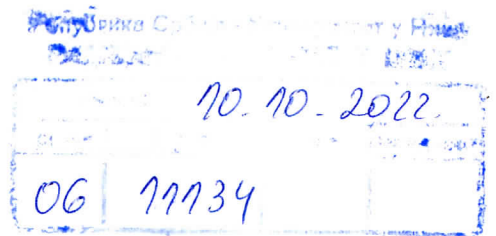


MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU  
Nastavno-naučnom veću; Odboru za doktorske disertacije



**Predmet:**

Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Ljubomira A. Dinića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu br. 10-10410-3 od 28.09.2022. godine prihvaćen je izveštaj mentora prof dr Dragoslava Bašića o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr dr Ljubomira Dinića pod odobrenim naslovom:

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

Imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Ivan Ignjatović, predsednik
2. Prof. dr Dragoslav Bašić, mentor i član
3. Prof. dr Predrag Aleksić, član sa Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu
4. Prof.dr Nebojša Đorđević, član
5. Prof.dr Andrej Veljković, član

Nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije komisija podnosi Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu sledeći

## IZVEŠTAJ

### I. Opšti podaci

Tema za odbranu doktorske disertacije mr dr Ljubomira Dinića je odobrena odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 26. 06. 2012. godine. Doktorant mr dr Ljubomir Dinić obavio je svoje istraživanje u Klinici za urologiju i Klinici za onkologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra u Nišu, Republika Srbija.

### II. Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza „Analiza i upoređenje kvaliteta života bolesnika sa nemetastatskim karcinomom prostate koji su lečeni radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom“ predstavlja originalan i samostalan naučno istraživački rad iz oblasti urologije. Naslov doktorske disertacije je u potpunosti saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom celog toka istraživanja. Istraživanje je prošireno za duže vremensko praćenje što je samo imalo uticaja na još većem naučnom doprinosu.

### III. Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 178 strana i sastoji se iz 8 poglavlja: uvod, hipoteze istraživanja, ciljevi istraživanja, metode istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. Pored toga sadrži i četiri priloga i biografiju autora. Disertacija sadrži 34 tabele, 23 grafikona i 4 priloga.

### IV. Sadržajna struktura doktorske disertacije

Kroz pregled aktuelnih podataka iz savremene literature, **u uvodnom delu** rada dat je sažet i precizan pregled epidemiologije, patofiziologije, histopatologije karcinoma prostate (KP) kao i karcinogeneze u prostati. Detaljno su opisane premaligne lezije KP, klasifikacija gradusa i stadijuma tumora kao i prognostička klasifikacija KP. Dat je sažet i precizan pregled simptomatologije i dijagnostike KP u zavisnosti od stadijuma i gradusa tumora, kao i od rizika od biohemiskor recidiva. Takođe, detaljno su razmotreni svi aktuelni načini lečenja KP koji podrazumevaju radikalnu prostatektomiju, radikalnu zračnu terapiju i hormonsku terapiju kao i njihove potencijalne komplikacije i neželjeni efekti. Posebno je detaljno opisan koncept kvaliteta života (QoL) i kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQoL), kao i dimenzije i domeni koji se mogu istraživati kod obolelih od KP.

Nakon analize rezultata sprovedenih istraživanja postavljena je **osnovna hipoteza** kojom se pretpostavlja da će i radikalna prostatektomija i hormonoterapija kao terapijske metode nakon lečenja poboljšati QoL bolesnika. Takođe je pretpostavljeno da neće biti razlike u QoL života bolesnika sa KP koji su lečeni radikalnom prostatektomijom ili hormonoterapijom.

