

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ВЕСНА В СТАНКОВИЋ

ПРЕДИКТИВНИ ЗНАЧАЈ ИНДИВИДУАЛНИХ
И КЛИНИЧКИХ КАРАКТЕРИСТИКА ОСОБА
СА АДЕНОКАРАЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ НА
РИЗИК ЗА НАСТАНАК АКУТНЕ И КАСНЕ
ТОКСИЧНОСТИ НАКОН ЗРАЧНЕ ТЕРАПИЈЕ

Докторска дисертација

Београд, 2016

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vesna V Stanković

PREDIKTIVNI ZNAČAJ INDIVIDUALNIH I
KLINIČKIH KARAKTERISTIKA OSOBA SA
ADENOKARCINOMOM PROSTATE NA RIZIK
ZA NASTANAK AKUTNE I KASNE
TOKSIČNOSTI NAKON ZRAČNE TERAPIJE

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Vesna V Stanković

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF
INDIVIDUAL AND CLINICAL
CHARACTERISTICS
IN ACUTE AND LATE
RADIOTHERAPY TOXICITY IN PATIENTS
WITH PROSTATE ADENOCARCINOMA

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Doc dr Marina Nikitović, radiolog, Docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Institut za Onkologiju I Radiologiju Srbije, Odeljenje za radioterapiju solidnih tumora

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof Dr Zoran Džamić, urolog, Vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za urologiju KCS

Prof Dr Đorđije Šaranović, radiolog, Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Centar za Radiologiju i Magnetnu rezonancu KCS, Odsek za digestivnu radiologiju (Prva hirurška klinika)

Dr sci VNS Radmila Janković, molekularni biolog, Institut za Onkologiju I Radiologiju Srbije, Laboratorija za molekularnu genetiku Odeljenja za Eksperimentalnu Onkologiju

ZAHVALJUJEM

Doc. dr Marini Nikitović, na pruženoj prilici da radim doktorsku disertaciju, na nesebičnim savetima i sugestijama tokom izrade i pisanja doktorske disertacije i ljudskoj i moralnoj podršci tokom naše dugogodišnje profesionalne saradnje.

Prof. dr Tatjani Pekmezović, na nesebičnim savetima i prijateljskim sugestijama koje su bile od velike pomoći tokom izrade i pisanja ovog rada.

Prof Zoranu Džamić-u, na izuzetnoj profesionalnoj saradnji.

Prof Đorđiju Šaranović-u, na izuzetnoj profesionalnoj saradnji.

Dr sc VNS Radmili Janković, na izuzetnoj saradnji u toku istraživanja i pisanja ovog rada.

Doc. dr Dariji Kisić-Tepavčević, na statističkoj obradi podataka.

Svim kolegama i saradnicima koji su učestvovali u lečenju ovih bolesnika, prikupljanju podataka i sprovođenju istraživanja.

Rad posvećujem mojoj porodici,
koja je uvek bila uz mene i pružala mi nezamenljiv oslonac u životu.

PREDIKTIVNI ZNAČAJ INDIVIDUALNIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA OSOBA SA ADENOKARCINOMOM PROSTATE NA RIZIK ZA NASTANAK AKUTNE I KASNE TOKSIČNOSTI NAKON ZRAČNE TERAPIJE

SAŽETAK

Uvod: Efekat zračenja na zdrava tkiva i organe može se javiti u toku zračne terapije i neposredno nakon završetka zračne terapije kada govorimo o akutnoj toksičnosti ili se može javiti od 6 meseci do 20 god nakon završene zračne terapije, kada govorimo o kasnoj toksičnosti. Što je veći volumen zdravog tkiva koji prima visoke doze zračenja, to je i učestalost težih komplikacija veća tzv efekat volumena zračenja. Rezultati studija koji su se bavili ovom problematikom pokazali su da je osim efekta volumena zračenja na učestalost komplikacija zračne terapije mogli da utiču i individualni i klinički parametri kao što su pušenje, primena androgene deprivacije, prisustvo komorbiditeta (hemoroidi, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija), primena antikoagulantne i antiagregacione terapije kao i prethodne abdominalne operacije. U poslednjih 10 tak godina je ispitano oko 60 gena kao mogućih faktora koji utiču na ispoljavanje individualne osetljivosti zdravih organa na zračnu terapiju, ali se nijedan od njih još uvek nije izdvojio kao gen odgovoran za povećanu radiosenzitivnost ili radiorezistentnost zdravih tkiva

Ciljevi našeg istraživanja su bili određivanje incidence akutne i kasne gastrointestinalne i genitourinarne toksičnosti u pacijenata sa karcinomom prostate u lokalizovanom stadijumu, lečenih 3D konformalnom zračnom terapijom i određivanje mogućeg uticaja dozimetrijskih, individualnih I kliničkih parametara na ispoljavanje simptoma toksičnosti.

Materijal i metode: Od septembra 2009 do septembra 2013 godine, 225 pacijenata sa histološki potvrđenim adenokarcinomom prostate u lokalizovanom stadijumu bolesti su lečeni 3D konformalnom zračnom terapijom, u Institutu za onkologiju I radiologiju Srbije. 94 od 225 pacijenata je ispunilo kriterijume za uključivanje u ovo istraživanje. Svi su bili u lokalizovanom stadijumu bolesti sa procenjenim rizikom za infiltraciju $I_{gl} \leq 15\%$, prema Roach-ovoj formuli, $KI > 80\%$. Svi pacijenti su primili 72Gy u 36 seansi, konformalnom tehnikom, konvencionalnom šemom fracionisanja. Akutna I kasna gastrointestinalna I genitourinarna toksičnost je gradirana prema EORTC/RTOG skoring kriterijumima.

Karakteristike kao što su: godine života, pušenje, prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici, diabetes mellitus i upotreba diuretika su analizirani kao mogući prediktivni faktori genitourinarne toksičnosti. Karakteristike kao što su konzumiranje alkohola, hronična gastrointestinalna oboljenja, hemoroidi, prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici, diabetes mellitus, upotreba antiagregacione i antikoagulantne terapije kao i dozimetrijski parametri su analizirani kao mogući prediktivni faktori toksičnosti na donji gastrointestinalni trakt.

Iz uzorka periferne krvi, izolovana je DNK ispitanika i određivana je ekspresija pet gena uključenih u ćelijski odgovor na zračenje: SRF, RAD23B, DRAP1, TGFB1 i DDX17. Ispitivana je moguća korelacija ekspresije ovih gena sa akutnom i/ili kasnom genitourinarnom ili gastrointestinalnom toksičnošću. .

Rezultati: Gradus ≥ 1 akutne GU toksičnosti tokom 3DCRT imao je 53 od 94 pacijenata (56.4%) Gradus ≥ 2 akutne GU toxicity toksičnosti tokom 3DCRT imao je 25 od 94 pacijenata (26.5%). Prediktivni faktori akutne GU toksičnosti gradusa ≥ 2 određeni multivariantnom analizom su: sadašnji pušač ($p=0.003$), prethodne operacije u abdomen i maloj karlici ($p=0.012$) i upotreba diuretika ($p=0.017$). Kumulativni rizik za kasnu GU toksičnost gradusa ≥ 1 nakon 2 i 3 godine praćenja iznosio je 25.3% i 30.2%. Multivariantnom analizom utvrđeno je da je akutna GU toksičnost signifikantno udružena sa pojavom kasne GU toksičnosti ($p=0.024$). Gradus ≥ 1 akutne gastrointestinalne toksičnosti tokom 3DCRT imao je 41 od 94 pacijenata (43.6%). Prediktivni faktori akutne GIT toksičnosti gradusa ≥ 1 utvrđeni multivariantnom logističkom regresionom analizom su: postojanje hemoroida ($p=0.007$), hronična gastrointestinalna stanja i oboljenja (engl. gastrointestinal co-morbidity) ($p=0.025$). Kasna GIT toksičnost gradusa ≥ 2 kao maksimalni gradus toksičnosti javio se u 9 (9.57%) pacijenata, tokom perioda praćenja (6-54meseci) sa medianom praćenja 27 meseci. MVA analizom je utvrđeno da su hemoroidi bili statistički signifikantno udruženi sa pojavom kasne gastrointetinalne toksičnosti, ($p=0.005$). Nijedan od ispitivanih gena nije prediktor ni gastrointestinalne ni genitourinarne akutne i /ili kasne toksičnosti. Ipak, poređenjem nivoa ekspresije gena između dve doza-volumen grupe, otkriven je značajno niži nivo ekspresije DDX17 u doza-volumen grupi 2 (P+SV) (Wilcoxon test, $p=0.0185$). Takođe je korelacijom tumorskih karakteristika nađen niži nivo ekspresije ovog gena u pacijenata sa T2 tumorom u odnosu na pacijente sa T1 tumorom

Zaključci: Aktivno pušenje, prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici, i upotreba diuretika imaju signifikantan uticaj na pojavu akutne GU toksičnosti gradusa ≥ 2 . Pojava bilo kog gradusa akutne GU toksičnosti ima značajan upliv na razvoj bilo kog gradusa kasne GU toksičnosti. Hemoroidi i gastrointestinalna komorbidna stanja imaju značajan uticaj na pojavu akutne GIT toksičnosti gradusa ≥ 1 . Hemoroidi imaju signifikantan doprinos razvoju bilo kog gradusa kasne GIT toksičnosti. Nijedan od ispitivanih gena nije prediktor ni gastrointestinalne ni genitourinarne akutne i /ili kasne toksičnosti. Ipak, DDX17 gen, uključen u proces popravke DNK, pojavljuje se kao mogući biomarker agresivnijeg oblika bolesti.

Ključne reči: karcinom prostate, konformalna zračna terapija, akutna toksičnost, kasna toksičnost, gastrointestinalna toksičnost, genitourinarna toksičnost, genetski markeri

Naučna oblast: Radiologija

Uža naučna oblast: Radiaciona onkologija

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF INDIVIDUAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN ACUTE AND LATE RADIOTHERAPY TOXICITY IN PATIENTS WITH PROSTATE ADENOCARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: The effect of radiation on healthy tissues and organs can occur during radiation therapy and immediately after the completion of radiation therapy when talking about the acute toxicity or may occur from 6 months to 20 years after the completion of radiation therapy, when talking about the late toxicity. For the larger volume of healthy tissue receiving radiation, the frequency and severity of complications of radiation therapy is greater, due to the effect called volume effect. The results of studies that have dealt with this issue have shown that in addition to the volume effect of radiation, on the frequency of complications of radiation therapy can affect both individual and clinical parameters such as smoking, use of androgen deprivation, the presence of comorbidity (hemorrhoids, diabetes mellitus, hypertension) use of anticoagulant and antiplatelet therapy and previous abdominal surgery. In the last 10 years it was tested about 60 genes as potential factors that influence the expression of individual sensitivity of healthy organs at radiation therapy, but none of them have yet been singled out as the gene responsible for the increased radiosensitivity or radioresistance of healthy tissue

Aim is to estimate the incidence of acute and late genitourinary toxicity (GU) and late lower gastrointestinal tract toxicity (LGIT) in patients treated with 3D conformal radiotherapy (3DCRT) for localized prostate cancer (PC) and estimates the possible influence of dosimetric parameters, individual and clinical characteristics.

Material and methods: From September 2009 to September 2013, two hundred and twenty-five patients with localized PC were treated with 3DCRT. Ninety-four patients with an estimated risk of lymph node involvement $\leq 15\%$, according to the Roach formula, were evaluated in this study. All patients received a total dose of 72Gy in 36 fractions. Acute and late GU and LGIT toxicity were graded according to the EORTC radiation morbidity scoring scale. As known to be involved in cell response to radiation, five genes (SRF, RAD23B, DRAP1, TGFB1 and DDX17) were

chosen and their expression was correlated with specific genitourinary and gastrointestinal toxicity.

Characteristics such as age, smoking status, previous abdominal or pelvic surgery (PAPS), diabetes mellitus (DM) and the use of diuretics were analyzed as possible predictive factors of GU toxicity. Characteristics such as alcohol intake, gastrointestinal co-morbidity, hemorrhoids, PAPS, DM, the use of antiaggregants, and dosimetric parameters, were analyzed as possible predictive factors of LGIT toxicity. The median follow-up was 27 months.

Results: Grade ≥ 1 acute GU toxicity during 3DCRT developed in 53 of 94 patients (56.4%) Grade ≥ 2 acute GU toxicity during 3DCRT developed in 25 of 94 patients (26.5%). Predictive factors of acute GU toxicity grade ≥ 2 in the multivariate logistic regression analysis (MVA) were current smoking status ($p=0.003$), PAPS ($p=0.012$) and the use of diuretics ($p=0.017$). The 2-year and 3-year cumulative risk of late GU toxicity grade ≥ 1 was 25.3% and 30.2%, respectively. In the MVA, acute GU toxicity was significantly associated with late GU toxicity ($p=0.024$). Grade ≥ 1 acute LGIT toxicity during 3DCRT developed in 41 of 94 patients (43.6%). Predictive factors of acute LGIT toxicity grade ≥ 1 in the multivariate logistic regression analysis (MVA) were current hemorrhoids ($p=0.007$), and the gastrointestinal co-morbidity ($p=0.025$). Late GI toxicity grade ≥ 2 as a maximum toxicity score occurred in 9 (9.57%) patients, during median follow-up of 27 months. In the MVA, hemorrhoids were significantly associated with late LGIT toxicity ($p=0.005$). Proposed five gene panel failed to predict acute and late genitourinary toxicities. However, the comparison of gene expression levels between dose-volume group, revealed significantly lower DDX17 levels in P+SV group (Wilcoxon test, $p=0.0185$). Furthermore, correlation with tumor characteristics showed lower DDX17 levels in patients with T2 compared to T1 tumors.

Conclusions: Current smoking status, PAPS and the use of diuretics have a significant impact on the occurrence of acute GU toxicity grade ≥ 2 . The occurrence of any grade of acute GU toxicity has a significant influence on the development of any grade of late GU toxicity. Hemorrhoids and GI co-morbidity have a significant impact on the occurrence of acute LGIT toxicity grade ≥ 1 . Hemorrhoids have a significant influence on the development of any grade of late LGIT toxicity.

