunha GR. FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. *Dev Biol* 2003;261(1):39-54.
55. Thomson AA. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 2001;121(2):187-95.
56. Giacomini A, Grillo E, Rezzola S, Ribatti D, Rusnati M, Ronca R, Presta M. The FGF/FGFR system in the physiopathology of the prostate gland. *Physiol Rev* 2021;101(2):569-610.
57. Thomson AA, Foster BA, Cunha GR. Analysis of growth factor and receptor mRNA levels during development of the rat seminal vesicle and prostate. *Development* 124: 2431–2439, 1997.
58. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G, Gasser TC, Koivisto P, Lack EE, Kononen J, Kallioniemi OP, Gelmann EP. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 2000;60(21):6111-5.
59. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ, Kim M, Desai N, Young P, Norton CR, Gridley T, Cardiff RD, Cunha GR, Abate-Shen C, Shen MM. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999;13(8):966-77.
60. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987;8(3):338-62.
61. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, Yang A, Montironi R, McKeon F, Loda M. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol* 2000;157(6):1769-75.

62. Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *J Exp Zool* 1978;205(2):181-93.
63. Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endocrinol* 1992;6(12):2123-8.
64. Berman DM, Desai N, Wang X, Karhadkar SS, Reynon M, Abate-Shen C, Beachy PA, Shen MM. Roles for Hedgehog signaling in androgen production and prostate ductal morphogenesis. *Dev Biol* 2004;267(2):387-98.
65. Tomlinson DC, Grindley JC, Thomson AA. Regulation of Fgf10 gene expression in the prostate: identification of transforming growth factor- β 1 and promoter elements. *Endocrinol* 2004; 145:1988–1995.
66. Lamm ML, Podlasek CA, Barnett DH, Lee J, Clemens JQ, Hebner CM, Bushman W. Mesenchymal factor bone morphogenetic protein 4 restricts ductal budding and branching morphogenesis in the developing prostate. *Dev Biol* 2001;232(2):301-14.
67. Grishina IB, Kim SY, Ferrara C, Makarenkova HP, Walden PD. BMP7 inhibits branching morphogenesis in the prostate gland and interferes with Notch signaling. *Dev Biol* 2005;288(2):334-47.
68. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA and Novick AC, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. Section 1, Chapter 2, pp. 33-70.
69. Bašić DT. Anatomija, histologija i fiziologija prostate – Anatomija prostate. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata*, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd; 2014: 27-30.
70. Marković V. Embriologija, anatomija i fiziologija prostate. U: *Bolesti prostate*. Službeni list SRJ, Beograd; 2000: 3-21.
71. Čukuranović R, Stefanović N, Bakić V. Muški polni organi. U: *Anatomija čoveka – Karlica*, drugo izdanje, Galaksija, Niš, 2013: 73-90.
72. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107(6):1008-16.

73. Dauge MC, Delmas V, Potier M. La lobulation anatomique de la prostate, une description controversée [The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description]. *Morphologie*. 1999 Mar;83(260):5-14. French.
74. Lowsley, O.S. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am. J. Anat.* 1912, 13, 299–349.
75. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35-49.
76. McNeal JE. *The Prostate Gland: Morphology and Pathobiology*. Princeton, NJ: Burroughs Wellcome, vol. 4, 1983.
77. Cox A, Jefferies M, Persad R. Prostate Structure and Function. In: Aboumarzouk OM, editor. *Blandy's urology*, 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019. Part IV, Chapter 25, pp. 511-521.
78. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA and Novick AC, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. Section 16, Chapter 90, pp. 2533-2569.
79. Pejčić TP. Anatomija, histologija i fiziologija prostate – Histologija prostate. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata*, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd; 2014: 31-33.
80. Marković V. Embriologija, anatomija i fiziologija prostate. U: *Bolesti prostate*. Službeni list SRJ, Beograd; 2000: 3-21.
81. Wang Y, Hayward S, Cao M, Thayer K, Cunha G. Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation* 2001;68(4-5):270-9.
82. Butler W, Huang J. Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. *Precis Clin Med* 2021;4(1):25-34.
83. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Review Urology* 1998;51(5A Suppl):121-4.
84. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 2005;47:147–55.

85. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *Review J Histochem Cytochem* 1969;17(5):303-13.
86. Aumüller G, Leonhardt M, Renneberg H, von Rahden B, Bjartell A, Abrahamsson PA. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells. *Prostate* 2001;46(2):108-15.
87. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52(22):6182-7.
88. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2381-92.
89. Uzgare AR, Xu Y, Isaacs JT. In vitro culturing and characteristics of transit amplifying epithelial cells from human prostate tissue. *J Cell Biochem.* 2004 Jan 1;91(1):196-205.
90. Van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken B, Aalders TW, Schalken JA, De Marzo AM. Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol* 2003;162(5):1529-37.
91. Chung LW. The role of stromal-epithelial interaction in normal and malignant growth. *Cancer Surv* 1995;23:33-42.
92. Humphries JD, Byron A, Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 19):3901-3.
93. Marković V. Embriologija, anatomija i fiziologija prostate. U: Bolesti prostate. Službeni list SRJ, Beograd; 2000: 3-21.
94. Pejčić TP. Anatomija, histologija i fiziologija prostate – Fiziologija prostate. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata*, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd; 2014: 35-53.
95. Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:100-112.
96. Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate. 1. Metabolic relationships. *Prostate* 1991;18(1):25-46.

97. Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate* 1998;35(4):285-96.
98. Costello LC, Franklin RB, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion* 2005;5(3):143-53.
99. Farnsworth WE. Testosterone stimulation of citric acid synthesis in the rat prostate. *Biochim Biophys Acta* 1966;117(1):247-54.
100. Grayhack JT, Lebowitz JM. Effect of prolactin on citric acid of lateral lobe of prostate of Sprague-Dawley rat. *Invest Urol* 1967;5: 87-9
101. Costello LC, Liu Y, Zou J, Franklin RB. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J. Biol. Chem.* 1999;274:17499–17504.
102. Liang JY, Liu YY, Zou J, Franklin RB, Costello LC, Feng P. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999;40(3):200-7.
103. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(9):1763-9.
104. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, Sun B, Wang Q, Wu Q, Li L. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:22386.
105. Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):781-92.
106. Harrison GA. Spermine in human tissues. *Biochem J* 1931;25(6):1885-92.
107. Peng Q, Wong CY, Cheuk IW, Teoh JY, Chiu PK, Ng CF. The Emerging Clinical Role of Spermine in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4382.
108. Cox A, Jefferies M, Persad R. Prostate Structure and Function. In: Aboumarzouk OM, editor. *Blandy's urology*, 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019. Part IV, Chapter 25, pp. 511-521.
109. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80(2):281-5.

110. Robert M, Gagnon C. Semenogelin I: a coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cell Mol Life Sci* 1999;55(6-7):944-60.
111. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39(2):499-510.
112. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981;2(1):89-96.
113. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4 Suppl 1):S31-7.
114. Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, Cooper EH, Kontturi M, Lilja H, Oesterling JE, Stenman UH, Turkes A. Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;162:73-87; discussion 115-27.
115. Kabalin JN, Hornberger JC. Prostate-specific antigen is not excreted by human kidney or eliminated by routine hemodialysis. *Urology* 1991;37(4):308-10.
116. Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids. *Clin Chem* 2007;53(8):1423-32.
117. Pentylala S, Whyard T, Pentylala S, Muller J, Pfail J, Parmar S, Helguero CG, Khan S. Prostate cancer markers: An update. *Biomed Rep* 2016;4(3):263-268.
118. Mikolajczyk SD, Millar LS, Marker KM, Grauer LS, Goel A, Cass MM, Kumar A, Saedi MS. Ala217 is important for the catalytic function and autoactivation of prostate-specific human kallikrein 2. *Eur J Biochem* 1997;246(2):440-6.
119. Lövgren J, Rajakoski K, Karp M, Lundwall Å, Lilja H. Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238(2):549-55.
120. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, Klee GG, Tindall DJ, Bostwick DG. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997;49(6):857-62.
121. Gutman AB, Gutman EB. An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17(4):473-8.

122. Lowe FC, Trauzzi SJ. Prostatic acid phosphatase in 1993. Its limited clinical utility. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):589-95.
123. Abrahamsson PA, Lilja H. Three predominant prostatic proteins. *Andrologia* 1990;22 Suppl 1:122-31.
124. Smith Byrne K, Appleby PN, Key TJ, Holmes MV, Fensom GK, Agudo A, Ardanaz E, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Chirlaque MD, Kaaks R, Larrañaga N, Palli D, Perez-Cornago A, Quirós JR, Ricceri F, Sánchez MJ, Tagliabue G, Tsilidis KK, Tumino R, Fortner RT, Ferrari P; PRACTICAL Consortium; Riboli E, Lilja H, Travis RC. The role of plasma microseminoprotein-beta in prostate cancer: an observational nested case-control and Mendelian randomization study in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Ann Oncol* 2019;30(6):983-989.
125. Pejčić T. Fiziologija prostate. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata*, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd; 2014: 35-54.
126. Sripada RK, Marx CE, King AP, Rampton JC, Ho SS, Liberzon I. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biol. Psychiatry*. 2013;73 (11): 1045–53.
127. Hammond GL. Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: a comparison of normal and diseased tissues. *J Endocrinol*. 1978 Jul;78(1):7-19.
128. IARC. WHO. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Access date December 2022. <https://gco.iarc.fr/today/home>
129. Bell KJ, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015; 137:1749.
130. White Paper on Prostate Cancer. Recommendations for the EU Cancer Plan to tackle Prostate Cancer. European Association of Urology 2017:4 <https://epad.uroweb.org/mission-vision/white-paper/> Access date May 2023.
131. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA Cancer J Clin*. 1993 Jan-Feb;43(1):7-26. doi: 10.3322/canjclin.43.1.7. PMID: 8422609.
132. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol*. 1980 Nov;124(5):626-31.
133. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for

- Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 02 February 2019. [Internet].
134. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 Countries. *Eur Urol*. 2016;70(5):862–74.
 135. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):38-52.
 136. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33.
 137. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
 138. Brookman-May SD, Campi R, Henriquez JDS, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: a systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*. 2019;5(5):756–87.
 139. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(13):981–90.
 140. Ciatto S, Gervasi G, Bonardi R, Frullini P, Zendron P, Lombardi C, Crocetti E, Zappa M. 2005. Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (Florence pilot studies, 1991–1994). *Eur J Cancer* 41: 411–415.
 141. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*. 2015; 137(12):2795–802.
 142. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007; 121(7):1571–8.
 143. Mucci LA, Perner CH, Peisch S, Gerke T, Wilson KM. Prostate cancer incidence as an iceberg. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jun;32(6):477-479.

144. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019 Apr;10(2):63-89.
145. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a030361.
146. Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-Garcia JA. [Constitutional risk factors in prostate cancer]. *Actas Urol Esp.* 2011;35(5):282-288.
147. Sridhar G, Masho SW, Adera T, Ramakrishnan V, Roberts JD. Association between family history of prostate cancer. *JMH.* 2010;7:45-54.
148. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ.* 1998;159(7):807-813.
149. Carroll PR, Grossfeld GD, editors. Prostate cancer. Hamilton, London: Decker Inc.; 2002.
150. Chen H, Griffin AR, Wu YQ, Tomsho LP, Zuhlke KA, Lange EM, Gruber SB, et al. RNASEL mutations in hereditary prostate cancer. *J Med Genet.* 2003;40(3):e21.
151. Malathi K, Dong B, Gale M, Jr., Silverman RH. Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature.* 2007;448(7155):816-819.
152. Zhou A, Paranjape J, Brown TL, Nie H, Naik S, Dong B, Chang A, et al. Interferon action and apoptosis are defective in mice devoid of 2',5'-oligoadenylate-dependent RNase L. *EMBO J.* 1997;16(21):6355-6363.
153. Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(38):16351-16356.
154. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-analysis of associations of the Ser217Leu and Ala541Thr variants in ELAC2 (HPC2) and prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1475-1478.
155. Noda D, Itoh S, Watanabe Y, Inamitsu M, Dennler S, Itoh F, Koike S, et al. ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF-beta/Smad-induced growth arrest of prostate cells. *Oncogene.* 2006;25(41):5591-5600.
156. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D, et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 2002;32(2):321-325.

157. Erkkö H, Xia B, Nikkila J, Schleutker J, Syrjäkoski K, Mannermaa A, Kallioniemi A, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*. 2007;446(7133):316-319.
158. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-2121.
159. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet*. 1998;20(2):175-179.
160. Bergthorsson JT, Johannesdottir G, Arason A, Benediksdottir KR, Agnarsson BA, Bailey-Wilson JE, Gillanders E, et al. Analysis of HPC1, HPCX, and PCaP in Icelandic hereditary prostate cancer. *Hum Genet*. 2000;107(4):372-375.
161. Stanford JL, FitzGerald LM, McDonnell SK, Carlson EE, McIntosh LM, Deutsch K, Hood L, et al. Dense genomewide SNP linkage scan in 301 hereditary prostate cancer families identifies multiple regions with suggestive evidence for linkage. *Hum Mol Genet*. 2009;18(10):1839-1848.
162. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424
163. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. SEER, 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
164. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1989;16(4):635-655.
165. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2000;85(1):60-67.
166. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed 04 February 2019. [Internet]. SEER, 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php>.
167. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(5):313-320.

168. Hosain GM, Sanderson M, Du XL, Chan W, Strom SS. Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(1):30-34.
169. Kyle C, Ewing T, Wu XC, Mercante D, Lifsey D, Meunier C, Jefferson L, et al. Statewide analysis of serum prostate specific antigen levels in Louisiana men without prostate cancer. *J La State Med Soc*. 2004;156(6):319-323.
170. Vijayakumar S, Winter K, Sause W, Gallagher MJ, Michalski J, Roach M, Porter A, et al. Prostate-specific antigen levels are higher in African-American than in white patients in a multicenter registration study: results of RTOG 94-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):17-25
171. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate*. 2011;71(10):1054-1063.
172. Platz EA, Giovannucci E. 2004. The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 92: 237–253.
173. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. 2007. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7: 256–269.
174. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, Rifai N, Qiu W, Kurth T, Ma J. 2010. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem* 56: 34–43.
175. Cao Y, Ma J. 2011. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 486–501.
176. Discacciati A, Orsini N, Andersson SO, Andren O, Johansson JE, Wolk A. 2011. Body mass index in early and middle-late adulthood and risk of localised, advanced and fatal prostate cancer: A population-based prospective study. *Br J Cancer* 105: 1061–1068.
177. Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, Gaziano JM, Pollak M, Stampfer MJ. 2008. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: A long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 9:1039–1047.

178. MacInnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. 2003. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 1417.
179. Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, Tjønneland A, Severinsen MT, Overvad K, Rohrmann S, et al. 2008. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 3252–326.
180. Joshu CE, Mondul AM, Menke A, Meinhold C, Han M, Humphreys EB, Freedland SJ, Walsh PC, Platz EA. 2011b. Weight gain is associated with an increased risk of prostate cancer recurrence after prostatectomy in the PSA era. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 544–551.
181. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, Donovan J, Neal D, Hamdy F, Beynon R, et al. 2008. Height and prostate cancer risk: A large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2325–2336.
182. Möller E, Wilson KM, Batista JL, Mucci LA, Bälter K, Giovannucci E. 2016. Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Cancer* 138: 853–865.
183. Hernandez BY, Park SY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. 2009. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2413.
184. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. 2005. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med* 165: 1005–1010.
185. Patel AV, Rodriguez C, Jacobs EJ, Solomon L, Thun MJ, Calle EE. 2005. Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 275–279.
186. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(1):96-110.

187. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. 2011b. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 29: 726–732.
188. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll, PR, Chan JM. 2011. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: Data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res* 71: 3889–3895.
189. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, Quraishi SM, Zhang H, Hsing AW. Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate Cancer*. 2011;2011:947870.
190. Howell MA. Factor analysis of international cancer mortality data and per capita food consumption. *Br J Cancer*. 1974;29(4):328-336.
191. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15(4):617-631.
192. Pauwels EK. The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract*. 2011;20(2):103-111.
193. Berquin IM, Min Y, Wu R, Wu J, Perry D, Cline JM, Thomas MJ, et al. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1866-1875.
194. Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A, Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol*. 2001;39(5):423-436.
195. Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses*. 2007;68(3):562-564.
196. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):173-183.
197. Dewailly E, Mulvad G, Sloth Pedersen H, Hansen JC, Behrendt N, Hart Hansen JP. 2003. Inuit are protected against prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 926–927.
198. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. 2010. Fish consumption and prostate cancer risk: A review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 92: 1223–1233.

- 199.Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. 2005. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 23: 8152–8160.
- 200.Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y, Marshall JR, et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione Stransferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):206-213.
- 201.Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006;6(5):389-406.
- 202.Handayani R, Rice L, Cui Y, Medrano TA, Samedi VG, Baker HV, Szabo NJ, et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *J Nutr*. 2006;136(1):75-82.
- 203.Zhang L, Li L, Jiao M, Wu D, Wu K, Li X, Zhu G, et al. Genistein inhibits the stemness properties of prostate cancer cells through targeting Hedgehog-Gli1 pathway. *Cancer Lett*. 2012;323(1):48-57.
- 204.Adhami VM, Siddiqui IA, Ahmad N, Gupta S, Mukhtar H. Oral consumption of green tea polyphenols inhibits insulin-like growth factor-I-induced signaling in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Cancer Res*. 2004;64(23):8715-8722.
- 205.Ilic D, Forbes KM, Hammad C. 2011. Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD008007.
- 206.Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhauser ML, Ambrosone CB, Thompson IM. 2011. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 638–646.
- 207.Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. 2004. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 340–345
- 208.Maiani G, Caston MJP, Catasta G, Toti E, Cambrodon IG, Bysted A, Granado-Lorencio F, Olmedilla-Alonso B, Knuthsen P, Valoti M, et al. 2009. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* 53: S194–S218.

209. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. 2014. Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer—A dose-response meta-analysis. *Ann Oncol* 25: 584–591.
210. Zhong S, Chen W, Yu X, Chen Z, Hu Q, Zhao J. 2014. Coffee consumption and risk of prostate cancer: An up-to-date meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 68: 330–337.
211. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*. 2011a; 305: 2548–55.
212. Moreira DM, Antonelli JA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Freedland SJ. 2010. Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Urology* 76: 1218–1223.
213. Joshi CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, Platz EA. 2011a. Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 103: 835–838.
214. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. 1999. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 277–282.
215. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol*. 2012;30(2):216-219.
216. Grant WB, Peiris AN. Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):85-94.
217. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(9):423-430.
218. Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev*. 1998;17(4):353-360.
219. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Urol*. 1998;159(6):2035-2039; discussion 2039-2040.

220. Osborn JL, Schwartz GG, Smith DC, Bahnson R, Day R, Trump DL. Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urol Oncol.* 1995;1(5):195-198.
221. el Attar TM, Lin HS. Effect of vitamin C and vitamin E on prostaglandin synthesis by fibroblasts and squamous carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;47(4):253-257.
222. Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330(15):1029-1035.
223. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301(1):39-51.
224. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011 Oct 12;306(14):1549-56.
225. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, et al. Association between alphatocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(24):2018-2023.
226. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(16):1219-1224.
227. Venkateswaran V, Klotz LH, Fleshner NE. Selenium modulation of cell proliferation and cell cycle biomarkers in human prostate carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 2002;62(9):2540-2545.
228. Venkateswaran V. Selenium and prostate cancer: biological pathways and biochemical nuances. *Cancer Ther.* 2006;4:73-80.
229. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003;91(7):608-612.