Polazeći od potrebe za procenom uticaja operativnog lečenja i primarnog lečenja hormonoterapijom na QoL i HRQoL bolesnika sa KP, postavljeni su jasni **istraživački ciljevi** ovog prospektivnog istraživanja koji su trebali da utvrde:

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

U poglavlju **materijal i metode istraživanja** detaljno su opisani način, mesto, vreme i instrumenti istraživanja kao i metodološki postupci korišćeni pri pisanju disertacije. Aanalizom je obuhvaćeno 128 bolesnika podeljenih u dve grupe po 64 koji su lečeni na Urološkoj klinici i Klinici za onkologiju u Nišu. svi ispitanici su bili informisani o ciljevima istraživanja i potpisali su saglasnost za učešće u istraživanju. Takođe postoji i kontrolna grupa koju čine zdravi muškarci koje su dobrovoljni davaoci krvi i redovno zdravstveno testirani a koji su popunjavali standardizovane upitnike. Njihova prosečna starost je 65 godina. Broj kontrolnih ispitanika je 64. Rezultati kontrolne grupe upoređivali su se sa rezultatima bolesnika posle operacije i posle primene hormonoterapije i zračne terapije. Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

vrednost PSA < 40 ng/ml, verifikacija KP transrektalnom biopsijom, procena kliničkog stadijuma bolesti do T2c stadijuma, Glison skor  $\leq 9$ , odsustvo metastatskih promena potvrđeno statičkom scintigrafijom skeleta za pacijente koji su bili svstani u grupu lokalizovane bolesti sa visokim rizikom za biohemijski recidiv i odsustvo drugih oboljenja za koje se jasno zna da umanjuju QoL. Pored patohistološkog nalaza sa verifikovanim KP, histološkim gradusom i Gleason skorom, ispitanicima sa KP je urađena kompjuterizovana tomografija ili nuklearna magnetna rezonanca. U odnosu na način lečenja bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa 1- bolesnici kojima je urađena radikalna retropubična prostatektomija (RRP) i grupa 2- bolesnici koji su primarno lečeni hormonoterapijom (LHRH agonist) u trajanju od 12 meseci, a po prestanku delovanja hormonoterapije bolesnicima je sprovedena spoljašnja zračna terapija. Kod bolesnika prve grupe postoperativni i intraoperativni bazični podaci su verifikovani iz aktuelne medicinske dokumentacije u toku hospitalizacije, a podaci o intraoperativnim, ranim postoperativnim i kasnim komplikacijama, prikupljeni su putem izveštaja lekara operatora, specijaliste urologa kome se javljao bolesnik na kontrolni pregled nakon operacije i iz bolničke dokumentacije. Procena kvaliteta mokrenja utvrđena je korišćenjem Internacionalnog prostata simptom skor (IPSS) upitnika i analizom skora ocena upitnika sa posebnim osvrtom na simptome deponovanja i simptome pražnjenja mokraćne bešike. Za merenje funkcionalnosti donjeg urinarnog trakta korišćeno je merenje volumena rezidualnog urina postmikciono, transabdominalnom ultrasonografijom po formuli (širina x visina x dužina x 0,52). Procena erektilne funkcije utvrđena je na osnovu skora ocena upitnika kratke forme Internacionalnog indeksa erektilne funkcije (IIEF). Procena pojave i težine urinarne inkontinencije utvrđena na osnovu skora kratke forme upitnika Međunarodnog društva za inkontinenciju (ICIQ-SF). Procena HRQoL i QoL nakon lečenja je utvrđena na osnovu statističke analize skorova odgovora standardizovanog EPIC (prošireni složeni indeks-upitnik za QoL obolelih od KP) upitnika u zadatim vremenskim intervalima praćenja sa posebnim osvrtom na urinarnu, crevnu, seksualnu i hormonsku funkciju. Bolesnici obe grupe su za sve korišćene upitnike (IPSS, IIEF, ICIQ-SF, EPIC) u istraživanju popunjavali ili davali odgovore pre početka lečenja, zatim u 3 mesecu, 6., 12., 15., 18. i 24. mesecu praćenja. Do kraja 12. meseca od početka lečenja komparirani su rezultati između grupe nakon RRP i grupe na hormonoterapiji. Nakon primene spoljašnje zračne terapije u drugoj grupi nastavljeno je praćenje analiziranih parametara u 3., 6. i 12 mesecu od primene ove terapije a takođe je nastavljeno i praćenje ispitanika u prvoj grupi. Uspeh onkološkog lečenja je procenjen određivanjem vrednosti PSA nakon 12 i 24 meseca, a granična vrednost za uspešan ishod lečenja iznosila je manje od 1 ng/ml.