Proposed five gene panel failed to predict acute and late genitourinary toxicities. Nevertheless, DDX17 gene, involved in DNA repair process, emerges as a possible biomarker of more aggressive form of the disease.

Key words: prostate cancer, conformal radiotherapy, acute toxicity, late toxicity, gastrointestinal toxicity, genitourinary toxicity, genetic markers

Research area: Radiology

Special topics: Radiation Oncology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ANATOMIJA PROSTATE	3
1.2. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA	7
1.3. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOSTIKA	9
1.3.1. KLASIFIKACIJA	9
1.3.2. DIAGNOSTIČKA EVALUACIJA	11
1.3.2.1. Skrining i rana detekcija	11
1.3.2.2. Klinička dijagnoza	13
1.3.2.3. Određivanje kliničkog stadijuma	20
1.4. LEČENJE NEMETASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE	24
1.4.1. ODLOŽENO LEČENJE	24
1.4.2. HIRURGIJA	29
1.4.3. TRANSKUTANA RADIOTERAPIJA	36
1.4.3.1. Radikalna zračna terapija	36
1.4.3.2. Postoperativna zračna terapija	43
1.4.4. BRAHITERAPIJA	45
1.4.4.1. Low dose rate (LDR) brahiterapija	45
1.4.4.2. High dose rate (HDR) brahiterapija	47
1.5. TEHNIKE TRANSKUTANE ZRAČNE TERAPIJE	48
1.5.1. 2D TRANSKUTANA RADIOTERAPIJA	48
1.5.2. SAVREMENE TEHNIKE ZRAČENJA	49
1.6. 3-DIMENZIONALNA KONFORMALNA RADIOTERAPIJA	52
1.7. KOMPLIKACIJE TRANSKUTANE ZRAČNE TERAPIJE	58
1.7.1. GASTROINTESTINALNE KOMPLIKACIJE	58
1.7.1.1. Akutne gastrointestinalne komplikacije	58
1.7.1.2. Kasne gastrointestinalne komplikacije	59
1.7.2. URINARNE KOMPLIKACIJE	59
1.7.2.1. Akutne urinarne komplikacije	59
1.7.2.2. Kasne urinarne komplikacije	59

1.7.3. SEKSUALNE DISFUNKCIJE-----	60
1.7.4. UMOR-----	60
1.7.5. SEKUNDARNI MALIGNITETI-----	60
1.8.PREDIKCIJA RADIO-INDUKOVANE TOKSIČNOSTI NA OSNOVU GENSKIH PARAMETARA-----	61
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA-----	62
3. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA-----	63
3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju-----	63
3.2. Definisanje dve terapijske tzv. Doza-volumen grupe-----	64
3.3. Protokol za planiranje i sprovođenje 3D konformalne RT u IORS-u-----	64
3.4. Praćenje bolesnika-----	67
3.5. Evaluacija toksičnosti tretmana-----	68
3.6. Prediktivni individualni i klinički faktori-----	70
3.7. Metodologija određivanja ekspresije ispitivanih gena-----	71
3.8. Statistička analiza-----	73
3.9. Etički komitet-----	75
4. REZULTATI -----	76
4.1. DESKRIPTIVNA ANALIZA -----	76
4.2. GASTROINTESTINALNA TOKSIČNOST (GIT) -----	90
4.2.1. Akutna gastrointestinalna toksičnost-----	90
4.2.1.1. Incidenca akutne GIT-----	90
4.2.1.2. Korelacija ispitivanih parametara sa učestalošću akutne GIT-----	92
4.2.1.3. Predikcija akutne gastrointestinalne toksičnosti gradus ≥ 1 -----	95
4.2.2. Kasna gastrointestinalna toksičnost-----	97
4.2.2.1. Incidenca kasne GIT-----	97
4.2.2.2. Korelacija ispitivanih parametara sa učestalošću kasne GIT-----	99
4.2.2.3. Predikcija kasne gastrointestinalne toksičnosti gradus ≥ 1 -----	101

4.3. UROGENITALNA TOKSIČNOST (UGT) -----	104
4.3.1. Akutna urogenitalna toksičnost-----	104
4.3.1.1.a. Incidenca akutne urogenitalne toksičnosti-----	104
4.3.1.1.b. Prevalenca akutne urogenitalne toksičnosti -----	105
4.3.1.2.a. Korelacija parametara sa učestalošću akutne UGT ≥ 1 ---	106
4.3.1.2.b. Korelacija parametara sa učestalošću akutne UGT ≥ 2 ---	109
4.3.1.3.a. Predikcija akutne urogenitalne toksičnosti ≥ 1 -----	111
4.3.1.3.b. Predikcija akutne urogenitalne toksičnosti ≥ 2 -----	113
4.3.2. Kasna urogenitalna toksičnost-----	115
4.3.2.1. Incidenca kasne UGT-----	115
4.3.2.2. Korelacija parametara sa učestalošću kasne UGT-----	117
4.3.2.3. Predikcija kasne urogenitalne toksičnosti-----	120
4.3.2.4. Kumulativni rizik za nastanak kasne UGT-----	122
4.4. EKSPRESIJA GENA-----	122
4.4.1. Korelacija ekspresije gena sa gastrointestinalnom toksičnošću-----	122
4.4.2. Korelacija ekspresije gena sa urogenitalnom toksičnošću-----	124
4.4.3. Korelacija ekspresije gena sa tumorskim karakteristikama -----	126
5. DISKUSIJA-----	131
6. ZAKLJUČCI-----	148
7. LITERATURA-----	151

1. UVOD

U lečenju karcinoma prostate u lokalizovanom stadijumu bolesti, zračna terapija ima značajno mesto kao samostalni, kurabilni vid lečenja ili u kombinaciji sa hirurškom i hormonskom terapijom. Međutim, pored tumorskog tkiva u zračnom volumenu se nalaze i zdrava tkiva koja svojom individualnom osetljivošću ograničavaju mogućnost aplikacije tumorske doze veće od 68Gy primenom konvencionalne zračne terapije (plan rađen u 2 dimenzije tzv 2D tehnikom). (1) Tehničko-tehnološki razvoj je omogućio primenu konformalne zračne terapije (plan rađen u 3 dimenzije tzv konformalna 3D tehnika). Ova tehnika omogućava precizno usmeravanje zračnog snopa na tumorsku metu uz uključivanje što manjeg volumena okolnih zdravih tkiva u terapijski volumen, zahvaljujući preciznom konturisanju zračnih volumena kao što su: makroskopski vidljiv tumor MVT (engl. *Gross Tumor Volume*=GTV), mikroskopska proširenost bolesti MPB (engl. *Clinical Target Volume*=CTV), planirani zračni volumen PZV (engl. *Planning Target Volume*=PTV) i rizični zdravi organi RZO (engl. *Organs at risk*=OAR) na KT (kompjuterska tomografija) preseccima dobijenim na KT simulatoru a prema preporukama Međunarodne komisije za radijacione doze i merenja (International Commission on Radiation Units and Measurements = ICRU). (2, 3) Smanjenje volumena zdravih tkiva dovelo je do smanjenja učestalosti komplikacija zračne terapije pri aplikovanju konvencionalnih doza što je dovelo do pretpostavke da će s porastom tumorske doze na vrednosti >70Gy učestalost i težina komplikacija zračne terapije biti ista ili prihvatljivo veća od učestalosti pri aplikovanju konvencionalne doze 2D tehnikom pri čemu će terapijski ishod zbog veće tumorske doze biti bolji. (4, 5, 6, 7)

Efekat zračenja na zdrava tkiva i organe može se javiti u toku zračne terapije i neposredno nakon završetka zračne terapije kada govorimo o akutnoj toksičnosti ili se može javiti od 6 meseci do 20 god nakon završene zračne terapije, kada govorimo o kasnoj toksičnosti. Radi mogućnosti univerzalnog praćenja efekata zračne terapije na zdrava tkiva uvode se sistemi skorovanja prema preporukama referentnih međunarodnih organizacija: Radioterapijske Onkološke Grupe (Radiation therapy oncology group =RTOG) i Evropske organizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (European organization for research and treatment of cancer=EORTC). Pri analizi toksičnosti nakon zračne terapije karcinoma prostate prate se simptomi od

strane gastrointestinalnog trakta (GI toksičnost) i genitourinarnog trakta (GU toksičnost). Težina simptoma se gradira od 1 do 4 kako za akutnu tako i za kasnu toksičnost. (8)

Volumen zdravog tkiva (u procentima) koji prima određenu dozu zračenja moguće je odrediti na osnovu analize krive odnosa volumena zdravog tkiva i doze koju je primilo to tkivo KDV (kriva doza/volumen, engl. DoseVolume Histogram=DVH). Što je veći volumen zdravog tkiva koji prima visoke doze zračenja, to je i učestalost težih komplikacija veća tzv. efekat volumena zračenja. Koji su to dozvoljeni volumeni za određene doze a da pri tome bude prihvatljiv nivo toksičnosti još uvek je otvoreno pitanje. (9)

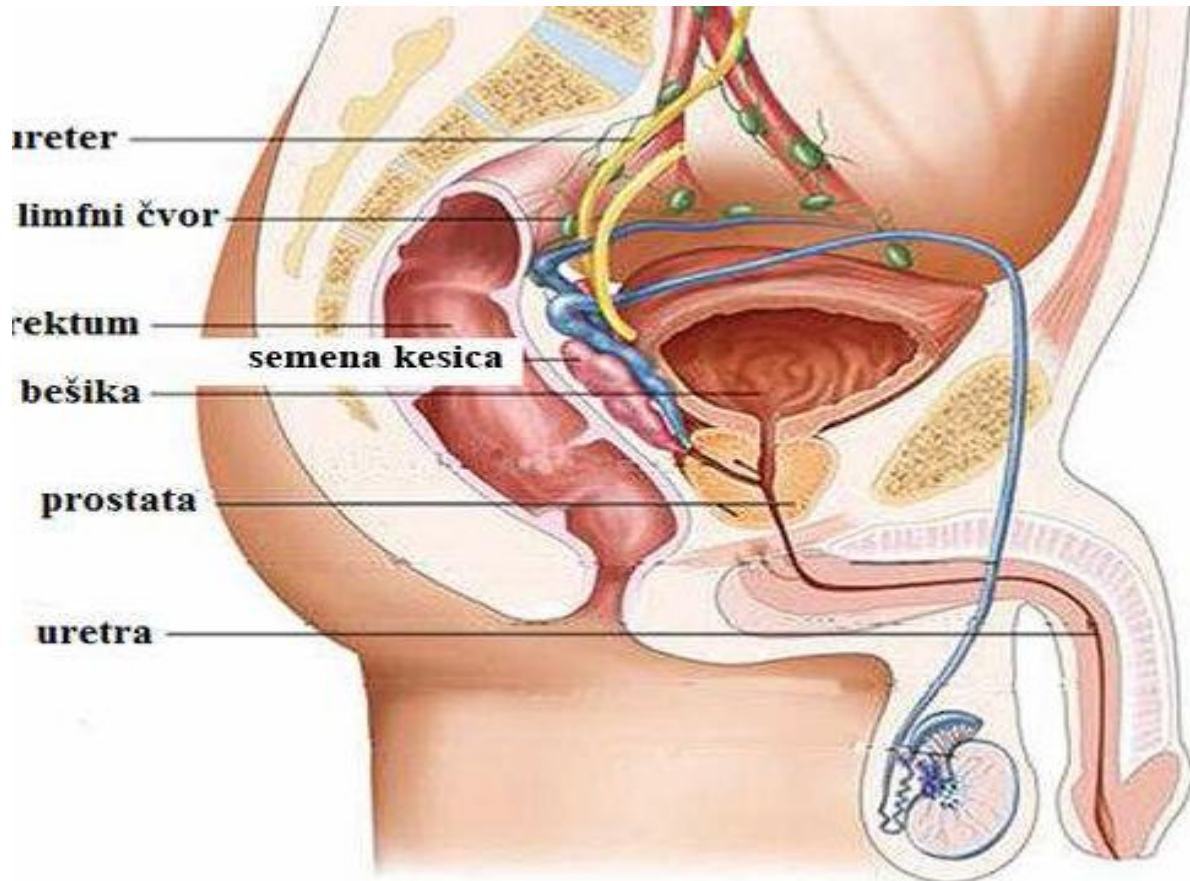
Rezultati studija koji u se bavili ovom problematikom pokazali su da je osim efekta volumena zračenja na učestalost komplikacija zračne terapije mogli da utiču i klinički parametri kao što su primena androgene deprivacije, prisustvo komorbiditeta (hemoroidi, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija), primena antikoagulantne i antiagregacione terapije kao i prethodne abdominalne operacije. (10)

Primećeno je da među pacijentima koji imaju povoljne dozimetrijske parametre ipak dolazi do ispoljavanja kasne toksičnosti $gr>2$ kao i da među onima sa nepovoljnim dozimetrijskim parametrima ima onih kod kojih se nije ispoljila kasna toksičnost $gr>2$. (11)

Iz tog razloga postavljena je hipoteza o potencijalnom značaju individualne osetljivosti na moguće komplikacije zračne terapije. U poslednjih 10 tak godina je ispitano oko 60 gena kao mogućih faktora koji utiču na ispoljavanje osetljivosti zdravih organa na zračnu terapiju, ali se nijedan od njih još uvek nije izdvojio kao gen odgovoran za povećanu radiosenzitivnost ili radiorezistentnost zdravih tkiva (12, 13)