230. Hu H, Jiang C, Ip C, Rustum YM, Lu J. Methylseleninic acid potentiates apoptosis induced by chemotherapeutic drugs in androgen-independent prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2005;11(6):2379-2388.
231. Chan JM, Oh WK, Xie W, Regan MM, Stampfer MJ, King IB, Abe M, et al. Plasma selenium, manganese superoxide dismutase, and intermediate- or high-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3577-3583.
232. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(7):3290-3295.
233. Petersen LF, Brockton NT, Bakkar A, Liu S, Wen J, Weljie AM, Bismar TA. Elevated physiological levels of folic acid can increase in vitro growth and invasiveness of prostate cancer cells. *BJU Int.* 2012;109(5):788-795.
234. Bistulfi G, Foster BA, Karasik E, Gillard B, Miecznikowski J, Dhiman VK, Smiraglia DJ. Dietary folate deficiency blocks prostate cancer progression in the TRAMP model. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(11):1825-1834.
235. de Vogel S, Meyer K, Fredriksen A, Ulvik A, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE, et al. Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk—a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):201-210.
236. Tomaszewski JJ, Cummings JL, Parwani AV, Dhir R, Mason JB, Nelson JB, Bacich DJ, et al. Increased cancer cell proliferation in prostate cancer patients with high levels of serum folate. *Prostate.* 2011;71(12):1287-1293.
237. Kasperzyk JL, Fall K, Mucci LA, Hakansson N, Wolk A, Johansson JE, Andersson SO, et al. One-carbon metabolism- related nutrients and prostate cancer survival. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):561-569.
238. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Mac- Donald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291(18):944-949.

239. Petrow V, Padilla GM, Mukherji S, Marts SA. Endocrine dependence of prostatic cancer upon dihydrotestosterone and not upon testosterone. *J Pharm Pharmacol.* 1984;36(5):352-353.
240. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, et al. The longterm effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387-2398.
241. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011;107(6):946-954.
242. Dorsam J, Altwein J. 5alpha-Reductase inhibitor treatment of prostatic diseases: background and practical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(2):130-136.
243. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-224.
244. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-1202.
245. Fleshner N, Lucia MS, Melich K, Nandy IM, Black L, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate cancer progression and cancer diagnosis on rebiopsy in the REDEEM surveillance study. [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011;29(7_suppl):2-2.
246. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, Parnes HL, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with highgrade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):847-856.
247. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(4):323-330.

248. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(3):219-225.
249. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, Chan JM, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):1108-1111.
250. Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, Feng Z, Nelson PS, Ostrander EA, Peters U, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2010;172(5):578-590.
251. Habel LA, Zhao W, Stanford JL. Daily aspirin use and prostate cancer risk in a large, multiracial cohort in the US. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):427-434.
252. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, Samet JM. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol.* 2011;29:1592–1598.
253. Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. 2012. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: Evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer* 12: 25.
254. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. 2006. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1819–1825
255. Bansal D, Undela K, D’Cruz S, Schifano F. 2012. Statin use and risk of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 7: e46691.
256. Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC, Fleshner N. 2013. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol* 31: 3069–3075.
257. Grytli HH, Fagerland MW, Fossa SD, Tasken KA. 2014. Association between use of beta-blockers and prostate cancer-specific survival: A cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol* 65: 635–641
258. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, Azoulay L. 2014. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 32: 5–11.

259. Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, Xie W, Valenca L, Werner L, Yu Y, Kantoff AM, Sweeney CJ, Mucci LA, et al. 2015. Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy and time to progression in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *JAMA Oncol* 1: 495–504.
260. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*. 2013;218(11):1402-1410.
261. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003;62(5 Suppl 1):55-62.
262. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*. 1998;51(4):578-584.
263. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intraprostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol*. 1982;54(6):729-731.
264. Pelouze PS. Gonorrhoea in the male and female: a book for practitioners. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1935.
265. Poletti F, Medici MC, Alinovi A, Menozzi MG, Sacchini P, Stagni G, Toni M, et al. Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. *J Urol*. 1985;134(4):691-693.
266. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(3):718-725.
267. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
268. Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e85179.
269. Ravich A, Ravich RA. Prophylaxis of cancer of the prostate, penis, and cervix by circumcision. *N Y State J Med*. 1951;51(12):1519-1520
270. Taylor ML, Mainous AG, 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. 2005;37(7):506-512.

271. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future Oncol.* 2010;6(8):1289-1311.
272. Cuzick J. Human papillomavirus infection of the prostate. *Cancer Surv.* 1995;23:91-95.
273. Dillner J, Knekt P, Boman J, Lehtinen M, Af Geijersstam V, Sapp M, Schiller J, et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 1998;75(4):564-567.
274. Al Moustafa AE. Involvement of human papillomavirus infections in prostate cancer progression. *Med Hypotheses.* 2008;71(2):209-211.
275. Strickler HD, Burk R, Shah K, Viscidi R, Jackson A, Pizza G, Bertoni F, et al. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. *Cancer.* 1998;82(6):1118-1125
276. Lin Y, Mao Q, Zheng X, Yang K, Chen H, Zhou C, Xie L. Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2011;180(2):497-503.
277. Tsang SH, Peisch SF, Rowan B, Markt SC, Gonzalez-Feliciano AG, Sutcliffe S, Platz EA, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and prostate cancer mortality. *Int J Cancer.* 2019;144(10):2377-2380.
278. Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. *Cancer epidemiology and prevention.* Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 1128-1150.
279. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol.* 2008;180(6):2565-2567; discussion 2567-2568.
280. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC. Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA.* 2002;287(23):3110-3115.
281. Schwingl PJ, Meirik O, Kapp N, Farley TM, on behalf of the HRP Multicenter Study of Prostate Cancer and Vasectomy. Prostate cancer and vasectomy: a hospital-based case-control study in China, Nepal and the Republic of Korea. *Contraception.* 2009;79(5):363-368.
282. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA.* 2004;291(13):1578-1586.

283. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol.* 2016;70(6):974-982.
284. Papa NP, MacInnis RJ, English DR, Bolton D, Davis ID, Lawrentschuk N, Millar JL, et al. Ejaculatory frequency and the risk of aggressive prostate cancer: Findings from a case-control study. *Urol Oncol.* 2017;35(8):530.e7-530. e13.
285. Isaacs JT. Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer. *Prostate.* 1983;4(4):351- 366.
286. Costello LC, Franklin RB. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer.* 2006;5:17.
287. Svatek RS, Karam JA, Rogers TE, Shulman MJ, Margulis V, Benaim EA. Intraluminal crystalloids are highly associated with prostatic adenocarcinoma on concurrent biopsy specimens. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(3):279-282.
288. Del Rosario AD, Bui HX, Abdulla M, Ross JS. Sulfur-rich prostatic intraluminal crystalloids: a surgical pathologic and electron probe x-ray microanalytic study. *Hum Pathol.* 1993;24(11):1159-1167.
289. Newman HF, Reiss H, Northup JD. Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male. *Urology.* 1982;19(4):341-350.
290. Grant WB, Peiris AN. Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):85-94.
291. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res.* 1990;10(5A):1307-1311.
292. Barnett CM, Beer TM. Prostate cancer and vitamin D: what does the evidence really suggest? *Urol Clin North Am.* 2011;38(3):333-342.
293. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, Pocock R, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer.* 2008;98(11):1852-1856.
294. Bhatia V, Saini MK, Shen X, Bi LX, Qiu S, Weigel NL, Falzon M. EB1089 inhibits the parathyroid hormone-related protein-enhanced bone metastasis and xenograft growth of human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(7):1787-1798.

295. Mottet N, et al. Classification and staging systems. In: EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet N, et al, eds). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023:21-24. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
296. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
297. Cooperberg MR, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173:1938.
298. Epstein JI. Pathology of prostatic neoplasia. In: Campbell-Walsh Urology 10th Edition, Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, eds. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2012:2727-2734.
299. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*. 1986 Jan 11;1(8472):60-3.
300. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
301. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate*. 1996 Aug;29(2):117-34.
302. Häggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol*. 1997 Jul;158(1):12-22.
303. Cerveira N, Ribeiro FR, Peixoto A, Costa V, Henrique R, Jerónimo C, Teixeira MR. TMPRSS2-ERG gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. *Neoplasia*. 2006 Oct;8(10):826-32.
304. Perner S, Schmidt FH, Hofer MD, Kuefer R, Rubin M. Die TMPRSS2-ETS-Genfusion beim Prostatakarzinom [TMPRSS2-ETS gene fusion in prostate cancer]. *Urologe A*. 2007 Jul;46(7):754-60.

305. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):386-9.
306. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int.* 2004 Sep;94(4):528-33.
307. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2009 Aug;182(2):485-90; discussion 490.
308. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, Lepor H, Taneja SS. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology.* 2001 Dec;58(6):999-1003.
309. Gaudin PB, Sesterhenn IA, Wojno KJ, Mostofi FK, Epstein JI. Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology.* 1997 Apr;49(4):558-63.
310. McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1996 Nov;20(11):1351-60.
311. Cohen RJ, Shannon BA. Tubulovillous adenoma of the prostatic urethra: a rare and usually indolent lesion distinct from prostatic adenocarcinoma. *Pathology.* 2007 Oct;39(5):522-4.
312. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006 Dec;19(12):152
313. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017 Oct 3;7(10):a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411. PMID: 28389514;
314. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. 1999. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations. Diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol.* 23: 918-924.
315. Humphrey PA. 2003b. Prostatic tissue ectopia. In *Prostate pathology* (ed. Humphrey PA), pp. 22–23. ASCP, Chicago.

316. Byar DP, Mostofi FK. 1972. Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 30: 5–13.
317. Bostwick DG. 1994. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 18: 796–803.
318. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. 2002. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 27: 432–440.
319. Ali TZ, Epstein JI. 2005. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 29: 1159–1163.
320. Magi-Galluzzi C, et al. 2011. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference of Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: Extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 24: 26–28.
321. Fajkovic H, Mathieu R, Lucca I, Hiess M, Hubner N, Al Hussein Al Awamlh B, Lee R, Briganti A, Karakiewicz P, Lotan Y, et al. Validation of lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2016;34:233.e1–e6.
322. McNeal JE, Alroy J, Villers A, Redwine EA, Freiha EA, Stamey TA. Mucinous differentiation in prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1991;22:979–988.
323. Bostwick DG, Wollan P, Adlakah K. Collagenous micronodules in prostate cancer. A specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:444–447.
324. Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: Diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol*. 1998;11:543–551.
325. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG, Amin MB. 2002. 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;126:554–561.

326. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: A study of 202 consecutive, completely embedded radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol*. 1998;109: 695–703.
327. Kim MJ, Divatia MK, Lee JH, Shen S, Miles BJ, Hwang JH, Ayala AG, Ro JY. Collagenous micronodules in prostate cancer revisited: Are they solely associated with Gleason pattern 3 adenocarcinomas? *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:3469–3476.
328. Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan AJ, Bostwick DG. 1998. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Hum Pathol* 29: 543–546.
329. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG, Amin MB. 2002. 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* 126: 554–561.
330. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 2016b. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 40: 244–252.
331. Totten RS, Heinemann MW, Hudson PB, Sproule EE, Stout AP. 1953. Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *Arch Pathol* 55: 131–141.
332. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993;71: 906–932.
333. Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, Billis A, Cao D, Cheng L, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI, Fine SW, et al. 2016a. Acinar adenocarcinoma. In WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs (ed. Moch H, et al.), pp. 138–161. IARC, Lyon, France.
334. Gottipati S, Warncke J, Vollmer R, Humphrey PA. 2012. Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *Am J Surg Pathol* 36: 900–907.
335. Hameed O, Humphrey PA. 2005. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol* 22: 84–104.
336. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R; Members of the ISUP. Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. 2014b. Best practices

- recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *Am J Surg Pathol.* 38: e6–e19.
337. Epstein JI, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1228.
338. Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:244.
339. Gleason DF. 1966. Classification of prostate carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 50: 125–128.
340. Gleason DF, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. 1974. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 111:58–64.
341. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. 2016b. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part B: Prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 70: 106–119.
342. Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69:428.
343. Bell, KJ, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137:1749.
344. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120.
345. Sauter G, et al. Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol.* 2018;73:674.
346. Anderson, B.B., et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72:455.
347. Ross HM, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) < 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1346.

348. Alberts AR, et al. Biopsy undergrading in men with Gleason score 6 and fatal prostate cancer in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. *Int J Urol*. 2017;24:281.
349. Zareba P, et al. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology*, 2009. 55: 384.
350. Goel S, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020;3:10.
351. Preisser F, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol*. 2020;3:270.
352. Overland MR, et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? *Curr Opin Urol*. 2019;29:605.
353. Kasivisvanathan V, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1767.
354. Rouviere O, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20:100.
355. van der Leest M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent
356. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. 1994. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 43: 60–66.
357. Ruijter ET, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. 1996. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol*. 180: 295–299.
358. Epstein JI. 2010. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 183: 443–440.
359. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. 2001a. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma. General pathologists. *Hum Pathol*. 32: 81–88.

360. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, Bostwick DG, Humphrey PA, Jones EC, Reuter VE, et al. 2001b. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma. Urologic pathologists. *Hum Pathol.* 32:74–80.
361. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha EA, Stamey TA. 1990. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 66: 1225–1233.
362. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. 1999. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA.* 281: 1395–1400.
363. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. 2002. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *J Urol.* 168: 509–513.
364. Cheng L, Davidson DD, Lin H, Koch MO. 2007. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer.* 110: 1967–1972.
365. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, Dess RT, Zhao SG, Lee JY, Wu A, et al. 2016a. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int* 118: 763– 769.
366. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, Dess RT, Zhao SG, Lee JY, Wu A, et al. 2016b. Independent validation of the prognostic capacity of the ISUP prostate cancer grade grouping system for radiation treated patients with long-term follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19: 292–297.
367. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, Matthews J, Duchesne G, Spry NA, Christie D, et al. 2015. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 “RADAR” trial clinical data. *Pathology* 47: 520– 525.
368. Samaratunga H, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology.* 2015;47: 515–519.
369. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Moller H, Soosay G, Scardino P, Cuzik J. 2016. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer* 114: 1078–1083.

370. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016d; 69: 428–435.
371. Hadži-Đokić J. Klinička dijagnoza karcinoma prostate. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata*, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd; 2014:143-5.
372. Presti JC, Kane CJ, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the prostate gland. Carcinoma of the prostate. In: *Smith's General Urology*; 17th Edition; A Lange Medical Book (Tanagho EA, McAninch JW, eds). McGraw-Hill Medical, USA. 2008:355-74.
373. Ilic D, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362: k3519.
374. Hugosson J, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76:43.
375. Hugosson J, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol*. 2018;52:27.
376. Thompson IM, et al: Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA*. 2005;294(1):66–70.
377. Thompson IM, et al: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–46.
378. Draisma G, et al: Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(12):868–78.
379. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2018. 319: 1914.
380. Shah, N., et al. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*, 2018. 20: 77.
381. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2018. Access date December 2022.

382. Mottet N, et al. Diagnostic evaluation. In: EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet N, et al, eds). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023:24-52. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
383. Carvalhal GF, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol.*1999; 161: 835.
384. Gosselaar C, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008; 54: 581.
385. Herrera-Caceres JO, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J.* 2020;14: E453.
386. Semjonow A, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. *Prostate Suppl.*1996.7: 3.
387. Falagario UG, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol.* 2020; 3: 700.
388. Nordström T, et al. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst.*2016.108: djw165.
389. Rosario DJ, et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol.* 2008; 53:777.
390. Omri N, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate.* 2020. 80: 1444.
391. Yusim I, et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep.* 2020; 10: 20015.
392. Stephan, C, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer.* 1997;79:104.
393. Huang Y, et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e0249.

394. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin N Am*. 1998;25:581-9.
395. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995 Jan;45(1):2-12.
396. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 74-5.
397. Correias, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661.
398. Mannaerts CK, et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int*. 2020;126:481.
399. Grey ADR, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2022;23:428.
400. Sountoulides P, et al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging- Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;205:1254.
401. Hofbauer SL, et al. A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRItargeted biopsy in men at risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2022;129:648.
402. Drost FH, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012663.
403. Borofsky S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286:186.
404. Johnson DC, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2019;75:712.
405. Kasisvisvanathan V, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1767.

406. Rouviere O, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20:100.
407. van der Leest M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75:570.
408. Goldberg H, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203:1085.
409. Farrell C, et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urol Pract.* 2018;5:165.
410. Meng X, et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *J Urol.* 2018;200:1022.
411. Raeside M, et al. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019;63: 487.
412. Shaish H, et al. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15:749.
413. Turkbey B, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.
414. Mottet N, et al. Treatment. In: EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet N, et al, eds). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023:52-73. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
415. Johansson JE, et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet.* 1989; 1:799.

416. Bill-Axelsson A, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977.
417. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009;302:1202.
418. Albertsen PC, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1335.
419. Thomsen F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer - a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109:830.
420. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-1424.
421. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: recommended approaches and details of specific care options. *J Urol*. 2018;199:990-7.
422. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71:618-29.
423. Bill-Axelsson A, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379:2319-2329.
424. Wilt TJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:132-142.
425. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2018;121:845-53.
426. De Carlo F, Celestino F, Verri C, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*. 2014;93:373-83.
427. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15770.

428. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1051-60.
429. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):90-7.
430. Marković V. Radikalna prostatektomija. U: *Bolesti prostate. Službeni list SRJ, Beograd;* 2000:457-94.
431. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 1997;50:849-53.
432. Gomella LG, Liberman SN, Mulholland SG, et al. Induction androgen deprivation plus prostatectomy for stage T3 disease: failure to achieve prostate-specific antigen-based freedom from disease status in a phase II trial. *Urology.* 1996;47:870-7.
433. Laukhtina E, et al. Oncologic impact of delaying radical prostatectomy in men with intermediate and high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2021; 39: 4085.
434. Hadži-Đokić J. Radikalna prostatektomija. U: Pejčić TP, Hadži-Đokić JB, Bašić DT, autori. *Prostata, prvo izdanje. Elit Medica, Beograd;* 2014:148-63.
435. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Prostatectomies for localized prostate cancer: a mixed comparison network and cumulative meta-analysis. *J Robot Surg.* 2018 Dec;12(4):633-639.
436. Hutch JA. *Anatomy and physiology of the bladder, trigone and urethra.* Appleton-Century-Crofts, Meredith Co. New York; 1972.
437. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol.* 1990 Mar;143(3):538-43.
438. Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int,* 2017. 119: 444.
439. Viani GA, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer.* 2016;122:2004.

440. Yu T, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*. 2016;11:e0154499.
441. Zapatero A, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:1161.
442. de Crevoisier R, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:1420.
443. Murray J, et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2020;142:62.
444. Tocco BR, et al. MR-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:616291.
445. Ma TM, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (mirage): a phase iii randomized trial. *BMC Cancer*. 2021;21:538.
446. Kishan AU, et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*. 2020;77:201.
447. Michalski JM, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180039.
448. Heemsbergen WD, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*. 2014;110:104.
449. Dearnaley DP, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:464.
450. Kalbasi A, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1:897.

451. Kerkmeijer LGW, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:787.
452. Bolla M, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1066.
453. Pilepich MV, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1285.
454. D'Amico AV, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:289.
455. Fossa SD, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. 2016;70:684.
456. Mason MD, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen- Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2143.
457. Sargos P, et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int*. 2020;125:810.
458. Martens C, et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2006;5:9.
459. Le H, et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:270.
460. Salembier C, et al. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contraindication for low-dose-rate (125)I prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase- II trial. *J Contemp Brachyther*. 2020;12:1.