**Statističkom obradom** podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Kolomogorov-Smirnov testom. Poređenje kontinuiranih varijabli su vršene t tesom ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije bila normalna poređenje vrednosti između dve grupe vršeno je Mann-Whitney testom. Poređenje isptivanih parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom - vreme (sedam merenja) i neponovljeni faktor – dve grupe sa različitim metodama lečenja (RRP vs hormonoterapija + zračna terapija (H + Z)). Ukoliko se u analizi za ponovljenja merenja pokazalo da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju je ponovno rađena ANOVA za ponovljena merenja gde je ispitivan prost efekat. Ukoliko je analiza pokazala da nema statistički značajne interakcije interpretiran je glavni efekat faktora. U analizi ponovljenih merenja tumačeni su sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Ukupan efekat vremena ukazuje da ima statistički značajne razlike u vrednostima zavisne promenljive tokom vremena. Ukupan efekat grupa ukazuje da li u proseku ima statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima zavisne promenljive između grupa. Efekat interakcije vreme i grupa ukazuje da li se tokom vremena zavisna promenljiva statistički

značajno menjala između grupa. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija. I to po sledećem pravilu: ukoliko je  $\epsilon < 0,75$  primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija, u suprotnom primenjena je Huynh-Feldt korekcija. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0. Nakon završetka praćenja komparirani su rezultati između I i II grupe u 3., 6., 12., 15., 18. i 24. mesecu praćenja.

U poglavlju **rezultati istraživanja**, detaljno i pregledno su prezentovani rezultati istraživanja tabelarno i grafički. Studijom je obuhvaćeno 128 bolesnika sa dijagnostikovanom lokalizovanim KP lečenih u Klinici za urologiju i Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu i 64 ispitanika koji su činili kontrolnu grupu u periodu od 2016. do kraja 2019. godine. Ispitanici koji su bili na hormonskoj i zračnoj terapiji su statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike kojima je rađena RRP i u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Pacijenti u grupi na hormonoterapiji su imali značajno veći bazični PSA i viši Gleason skor na rezultatu biopsije. U RRP grupi bilo je 12 ispitanika kojima je urađena poštedna operacija, prosečno trajanje operacije bilo je 170 min., prosečan gubitak krvi po operaciji 867 ml, a 22 bolesnika je intraoperativno i neposredno postoperativno primilo transfuziju krvi. Prosečna hospitalizacija je trajala 10,5 dana, a dužina nošenja urinarnog katetera u proseku 15 dana. Kod 76,6% bolesnika dren je skinut unutar 5 dana od operacije, a nakon 12 meseci praćenja ukupno je bilo 12,5% ispitanika koji su prijavili neki vid inkontinencije. Komplikacije su verifikovane kod 23,4% operisanih. Većina komplikacija je bilo Clavien-Dindo gradusa I (12,5%) i Clavien-Dindo gradusa II (10,9%), a komplikacija Clavien-Dindo grupe IIIa i IIIb su verifikovane u 4,7% i 6,25% slučajeva. Ukupno 57,1% njih su činile kasne postoperativne komplikacije, stenoza vezikouretralne anastomoze i inkontinencija koje su zahtevale hiruršku intervenciju. Istraživanje je pokazalo da su se pre početka terapije rezultati skorova IIEF, IPSS<sub>t</sub>, IPSS QoL, IPSS<sub>v</sub> i IPSS<sub>s</sub> statistički značajno razlikovali između grupa. IIEF skor je bio značajno niži u RRP grupi u odnosu na kontrolnu grupu, IPSS<sub>t</sub> skor je bio značajno niži i u RRP grupi i u grupi H + Z u odnosu na kontrolnu grupu, a IPSS<sub>v</sub> skor je bio statistički značajno različit između svih grupa, odnosno u obe grupe u odnosu na kontrolnu grupu kao i značajno niži u RRP grupi u odnosu na grupu H + Z. IPSSQoL je bio značajno bolji u H + Z grupi u odnosu na RRP grupu, a u obe grupe je bio značajno lošiji u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Pre početka terapije rezultati ICIQ-SF skora se nisu razlikovali između ispitivanih grupa.