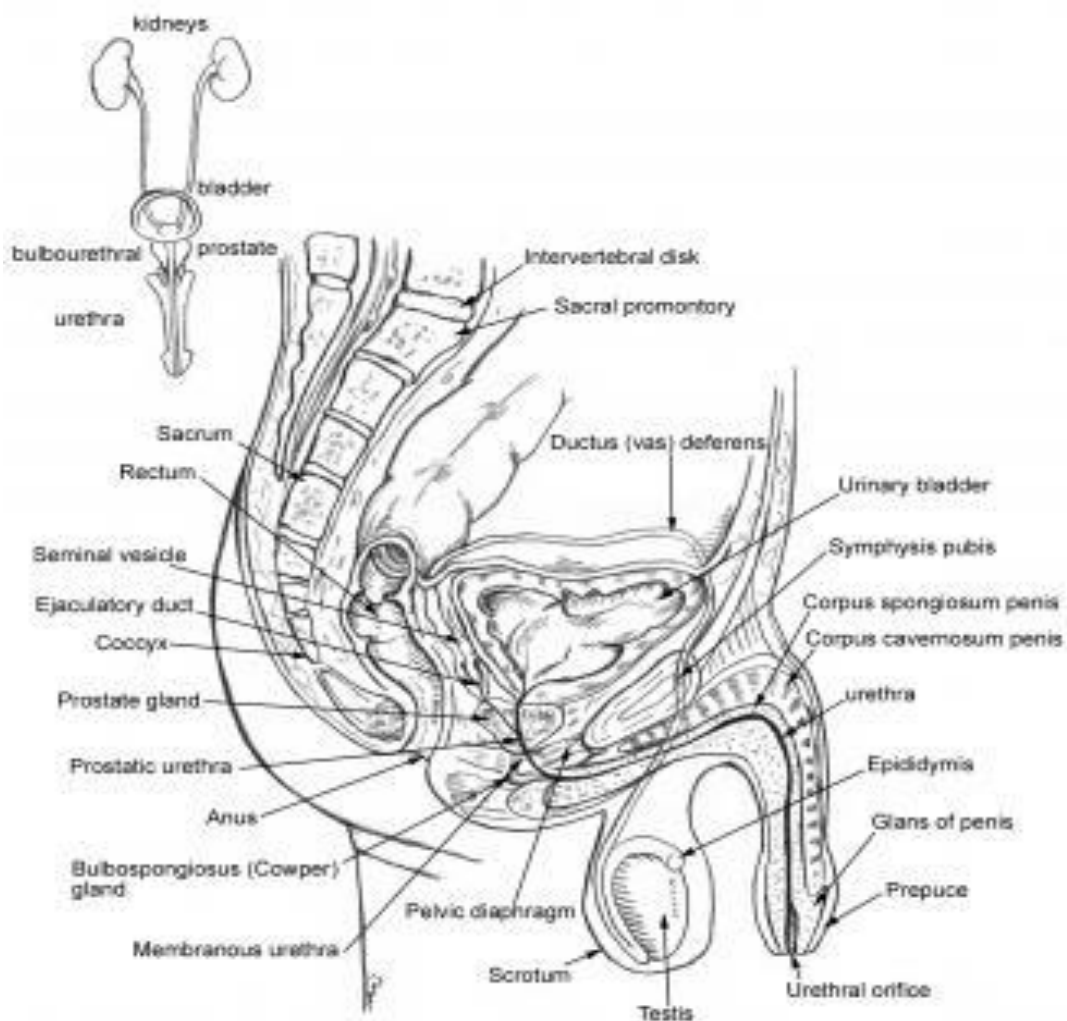
1.1. ANATOMIJA PROSTATE

Prostata (lat. *prostata*, kestenjača) je mišićno-žlezdani organ koji okružuje početni deo mokraćnog kanala (lat. *urethra*) kod muškaraca. Nalazi se na dnu male karlice, ispod mokraćne bešike, ispred rektuma i iza simfize (slika 1) (14). Prostata zdravih muškaraca je oblika kestena i veličine kivija. Težina prostate varira od 7 do 16g, a volumen od 10 do 80 ml (15). Anatomski, prostata se sastoji od dva režnja (lat. *Lobus prostatae dexter et sinister*) i jednog suženja (lat. *isthmus prostatae*) Nema pravu fibroznju kapsulu, već je obavijena visceralnim omotačem (lat. *capsula prostatica*) (14).



Slika 1: Topografski odnosi prostate

Normalna prostata je zapremine oko 20 grama, 3 cm dužine, 4cm širine, i 2 cm dubine. Sa starenjem muškarca, veličina prostate se menja usled benigne hiperplazije prostate. Žlezda se nalazi na zadnjem delu stidne simfize, superiorno u odnosu na perinealnu membranu, inferiorno u odnosu na mokraćnu bešiku, i ispred rektuma. Baza prostate je u kontinuitetu sa mokraćnom bešikom. Prostata se završava na apex-u pre nego što postane spoljni sfinkter uretre sa kosim vlaknima. Sfinkter je vertikalno orijentisan cevasti tubus koji okružuje membranoznu uretru i prostatu. Prostata se nalazi ispod bešike i obuhvata uretru prostate. Okružena je kapsulom i odvojena je od rektuma slojem fascije nazvane Denonvilliers aponeuroza.



Slika 2: Položaj prostate u odnosu na urogenitalni trakt muškarca

Snabdevanje krvlju baze bešike i prostate dolazi iz inferioranih vesicalnih krvnih sudova, koji nastaju iz unutrašnje ilijačne arterije.

Kapsularne grane donje vesicalne arterije su od pomoći pri identifikaciji plexusa karlice koji potiče iz S2- S4 i T10 - T12 nervnih korenova. Neurovaskularni snop leži sa obe strane prostate, na rektumu. On je izveden iz karličnog plexusa i važan je za erektilnu funkciju.

Histološki, prostata ima izgled razgranate duktalne žlezde i čine je dva osnovna dela: tubuloalveolarne žlezde i fibromuskularna stroma. Tubuloalveolarne žlezde organizovane su kružno, oko mokraćnog kanala u tri nepravilna sloja. U neposrednoj blizini mokraćnog kanala nalaze se mukozne žlezde na koje se naslanjaju submukozne.

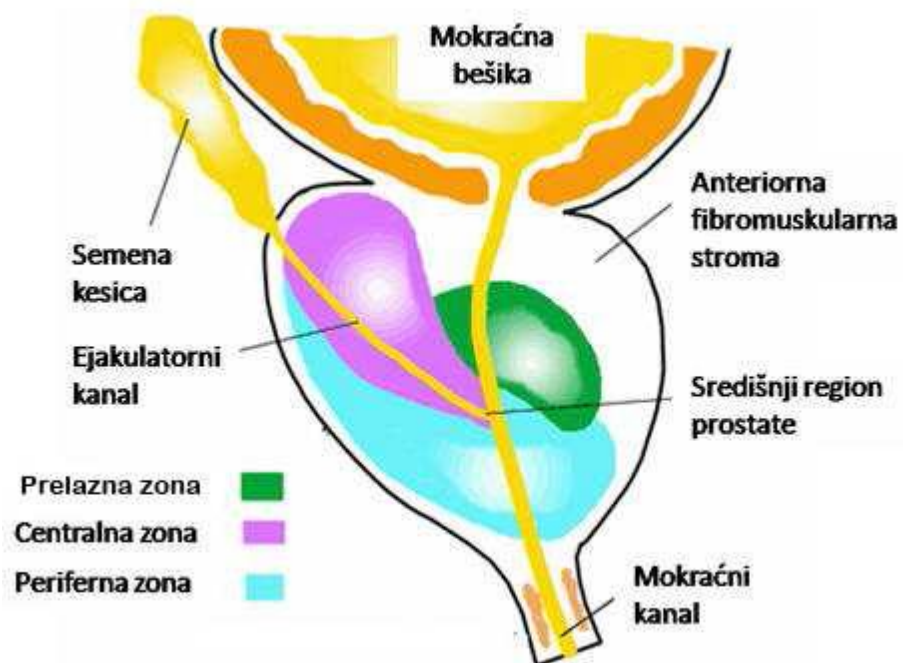
Žlezde koje se nalaze periferno najveće su i označavaju se kao glavne prostatične žlezde.

Žlezdano tkivo sastoji se od brojnih folikula koji se otvaraju u izdužene kanale.

Kanali se udružuju da bi formirali 12-20 izvodnih kanala koji se izlivaju u prostatični deo mokraćnog kanala (16).

Žlezdano tkivo prostate može se podeliti na tri zone: centralnu, prelaznu i perifernu (slika 3).

Periferna zona je peharastog oblika, čini oko 70% ukupne mase prostate, i otvara se u distalni kraj prostatičnog dela mokraćnog kanala. Centralna zona, koja predstavlja četvrtinu volumena prostate, okružuje ejakulatorne kanaliće, a njeni izvodni kanali se najvećim delom izlivaju u sredinu prostatičnog dela mokraćnog kanala. Najmanja je prelazna zona (5% volumena) koja zauzima središnji deo prostate. Njeni izvodni kanali izlivaju se u proksimalni kraj prostatičnog dela mokraćnog kanala (17).



Slika 3: Zonalna podela prostate

Zonalna podela prostate ima klinički značaj jer se adenokarcinom prostate (PCa) najčešće dijagnostikuje u perifernoj zoni, dok se benigna hiperplazija prostate (eng. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) najčešće dijagnostikuje u prelaznoj zoni (18).

Prostata ima egzokrinu funkciju i proizvodi vodenasto-beličastu, blago kiselu, semenu tečnost. Ona sadrži preko 100 proteina, od kojih su najzastupljeniji prostatična kiselna fosfataza (eng. *prostate acid phosphatase*, PAP), prostata specifični antigen (eng. *prostate specific antigen*, PSA) i prostata vezujući protein (eng. *prostate binding protein*, PBP). Pored proteina, tečnost sadrži lipide, fruktozu, limunsku kiselinu, jone cinka i druge komponente. Semena tečnost potpomaže kretanje spermatozoida i istovremeno ih štiti od kiselog okruženja ženskog polnog sistema (19).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Karcinom prostate je najčešći karcinom u starijih muškaraca (> 70 godina) u Evropi. Predstavlja veliki zdravstveni problem, posebno u razvijenim zemljama gde ima veliki broj starijih muškaraca u opštoj populaciji. Učestalost je najveća u Severnoj i Zapadnoj Evropi (> 200 na 100.000), dok stopa u Istočnoj i Južnoj Evropi pokazuje kontinuirani rast (20). Još uvek postoji razlika u preživljavanju između muškaraca sa dijagnozom u istočnoj Evropi i onih u ostatku Evrope. Sve u svemu, tokom poslednje decenije, 5-to godišnje preživljavanje za PCa je u stalnom porastu od 73.4 % u 1999-2001 na 83,4% u 2005- 2007 (21).

Faktori rizika za razvoj klinički manifestnog PCa nisu poznati, mada su neki bili identifikovani.

Postoje tri dobro uspostavljena faktora rizika za PCa:

- starije životno doba ;
- etničko poreklo;
- nasleđe .

Ako jedan rođak u prvoj liniji srodstva ima PCa, rizik je najmanje dvostruk. Ako su dva ili više srodnika u prvoj liniji sa PCa, rizik se povećava od 5-11 puta. Mala subpopulacija muškaraca sa PCa (oko 9 %) ima pravi nasledni PCa. On se definiše ako postoje tri ili više rođaka sa PCa ili najmanje dva rođaka koji su razvili rani početak bolesti na primer pre 55 godina. Pacijenti sa naslednim PCa obično imaju početak šest do sedam godina ranije nego sporadični slučajevi, ali se ne razlikuju od ostalih na druge načine (22).

Učestalost incidentalnog, na obdukciji detektovanog karcinoma, je otprilike ista u različitim delovima sveta (23). Ovaj nalaz je u oštrom kontrastu sa učestalošću kliničkog PCa, koja se uveliko razlikuje između različitih geografskih područja: visoka u SAD i severnoj Evropi i niska u jugoistočnoj Aziji. Međutim, kod Japanaca koji se kreću od Japana do Havaja, njihov rizik od PCa se povećava. Ako se presele u Kaliforniju njihov rizik se povećava još više, i približava se onom kod Amerikanaca (24). Ovi nalazi ukazuju na to da egzogeni faktori utiču na rizik od progresije od tzv latentnog PCa do klinički manifestnog PCa. Faktori kao što su hrana, obrazac seksualnog ponašanja, konzumiranje alkohola, izloženost ultraljubičastom zračenju i izloženost hroničnoj upali su bili razmatrani kao etiološki važni (25). Ipak, trenutno ne postoje dokazi koji

ukazuju da bi prevencija ishranom smanjila rizik od PCa.

Ishod Selen i vitamin E Cancer Prevention trajala (SELECT) je bio negativan, a samim tim vitamin E i selen se ne preporučuju za prevenciju PCa (26)

Metabolički sindrom je slabo i ne-značajno povezan sa rizikom od PCa, ali udruženost varira sa geografskim položajem. Među pojedinačnim komponentama sindroma (Bodi Mass Indeks, disglukemija ili dislipidemija, visoki trigliceridi, nizak HDL holesterol) samo su hipertenzija i obim struka > 102 cm značajno povezani sa značajno većim rizikom od PCa, 15% ($p = 0.035$) i 56% ($p = 0,007$), respektivno (27). Nekoliko inhibitora 5-alfa-reduktaze (5-ARI) su proučavani da bi se procenio njihov uticaj na smanjenje rizika od razvoja PCa. Iako se čini da 5-ARI imaju potencijalnu korist u sprečavanju ili odlaganju razvoja PCa (~ 25%, samo Gleason 6 karcinoma), mora se odmeriti lečenje sporednih efekata sa potencijalno povećanim rizikom od PCa visokog rizika (28). Nijedan od raspoloživih 5-ARI nije odobren za ovu indikaciju.

Ukratko, nasledni faktori su važni u određivanju rizika od razvoja klinički manifestog PCa, dok egzogeni faktori mogu imati značajan uticaj na rizik od progresije. Još uvek nema dovoljno dokaza da bi se preporučile promene u načinu života (kao što je smanjen unos životinjske masti i povećan unosa voća, žitarica i povrća) u cilju smanjenja rizika (29).

1.3. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOSTIKA

1.3.1. KLASIFIKACIJA

Klasifikacija bolesti se vrši kombinovanjem pacijenata sa sličnim kliničkim ishodom.

U Onkologiji se koristi TNM klasifikacija (Tumor Nodus Metastaza).