461. Salembier C, et al. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. *J Contemp Brachyther*. 2013;5:63.
462. Stone NN, et al. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. *Brachytherapy*. 2013;12:217.
463. Sylvester JE, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:376.
464. Potters L, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2005;173:1562.
465. Stone NN, et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2005; 173:803.
466. Zelefsky MJ, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:327.
467. Lawton CA, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:39.
468. Keyes M, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. *Brachytherapy*. 2017;16:245.
469. Galalae RM, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:81.
470. Pieters BR, et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93:168.
471. Parry M, et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam

- Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109:1219.
- 472.Hoskin PJ, et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol.* 2021;154:214.
- 473.Joseph D, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106:693.
- 474.Jackson WC, et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2020;38:3024.
- 475.Marković V. Endokrina terapija karcinoma prostate. U: *Bolesti prostate. Službeni list SRJ, Beograd;* 2000:525-60.
- 476.Oefelein MG, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000;56:1021.
- 477.Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet.* 2008;371(9625):1710–21.
- 478.Tan O, Bukulmez O. Biochemistry, molecular biology and cell biology of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(4):238-244.
- 479.Debruyne F, Bhat G, Garnick MB. Abarelix for injectable suspension: first-in-class gonadotropin-releasing hormone antagonist for prostate cancer. *Future Oncol.* 2006;2(6):677-696.
- 480.Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010;57(5):836-842.
- 481.Sciarra A, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3845
- 482.Abufaraj M, et al. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic

- Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol.* 2021;79:44.
483. Suzuki H, Uemura H, Mizokami A, et al. Phase I trial of TAK-385 in hormone treatment-naïve Japanese patients with nonmetastatic prostate cancer. *Cancer Med.* 2019;8(13):5891-5902.
484. MacLean DB, Shi H, Faessel HM, Saad F. Medical castration using the investigational oral GnRH antagonist TAK-385 (Relugolix): phase 1 study in healthy males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4579-4587.
485. Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, et al. The oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist relugolix as neoadjuvant/adjuvant androgen deprivation therapy to external beam radiotherapy in patients with localised intermediate-risk prostate cancer: a randomised, open-label, parallel-group phase 2 trial. *Eur Urol.* 2020;78(2):184-192.
486. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al; HERO Study Investigators. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2187-2196.
487. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 2021 May 25;42(3):354-373.
488. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology.* 2001;58:5.
489. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-642.
490. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10(4):709-720.
491. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):9-12.
492. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma; clinical and statistical survey of 1,818 cases. *J Am Med Assoc.* 1950 Aug 12;143(15):1317-20.

493. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (1967). Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1967;124:1011-17.
494. Farrugia D, et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*. 2000;85:1069.
495. Hedlund PO, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42:220.
496. Smith MR, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004;22:2546.
497. Wadhwa VK, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*. 2009;104:800.
498. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002;60:64.
499. European Medicines Agency. Nubeqa (darolutamide). 2020. Access date December 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
500. European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). 2013. Access date December 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
501. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:13.
502. Armstrong AJ, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2974.
503. Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352.
504. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018. Access date December 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda->

[approves-abirateroneacetate-](#) combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive

505. European Medicines Agency. Zytiga. 2011. Access date December 2022.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
506. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005
507. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-351.
508. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-360
509. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324(5928):787-790.
510. Jung ME, Ouk S, Yoo D, et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem.* 2010;53(7):2779-2796.
511. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-131.
512. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986.
513. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
514. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.
515. Rachner TD, Tsoordi E, Hofbauer LC. Apalutamide and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2541-2.

516. Smith MR, Saad F, Hussain M, et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6_suppl):TPS383-TPS.
517. Graefen M. Is the open retropubic radical prostatectomy dead? *Eur Urol*. 2007 Nov;52(5):1281-3.
518. Srinualnad S, Nualyong C, Udompunturak S, Kongsuwan W. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): a new approach for treatment of localized prostate cancer. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1601-8.
519. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol*. 2006;176:569
520. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:2772-80.
521. Donovan JL, et al; ProtecT Study Group*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1425-1437.
522. 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 Oct;68(4):600-8.
523. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2017;72:869–85.
524. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2020;323:149–63.
525. 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: 899–905.
526. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol*. 2020;77:614–27.

527. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:275–85.
528. Palvai S, Harrison M, Shibu Thomas S, Hayden K, Green J, et al. Timing of High-Dose Rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy in Intermediate and High-Risk Localized Prostate Cancer (THEPCA) Patients and Its Effects on Toxicity and Quality of Life: Protocol of a Randomized Feasibility Trial. *JMIR Res Protoc*. 2015 Apr 29;4(2):e49.
529. Kwon WA, Lee SY, Jeong TY, Moon HS. Lower Urinary Tract Symptoms in Prostate Cancer Patients Treated With Radiation Therapy: Past and Present. *Int Neurourol J*. 2021 Jan 19. doi: 10.5213/inj.2040202.101. Epub ahead of print. PMID: 33504132.
530. Sutton E, Lane JA, Davis M, Walsh EI, Neal DE, Hamdy FC, Mason M, Staffurth J, Martin RM, Metcalfe C, Peters TJ, Donovan JL, Wade J; ProtecT Study Group. Men's experiences of radiotherapy treatment for localized prostate cancer and its long-term treatment side effects: a longitudinal qualitative study. *Cancer Causes Control*. 2021 Mar;32(3):261-269.
531. Nolsøe AB, Jensen CFS, Østergren PB, Fode M. Neglected side effects to curative prostate cancer treatments. *Int J Impot Res*. 2021 May;33(4):428-438.
532. Doiron RC, Witten J, Rourke KF. The scope, presentation, and management of genitourinary complications in patients presenting with high-grade urethral complications after radiotherapy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2021 Jan;15(1):E6-E10.
533. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, Shah PS, Danjoux C, Nam RK. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):21-30.
534. Sirisopana K, Jenjitrant P, Sangkum P, Kijvikai K, Pacharatakul S, Leenanupun C, Kochakarn W, Kongchareonsombat W. Perioperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy, laparoscopic radical prostatectomy and open radical prostatectomy: 10 years of cases at Ramathibodi Hospital. *Transl Androl Urol*. 2019 Oct;8(5):467-475.

535. Forsmark A, Gehrman J, Angenete E, et al. Health economic analysis of open and robot-assisted laparoscopic surgery for prostate cancer within the prospective multicentre LAPPRO trial. *Eur Urol.* 2018;74:816-24.
536. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, et al. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol.* 2006;50:98-104.
537. Schroeck FR, Krupski TL, Stewart SB, Bañez LL, Gerber L, Albala DM, Moul JW. Pretreatment expectations of patients undergoing robotic assisted laparoscopic or open retropubic radical prostatectomy. *J Urol.* 2012 Mar;187(3):894-8.
538. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology.* 2008 Aug;72(2):412-6.
539. Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, et al: Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol.* 2003;20:360-366.
540. Bhayani SB, Pavlovich CP, Hsu TS, et al: Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2003;61:612-616.
541. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, et al: Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2006;67:360-363.
542. Remzi M, Klingler HC, Tinzl MV, et al: Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;48:83-89; discussion 89.
543. Cohen MS, Tuerk IA, and Libertino JA: Comparing laparoscopic and open radical prostatectomy in obese patients. *J Urol.* 2005; 173(Suppl): 277.
544. Pierorazio PM, Mullins JK, Ross AE, Hyams ES, Partin AW, Han M, Walsh PC, Schaeffer EM, Pavlovich CP, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Trends in immediate perioperative morbidity and delay in discharge after open and minimally invasive radical prostatectomy (RP): a 20-year institutional experience. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):45-53.
545. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic,

- laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1037-63.
546. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Dillenburg W, Becht E. Laparoscopic radical prostatectomy in men older than 70 years of age with localized prostate cancer: comparison of morbidity, reconvalescence, and short-term clinical outcomes between younger and older men. *Eur Urol*. 2007;51:1341-9.
547. 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.
548. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;388:1057-66.
549. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, Ryan M. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol*. 2013;20:312-321.
550. Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 2016 Sep;57(5):1165-77.
551. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF, Tewari AK, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Rosen RC, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):382-404.
552. Faddan AA, Shalaby MM, Gadelmoula M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional comparative study. *Afr J Urol*. 2020;26, 73.
553. Wu SY, Chang CL, Chen CI, Huang CC. Comparison of Acute and Chronic Surgical Complications Following Robot-Assisted, Laparoscopic, and Traditional Open Radical Prostatectomy Among Men in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120156.
554. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2278-84.

555. Martorana G, Manferrari F, Bertaccini A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. *Arch Ital Urol Androl.* 2004;76:1-5.
556. Rosenbaum CM, Fisch M, Vetterlein MW. Contemporary Management of Vesico-Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy. *Front Surg.* 2020 Nov 26;7:587271.
557. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology.* 2014;83:S1-7
558. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol.* 2007;178:529-34.
559. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol.* 2003;21:401-5.
560. Erickson BA, Meeks JJ, Roehl KA, Gonzalez CM, Catalona WJ. Bladder neck contracture after retropubic radical prostatectomy: incidence and risk factors from a large single-surgeon experience. *BJU Int.* 2009;104:1615-9.
561. 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;75:1092-7.
562. Parihar JS, Ha YS, Kim IY. Bladder neck contracture-incidence and management following contemporary robot assisted radical prostatectomy technique. *Prostate Int.* 2014;2:12-8.
563. Herschorn S, Elliott S, Coburn M, Wessells H, Zinman L. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. *Urology.* 2014;83:S59-70.
564. Browne BM, Vanni AJ. Management of urethral stricture and bladder neck contracture following primary and salvage treatment of prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2017;18:76.

565. LaBossiere JR, Cheung D, Rourke K. Endoscopic treatment of vesicourethral stenosis after radical prostatectomy: outcomes and predictors of success. *J Urol*. 2016; 195:1495-500.
566. Pfalzgraf D, Worst T, Kranz J, Steffens J, Salomon G, Fisch M, Reiß CP, Vetterlein MW, Rosenbaum CM. Vesico-urethral anastomotic stenosis following radical prostatectomy: a multi-institutional outcome analysis with a focus on endoscopic approach, surgical sequence, and the impact of radiation therapy. *World J Urol*. 2021 Jan;39(1):89-95.
567. Theodoros C, Katsifotis C, Stournaras P, Moutzouris G, Katsoulis A, Floratos D. Abdomino-perineal repair of recurrent and complex bladder neckprostatic urethra contractures. *Eur Urol*. 2000;38:734-40.
568. Reiss CP, Pfalzgraf D, Kluth LA, Soave A, Fisch M, Dahlem R. Transperineal reanastomosis for the treatment for highly recurrent anastomotic strictures as a last option before urinary diversion. *World J Urol*. 2014;32:1185-90.
569. Schuettfort VM, Dahlem R, Kluth L, Pfalzgraf D, Rosenbaum C, Ludwig T, et al. Transperineal reanastomosis for treatment of highly recurrent anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. *World J Urol*. 2017;35:1885-90.
570. Modig KK, Godtman RA, Bjartell A, Carlsson S, Haglind E, Hugosson J, Månsson M, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Tyrirtzis S, Lantz AW, Wiklund P, Stranne J. Vesicourethral Anastomotic Stenosis After Open or Robot-assisted Laparoscopic Retropubic Prostatectomy-Results from the Laparoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol Focus*. 2021 Mar;7(2):317-324.
571. Thorsteinsdottir T, Stranne J, Carlsson S, et al. LAPPRO: a prospective multicentre comparative study of robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45:102-12.
572. 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 Mar 21;317(11):1126-1140
573. 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 Oct 13;375(15):1425-1437.