Svi EPIC skorovi su se razlikovali statistički značajno pre početka lečenja između grupa, osim skora crevne funkcije, ukupnog hormon skora i skora hormonske funkcije. Rezultati ukupnog urinarnog skora, skorova urinarne funkcije, urinarnih smetnji, urinarne inkontinencije i skora urinarni iritativni/opstruktivni-(UIO) su bili statistički značajno manji u H + Z grupi u odnosu na RRP grupu i kontrolnu grupu, a rezultati skorova seksualne funkcije i seksualnih smenji su bili statistički značajno niži u RRP grupi i H + Z grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Skor hormonske funkcije nije pokazao razliku između analiziranih grupa. Pre početka lečenja, broj bolesnika koji su imali rezidualni urin veći od 50 ml je bio statistički značajno veći u RRP grupi nego u grupi H + Z (14,1 vs. 9,45). Nakon 12 meseci broj bolesnika sa rezidualnim urinom je bio smanjen bez značajne razlike, a nakon 24 meseca nije bilo pacijenata koji su imali rezidualni urin veći od 50 ml. Pre početka lečenja PSA kategorije su se statistički značajno razlikovale u odnosu na ispitivane grupe, jer je 79,7% bolesnika u H + Z grupi imalo vrednosti PSA veće od 10 ng/ml, a 57,8% u RRP grupi. Rezultati onkološkog ishoda lečenja nakon 12 meseci su pokazali da je u H + Z grupi bilo značajno više bolesnika sa vrednostima PSA > 1,0 ng/ml nego u RRP grupi (12,5 vs 3,1%), dok nakon 24 meseca te razlike nije bilo. Istraživanje pokazuje da se kvalitet mokrenja statistički značajno menjao u periodu praćenja analizirajući ukupan IPSS skor i njegove komponente kod obe grupe ispitanika. Kod bolesnika na hormonoterapiji i IPSS<sub>t</sub> skor i IPSS<sub>v</sub> skor su konstantno pokazivali značajno smanjenje vrednosti