Sedmo izdanje ove klasifikacije je objavljeno 2009 i dato u Tabeli 1 (30)

Tabela 1: TNM klasifikacija karcinoma prostate

Primarni tumor (T)	
TX	Primarni tumor se ne može proceniti
T0	Nema dokazanog primarnog tumora
T1	Klinički tumor nije očigledan, nije opipljiv niti viđen imaging pregledima
T1a	Tumor nađen kao slučajni histološki nalaz u $\leq 5\%$ reseciranog tkiva
T1b	Tumor nađen kao slučajni histološki nalaz u $> 5\%$ reseciranog tkiva
T1c	Tumor identifikovan iglenom biopsijom (zbog povišenog nivoa prostata specifičnog antigena [PSA])
T2	Tumor unutar prostate; tumor nađen u 1 ili oba režnja iglenom biopsijom, ali nije opipljiv ili pouzdano vidljiv imaging pregledima
T2a	Tumor infiltriše jednu polovinu jednog lobusa ili manje
T2b	Tumor infiltriše više od jedne polovine jednog lobusa ali ne oba lobusa
T2c	Tumor infiltriše oba lobusa
T3	Tumor se širi preko prostatične kapsule; infiltracija apeksa prostate ili capsule prostate se se ne klasifikuje kao T3 već kao T2
T3a	Ekstrakapsularno širenje (unilateralno ili bilateralno)
T3b	Tumor infiltriše seminalne vezikule
T4	Tumor fiksira ili infiltriše okolne strukture osim semenih vezikula (npr mkračna bešika, mišić levator i/ ili zid pelvisa)

Patološki (pT)	
pT2	Tumor unutar prostate
pT2a	Unilateralno, infiltriše jednu polovinu jednog lobusa ili manje
pT2b	Unilateralno, infiltriše više od jedne polovine jednog lobusa ali ne oba lobusa
pT2c	Bilateralna bolest
pT3	Extraprostatično širenje
pT3a	Extraprostatično širenje ili mikroskopska invazija vrata mokraćne bešike
pT3b	Invazija seminalnih vezikula
pT4	Invazija mokraćne bešike i rektuma
*Pozitivna hirurška margina treba da bude označena kao R1 (rezidualna mikroskopska bolest).	
Regionalni limfni nodusi (N)	
<i>Klinički</i>	
NX	Regionalni limfni nodusi se ne mogu proceniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim nodusima
<i>Patološki</i>	
PNX	Nema regionalnih nodusa u uzorku
pN0	Nema pozitivnih regionalnih nodusa
pN1	Metastaze u regionalnim nodusima
Udaljene metastaze (M)	
M0	Nema udaljenih metastaza

M1	Udaljene metastaze
M1a	Neregionalni limfni nodusi
M1b	Kosti
M1c	Druge lokalizacije sa ili bez koštanih metastaza
*Ako ima metastaze u više od jedne lokalizacije, koristiti kategoriju pM1c.	

Kombinacijom prognostičkih faktora bolesti (T stadijum, PSA i GS) definišu se grupe pacijenata sa malim, srednjim ili visokim rizikom za biohemijski relaps bolesti nakon radikalnog lečenja (Tabela 2)

Tabela 2: Rizične grupe za biohemijski relaps

	Nizak rizik	Srednji rizik	Visok rizik	
Definicija	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Lokalizovani stadijum bolesti			Lokalno uznapredovali stadijum

1.3.2. DIAGNOSTIČKA EVALUACIJA

1.3.2.1. SKRINING I RANA DETEKCIJA

Populacioni ili masovni skrining se definiše kao sistematsko ispitivanje asimptomatskih muškaraca (u riziku) i obično ih pokreću zdravstvene vlasti. Nasuprot tome, rano otkrivanje ili oportunistički skrining se sastoji od ispitivanja pojedinačnih pacijenata, koji su inicirani od strane osobe koja se pregleda (pacijenta) i / ili njegovog lekara. Cilj obe vrste skrininga je smanjenje smrtnosti usled PCa; Trendovi smrtnosti raka prostate se nalaze u širokom rasponu, od zemlje do zemlje, u industrijalizovanom svetu (31). Mortalitet zbog PCa je smanjen u većini zapadnih

zemalja, ali veličina smanjenja varira između zemalja. Smanjenje smrtnosti vidjeno nedavno u SAD se smatra delom zbog široko usvojene agresivne politike skrininga PCa (32). Međutim, još uvek ne postoji nivo dokaza 1 da skrining na osnovu vrednosti PSA smanjuje smrtnost zbog PCa (33)

Glavni sažeci nalaza iz literature o skriningu PCa su objavljeni 2013 (33).

Zaključci su sledeći:

- Skrining je povezan sa povećanim brojem postavljenih dijagnoza PCa

(RR: 1.3; 95% CI 1.02-1.65).

- Skriningom se češće otkriva lokalizovana bolest (RR : 1.79 ; 95 % CI : 1.19-2.70) a ređe uznapredovali PCa (T3-4 , N1 , M1) (RR : 0,80 ; 95 % CI 0.73-0.87) .
- Iz rezultata pet randomizovano vođena trajala , što predstavlja više od 341.000 randomiziranih muškaraca , nije primećen specifičan PCa - Survival benefit (RR : 1,00 ; 95 % CI : 0.86-1.17) .
- Iz rezultata četiri dostupna randomizovano vođena trajala, nije primećen doprinos na ukupno preživljavanje (OS) (RR: 1.00; 95 % CI 0.96-1.03).

Skrining je povezan sa manjim i većim štetnostima kao što su overdiagnosis i nesvršishodno lečenje. Uticaj na ukupni kvalitet života (engl.QoL) pacijenta je i dalje nejasan. Čini se da je minimalan u nekoj podgrupnoj analizi (34), ali značajan u drugoj (35). Ovo je dovelo do snažnog stava protiv populacija- zasnovanog sistematskog skrining u svim zemljama, uključujući i Evropu.

Individualizovana strategija prilagođena riziku za rano otkrivanje može biti ponuđena dobro informisanom muškarcu sa najmanje 10-15 godina očekivanog životnog veka. Međutim, ovaj pristup može biti povezan sa znatnim rizikom od overdiagnoze. Stoga je važno da se pažljivo identifikuju one kohorte pacijenata koje bi mogle imati najviše koristi od rane dijagnoze, uzimajući u obzir potencijalne štete i koristi.

Muškarci sa povećanim rizikom za dobijanje PCa su:

- stariji od 50 godina,
- ili sa porodičnom istorijom PCa stariji od 45 godina
- Afro-Amerikanci (36).

- muškarci sa PSA > 1 ng / ml u 40-toj godini života (37)
- muškarci sa PSA > 2 ng / ml u 60-toj godini života (38)

Obaveštenim muškarcima koji traže ranu dijagnozu treba odrediti nivo serumskog PSA i podvrgnuti ga DRE pregledu (39). Optimalni intervali za PSA testiranje i DRE praćenja su nepoznati, I oni su varirali između nekoliko trajala. Strategija rizika se zasniva na vrednosti inicijalnog PSA . Optimalni intervali bi mogli biti svake 2 godine za one koji su prvobitno bili pod rizikom, ili odloženo do 8 godina za one koji nisu bili pod rizikom.

Godine života u kojima treba prestati s pokušavanjem postavljanja rane dijagnoze PCa su i dalje kontroverzne, ali su pod uticajem očekivanog životnog veka pojedinca. Muškarci koji imaju manje od 15 godina očekivanog života će verovatno imati malu korist od postavljanja rane dijagnoze na osnovu rezultata PIVOT I ERCP trajala. Osim toga, postojanje komorbiditeta je jednako važno kao i starost (40).

Individualizovana strategija će postaviti dijagnozu beznačajnih lezija (preko 50% u nekim trajalima), od kojih većina neće zahtevati nikakav oblik aktivnog tretmana. Važno je da se shvati da razbijanje veze između postavljanja dijagnoze i aktivnog tretmana je jedini način da se smanji nesvrishodno lečenje, dok se još održava potencijalna korist individualne rane dijagnostike za muškarce koji je traže.

Masovni skrining PCa nije indikovani Međutim, rana dijagnoza na individualnoj osnovi je moguća na osnovu DRE i PSA testiranja. Individualni skrining zahteva informisani pristanak pacijenta nakon diskusije sa svojim lekarom o prednostima i nedostacima kompletne procedure, uzimajući u obzir sve faktore rizika: opšte stanje pacijenta, komorbiditeti i očekivani životni vek.

1.3.2.2. KLINIČKA DIJAGNOZA

Na karcinom prostate se obično posumnja na osnovu digitalnog rektalnog pregleda (DRE) i / ili nivoa prostata specifičnog antigena (PSA). Definitivna dijagnoza zavisi od histopatološke verifikacije adenokarcinoma koja se postavlja nakon core biopsije prostate, nakon TURP-a ili prostatektomije zbog benigne hiperplazije prostate.

Digitalni rektalni pregled

Većina karcinoma prostate nalazi se u perifernoj zoni i mogu se otkriti digitorektalnim pregledom (engl. DRE) kada je volumen > 0.2 mL. U oko 18 % slučajeva, PCa se detektuje na osnovu suspektnog nalaza DRE, bez obzira na nivo PSA (41) Suspektan DRE kod pacijenata sa nivoom PSA < 2 ng / mL ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 5-30% (42). Nenormalan DRE nalaz je povezan sa povećanim rizikom od visokog Gleason skora i to je indikacija za biopsiju (43).

Prostata specifični antigen

PSA je organ ali ne i kancer specifičan, stoga, može biti povećan kod benigne hipertrofije prostate (BPH), prostatitisa i ostalih ne malignih stanja. Kao nezavisna varijabla, PSA je bolji prediktor karcinoma nego DRE ili transrektalni ultrazvuk (TRUS) (44).

PSA je kontinuiran parametar, viši nivo ukazuje na veću verovatnoću za PCa. Mnogi muškarci mogu imati PCa uprkos niskom PSA u serumu (45). Pri nivou PSA od 0.6. do 1.0 rizik za postojanje PCa je 10 % a pri vrednosti od 3.1. do 4.0 rizik iznosi 26.9% (46). Pri čemu je rizik da taj PCa ima GS >7 je 6.7%.

- ***Gustina PSA***

Gustina PSA je nivo serumskog PSA podeljen TRUS - utvrđenom zapreminom prostate. Što je viša gustina PSA, veća je verovatnoća da je PCa klinički značajan.

- ***Brzina PSA (engl. PSA velocity) i vreme potrebno za udvostričenje PSA (engl. doubling time)***

Postoje dva načina merenja kinetike porasta PSA :

- brzina PSA (PSAV) : apsolutni godišnji rast PSA u serumu (ng / ml / god) (47) ;
- vreme potrebno za udvostričenje PSA (PSA DT) : koji meri eksponencijalni rast PSA u serumu tokom vremena (48).

PSAV i PSA - DT mogu imati prognostičku ulogu u lečenju PCa (49), ali ograničenu dijagnostičku upotrebu zbog ukupnog volumena prostate i BPH, različitim intervalima između određivanja PSA i ubrzanje / usporavanje PSAV i PSA - DT tokom vremena. Ove mere ne daju dodatne informacije u poređenju sa samo nivoom serumskog PSA (50).

- ***Odnos slobodan / ukupan PSA***

Odnos Slobodan / ukupan (engl. Free/ total) F/T PSA je u širokoj upotrebi za razlikovanje BPH od PCa. On procenjuje rizik od PCa kod muškaraca sa ukupnim PSA od 4-10 ng / mL i negativnim DRE. F / T PSA nema kliničku upotrebu ako je ukupni serumski PSA > 10 ng / mL ili u toku follow – up-a već dijagnostikovanog PCa.

- ***Prostate Health Index (PHI) test***

Prostate Health Index (PHI) test je nedavno odobren dijagnostički test krvi , kombinujući slobodan i ukupni PSA i (-2) pro PSA izoform (p2PSA) , s namerom da se smanji broj nepotrebnih biopsija prostate kod PSA testirani ljudi . Nekoliko prospektivnih multicentričnih studija su pokazale da PHI test ne samo da nadmašuje odnos Slobodan/ukupan PSA u detekciji PCa i ukupnoj detekciji PSA PCa, već poboljšava predviđanje klinički značajnog PCa, kod muškaraca sa PSA između 2-10 ng / ml. PHI test može stoga imati ulogu u praćenju ljudi pod aktivnim nadzorom (51). Njegov klinički uticaj je još neutvrđen, s obzirom da ima neznatnu korist pri kliničkom odlučivanju.

PCA3 marker

PCA3 predstavlja prostata specifičan, ne- kodirajuće mRNK biomarker koji se detektuje u sedimentu urina dobijenom nakon tri poteza masaže prostate tokom DRE. Progensa urin test za PCA3 je sada komercijalno dostupan. PCA3 je superioran u odnosu na ukupan i slobodan PSA za detekciju PCa kod muškaraca sa povišenim PSA (52). PCA3 scor se povećava sa zapreminom PCa, ali postoje oprečni podaci o tome da li nezavisno predviđa Glison rezultat, i njegova upotreba za praćenje u aktivnom nadzoru je nepotvrđena (53).

Trenutno, glavna indikacija za Progensa test je da se utvrdi da li je potrebno ponoviti biopsiju nakon prvobitno negativne biopsije.

Biopsija prostate

Inicijalna biopsija

Indikacija za biopsiju prostate zasniva se na nivou PSA i / ili sumnjivog DRE nalaza. Starost, potencijalni komorbiditeti, i terapijske posledice treba takođe uzeti u obzir i o tome razgovarati pre biopsije. Potrebno je uraditi procenu rizika radi smanjenja nepotrebnih biopsija (54).

Samo ograničen porast PSA, ne bi trebalo odmah da podstakne biopsiju. Nivo PSA treba ponoviti nakon nekoliko nedelja. Koristi se isti test pod standardizovanim uslovima (tj, ne ejakulacija, manipulacije i infekcije urinarnog trakta) u istoj laboratoriji.