574. Gershman B, Psutka SP, McGovern FJ, Dahl DM, Tabatabaei S, Gettman MT, Frank I, Carlson RE, Rangel LJ, Barry MJ, Blute ML, Karnes RJ. Patient-reported Functional Outcomes Following Open, Laparoscopic, and Robotic Assisted Radical Prostatectomy Performed by High-volume Surgeons at High-volume Hospitals. *Eur Urol Focus*. 2016 Jun;2(2):172-179.
575. Wang Z, Ni Y, Chen J, Sun G, Zhang X, Zhao J, Zhu X, Zhang H, Zhu S, Dai J, Shen P, Zeng H. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Feb 24;18(1):42.
576. Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, Agans RP, Broughman JR, Reeve BB, Nielsen ME, Usinger DS, Spearman KC, Walden S, Kaleel D, Anderson M, Stürmer T, Godley PA. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1141-1150.
577. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol*. 2003; 169: 1689-1693.
578. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int*. 2005; 96: 39-42.
579. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Van Cleynenbreugel B, Joniau S, Van Kampen M. Prospective evaluation of urinary incontinence, voiding symptoms and quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013; 112: 936–943.
580. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int*. 2009; 103: 448–453.
581. Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol*. 2003; 20: 360–366.

582. 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.
583. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2020 Jan 14;323(2):149-163.

EPIC
The Expanded Prostate Cancer Index Composite
Procena urinarne funkcije

Ovaj upitnik je dizajniran sa ciljem ispita kvalitet života kod pacijenata sa karcinomom prostate. Da biste nam pomogli da dobijemo najtačnije rezultate, važno je da na sva pitanja odgovorite iskreno i potpuno.

Zapamtite, informacije sadržane u ovoj anketi će, kao i u svakoj medicinskoj dokumentaciji, ostati strogo poverljive.

Današnji datum (unesite datum kada je upitnik popunjen): Dan____Mesec____Godina____

Ime (opciono): _____

Datum rođenja (opciono): Dan____Mesec____Godina____

URINARNA FUNKCIJA

Ova odeljak odnosi se na ispitivanje funkcije mokrenja. Molimo Vas da uzmete u obzir vremenski period U POSLEDNJE 4 NEDELJE.

1. Koliko ste često imali nevoljno (nekontrolisano) curenje urina u poslednje 4 nedelje?

- | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|
| Više od jednom dnevno..... | 1 | |
| Jednom dnevno..... | 2 | 23/ |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružite jedan broj) |
| Jednom nedeljno..... | 4 | |
| Retko ili nikada..... | 5 | |

2. Koliko često ste primetili pojavu krvi u mokraći u poslednje 4

nedelje? Više od jednom dnevno..... 1

Jednom dnevno 2 24/

Više od jednom nedeljno..... 3 (Zaokružite jedan broj)

Jednom nedeljno 4

Retko ili nikada5

3. Koliko ste često imali osećaj bola ili peckanja prilikom mokrenja u poslednje 4 nedelje?

Više od jednom dnevno..... 1

Jednom dnevno 2 25/

Više od jednom nedeljno..... 3 (Zaokružite jedan broj)

Jednom nedeljno 4

Retko ili nikada5

4. Šta od navedenog najbolje opisuje kontrolu Vašeg mokrenja u poslednje 4 nedelje? (Zaokružite jedan broj)

26/

Bez kontrole mokrenja..... 1

Učestalo umokranje.....2

Povremeno umokranje3

Potpuna kontrola mokrenja.....4

5. Koliko uložaka ili pelena za odrasle ste morali koristiti zbog curenja mokraće u poslednje 4 nedelje?

- Nijedan0
 1 uložak dnevno1
 2 uložka dnevno..... 2 (Zaokružite jedan broj)
 3 uložka dnevno3 27/

6. Koliki Vam je problem predstavljalo svako od navedenih stanja u poslednje 4 nedelje?

(Zaokružite jedan broj u svakom redu)

	<u>Bez problema</u>	<u>Veoma mali problem</u>	<u>Mali problem</u>	<u>Umereni problem</u>	<u>Veliki problem</u>	
a. Curenje mokraće.....0		1	2	3	4	28/
b. Bol ili peckanje pri mokrenju0		1	2	3	4	29/
c. Krv u mokraći.....0		1	2	3	4	30/
d. Tanak mlaz urina ili inkompletno mokrenje.....0		1	2	3	4	31/
e. Noćno mokrenje...0		1	2	3	4	32/
f. Potreba za učestalim mokrenjem0		1	2	3	4	33/

7. Sveukupno, koliki Vam problem predstavljaju urinarne tegobe u poslednje 4 nedelje?

- Bez problema 1
 Veoma mali problem 2
 Mali problem.....3 (Zaokružite jedan broj)
 Umereni problem..... 4
 Veliki problem 5 34/

HVALA VAM!!

EPIC

The Expanded Prostate Cancer Index Composite

Procena seksualne funkcije

Ovaj upitnik je dizajniran sa ciljem ispita kvalitet života kod pacijenata sa karcinomom prostate. Da biste nam pomogli da dobijemo najtačnije rezultate, važno je da na sva pitanja odgovorite iskreno i potpuno.

Zapamtite, informacije sadržane u ovoj anketi će, kao i u svakoj medicinskoj dokumentaciji, ostati strogo poverljive.

Današnji datum (unesite datum kada je upitnik popunjen): Dan Mesec _____ Godina _____

Ime (opciono): _____

Datum rođenja (opciono): Dan __ Mesec _____ Godina _____

Copyright 2002. The University of Michigan. All rights reserved.

SEKSUALNA FUNKCIJA

Naredni odeljak odnosi se na Vašu trenutnu seksualnu funkciju i seksualno zadovoljstvo. Većina pitanja su lične prirode, ali ona će nam pomoći da bolje razumemo sve tegobe sa kojima se svakodnevno suočavate. Zapamtite, **INFORMACIJE DOBIJENE OVIM UPITNIKOM OSTAĆE U POTPUNOSTI**

1. Kako biste ocenili svako od navedenih pitanja, u poslednje 4 nedelje? (Zaokružite jedan broj)

	Veoma do nikakvo	loše Loše	Korektno	Dobro	dobro	
a. Nivo Vaše seksualne želje?.....	1	2	3	4	5	56/
b. Sposobnost postizanja erekcije?.....	1	2	3	4	5	57/
c. Sposobnost postizanja orgazma?.....	1	2	3	4	5	58/

2. Kako biste ocenili kvalitet Vaše erekcije **u poslednje 4 nedelje**?

Nema je.....	1					
Bez čvrstine koja omogućuje seksualnu aktivnost.....	2					
Čvrstina samo tokom masturbacije i predigre.....	3				(Zaokružite jedan broj)	59/
Dovoljno čvrst za seksualni odnos.	4					

3. Kako biste opisali učestalost Vaših erekcija **u poslednje 4 nedelje**?

NIKADA nisam imao erekciju kada sam želeo.	1					
Imao sam erekciju U MANJE OD POLOVINE slučajeva.	2					
Imao sam erekciju u POLOVINI slučajeva.	3				(Zaokružite jedan broj)	60/
Imao sam erekciju U PREKO POLOVINE slučajeva.	4					
Imao sam erekciju kada sam želeo.	5					

4. Koliko ste se često ujutru ili noću probudili sa erekcijom **u poslednje 4 nedelje**?

Nikad.....	1					
Ređe od jednom nedeljno.....	2					
Jednom nedeljno.....	3				(Zaokružite jedan broj)	61/
Na dnevnom nivou.....	4					

5. Koliko ste često imali seksualni odnos u poslednje 4 nedelje?

Nisam imao	1		
Manje od jednom nedeljno	2		
Jednom nedeljno.....	3	(Zaokružite jedan broj)	62/
Nekoliko puta nedeljno.....	4		
Na dnevnom nivou.....	5		

6. Koliko ste često imali seksualni odnos u poslednje 4 nedelje?

Nisam imao	1		
Manje od jednom nedeljno	2		
Jednom nedeljno.....	3	(Zaokružite jedan broj)	63/
Nekoliko puta nedeljno.....	4		
Na dnevnom nivou.....	5		

7. Sveukupno, kako biste ocenili Vašu seksualnu funkciju u poslednje 4 nedelje?

Veoma loše.	1		
Loše.....	2		
Korektno.....	3	(Zaokružite jedan broj)	64/
Dobro.....	4		
Veoma dobro.....	5		

8. Koliki Vam je problem predstavljalo da u poslednje 4 nedelje? (Zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Bez problema	Veoma mali problem	Mali problem	Umereni problem	Veliki problem	
a. Postignete adekvatnu seksualnu želju.....	0	1	2	3	4	65/
b. Postignete adekvatnu erekciju.	0	1	2	3	4	66/
c. Postignete orgazam.	0	1	2	3	4	67/

9. Sveukupno, koliki Vam je problem predstavljala seksualna funkcija u poslednje 4 nedelje?

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

EPIC

The Expanded Prostate Cancer Index Composite Procena crevne funkcije

Ovaj upitnik je dizajniran sa ciljem ispita kvalitet života kod pacijenata sa karcinomom prostate. Da biste nam pomogli da dobijemo najtačnije rezultate, važno je da na sva pitanja odgovorite iskreno i potpuno.

Zapamtite, kao i u svakoj medicinskoj dokumentaciji, informacije sadržane u ovoj anketi će ostati strogo poverljive.

Današnji datum (unesite datum kada je upitnik popunjen): Dan _____ Mesec _____ Godina _____

Ime (opciono): _____

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

CREVNA FUNKCIJA

Naredni odeljak odnosi se na procenu Vaše crevne funkcije

Molim Vas da uzmete u obzir vremenski period **U PROTEKLE 4 NEDELJE**

1. Koliko često ste imali osećaj rektalne urgencije (osećaj da ste morali da vršite veliku nuždu, ali ipak niste) **u poslednje 4 nedelje?**

Više od jednom dnevno	1		
Jednom dnevno	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružite jedan broj)	42/
Jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nikad	5		

Koliko često ste imali nekontrolisano curenje stolice ili fecesa?