a time i poboljšanje mokrenja. Takođe i u RRP grupi je prikazan pad ovih skorova, ali u ovoj grupi nakon tri meseca IPSSs skor je pokazao statistički značajno povećanje u odnosu na period pre operacije i do kraja praćenja od 12 meseci ostao na istom nivou, što je bila posledica postojanja jednog broja pacijenata sa posoperativnom inkontinencijom. Između dve analizirane grupe rezultati nisu pokazali značajnu razliku u rezultatima IPSS skorova do 12. meseca ali je postojala značajna razlika između grupa nakon primene zračne terapije i to posle 15, 18 i 24 meseca praćenja zbog pogoršanja simptoma mokrenja nakon zračenja. Nakon 12 meseci praćenja 42,2% bolesnika je poboljšalo, a samo 3,1% je pogoršalo IPSSQoL nakon hormonoterapije, dok je nakon RRP 70,3% poboljšalo, a 7,8% pogoršalo kvalitet života povezan sa mokrenjem. Istraživanje pokazuje da oba modaliteta lečenja imaju negativan uticaj na EF. U grupi na hormonoterapiji rezultati IIEF skora su pokazali konstantno opadanje vrednosti tokom primene terapije odnosno pogoršanje EF. Nakon tri meseca u ovoj grupi 51,6% bolesnika prelazi u niže kategorije skora, nakon 6 meseci još 28,1%, odnosno nakon 12 meseci-52 bolesnika (81,2%) je pogoršalo svoju EF. Nakon 3 meseca od RRP ni jedan od bolesnika nije imao EF dovoljnu za penetraciju ali je nakon 12 meseci 12 bolesnika povratilo svoju EF i to su bili oni bolesnici kod kojih je urađena RRP sa poštedom neurovaskularnih snopova. U svim vremenskim intervalima praćenja do 12. meseca rezultati su pokazali značajnu razliku u vrednostima IIEF skorova, a nakon primene zračne terapije u drugoj grupi bolesnika, između grupa nije zabeležena razlika do kraja praćenja. Istraživanje je pokazalo da kod bolesnika sa KP hormonoterapija nema uticaja na inkontinenciju. Veliki uticaj na inkontinenciju ispoljila je RRP. Analiza rezultata ICIQ-SF skora je pokazala statistički značajno pogoršanje inkontinencije naročito nakon 3. meseca od RRP i trend oporavka ove funkcije do 12. meseca, ali i pored oporavka nakon 12 meseci bilo je 17,2% bolesnika sa nekim vidom inkontinencije. I ako su rezultati ICIQ-SF skora nakon primene zračne terapije u drugoj grupi pokazali porast vrednosti, ostala je statistički značajna razlika između dve grupe i nakon 24 meseca. Analiza rezultata EPIC upitnika je pokazala najveći uticaj na QoL i HRQoL nakon RRP u seksualnom i urinarnom domenu. Ukupni EPIC skor se statistički značajno smanjuje nakon 3. meseca od RRPu odnosu na bazičnu vrednost i nakon 12 meseci ostaje statistički značajno manji. Takođe, skorovi urinarne funkcije i urinarne inkontinencije se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja i nakon 12 meseci su i dalje značajno manji u odnosu na bazičnu vrednost. Skor urinarnih smetnji nakon 12 meseci ostaje nepromenjen kod bolesnika nakon RRP što se može objasniti time da je bolesnicima važniji onkološki ishod lečenja od eventualnih komplikacija lečenja. Nakon 24 meseca rezultati urinarnih skorova se nisu promenili u odnosu na 12. mesec. Rezultati EPIC urinarnih skorova nakon hormonoterapije uz izvesne oscilacije se nisu menjali u odnosu na bazičnu vrednost. Takođe, nakon primene zračne terapije uz ivesne oscilacije u periodu praćenja, nakon 24 meseca rezultati ovih skorova se nisu menjali odnosno QoL u urinarnom domenu se nije promenio. RRP nije pokazala uticaj na crevnu i hormonsku funkciju pa su EPIC skorovi u ovim domenima ostali bez značajne razlike. Najveći uticaj na QoL RRP je pokazala u seksualnom domenu. Rezultati su pokazali statistički značajan pad u ukupnom seksualnom skoru i skoru seksualne funkcije tokom 12 meseci praćenja koji su ostali na istom nivou i nakon 24. meseca. Sa druge strane, paradoksalno rezultati skora seksualnih smetnji se nisu statistički značajno promenili ni nakon 12 ni nakon 24 meseca. Ovi rezultati su pokazali da bolesnicima nakon RRP gubitak seksualne funkcije nije predstavljao tako veliki problem odnosno nisu imali izražen negativan doživljaj gubitka seksualne funkcije. Sa druge strane pacijenti na hormonoterapiji su takođe imali poremećaj seksualne funkcije sa trendom pogoršanja tokom primene terapije. Rezultati ukupnog EPIC seks skora i skora seksualne funkcije su bili statistički značajno manji u odnosu na vrednost pre terapije, ali kod ovih bolesnika postoji i značajan pad u skoru seksualnih smetnji što znači da za njih gubitak seksualne funkcije predstavlja problem i nezadovoljstvo. Nakon primene zračne terapije u ovoj grupi bolesnika postoji dodatni pad u svim seks skorovima tokom perioda praćenja do 24.

meseca a samim tim i negativan uticaj na QoL i HRQoL. U ovoj grupi bolesnika hormonoterapija nema značajnog uticaja na crevnu funkciju i crevne smetnje, ali nakon primene zračne terapije dolazi do tranzitornog smanjenja vrednosti ovih skorova koji se nakon 24 meseca vraćaju na približno bazični nivo. Ovi rezultati ukazuju na prolazan negativan uticaj zračenja na crevnu funkciju i crevne smetnje. Najveći uticaj hormonoterapije na QoL i HRQoL je prikazan u hormonskom domenu. U toku primene terapije konstantno padaju vrednosti ukupnog hormon skora, skora hormonske funkcije i hormonskih smetnji tako da su ove vrednosti nakon 12 meseci statistički značajno niže u odnosu pa početne vrednosti. Nakon primene zračne terapije kod ove grupe bolesnika i sa prestankom primene hormonoterapije, prestaje i negativan uticaj na hormonsku funkciju i hormonske smetnje pa se rezultati ovih skorova nakon 24 meseca praćenja ne razlikuju statistički u odnosu na početne vrednosti. Rezultati skorova hormonske funkcije se statistički značajno razlikuju u svim tačkama merenja osim posle 18 i 24 meseca što potvrđuje da sa prestankom hormonoterapije, prestaje i negativan uticaj iste na hormonsku funkciju a time i na QoL.