Ultrazvukom vođena biopsija je sada standard. Transrektalni pristup se koristi za većinu biopsija prostate, iako neki urolozi preferiraju perinealni pristup. Stope otkrivanja karcinoma su uporedive sa oba pristupa (55)

Ponovljena biopsija nakon prethodno negativne biopsije

Indikacije za ponavljanje biopsije su:

- porast i / ili perzistentno povišen PSA
- suspektan nalaz DRE, 5-30% rizik od PCa (41,42);
- atipične male acinusne proliferacije (atipične žlezde sumnjive na karcinom), rizik 40% (56);
- rasprostranjene (na više od 3 biopsijskih mesta) Prostata intraepitelne neoplazije visokog gradusa (HGPIIN), rizik ~ 30% (57);
- Nekoliko atipičnih žlezda odmah uz PIN visokog gradusa (tj PINATIP), rizik ~ 50% (58).

Izolovani PIN visokog gradusa u jednom ili dva uzorka na biopsiji više nije indikacija za ponavljanje biopsije (59).

Na inicijalnoj biopsiji, mesto uzimanja uzoraka treba da bude bilateralno od vrha do baze, što je više moguće pozadi i lateralno tj periferno. Dodatne uzorke treba dobiti sa sumnjivih područja viđenih DRE ili TRUS om .Sekstant biopsija se ne smatraju adekvatnim.

Za volumen prostate, 30-40 mL, više od 8 uzoraka treba da bude uzeto. Preporučuje se 10 do 12 uzoraka biopsije (60), više od 12 uzoraka ne doprinosi značajno većoj konkluzivnosti.

Transuretralna resekcija prostate (TURP) ne treba da se koristi kao sredstvo za otkrivanje PCa (61). Indikacije za biopsiju semenih vezikula su slabo definisane. Na PSA > 15 ng / ml, rizik da

su semene vezikule infiltrirane tumorom je 20-25% (62). Biopsija tranzicione zone ima malu stopu detekcije i može se savetovati samo pri ponovljenim biopsijama (63).

Komplikacije biopsije mogu biti: Haemospermia (oko 34% pacijenata), Haematuria (duže od 1 dana u 14.5%), rektalno krvarenje kraće od 2 dana (2.2%), prostatitis (1.0%) i u manje od 1% slučajeva se javlja groznica, epididymitis, rektalno krvarenje duže od 2 dana i urinarna retencija.

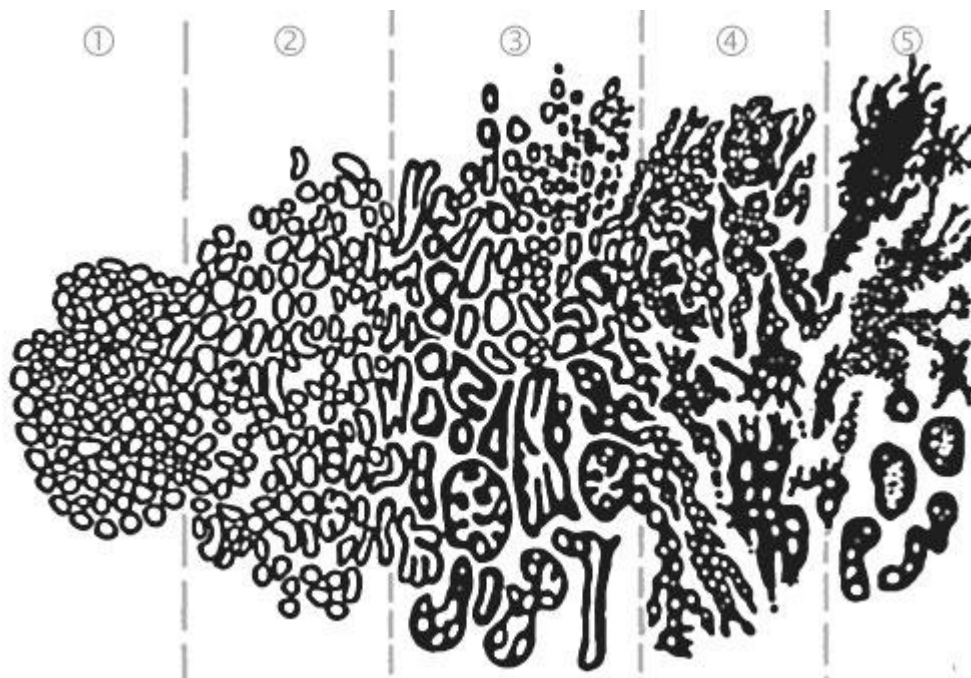
Patohistoloski nalaz

Dijagnoza PCa se zasniva na histologiji. Dijagnostički kriterijumi obuhvataju karakteristike patognomonične za karcinom, glavne i sporedne karakteristike koje govore u prilog i karakteristike koje govore protiv karcinoma.

Prema preporukama EAU iz 2015 god treba koristiti sledeću terminologiju prilikom davanja izveštaja nakon biopsije prostate (64):

- Benigna / negativna za malignitet. Ukoliko je potrebno, uključuje se opis
- Aktivno zapaljenje
- Granulomatozno zapaljenje
- PIN (intraprostatična neoplazija) visokog gradusa
- PIN visokog gradusa sa atipičnim žlezda, sumnjivim za adenokarcinom (PINATIP)
- Fokus atipične žlezde / lezije sumnjive na adenokarcinom / atipična proliferacija malih acinusa, suspekt na karcinom
- Adenokarcinom

Za svaki uzorak biopsije daje se izveštaj tj histopatološki nalaz, koji sadrži histološki tip tumora i Glison skor definisan prema International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 Modified Gleason Sistem (65)



Slika 4: Određivanje Glison skora i gradusa tumora na osnovu histopatološke slike

ISUP 2005 modifikovani Glison rezultat dobijen nakon biopsije prostate obuhvata Glison gradus najproširenijeg obrasca (primarni obrazac), plus drugi najčešći obrazac (sekundarni obrazac), ako su dva obrasca prisutna. Ako je samo jedan obrazac prisutan, onda se on udvostruči dajući Glisonov skor. Kada su prisutna 3 obrasca Glison rezultat obuhvata najčešći gradus plus najviši gradus, bez obzira na proširenost. Kada je karcinom u velikoj meri gradus 4/5, Gleason gradus 2 ili 3 prisutan u < 5% uzorka ne treba ugraditi u Glison rezultat. Glison skor < 4 ne treba dati kao nalaz nakon biopsije (65).

Intraduktalni karcinom, limfovaskularna invazija i ektraprostatično širenje takođe mora da se prijavi. Procenat karcinom pozitivnih uzoraka, kao i stepen infiltracije uzorka tumorom korelira sa Gleason skor-om, zapreminom tumora, hirurškim marginama i patološkim stadijumom nakon radikalne prostatektomije (RP) i predviđa biohemijski relaps (BCR), nakon prostatektomije i radioterapije. Ovi parametri su uključeni u nomograme stvorene da predvide patološki stadijum i invaziju semenih vezikula posle RP i neuspeha RT (66, 67). Patološki izveštaj treba da pruži procenat karcinom pozitivnih uzoraka i stepen infiltracije svakog uzorka. Dužina u mm i procenat

karcinoma na biopsiji imaju jednak prognostički značaj (68). Prisustvo adenokarcinoma u jednom uzorku > 50% se koristi u nekim protokolima aktivnog nadzora kao cut –of (69) za indikovanje tretmana nasuprot aktivnom nadzoru kod pacijenata sa Gleason scor-om 6.

Uloga imaging metoda pregleda

Transrektalna ultrasonografija – TRUS

Hipoehogenost prostate u perifernoj zoni nije uvek vidljiva te siva skala TRUS-a nije pouzdana u otkrivanju PCa (70). Nema dokaza da ciljana biopsija pod kontrolom TRUS a može da zameni sistematsku biopsiju. Istražuje se doprinos novih ultrazvučnih modaliteta kao što su sonoelastografija, kontrastom poboljšan ultrazvuk ili kompjuterizovani ultrazvuk (Histoscanning™). Nema trenutno dovoljno dokaza za njihovu rutinsku primenu.

Multiparametric Magnetna Rezonanca (mpMRI)

Korelacija sa radikalnom prostatektomijom (RP) pokazuje da mpMRI , udružena T2 - weighted slika sa difuzija - weighted slikom , dinamička kontrastom – poboljšana slika , ili H1 spektroskopija , ima odličnu osetljivost za visoko rizične PCa (Gleason skor > 7) (71,72).

mp MRI može videti tumore u prednjem delu prostate koji nisu otkriveni sistematskom biopsijom (73). U 265 pacijenata koji su bili podvrgnuti ponavljanim biopsijama, mpMRI-vođeni uzorci su bili pozitivni u 41%, a 87% karcinoma su bili klinički značajni (74).

Nedavnim sistematskim pregledom je zaključeno da trenutno nema dovoljno dokaza da preporučí mpMRI pre prvog seta biopsije prostate a da se ciljanom biopsijom često postiže znatno veća stopa detekcije raka nego pri ponavljanim biopsijama (75). Prema preporukama EAU iz 2015 god (76) MRI ciljane biopsije se preporučuju u slučaju postojanja sumnje na PCa uprkos negativnoj biopsiji.

1.3.2.3. ODREĐIVANJE KLINIČKOG STADIJUMA

Proširenost PCa procenjuje se na osnovu DRE i PSA , i mogu biti dopunjeni scintigrafijom kostiju i kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili multiparametarskom mpMRI .

T – STADIJUM

Ekstraprostatična ekstenzija se definiše kao infiltracija karcinoma u periprostatično masno tkivo, ili tkiva koja se protežu izvan prostate (npr neurovaskularni splet, vrat bešike) i odgovara stadijumu T3a. Treba ga razlikovati od invazije semenih vezikula (SVI) koja odgovara stadijumu T3b.

DRE, PSA i nalazi biopsije

Prvo se određuje lokalni stadijum tumora, jer je razlika između prostate ograničene (T1 / T2) i ekstraprostatične (T3 / T4) bolesti utiče na odluku o načinu lečenja. DRE je u pozitivnoj korelaciji sa tumorskim stadijumom u <50% slučajeva (77), pri čemu se često potcenjuje proširenost tumora. Ekstenzivnije određivanje T stadijuma se preporučuje samo ako direktno utiče na odluku o načinu lečenja

Nivo serumskog PSA raste sa stadijumom tumora. Ipak, PSA se dobija iz benignog i malignog tkiva, tako da ne postoji direktna veza između serumskog PSA i kliničkopatološkog stadijuma tumora (78)

Veći broj tumor-pozitivnih uzoraka biopsije je nezavisni factor ekstraprostatične proširenosti bolesti, infiltracije margina i invazije limfnih nodusa LN (79).

Infiltracija SV je prognostički faktor za lokalni recidiv i udaljene metastaze. Biopsija SV može da poveća tačnost preoperativnog stažiranja bolesti (80). Ovo se ne preporučuje za prvu liniju ispitivanja, ali je rezervisano za pacijente sa visokim rizikom od SVI, kod kojih bi pozitivna biopsija mogla da modifikuje tretman. Pacijenti sa T stadijumom > 2a i serumskog PSA > 10 ng / mL su kandidati za biopsije SV. Pacijenti sa pozitivnom biopsijom iz baze prostate imaju veće šanse da imaju pozitivnu biopsiju SV (81).

Transperinealno 3D mapiranje biopsije prostate je alternativa transrektalnoj biopsiji zbog toga što daje precizniju lokalizaciju tumora, njegovu proširenost (82), i ima prihvatljiv morbiditet.

Transrektalni ultrazvuk (TRUS)

Samo 60 % tumora je vidljivo TRUS-om, a 40 % su neprimetni zbog izoehogenosti. TRUS je tačniji u postavljanju dijagnoze prostata ograničenog karcinoma od DRE (83, 84). Kombinovani DRE i TRUS mogu detektovati T3a PCa preciznije od bilo koje metode samostalno (85). 3D - TRUS ima bolju preciznost editovanja od 2D tehnika (86). Veća osetljivost za detekciju PCa se postiže dodavanjem snažnih kolor dopler kontrastnih agenasa (87). Sve TRUS tehnike u velikoj meri zavise od izvođača i ne mogu razlikovati T2 i T3 tumore sa dovoljno tačnosti pa se ne preporučuje za rutinsko stažiranje.

Multiparameterska magnetna rezonanca (MRI)

T2-weighted imaging (WI) ostaje najkorisniji metod za određivanje lokalnog stadijuma na MRI. Sa 1.5T (Tesla), MRI ima nisku osetljivost za detekciju ekstraprostatičnog širenja karcinoma (22-82%) ili SVI (0-71%), ali veću specifičnost (61-100% i 62-100%, respektivno) (88-93). Globalna MR tačnost za razlikovanje T1 / T2 stadijuma od T3 stadijuma je 50-85% (88, 89, 94, 95). Ovi rezultati su razočaravajući, jer MRI ne može da detektuje mikroskopsko ekstra-prostatično širenje. Njegova osetljivost se povećava sa radijusom infiltracije u periprostatičnu mast. U jednoj studiji, stopa detekcije ekstrakapsularne proširenosti (engl.EEC) povećana sa 14 na 100% kada je radijus infiltracije porastao sa <1 mm do 3 mm (88). U drugoj studiji, MRI osetljivost, specifičnost i preciznost za otkrivanje pT3 stadijuma je, 40, 95 i 76%, respektivno, za fokalno (tj mikroskopsko) ekstraprostatično širenje i 62, 95 i 88% za obimno ekstraprostatično širenje (89). Endorektalni kalem od 1.5T poboljšava preciznost stadiranja. Pri kombinovanju endorektalnog i spoljnjeg kalema pokazana je tačnost 77-83% vs. 59-68% za samo spoljne kalemove (91). Dinamičko kontrastom-pojačano snimanje u kombinaciji sa T2-WI može da poboljša lokalno stažiranje (92). Jačina polja omogućava visoku rezoluciju u T2-WI i rezultati sa 3T izgledaju bolje nego sa 1.5T (90), mada je iskustvo čitaoca od ključnog značaja, MR preciznost na 3T varira između 67% i 93% u zavisnosti od iskustva čitaoca (90). S obzirom na njegovu nisku osetljivost za Fokalnu (mikroskopsku) ekstraprostatičnu proširenost, mpMRI se ne preporučuje za lokalno stadiranje u bolesnika niskog rizika ali i dalje mpMRI može biti korisna za planiranje tretmana u odabраних pacijenata sa malim rizikom (npr kandidata za brahiterapiju) (96).