Više od jednom dnevno	1		
Jednom dnevno.....	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružite jedan broj)	43/
Jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nikad.....	5		

3. Koliko često ste imali tečnu stolicu (neoblikovanu, vodenastu, kašastu) **u poslednje 4 nedelje?**

Nikad	1		
Retko.....	2		
U više od polovine slučajeva.....	3	(Zaokružite jedan broj)	44/
Uobičajeno	4		
Uvek.....	5		

Koliko ste često imali krvave stolice **u poslednje 4 nedelje?**

Nikad	1		45/
Retko.....	2		
U oko polovine slučajeva.....	3	(Zaokružite jedan broj)	
Uobičajeno	4		
Uvek.....	5		

Koliko često ste **u poslednje 4 nedelje** imali bolne senzacije prilikom rada creva?

- Nikad.....1
 Retko.....2
 U oko polovine slučajeva.....3 (Zaokružite jedan broj)
 Uobičajeno.....4
 Uvek.....5

46/

Koliko puta dnevno ste imali osećaj rada creva **u poslednje 4 nedelje**?

- Dva ili manje.....1
 Tri do četiri.....2 (Zaokružite jedan broj)
 Pet ili više.....3

Koliko često ste osetili grčeviti bol u trbuhu, karlici ili rektumu **u poslednje 4 nedelje**?

47/

- Više od jednom dnevno.....1
 Jednom dnevno.....2
 Više od jednom nedeljno.....3 (Zaokružite jedan broj)
 Jednom nedeljno.....4
 Retko ili nikad.....5

48/

8. Koliki su Vam problem predstavljale neke od navedenih tegoba, ukoliko ste ih imali? (Zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Bez problema	Veoma mali problem	Mali problem	Umereni problem	Veliki problem	
a. Urgentna potreba za pražnjenjem creva	0	1	2	3	4	49/
b. Učestalije pražnjenje creva.....	0	1	2	3	4	50/
c. Vodenaste stolice	0	1	2	3	4	51/
d. Nekonrolisano pražnjenje creva	0	1	2	3	4	52/
e. Krvave stolice	0	1	2	3	4	53/
f. Bol u trbuhu/karlici/rektumu.....	0	1	2	3	4	54/

9. Sveukupno, koliki su Vam problem predstavljale crevne tegobe **u prethodne 4 nedelje?**

Bez problema 1

Veoma mali problem 2

Mali problem..... 3

Umereni problem. 4

Veliki problem 5

(Zaokružite jedan broj) 55/

International Prostate Symptom Score (IPSS)

Ime i prezime:

Datum:

	Uopšte ne	Rede od 1 u 5 slučajeva	U manje od polovine slučajeva	U polovini slučajeva	U više od polovine slučajeva	Skoro uvek	Vaš skor
1. Nekompletno pražnjenje Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, imali osećaj neispražnjenosti mokraćne bešike po završetku mokrenja?	0	1	2	3	4	5	
2. Učestalo mokrenje Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, morali da ponovo mokrite unutar 2 sata nakon završetka mokrenja?	0	1	2	3	4	5	
3. Isprekidan mlaz mokrenja Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, imali isprekidan mlaz tokom mokrenja?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgentno mokrenje Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, imali poteškoće da odložite nagon za mokrenjem?	0	1	2	3	4	5	
5. Oslabljen mlaz Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, imali slab mlaz tokom mokrenja?	0	1	2	3	4	5	
6. Naprezanje prilikom mokrenja Koliko često ste, u poslednjih mesec dana, morali da se naprezete da biste započeli mokrenje?	0	1	2	3	4	5	

Nijednom Jednom Dva puta 3 puta 4 puta 5 ili više **VAŠ SKOR**

7. Noćno mokrenje Koliko puta ste, u poslednjih mesec dana, morali da ustanete noću da biste mokrili (od odlaska na spavanje do buđenja)?	0	1	2	3	4	5	
UKUPNI I-PSS SKOR							

Kvalitet života

Oduševljeno Zadovoljno Uglavnom zadovoljno Mešovito Uglavnom nesrećno Nesrećno Očajno

Ako biste ostatak života proveli sa aktuelnim urinarnim simptomima, kako biste se zbog toga osećali?	0	1	2	3	4	5	6
--	---	---	---	---	---	---	---

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inicijalni broj					
MESEC	GODINA				

ICIQ-UI Short Form

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DAN					

POVERLJIVO**Današnji datum**

Mnogim ljudi ponekad imaju nevoljno/nekontrolisano curenje mokraće. Pokušavamo da saznamo koliko ljudi se suočava sa ovim problemom, kao i koliko im on smeta. Bili bismo Vam zahvalni ako biste mogli da odgovorite na sledeća pitanja, uzimajući u obzir Vaše stanje u PROTEKLE ČETIRI NEDELJE.

1 Molim Vas unesite datum Vašeg rođenja:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DAN		MESEC	GODINA		

2 Pol (obeležite jedan):

Ženski Muški

3 Koliko često imate nevoljno curenje mokraće? (Obeležite jedno)

nikada	<input type="checkbox"/>	0
jednm nedeljno ili ređe	<input type="checkbox"/>	1
dva do tri puta nedeljno	<input type="checkbox"/>	2
jednom dnevno	<input type="checkbox"/>	3
nekoliko puta dnevno	<input type="checkbox"/>	4
sve vreme	<input type="checkbox"/>	5

4 Želeli bismo da znamo koliko često imate nevoljno curenje mokraće.**U kojoj količini uobičajeno imate curenje mokraće?**
(Obeležite jedno)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	
nikada	<input type="checkbox"/>	0
u maloj količini	<input type="checkbox"/>	2
u umerenoj količini	<input type="checkbox"/>	4
u velikoj količini	<input type="checkbox"/>	6

5 Sveukupno, u kojoj meri nevoljno curenje mokraće utiče na Vaš svakodnevni život?*Obeležite broj od 0 (ne uopšte) i 10 (veliki uticaj)*

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	ne uopšte											veliki uticaj

ICIQ zbir: 3+4+5

6 Kada dolazi do curenja mokraće? (Obeležite sve što se odnosi na Vas)

- | | |
|--|--------------------------|
| nikad – nema curenja mokraće | <input type="checkbox"/> |
| curenje pre odlaska u toalet | <input type="checkbox"/> |
| curenje prilikom kašljanja ili kijanja | <input type="checkbox"/> |
| curenje tokom spavanja | <input type="checkbox"/> |
| curenje tokom fizičke aktivnosti | <input type="checkbox"/> |
| curenje tokom oblačenja nakon završetka mokrenja | <input type="checkbox"/> |
| curenje bez ikakvog razloga | <input type="checkbox"/> |
| stalno curenje | <input type="checkbox"/> |

Hvala Vam na odgovorima.

Copyright © "ICIQ Group"

The International Index of Erectile Function (IIEF-5) Questionnaire

Ime pacijenta: _____ Datum rođenja _____ Podaci: _____

Unazad 6 meseci:					
1. Kako biste ocenili Vaše samopouzdanje da postignete i održite erekciju?	Veoma loše 1	Loše 2	Umereno 3	Visoko 4	Veoma visoko 5
2. Kada ste imali erekciju sa seksualnom stimulacijom, koliko često ste imali dovoljno čvrstu erekciju za penetraciju?	Skoro nikad/nikad 1	Nekoliko puta (mnogo ređe nego u polovini slučajeva) 2	Ponekad (u oko polovine slučajeva) 3	U većini slučajeva (mnogo češće nego u polovini slučajeva) 4	Skoro uvek/uvek 5
3. Tokom seksualnog odnosa, koliko često ste mogli da održite erekciju nakon penetracije?	Skoro nikad/nikad 1	Nekoliko puta (mnogo ređe nego u polovini slučajeva) 2	Ponekad (u oko polovine slučajeva) 3	U većini slučajeva (mnogo češće nego u polovini slučajeva) 4	Skoro uvek/uvek 5
4. Tokom seksualnog odnosa, koliko Vam je bilo teško da održite erekciju tokom seksualnog odnosa?	Ekstremno teško 1	Veoma teško 2	Teško 3	Umereno teško 4	Nije teško 5
5. Kada ste stupili u seksualni odnos, da li je on bio zadovoljavajući?	Skoro nikad/nikad 1	Nekoliko puta (mnogo ređe nego u polovini slučajeva) 2	Ponekad (u oko polovine slučajeva) 3	U većini slučajeva (mnogo češće nego u polovini slučajeva) 4	Skoro uvek/uvek 5

IIEF-5 skorovanje:

The IIEF-5 skor je zbir svih 5 odgovora:

22-25: Bez erektilne disfunkcije

17-21: Blaga erektilna disfunkcija

12-16: Blaga do umerena erektilna disfunkcija

8-11: Umerena erektilna disfunkcija

5-7: Izražena erektilna disfunkcija

Ukupni skor _____

OBRAZAC O INFORMISANJU UČESNIKA U KLINIČKOJ STUDIJI

NAZIV STUDIJE:

ANALIZA SIMPTOMA I FUNKCIONALNIH REZULTATA NAKON RADIKALNE ZRAČNE TERAPIJE, LAPAROSKOPSKE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE I RETROPUBIČNE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE U LEČENJU LOKALIZOVANOG KARCINOMA PROSTATE

Poštovani,

Pozvani ste da učestvujete u ovoj kliničkoj studiji zbog toga što imate dijagnostikovani karcinom prostate i bićete lećeni jednom od sledećih metoda:

- Radikalna zraćna terapija
- Laparoskopska radikalna prostatektomija
- Retropubićna radikalna prostatektomija

Pre nego što odlučite da li ćete učestvovati u studiji ili ne, potrebno je da se upoznate sa svim rizicima i koristima svake od navedenih terapijskih procedura.

Ovaj proces naziva se informisana saglasnost.