**Diskusija** je obuhvatila objašnjenje dobijenih rezultata i njihovo upoređivanje sa podacima iz literature, kao i povezanost dobijenih rezultata sa postavljenom hipotezom i ciljevima istraživanja. Posebno su diskutovani simptomi deponovanja i pražnjenja urna IPSS upitnika i vrednosti dobijenih rezultata. Takođe, diskutovan je i QoL povezan sa urinarnim simptomima nakon primenjenih metoda lečenja. Diskutovani su i razlozi zbog kojih dolazi do poboljšanja i pogoršanja urinarnih simptoma. Analizirani su i rezultati odgovora dobijeni IIEF upitnikom i upoređivani sa sličnim studijama sprovedenim u svetu. Diskutovani su i uzroci koji dovode do poremećaja erektilne funkcije kod operisanih i onih na hormono terapiji i zračnoj terapiji. Posebno je diskutovana urinarna inkontinencija kao posledica odnosno komplikacija same operacije i zašto je došlo do pogoršanja skora ICIQ-SF upitnika. HRQoL i QoL su analizirani preko rezultata odgovora dobijenih EPIC upitnikom za svaki od domena, a diskutovani su zasebno domeni QoL koji su najviše pogođeni operativnim lečenjem, hormonoterapijom i adjuvantnom zračnom terapijom. Sumirajući rezultate rada došlo se do značajnih rezultata koji pokazuju da je postoperativno došlo do značajne redukcije simptoma donjeg urinarnog trakta i kod operisanih i kod onih koji su primarno bili na hormono terapiji i značajnog povećanja simptoma erektilne disfunkcije, a najveći negativan uticaj na QoL imala je urinarna inkontinencija i erektilna disfunkcija.

**Zaključci** su proistekli iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive za nastavak daljih istraživanja na ovom polju. U sklopu jasno formulisanih i konciznih zaključaka data su sledeća autorova zapažanja: RRP je efikasna metoda lečenja karcinoma prostate sa relativno malim brojem intraoperativnih, ranih i kasnih hirurških komplikacija; RRP i hormono terapija kao primarne metode lečenja nemetastatskog karcinoma prostate dovode do smanjenja simptoma donjeg urinarnog trakta, poboljšanja kvaliteta mokrenja i kvalitet života povezanog sa ovim simptomima; RRP dovodi do teške ED osim u slučajevima kada se izvodi hirurška tehnika sa poštedom neurovaskularnog snopa; primarna hormono terapija tokom primene ima negativan uticaj na EF i konstantno dovodi do povećanja broja pacijenata sa erektilnom disfunkcijom; najveći uticaj na urinarnu kontinenciju ima RRP u prva tri meseca od operativnog zahvata sa trendom oporavka tokom vremena, dok primarna hormonoterapija terapija ne dovodi do pojave urinarne inkontinencije; najveći pad HRQoL je u domenu seksualne funkcije bez obzira na metodu lečenja, ali značajnije nakon RRP nego nakon hormonoterapije; najveći pad u HRQoL u domenu urinarne funkcije postoji nakon RRP i on je posledica posoperativne urinarne inkontinencije, dok hormonoterapija nema negativan uticaj na HRQoL u domenu urinarne funkcije; najveći pad u HRQoL u domenu hormonske funkcije i hormonskih smetnji postoji nakon ADT, dok RRP nema uticaja na HRQoL u ovom domenu. Takođe, u zaključcima je navedeno da primena spoljašnje zračne terapije nakon hormonoterapije dovodi do dodatnog pada u HRQoL u domenu seksualne funkcije, ali da nakon 24 meseca praćenja nema razlike u