N-STADIJUM

Nivo PSA i biopsijski nalaz

Određivanje N-stadijuma treba obaviti samo kada direktno može uticati na odluku o načinu lečenja. Visoke vrednosti PSA, T2b-T3 stadijum, slaba diferencijacija tumora i perineuralna invazija su povezani sa povećanim rizikom od metastaza u limfnim nodusima LN (97, 98).

Merenje PSA samo nije od velike pomoći u predviđanju metastaza u LN.

Nomogrami ili Partinove tabele mogu definisati pacijente sa malim rizikom (<10%) nodalnih metastaza, iako nomogrami mogu biti tačniji u proceni proširenosti nodalne infiltracije (99).

Jednostavna Roach formula se takođe može koristiti (100). Pacijenti sa niskim i srednje rizičnim PCa mogu biti pošteđeni N-stažiranja pre potencijalno kurativnog tretmana (101).

Glison 4 obrazac u sekstant biopsiji može definisati rizik od N1 bolesti. Rizik od metastaza u LN je 20-45% ako postoji uzorak sa dominantnim Glison 4 obrascem, ili ako > 3 uzorka ima Glison 4 obrazac. Za preostale bolesnike rizik je 2.5%, sugerišući da je nodalno stažiranje nepotrebno u izabranih pacijenata (102)

Kompjuterska tomografija (CT) i Magnetna rezonanca (MRI)

Abdominalni CT i MRI indirektno procenjuju invaziju LN merenjem prečnika limfnog nodusa. Njihova osetljivost je niska i mikroskopska invazija ne može da se detektuje. Koristeći prag od 10-mm za veličinu LN, osetljivost CT ili MR je <40% (103,104). Od 4.264 pacijenata, 654 (15.3%) je imalo pozitivne limfne noduse nakon limfadenektomije ali je samo 105 (2.5%) imalo pozitivan CT. Za CT ili MRI, detekcija mikroskopske invazije limfnih čvorova nodusa je manja od 1% kod pacijenata sa Gleason score <8, PSA <20 ng / mL, ili lokalizovane bolesti (105) zato CT i MR ne treba koristiti za određivanje N stadijuma kod pacijenata niskog rizika već samo kod pacijenata sa PCa visokog rizika

Limfadenektomija

Zlatni standard za utvrđivanje N- stadijuma je otvorena ili laparoskopska limfadenektomija.

Disekcija LN karlice (LND) ograničeno na LN obturatorne jame će propustiti ~ 50% metastaza (106). Prilikom odlučivanja o LND karlice, proširenu limfadenektomiju treba uzeti u obzir.

Primarno uklanjanje sentinel limfnih čvorova ima za cilj da poboljša tačnost otkrivanja tumorski infiltrisanih nodusa uz smanjenje morbiditeta usled proširene LND karlice (107). Intraoperativna detekcija Sentinel čvora (SN) je vizuelna (108). Teškoće u pristupu SN i nedostatak velikih

multicentričnih kohortnih studija su glavna ograničenja ove tehnike. Za sada se Sentinel biopsija ne preporučuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. (76)

M-STADIJUM

Alkalna fosfataza

Povišena alkalna fosfataza (ALP) označava koštane metastaze u 70 % slučajeva, a uz istovremeni porast PSA u oko 98 % (109).

Scintigrafija kostiju

Scintigrafija kostiju je najrasprostranjeniji metod za procenu koštanih metastaza PCa, iako ima relativno nisku specifičnost. Tako, u bolesnika sa ravnomernim nakupljanjem radiofarmaka ili malog broja vrućih tačaka, metastatska priroda lezija mora biti proveravana ostalim imaging metodama.

Stopa pozitivnih nalaza scintigrafije skeleta je izuzetno niska (<1%) u pacijenata niskog rizika za relaps. Nasuprot, tome ona je 6.6-38.5% kod pacijenata sa PSA nivoom 20-50 ng / ml (110)

Scintigrafiju skeleta treba uraditi kod simptomatskih pacijenata, nezavisno od nivoa PSA, Gleason scora ili kliničkog stadijuma (103).

Novi imaging modaliteti

- Za dijagnostikovanje N metastaza

¹¹C- ili ¹⁸F-holin pozitronska emisiona tomografija (PET) / CT ima dobru specifičnost za metastaze u limfnim čvorovima ali im je osetljivost niska 10-73% (111,112).

U meta-analizi sa uključenih 609 bolesnika, senzitivnost i specifičnost holin PET / CT za metastaze u LN karlice su 62% (95% CI, 51-66%) i 92% (95% CI, 89-94%), respektivno (113).

U prospektivnom trajalu 75 pacijenata sa srednjim rizikom za infiltraciju LN (10-35%), osetljivost je samo 8,2% - 18,9% što je suviše nisko za klinički interes. PET-holin nema mesta u dijagnostici nodalnih metastaza. Trenutno je u eksperimentalnoj fazi psmaPET-CT (prostata specifični antigen membrana PET CT)

Osetljivost MR je niska za metastaze u limfnim čvorovima i slična onoj koju ima 11C-holin PET / CT (154). Ultra sitne čestice oksida gvožđa (USPIOs) poboljšavaju detekciju mikroskopskih metastaza limfnih čvorova na MRI.

- Za dijagnostikovanje koštanih metastaza

¹⁸F - fluorid PET ili PET / CT pokazuju superiornu osetljivost u odnosu na scintigrafiju kostiju (111). Nejasno je da li je 11C - holin PET / CT osetljivija od konvencionalne scintigrafije kostiju, ali ima veću specifičnost, sa manje neodređenih lezija (111,113).

Difuzija - weighted celog tela i aksijalni MRI su osetljiviji od scintigrafije kostiju i ciljanih radiografija (114) u otkrivanju metastaza u kostima u PCa visokog rizika. MRI celog tela je takođe više osetljiva i specifičnija od kombinovanog pristupa scintigrafija kostiju, ciljane radiografije i CT abdomena i karlice (115). Nedavna meta-analiza je našla da je MR bolji od holin PET / CT i scintigrafije kostiju za otkrivanje koštanih metastaza, iako je PET / CT imao najveću specifičnost (116).

Međutim, isplativost PET / CT a i novih MR baziranih pristupa ostaje da se proveru Scintigrafija kostiju je stoga poželjna na bazi dostupnosti i troškova

1.4. LEČENJE NEMETASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE

1.4.1. ODLOŽENO LEČENJE

Mnogi pacijenti sa lokalizovanim PCa neće imati koristi od radikalnog lečenja (117), a oko 45% muškaraca sa otkrivenim PCa zbog povišenog PSA su kandidati za odloženo lečenje (118). Kod muškaraca sa komorbiditetima i ograničeno očekivanim životnim vekom, lečenje lokalizovanog PCa može biti odloženo da bi se izbegao gubitak kvaliteta života (QoL). Postoje dve zasebne strategije odloženog lečenja koje imaju za cilj da se smanji nesvrishodno lečenje: aktivni nadzor (AS) i oprezno čekanje (WW).

Aktivni nadzor ima za cilj da se u pravom trenutku sprovede kurativni tretman, pre nego odložena primena palijativnog lečenja (119). Pacijenti ostaju pod budnim nadzorom, a lečenje se preduzima prema definisanim kriterijumima koji ukazuju da je bolest napredovala i da potencijalno ugrožava život, imajući u vidu individualni životni vek.

Oprezno čekanje (takođe poznat kao odloženi ili simptom vođeni tretman) je nastalo u pre - PSA skrining eri (pre 1990. godine) .Ono se odnosi na odlaganje lečenja do razvoja lokalne ili sistemske progresije sa (neposredno) tegobama nastalim usled progresije bolesti. Pacijenti se zatim leče palijativno: TURP-om ili drugim postupcima zbog opstrukcije urinarnog trakta, hormonalnom terapijom ili radioterapijom za lečenje metastatskih lezija. Kod opreznog čekanja se ne preporučuje standardizovano praćenje.

Tabela 3: Definicija aktivnog nadzora i opreznog čekanja

	Aktivni nadzor	Oprezno čekanje
Namera lečenja	izlečenje	Palijacija simptoma
Follow –up (praćenje)	Definisana šema	Pacijent specifično
Procena stanja/markeri	DRE, PSA, rebiopsija, opciono MRI	Nije definisan
Životni vek	>10godina	<10godina
Cilj	Minimiziranje komplikacija lečenja bez kompromitacije preživljavanja	Minimiziranje komplikacija lečenja
Komentari	Samo u podgrupi pacijenata sa niskim rizikom	Može se primeniti na pacijente u svim stadijumima

ODLOŽENO LEČENJE LOKALIZOVANOG KARCINOMA PROSTATE (T1/T2, NX/N0, M0)

Aktivni nadzor

Aktivni nadzor može da znači nikakav tretman za pacijente starije od 70 godina, dok u mlađih pacijenata lečenje može da bude odloženo za nekoliko godina. Cilj je da se smanji nesvrshodno lečenje kod pacijenata sa klinički lokalizovanim PCa sa veoma niskim rizikom, bez odbacivanja mogućnosti kurativnog tretmana, kao što se događa kod opreznog čekanja (119). Aktivan nadzor je predložen samo za strogo selektovane pacijente sa veoma malim rizikom.

Nekoliko studija je istraživalo aktivan nadzor u lokalizovanom stadijumu bolesti, čiji su nalazi sažeti u sistematskom pregledu, uključujući više od 3.900 pacijenata (120). Postoje značajne razlike između studija u vezi izbora pacijenata, politike praćenje i kriterijuma kada aktivno lečenje treba pokrenuti. Kriterijumi za izbor koji se navode u ovom pregledu su : mali volumen intraprostatične neagresivne bolesti : Glison 6 , kada je navedeno < 2 - 3 pozitivna uzorka biopsije sa < 50 % infiltracije svakog pozitivnog uzorka, klinički T1c ili T2a , PSA < 10 ng / mL i gustina PSA <0.15 ng / mL / cc .

Konsenzus sastanak je nedavno predložio isključivanje muškaraca iz AS kada je bilo koja od sledećih karakteristika prisutna: dominantan duktalni karcinom (uključujući i čist intraduktalnim karcinom), sarcomatoid karcinom, karcinom malih ćelija, ektraprostatično širenje ili limfovaskularna invazija u nalazu biopsije (121).

Sveobuhvatni pregled trenutno dostupnih kriterijuma za selekciju pacijenata i kriterijuma za follow-up je objavljen (122), ističući da re- biopsije treba sistematski uključiti u politiku AS.

Imaging sa mpMRI je od posebnog interesa zbog visoko negativne prediktivne vrednosti za porast lezije i stažiranje lezija u prednjem segmentu prostate. Do sada, mpMRI ne može da zameni follow-up rebiopsiju i ne bi trebalo da se koristi kao samostalno sredstvo za procenu stanja radi podsticanja aktivnog lečenja (123). Biološki markeri, uključujući markere iz urina kao što su PCA3, TMPRSS2: ERG fuzioni gen ili PSA izoforme, kao što je PHI indeks izgledaju obećavajuće kao što je i genetika tkivnog uzorka (124). Međutim, novi podaci iz studija će biti potrebni pre nego što se markeri mogu koristiti u standardnoj kliničkoj praksi.

Follow-up u AS treba da se zasniva na ponavljanju biopsija, serijskim merenjima PSA i kliničkim pregledima (DRE). Ne postoji sporazum u pogledu kriterijuma koji se koriste kao osnova za odluku da se AS nastavi sa aktivnim tretmanom (125). Kriterijumi uključuju promenu u Gleason skor, modifikaciju rezultata biopsije (broj pozitivnih uzoraka, povećanje procenta infiltracije uzorka). Ovi kriterijumi su priznati u svim objavljenim kohortama. Porast T stadijuma se takođe razmatra. Promena PSA (posebno PSA-DT <3 godine) često se koristi iako je pod znakom pitanja s obzirom na slabu vezu između PSA-DT i gradusa progresije na ponovljenim biopsijama (126). Aktivni tretman se može takođe pokrenuti na zahtev pacijenta. Ovo se dešava u

10-18% pacijenata na AS (127). Ankete koje pacijenti sami popunjavaju pokazuju da pacijenti doživljavaju anksioznost i depresiju tokom AS.

Oprezno čekanje

Obrazloženje opreznog čekanja je da PCa često napreduje polako, a pretežno dijagnostikuje u starijih muškaraca sa visokom učestalošću komorbiditeta i drugih uzroka smrtnosti (128).

Oprezno čekanje je moguće kod pacijenata sa lokalizovanim PCa sa ograničenim životnim vekom, ili starijih pacijenata sa manje agresivnim karcinomom.

Studije opreznog čekanja su uključivale pacijente koje su pratile do 25 godina, sa primarnim ciljem određivanje OS i DSS. Nekoliko serija pokazala konzistentnu stopu DSS od 82-87% na 10 godina, a 80-95% za T1 / T2 i Glison skor <7 (129). U tri studije sa praćenjem dužim od 15 godina, DSS je 80%, 79% i 58% (130-132), a dve su objavile 20-godišnji DSS od 57% i 32% (130,131).

Mnogi mali, lokalizovani, dobro diferentovani tumori ne napreduju, te radikalna terapija može dovesti do nesvrshodnog lečenja. Ovo je potvrđeno u nedavnoj analizi nakon 5 i 10 godina praćenja 19,639 pacijenata starosti > 65 godina koji nisu imali kurativno lečenje. Većina muškaraca sa rezultatom CCI > 2 (engl. Charlson Comorbidity Index) je umrlo zbog drugih bolesti unutar 10 godine bez obzira na početnu starost. Međutim, muškarci bez Komorbiditeta ili sa CCI 1 su imali nizak rizik od smrti unutar 10 godina, posebno za dobro ili umereno diferentovane lezije (133). Za pacijente sa CCI > 2, agresivnost tumora je imala mali uticaja na OS, sugerišući da pacijente treba poštediti biopsije i dijagnoze PCa. Prema tome, procena početnog komorbiditeta i očekivanog životnog veka je veoma važna pre predlaganja biopsije ili tretmana (134).