Ova studija jeste jedna klinićka studija o koj će Vas Vaš lekar informisati detaljno. Klinićka studija uključuje samo one pacijente koji su saglasni da budu njen deo. Zato Vas molimo da je pažljivo pročitate pre nego odlučite bilo šta. O Vašoj odluci možete razgovarati sa Vašim prijateljima i rođacima. Ukoliko imate bilo kakvo pitanje na raspolaganju Vam stoji medicinski tim naše zdravstvene institucije. Nakon što ćete pročitati ovaj dokument i saglasite se da učestvujete u klinićkoj studiji, potrebno je da je svojeručno potpišete saglasnost. Ukoliko je potrebno, možete se povući iz studije u bilo koje vreme bez davanja bilo kakvog obrazloženja o svojoj odluci, a neophodan medicinski tretman u našoj instituciji biće Vam zagarantovan. Na kraju ćete dobiti svoju kopiju ovog dokumenta.

Koji je cilj ove studije?

Cilj ove studije jeste uraditi komparaciju između radikalne zraćne terapije, laparoskopske radikalne prostatektomije i retropubićne radikalne prostatektomije kod određene grupe učesnika kod kojih je dijagnostikovani karcinom prostate. Zbog postojanja razlika u koristima i rizicima od izvođenja istih, potrebno je uraditi jasnu distinkciju pomoću ove studije koja će se izvoditi na Univerzitetskoj klinici za urologiju Klinićkog centra "Majka Tereza" u Skoplju (95 pacijenata), kao i Klinici za urologiju Univerzitetskog klinićkog centra Niš (45 pacijenata).

Koje će se terapijske tehnike koristiti ?

Za vreme studije koristiće se tri standardne metode lećenja karcinoma prostate, pri čemu ćemo sprovesti istraživanje o pojedinim prednostima i nedostacima istih. I zraćenje i operativni zahvat izvode iskusni lekari naše ustanove. Zraćna terapija biće sprovedena u trajanju od 40 dana, a o pojednostima ove terapije bićete blagovremeno obavešteni od strane ordinirajućeg radiologa. Kod operativnog lećenja, nakon operacije imaćete dren i kateter koji će Vam biti uklonjeni tokom hospitalizacije, koja traje 5-10 dana.

Pre početka studije, svi pacijenti koji su deo iste, obaviće obavezni lekarski pregled i uradiće neophodne laboratorijske analize krvi i urina. Kod nekih pacijenata možda će biti potrebno

uraditi dodatna radiloška ispitivanja kao što je magnetna rezonanca prostate. U postoperativnom periodu, po potrebi, biće Vam urađeni dodatni laboratorijski testovi krvi, a ako je neophodno biće Vam ordinirana krv ili krvni derivati prema standardnom protokolu klinike.

Koliko će vremena trajati studija?

Svi pacijenti koji su uključeni u studiju biće praćeni više godina, a u određenom vremenskom intervalu, vršiće se kontrolni lekarski pregled kao deo standardnog protokola kod svih pacijenata koji su tretirani radikalnom prostatektomijom.

Da li se mogu povući u bilo koje vreme?

Da. Vi se možete povući kada poželite, bez ikakvih posledica po Vaš tretman na klinici. Isto može učiniti i Vaš lekar ukoliko smatra da je u Vašem interesu da napustite studiju.

Koja neželjena dejstva i rizike mogu očekivati učesnici u studiji?

Zračna terapija može izazvati neželjene efekte u vidu proliva, kao i poremećaja mokrenja (učestalo mokrenje sa iritacijama). Obe pojave su prolaznog karaktera i po završetku terapije se kod najvećeg broja pacijenata uspešno saniraju.

Hirurško lečenje prostate i pored kompletne standardizacije tretmana može imati određene rizike po vaše zdravlje:

- Veliki procenat pacijenata inicijalno ima problem sa erekcijom, moguće je da se povrti nakon dužeg perioda od 6 meseci do godinu dana,
- Kod određenog broja pacijenata može se pojaviti problem sa kontrolom uriniranja, gde urinarna inkontinencija može biti privremena ili trajna,
- Neki pacijenti mogu imati urinarnu infekciju koja će se lečiti prema antibiogramu.

Vaš hirurrg diskutiraće sa Vama o svim neželjenim dejstvima i mogućim rizicima od operacije pri čemu ćete biti detaljno upoznati. On će Vam predložiti i odgovarajuću terapiju ukoliko je potrebna.

Koji je benefit učešća u ovu studiju?

Učešće u ovom projektu može koristiti Vašem zdravlju. Podaci koje budemo dobili pomoćiće nam da naučimo više u vezi sa terapijom karcinoma prostate, a time da direktno dobijemo značajne informacije koje će nam pomoći u planiranju budućeg tretmana pacijenata koji boluju od raka prostate.

Ima li drugog izbora lečenja ukoliko ne učestvujem u ovom projektu?

Vaše učešće u ovom projektu je na dobrovoljnoj bazi. Ukoliko ne učestvujete u ovoj studiji, Vi ćete i dalje dobiti dobiti tretman prema standardizovanom protokolu lečenja karcinoma prostate na našoj klinici.

Da li će moji podaci ostati anonimni i poverljivi?

Vaši podaci koji su dobijeni tokom ove studije ostaće apsolutno poverljivi. Vaši podaci neće se koristiti ni u jednom dokumentu ovog projekta.

Dokumenti će biti kodirani i samo glavni istraživač imaće pristup personalizaciji istih. Potpisujući se na obrascu, Vi se slažete ovim načinom čuvanja dokumentacije i podataka.

Kakve lične troškove imam ukoliko učestvujuem u studiji?

Svaki pacijent koji ima maligno oboljenje je oslobođen plaćanja bilo kakvog troška za lečenje u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti. Svaki učesnik u studiji neće dobiti bilo kakvu nadoknadu za učešće u studiji.

Da li je ova studija odobrena od etičkog komiteta?

Studija je odobrena od strane Etičke komisije Univerzitetske klinike za urologiju u Skoplju (br. 03-116/4, od 05.04.2021. godine), kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu (br. 12-5255-2/4, od 10.06.2021. godine).

Koga da kontaktiram za vreme mog učešća u projektu?

Ukoliko imate bilo kakvo pitanje, treba Vam dodatna informacija ili u hitnom slučaju možete se javiti na:

Ime i prezime:

Telefon:

Elektronska pošta:

OBRAZAC O SAGLASNOSTI UČESNIKA U KLINIČKOJ STUDIJU:

ANALIZA SIMPTOMA I FUNKCIONALNIH REZULTATA NAKON RADIKALNE ZRAČNE TERAPIJE, LAPAROSKOPSKE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE I RETROPUBIČNE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE U LEČENJU LOKALIZOVANOG KARCINOMA PROSTATE

Izjava istraživača u ovom projektu:

U potpunosti sam objasnio ovu studiju istraživanja učesniku istraživanja ili staraocu učesnika u istraživanju. Prema mojoj proceni, učesnik istraživanja ima dovoljan pristup informacijama uključujući i rizike i benefite kako bi doneo informisanu saglasnost.

Izjava učesnika u istraživanju (ili staraoca)

Pročitao sam opis studije kliničkog istraživanja i isti je napisan na jeziku koji razumem. Ja razumem da je učešće u ovom istraživanju dobrovoljno. Znam dovoljno u vezi sa ciljem, metodama, rizicima i koristima istraživanja da bih prosudio da želim (učesnik istraživanja) učestvovati u njoj. Ukoliko odbijem da učestvujem u njoj, dobiću isti medicinski tretman i negu svog zdravstvenog problema. Ja sam potpuno svestan poverljivog i anonimnog prikupljanja i skladiiranja podataka o mom zdravstvenom stanju tokom lečenja. Dajem svoju saglasnost da se isti koriste u daljoj obradi za potrebe ovog projekta.

Ime i prezime pacijenta: _____ Potpis: _____

Datum:

Koistraživač: _____ Potpis : _____

Datum:

БИОГРАФИЈА

Башким Шабанија рођен 01.07.1977 у С.Градец – Гостивар, Сјеверна Република Македонија. Основну школу “ Мемет Паш Дерала “ завршио је у Село Градец 1992 , након тога уписује Средној Медицинској Школи “ Никола Штејњ “ у Тетово коју завршава 1996 године. Те исте године уписује основне Студије Медицине на Медицинском Факултету у Скопљу “ Mother Theresa “ који завршава 2003 са просечном оценом 8.78 .

2008 године уписује специјализацију из Урологије на Медицинском Факултету у Скопљу “ Mother Theresa “ кој успешно завршава 2011 године. По завршетку специјализације 2011 године био је на усаваршавању из области Лапараскопске и Ендоскопске Хирургије у Словен Градец на Уролошкој Клиници Р. Словенија , био је на усаваршавању из области Лапараскопске Хирургије у Салзбург Р. Австрија код Проф. Др Günter Janetschek.

Током своје професионалне кариере учествује у великом броју стручних радова као аутор, као и коаутор.

У сталном је радну односу као специјалиста Урологија на Универзитетском клиничком центру “ Mother Theresa “ у Скопљу Р. Сјеверна Македоније.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Анализа симптома и функционалних резултата након радикалне зрачне терапије, лапароскопске радикалне простатектомије и ретропубичне радикалне простатектомије у лечењу локализованог карцинома простате.

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:

Шабани Гази Башким _____
(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

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

Наслов дисертације:

Анализа симптома и функционалних резултата након радикалне зрачне
терапије, лапароскопске радикалне простатектомије и ретропубичне радикалне
простатектомије у лечењу локализованог карцинома простате.

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:

Шабани Гази Башким


(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

Анализа симптома и функционалних резултата након радикалне зрачне
терапије, лапароскопске радикалне простатектомије и ретрорубичне радикалне
простатектомије у лечењу локализованог карцинома простате.

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:

Шабани Гази Башким

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

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

Анализа симптома и функционалних резултата након радикалне зрачне терапије, лапароскопске радикалне простатектомије и ретропубичне радикалне простатектомије у лечењу локализованог карцинома простате.

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)¹

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Шабани Гази Башким

(Име, средње слово и презиме)

¹ Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста.

ТИПОВИ ЛИЦЕНЦИ КРЕАТИВНЕ ЗАЈЕДНИЦЕ²

1. Ауторство (CC BY)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. Уодносу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

² Више о лиценцама Креативне заједнице на адреси: http://creativecommons.org.rs/?page_id=74CC. Овај текст НИЈЕ саставни део изјава аутора!