ovom domenu u odnosu na operisane bolesnike. Između ova dva modaliteta lečenja nakon 24 meseca postoji razlika u HRQoL u svim urinarnim domenima. Zaključeno je i da kod bolesnika na hormonoterapiji sa zračnom terapijom ne postoji pad u HRQoL u domenu urinarnе funkcije, niti urinarnе inkontinencije. Posebno se ističe da oba modaliteta lečenja gotovo podjednako utiču na smanjenje rezidualnog volumena urina, a u analizi onkološkog ishoda lečenja zaključeno je da postoji značajna razlika nakon 12 meseci, a nakon 24 meseca ta razlika ne postoji. Rezultati istraživanja su značajni i zbog toga što je dokazano da je svaki od primenjenih modaliteta lečenja povezan sa različitim obrascima promene u domenima QoL koji se odnose na urinarnu, seksualnu, crevnu i hormonsku funkciju i ove promene utiču na zadovoljstvo pacijenta.

## **V. Ocena kandidata**

Izrađena doktorska disertacija mr dr Ljubomira Dinića predstavlja samostalno izveden i originalan naučno istraživački rad sa značajnim doprinosom iz oblasti urologije. Odabrana tema je izuzetno aktuelna, obzirom da dodatno pojašnjava uticaj RRP, hormonoterapije kao i zračne terapije na QoL i HRQoL pacijenata sa KP što je od posebnog medicinskog značaja i interesa prilikom donošenja odluke o izboru načina lečenja, ne samo kod nas već i čitavom svetu.

Na osnovu obrazloženog istraživanja i iznetih rezultata, može se zaključiti da je kandidat došao do pouzdanih, jasnih i nedvosmislenih zaključaka, koji su primenjivi u medicinskoj praksi i mogu se uspešno prezentovati široj stručnoj javnosti.

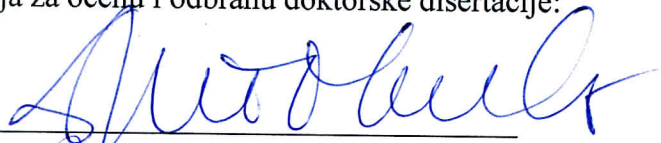
## Zaključak

Doktorska disertacija mr dr Ljubomira Dinića pod naslovom „Analiza i upoređenje kvaliteta života bolesnika sa nemetastatskim karcinomom prostate koji su lečeni radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom“ izrađena je prema savremenim principima naučno istraživačkog rada i predstavlja originalan naučno zasnovan rad.

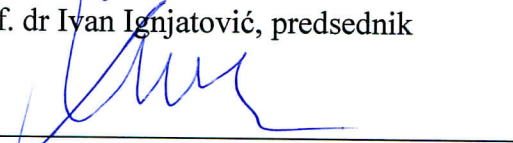
Doktorska teza je uspešno realizovana u skladu da postavljanim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su jasno prikazani, a zaključci daju jasne odgovore na postavljane ciljeve istraživanja. Korišćena je aktuelna literatura novijeg datuma kako u uvodu, tako i u diskusiji pri komparaciji dobijenih rezultata sa rezultatima iz dosadašnjih studija.

Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje i prihvata izrađenu doktorsku disertaciju kandidata mr dr Ljubomira Dinića pod naslovom „Analiza i upoređenje kvaliteta života bolesnika sa nemetastatskim karcinomom prostate koji su lečeni radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom“ i predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i odobri njenu javnu odbranu.

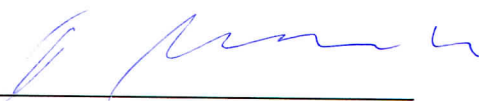
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:




Prof. dr Ivan Ignjatović, predsednik



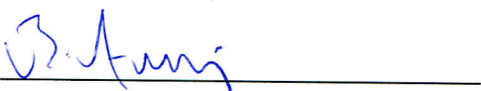
Prof. dr Dragoslav Bašić, mentor i član



Prof. dr Predrag Aleksić, član sa Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu



Prof. dr Nebojša Đorđević, član



Prof. dr Andrej Veljković, član