ODLOŽENI TRETMAN LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE (T3-4, N0, M0)

Finalna analiza najvećeg EORTC trajala koji se fokusira na ovom konkretnom pitanju je objavljena 2013 godine (135). Devetsto i osamdeset i pet bolesnika sa T0-4 N0-2 M0 PCa su lečeni androgenom deprivacijom (ADT) odmah ili nakon napredovanja simptoma ili pojave ozbiljnih komplikacija. Nakon mediane follow-up a od 12.8 godina, HR za OS je bio 1.21 (95% CI = 1.05-1.39), što favorizovanje neodložno lečenje. Vreme od randomizacije do progresije u

hormon rezistentnu bolest nije se značajno razlikovalo kao ni CSS.

Srednje vreme do početka odloženog tretmana je 7 godina. Stotinu i dvadeset šest pacijenata umrlo je bez pružanja potrebnog tretmana (44% umrlih). Neposredna primena ADT imala je kao rezultat skromno, ali značajno povećanje OS, ali obzirom da nije postojala značajna razlika u DSS ili preživljavanju bez simptoma, postavlja se pitanje njene kliničke vrednosti. Pacijenti sa inicijalnim PSA > 50 ng / mL imali su 3.5-puta veći rizik od mortaliteta od onih sa PSA < 8 ng / mL. Ako je inicijalni PSA 8-50 ng / ml, rizik smrtnosti je oko 7.5 puta veća kod bolesnika sa PSA-DT od < 12 meseci u poređenju sa PSA-DT > 12 meseci. Vreme do PSA relapsa nakon odgovora na neposredne ADT je u značajnoj korelaciji sa inicijalnim PSA.

1.4.2. HIRURGIJA

Hirurško lečenje PCa sastoji se od radikalne prostatektomije (RP). Ovo uključuje uklanjanje cele prostate između uretre i bešike, kao i resekciju obe semene vezikule, uz dovoljno okolnog tkiva za dobijanje negativne margine. Često je ova procedura praćena bilateralnom disekcijom limfnih nodusa karlice. Cilj RP mora biti iskorenjivanje bolesti, uz očuvanje kontinencije i kad god je moguće potencije (136). Ne postoji starosna granica za RP i pacijenta ne treba odbiti od operacije samo na osnovu starosti (134). Međutim, samo pacijenti sa životnim vekom > 10 godina će najverovatnije imati koristi od RP. Povećanje komorbiditeta u velikoj meri povećava rizik od umiranja zbog drugih bolesti a ne zbog PCa (133). Procena očekivanog trajanja života je najvažnija za savetovanje pacijenta o operaciji (137)

Radikalna retropubična prostatektomija (RRP) i Perinealna prostatektomija se vrše kroz otvorene rezove. U skorije vreme se primenjuju minimalno invazivna laparoscopska radikalna prostatektomija (LRP) i robot asistirana laparoscopska prostatektomija (RALP). RALP istiskuje RRP kao zlatni standard hirurškog pristupa za klinički lokalizovan PCa u SAD i koji se sve više koristi u Evropi i drugim delovima sveta. Ovaj trend je došao uprkos nedovoljnom broju visoko kvalitetnih dokaza koji bi podržali superiornost RALP nad već uspostavljenim modalitetima lečenja. Nedavni sistematski pregled i ekonomsko sagledavanje su ukazali na relativnu kliničku korist i isplativost laparoscopske i robotske radikalne prostatektomije. Robotska hirurgija je imala manji perioperativni morbiditet i smanjenje rizika od pozitivnih hirurških margina u odnosu na laparoscopske prostatektomije. Nije bilo dokaza o razlici učestalosti urinarne inkontinencije na 12 meseci i nije bilo dovoljno dokaza da bi se izvukli zaključci u vezi erektilne disfunkcije (138). Nedavna kohortna studija je pokazala da su RALP i RRP imale uporedive stope komplikacija i adjuvantnog lečenja. Međutim, iako povezana sa manjim rizikom od transfuzija krvi i nešto kraće dužine hospitalizacije, RALP je povezana sa većom verovatnoćom genitourinarnih i drugih medicinskih komplikacija nakon 30 i 90-dana od operacije (139). Velika praznina u bazi podataka je nedostatak direktnih komparativnih studija robotskih, laparoscopskih i otvorenih radikalnih prostatektomija sa niskim rizikom od pristrasnosti. Osim toga, postoji nedostatak ishoda nakon dužeg praćenja koji omogućavaju poređenje OS i DSS (138). Čini se da je jasan odnos iskustvo hirurga-ishod lečenja, što sugerše da je razumno upućivanje pacijenata u velike centre, a uticaj novih operativnih tehnika tek treba da bude u potpunosti determinisan (140).

Hirurško lečenje lokalizovanog karcinoma prostate

- sa niskim rizikom za relaps

Pacijenti sa nisko rizičnim PCa treba da budu obavešteni o rezultatima dve randomizovane studije koje su poredile rezultate retropubične prostatektomije (RP) i opreznog čekanja (engl. WW) u lokalizovanom PCa. Oba trajala I SPCG-4 trajal (130) I PIVOT trajal (141) su pokazale da RP nije značajno smanjila smrtnost zbog PCa.

Odluka da ponudi RP u slučajevima nisko rizičnog PCa treba da se zasniva na verovatnoći kliničke progresije, nuspojama i potencijalnog doprinosa na ukupno preživljavanje (142). Stoga bi bilo razumno predložiti aktivno praćenje odabranim pacijenata čiji su tumori najverovatnije klinički indolentni. Osim karakteristika bolesti, starosti, komorbiditeta i ličnu sklonost pacijenta treba uzeti u obzir pri zajedničkom pravljenju izbora: RP ili aktivno praćenje.

Disekcija limfnih nodusa karlice (eLND) nije neophodna u nisko rizičnih PCa, jer rizik za pozitivnost limfnih nodusa ne prelazi 5% (143).

- sa srednjim rizikom za relaps

Pacijenti sa srednje rizičnim PCa treba da budu obavešteni o rezultatima dva randomizovana trajala koja su poredila RRP I WW u lokalizovanom PCa. U SPCG-4 studiji, smrtnost zbog bilo kog uzroka i smrtnost zbog PCa kao i pojava udaljenih metastaza značajno su smanjene kod srednje rizičnog PCa. U PIVOT trajalu, analizom podgrupe muškarca sa tumorima srednjeg rizika RP je dovela do značajnog smanjenja ukupnog mortaliteta ali ne i smrtnost zbog PCa. Kada je tumor opipljiv ili vidljiv Imaging pregledom i klinički je ograničen na prostatu, progresija bolesti se može očekivati. Kada su lečeni ne-kurativno, stope specifične smrtnosti od raka prostate 10-godišnje i 15-godišnje su 13 i 19.6%, respektivno kod PCa sa srednjim rizikom za relaps (144).

Rizik od pozitivnih LN kod PCa sa srednjim rizikom je između 3.7-20.1% (143). eLND kod PCa sa srednjim rizikom treba da se radi ako se procenjuje da rizik za pozitivne limfne noduse prelazi 5% (143). U svim drugim slučajevima, eLND mogu biti izostavljene, što znači prihvatanje malog rizika za neotklanjanje pozitivnih limfnih nodusa. Ograničene LND više ne treba raditi, jer se tako ne uklanja najmanje polovina od čvorova koji mogu biti infiltrisani (145).

- *sa visokim rizikom za relaps*

Pacijenti klasifikovani kao PCa sa visokim rizikom za relaps imaju povećan riziku od biohemijskog relapse, metastatske progresije i smrti zbog PCa. Ipak, nemaju svi pacijenti sa PCa visokog rizika uniformno lošu prognozu nakon RP (146). Ne postoji konsenzus u pogledu optimalnog tretmana muškaraca sa PCa visokog rizika. Pod uslovom da tumor nije pričvršćen za zid karlice, ili da nema invaziju uretralnog sfinktera, RP predstavlja razuman prvi korak u odabranih bolesnika sa malim volumenom tumora. Proširenu LND treba raditi svim pacijentima sa PCa visokog rizika, jer se procenjuje rizik za pozitivne limfne noduse 15-40% (143). Ograničene LND više ne treba raditi, jer se tako ne uklanja najmanje polovina od čvorova koji mogu biti infiltrisani karcinomom (145).

Odluka o lečenju treba da se donese nakon diskusije multidisciplinarnog tima (koji uključuje urologa, radijacionog onkologa, medikalnog onkologa i radiologa) i pacijenta o svim terapijskim modalitetima i neželjenim efektima svakog tretmna ponaosob.

Iako se većina slabo diferentovanih tumora širi van prostate, učestalost bolesti ograničene na prostatu je 26-31%. Pacijenti sa tumorima visokog gradusa ograničeni na prostatu u histopatološkom pregledu imaju dobru prognozu posle RP. Jedan od razloga da se odluči za operaciju je visoka stopa downgrading Glison skora na biopsiji i Glison skora od reseciranih uzoraka (146). Ovi pacijenti, mogu najviše imati koristi od potencijalno kurativne resekcije. Nekoliko retrospektivnih serija je pokazalo dobre rezultate posle RP u kontekstu multimodalnog pristupa (adjuvantna ADT i / ili RT) kod pacijenata sa biopsijskim GS > 8.

Yossepowitch I sar. su objavili rezultate RP kao monoterapije kod 275 muškaraca sa PSA > 20 ng / ml u kohorti sa klinički lokalizovanim "high risk" tumorima i pronašli su stopu PSA neuspeha od 44 % i 53% nakon 5 i 10 godina praćenja (147).

Hirurško lečenje lokalno uznapredovalog karcinoma prostate

Hirurško lečenje za klinički stadijum T3 PCa se tradicionalno ne preporučuje, uglavnom zbog toga što pacijenti imaju povećan rizik za pozitivne hirurške margine i metastaze u limfnim čvorovima i / ili udaljene metastaze (148).

U poslednjih nekoliko godina, međutim, došlo je do obnavljanja interesovanja za hirurško lečenje lokalno uznapredovalog PCa I rezultati nekoliko retrospektivnih serija je objavljeno. Iako još uvek kontroverzno, to je sve očiglednije da hirurgija ima mesto u lečenju lokalno uznapredovale bolesti (149). U 50% slučajeva hirurgija je deo multimodalnog tretmana (adjuvantna ili salvage radioterapija i / ili ADT).

Problem ostaje selekcija pacijenata pre operacije. Nomogrami, uključujući i nivo PSA, stadijum i Glison skor, mogu biti korisni u predviđanju patološkog stadijuma bolesti (150).

Radikalana prostatektomija za klinički T3 stadijum PCa zahteva dovoljno hirurške stručnosti da zadrži nivo morbiditeta prihvatljivim. Pokazalo se da kontinencija može da se sačuva u većini slučajeva, a u nekim slučajevima i potencija takođe može biti očuvana (151).

Indikacija za RP u svim objavljenim stadijumima podrazumeva odsustvo klinički detektovanih metastaza u limfnim čvorovima. Klinički pozitivan limfni čvor (N +) uglavnom će biti praćen progresijom u sistemsku bolest. Ne postoje dovoljno dobri dokazi koji podržavaju RP u cN + pacijenata.

Radikalna prostatektomija kod pacijenata sa klinički negativnim limfnim nodusima (cN0) ali sa patološkom potvrdom invazije limfnih nodusa (pN1)

Kombinacijom RP i rane adjuvantne HT u pN + PCa postiže se nakon 10 godina praćenja CSS u 80% pacijenata (152). Osim toga, retrospektivna opservaciona studija je pokazala dramatično poboljšanje CSS i OS u korist završenih RP naspram napuštenih RP kod pacijenata kod kojih su bile nađene N + u trenutku sprovođenja hirurgije. Ovi rezultati ukazuju na to da se od RP može imati koristi usmislju preživljavanja i da prekid RP u pN + slučajevima se ne može opravdati (153). Ova otkrića su potkrepljena savremenom retrospektivnom analizom (154). Ovo ukazuje na činjenicu da je frozen section verovatno beskorisna i ne bi trebalo više da se razmatra. Radikalna prostatektomija je rezultirala superiornim preživljavanjem pacijenata sa pN + PCa nakon kontrole infiltracije limfnih nodusa. Nalazi iz ovih studija podržavaju ulogu RP kao važne komponente multimodalne strategije kod pN + PCa.

Incidenca progresije tumora je niža kod pacijenata sa manjim brojem pozitivnih limfnih čvorova (155). Kod pacijenata kod kojih su dokazane pN + posle RP, pokazano je u prospektivnom randomizovanom trajalu da će rana primena adjuvantne HT značajno poboljšati CSS i OS.

Međutim, u ovom trajalu su uglavnom uključeni pacijenti sa velikim brojem pozitivnih limfnih

nodusa I nekoliko nepovoljnih karakteristika tumora. Nejasno je da li rana adjuvantna HT treba i dalje da se koristi u sadašnjem dobu povećanog otkrivanja mikroskopski otkrivenih metastaza kao rezultat češćeg sprovođenja eLND. Trebalo bi odmeriti korist I neželjene efekte kod dugotrajne primene HT. Praćenje PSA i odlaganje primene HT do porasta nivoa PSA je stoga prihvatljiva opcija u pojedinim slučajevima sa <2 mikroskopski zavaćenih limfnih nodusa u proširenoj disekciji limfnih nodusa. Zanimljivo, retrospektivna kohortna studija je pokazala da RT ležišta prostate može da bude korisna u pacijenata sa PCa sa pnN+ posle RP, lečenih adjuvantom kontinuiranom ADT (156). Doprinos adjuvantne RT na preživljavanje kod pacijenata sa pN1 PCa je pod velikim uticajem karakteristika tumora. Muškarci sa malom nodalnom bolešću (<2 limfnih čvorova) u prisustvu srednjeg do visokog stepena, non-specimen-ograničene bolesti i oni sa srednje velikom nodalnom bolesti (3-4 limfnih čvorova) predstavljaju idealne kandidate za RT nakon hirurgije.

Indikacije za disekciju limfnih nodusa karlice (LND)

Opšte je prihvaćeno da proširena disekcija limfnih nodusa karlice i aorte (eLND) pruža važne informacije za prognozu (broj infiltrisanih limfnih nodusa, zapremina tumora u okviru limfnog nodusa, infiltracija capsule limfnog nodusa), koji se ne mogu trenutno dobiti bilo kojom drugom procedurom (157). Studije mapiranja sentinel nodusa su pokazale da osim obturatornih i spoljnih iliačnih limfnih nodusa i presakralni i najčešće unutrašnji ilijačni nodusi dreniraju prostatu (158). Izvođenje eLND ima za posledicu uklanjanju svih limfnih nodusa iz ovih konkretnih anatomskih regiona, pri čemu se izvadi veći broj limfnih nodusa u poređenju sa ograničenom LND. Individualni rizik pronalaženja pozitivnih limfnih čvorova može se proceniti korišćenjem preoperativnih nomograma. Samo mali broj nomograma se zasniva na šablonima proširene LND. Jedan od njih, Briganti Nomogram sa cutoff om od 5% kao što je predloženo u smernicama EAU za karcinom prostate, je potvrđen u serijama I nakon otvorene I nakon robot-asistirane RP i pokazao je najveću preciznost u poređenju sa drugim sličnim prognostičkim alatima (143, 159)

Obim disekcije limfnih nodusa karlice

Proširena LND uključuje uklanjanje nodusa koji se nalaze iznad spoljašnje ilijačne arterije i vene, nodusa u obturatornoj jami koji se nalaze kranijalno i kaudalno od obturatornog nerva, I nodusa koji se nalaze medijalni i lateralno od unutrašnje ilijačne arterije. Neke studije mapiranja limfnih nodusa su zagovarale proširenje obrasca koje uključuje zajedničke ilijačne limfne

noduse do ureteralnih prelaza. Sa ovim šablonom, 75% svih anatomskih lokacija nodusa se evakušu (158). Nedavna prospektivna studija mapiranja je potvrdila da šablon koji uključuje i spoljašnje iliačne i obturatorne i unutrašnje ilijačne limne noduse može da bude u stanju da pravilno stažira 94% pacijenata. Ipak, u pN + pacijenata, ovaj obrazac je povezan sa nepotpunom evakuacijom 24% pozitivnih nodusa (107). Dodavanjem zajedničkih ilijačnih I presakralnih limfnih nodusa smanjuje se rizik za samo 3%.

Preporučuje se da se nodusi iz svakog regiona trebaju slati u posebnim kontejnerima za histopatološku analizu, jer će na taj način uropatolog lakše moći da postavi tačnu dijagnozu.

Terapijska uloga proširene disekcije limfnih nodusa (eLND)

Osim što proširena disekcija limfnih nodusa, karlice eLND služi za stažiranje bolesti, može imati terapijsku svrhu, ili bar može biti korisna, u podgrupi pacijenti sa metastazama u ograničenom broju limfnih nodusa (117). U nekim serijama je pokazano da je broj uklonjenih čvorova tokom limfadenektomije značajno povezan sa vremenom do progresije bolesti (118). U jednoj studiji nakon 10 - godišnjeg praćenja, pacijenti sa ekscizijom najmanje 10 čvorova (čvor – negativni pacijenti) su imali manji rizik od PCa - specifične smrti na 10 godina nego oni koji nisu podvrgnuti limfadenektomiji (160). U drugoj seriji, pokazano je da je šira LND bila povezana sa poboljšanjem CSS kod pacijenata sa infiltrisanim limfnim nodusim (161). Ipak, čeka se potvrda rezultata iz prospektivne studije koja je u toku.

Komplikacije nakon disekcije limfnih nodusa

Karlična eLND je hirurška procedura koja povećava morbiditet u lečenju PCa. Kada se uporede proširena i ograničena LND tri puta veća stopa komplikacija je prijavljena od strane nekih autora kod proširene LND (162). Stopa ukupnih komplikacija je 19,8 % naspram 8,2% za eLND vs ograničena LND, respektivno, sa razvojem limfocela (10,3 % naspram 4,6 %) koje su najčešća komplikacija.

Komplikacije nakon radikalne prostatektomije

Post- operativna inkontinencija i erektilna disfunkcija su zajednički problemi nakon svih tehnika operacije PCa. Nedavnim sistematskim pregledom je utvrđeno da je srednja stopa kontinencije nakon 12 meseci bila 89-100 % za pacijente lečene sa RALP i 80-97 % pacijenata lečenih retropubičnom RP (163). Slična studija prijavila je srednju stopu oporavka potencije nakon 12 meseci 55-81 % za pacijente koji su lečeni RALP i 26-63 % pacijenata lečenih retropubičnom RP

(164). Glavno ograničenje uključenih studija je čest retrospektivni dizajn i korišćenje različitih alata za procenu što onemogućava odgovarajuće poređenje između tehnika i serija. Osim inkontinencije i erektilne disfunkcije komplikacije operativnog lečenja su kontraktura vrata mokraćne bešike, curenje anastomoze, infekcija, povreda okolnih organa, ileus i duboka venska tromboza.

Indikacije za nerve - sparing operacije

Nerve-sparing RP može da se obavi u većini muškaraca sa lokalizovanim PCa koji su upućeni na RP (165). U protekloj deceniji, dramatična promena u pravcu nižih stadijuma tumora je postala očigledna. Još važnije, pacijenti su mlađi u vreme postavljanja dijagnoze i više zainteresovani za očuvanje seksualne funkcije. Ipak, jasne kontraindikacije su pacijenti kod kojih postoji visok rizik od ekstrakapsularnog širenja bolesti, kao što su bilo cT2c ili cT3 PCa, svaki GS > 7 na biopsiji, ili više od jednog pozitivnog uzorka na ipsilateralnoj strani. Partin tabele mogu pomoći pri odlučivanju (148). Multiparametric MR se sve više koristi u procesu odlučivanja da bi se izabrao nerve-sparing pristup (166).

Ako postoji bilo kakva sumnja u vezi rezidualnog tumora, hirurg bi trebalo da ukloni neurovaskularnu traku (NVB). Alternativno, upotreba intraoperativne frozen section analize može pomoći u donošenju ove odluke. Ovo je posebno korisno kod pacijenata sa palpabilnom lezijom u blizini kapsule u nerv sparing RP. Tkivo prostate u obliku klina se onda resekira pa prebojava drugačije. Kada postoji karcinom duž obojene margine na frozen-section analizi, NVB se resekira; u suprotnom, NVB ostaje in situ (167).

Pre operacije pacijent mora biti obavešten o stopi postignute potencije. Pacijent mora biti svestan da, da bi se obezbedila adekvatna kontrola karcinoma, nervi mogu biti žrtvovani, uprkos bilo kom preoperativnom optimizmu, sugerišući da poštediti može biti moguća.

1.4.3. TRANSKUTANA RADIOTERAPIJA

Nema objavljenih rezultata randomizovanih kohortnih trajala: radioterapija vs oprezno čekanja ili aktivni nadzor. Jedini randomizovani trajal skorijeg datuma je ProtecT studija koja još nije objavila svoje prve rezultate.

Intenzitet-modulisana radioterapija (IMRT), sa ili bez slikom vođene radioterapije (IGRT), je zlatni standard za EBRT. Svi centri koji još uvek nemaju IMRT treba da planiraju da je uvedu kao rutinsku metodu za definitivni tretman PCa. Bez obzira na tehniku koja se koristi, izbor tretmana je multidisciplinaran. Nakon što je proširenost tumora pravilno procenjena, uzimaju se u obzir sledeći parametri:

- TNM stadijum prema TNM klasifikaciji iz 2009god; (30)
- Glison skor, definisan koristeći adekvatan broj uzoraka biopsije (najmanje 10);
- Inicijalni prostata-specifični antigen (PSA);
- Starost pacijenta;
- komorbiditet pacijenta , životni vek, i QoL;
- Međunarodni prostata simptom Scor (IPSS) i nalaz uroflowmetrije;
- EAU klasifikacija prognostičkih faktora.

1.4.3.1. RADIKALNA RADIOTERAPIJA

Eskalacija doze

Nekoliko randomizovanih studija su pokazale da visina doze (raspon 74-80 Gy) ima značajan uticaj na 5 godišnje preživljavanje bez biohemijskog relapsa (168-172). Ove studije su uglavnom uključivale pacijente više rizičnih grupa, i korišćenje neoadjuvantne / adjuvantne hormonske terapije je variralo.

Do sada, nijedna studija nije pokazala da povećanje doze daje bolje rezultate u smislu OS.

Međutim, trajali su bili neverovatno dosledni u izveštavanju poboljšanja biohemijskog relapse (engl.BRFS) kod pacijenata lečenih radioterapijom sa eskaliranim dozama.

Ako se koriste IMRT i IGRT za eskalaciju doze, učestalost ozbiljnih kasnih komplikacija gradusa > 3 za rektum je 2-3% a za genito-urinarni trakt je 2-5% (170,171)

Hipofrakcionisani režimi zračne terapije

U Radiobiologiji, linearni kvadratni model koristi dva koeficijenta, alpha (α) i beta (β) da bi opisao odgovor na dozu. U kliničkoj praksi, ovi koeficijenti se koriste za izračunavanje dejstva različitih šema frakcionisanja. Frakcionisana radioterapija koristi razlike u DNK oporavku normalnog i tumorskog tkiva. U brzo rastućim tkivima, uključujući i tkiva mnogih tumora, ćelije imaju malo vremena za popravku DNK oštećenja izazvanog fotonima. Odnos α / β je tada obično oko 10 Gy. Nasuprot tome, tkiva sa sporo obnovljivim ćelijama imaju dobru prilika za popravku između frakcija zračenja. U takvom tkivu, odnos α / β je 3 Gy ili niži. Sporo proliferišuće ćelije sa niskim α / β koeficijentom su veoma osjetljive na povećanu dozu po frakciji (173). Dok je tačan α / β odnos i dalje kontroverzan, meta-analiza od 25 studija sa više od 14.000 pacijenata zaključuje da PCa zbog svog sporog rasta ima nivo α / β odnosa od oko 1.5 Gy. Pod pretpostavkom da je to tačna vrednost, hipofrakcionisana radioterapija može biti efikasnija od konvencionalne šeme frakcionisanja sa 1.8 - 2 Gy/ fx/dnevno (174). Izvan radiobioloških aspekata, hipofrakcionisani režimi zračenja mogu biti pogodniji za pacijenta (manji broj dolazaka na zračenje, kraći period lečenja) i niže troškove za sistem zdravstvene zaštite.

Nekoliko studija je objavilo svoje rezultate primene hipofrakcionisanog zračenja koja je sprovedena različitim tehnikama, delimično uključujući hormonsku terapiju (175-179). Sistematski pregled zaključuje da studije umerenih hipofrakcionisanih režima (2.5 - 4 Gy/ fx) sprovedenih 3D-CRT / IMRT imaju dovoljno dugo praćenje da može da podrži bezbednost ove terapije, ali podaci o dugoročnoj efikasnosti još uvek nedostaju (240). Ekstremni hipofrakcionisani režimi (5-10 Gy / fx) obično zahtevaju IGRT i Stereotactic body radioterapiju SBRT. Kratkoročna biohemijska kontrola se može porediti sa konvencionalnim frakcionisanjem. Međutim, postoji zabrinutost zbog visokog stepena genitourinarne i rektalne toksičnosti i da se dugoročni neželjeni efekti možda ne mogu predvideti (180).

Uzimajući u obzir objavljene rezultate i nedoumicu oko tačnog α / β odnosa, umerene šeme hipofrakcionisanja uz eskalaciju doze treba da sprovede iskusni timovi, u pratnji pedantane kontrole kvaliteta radioterapije i posebne pažnje na ograničenje doze na organe od rizika sve dok ne budu dostupni dugoročni podaci. Prema preporukama EAU iz 2015 god primena ekstremnih šema hipofrakcionisanja treba da se ograniči na klinička ispitivanja pri čemu treba da se obavesti pacijent o neizvesnosti dugoročnog ishoda. (76)

Kombinovana zračna i hormonska terapija

Neoadjuvantna ili adjuvantna hormonska terapija, plus radioterapija

Kombinacija radioterapije sa LHRH ADT je definitivno dokazala svoju superiornost u odnosu na samo radioterapiju praćenu odloženom ADT u relapsu bolesti, kao što je pokazala faza III randomizovanih trajala (181-185). Ove studije su uključivale pacijente sa PCa visokog rizika, uglavnom lokalno uznapredovali stadijum (T3 T4 N0-X) bolesti, mada sa širokim spektrom kliničkih faktora rizika, poput nivo PSA ili Gleason scor (lokalizovani PCa visokog gradusa, T1-2, N0-X). Najmoćniji zaključak iz ovih studija dolazi iz EORTC 22863 trajala, koji je osnova za kombinaciju radioterapije i ADT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim PCa kao standardne prakse danas.

U svakodnevnoj praksi, ADT počinje ili na početku RT (za adjuvantne ADT) ili 2 ili 3 meseca ranije (za neoadjuvantne), ali je istovremena komponenta od ključnog značaja za potencijaciju efekata RT; Dugoročna ADT, u rasponu od 2 do 3 godine se preporučuje za lokalno uznapredovalu bolest (186, 187) radije nego kratkoročna (6 meseci) (185). Eskalacija doze faze III randomizirane studije idu na procenu njegovog uticaja na DFS. Kardiovaskularna smrtnost može biti u vezi sa ADT, a ne sa radioterapijom. Nejasno je da li ove rezultate treba primenjivati kod pacijenata sa lokalizovanim PCa sa srednjim ili visokim rizikom.

Bostonski trajal je pokazao poboljšanje stope OS nakon 8 godina za pacijente bez umerenog ili jakog komorbiditeta kojima je dodeljena potpuna ADT u trajanju 6 meseci ($p = 0.01$) (184).

RTOG 94-08 studija je pokazala povećanje stope 10-godišnjeg OS za pacijente sa srednjim rizikom koji su imali samo 4 meseca potpune ADT ($p = 0,003$) (188).

U EORTC 22961 trajalu 970 pacijenata (78% T3-4, 92% N0) lečeno je kombinacijom radioterapije (70 Gy) i hormonske terapije bilo 6 meseci ili 3 godine LHRH analogima. Sa srednjim praćenjem 6.4 godina, I rak-specifična i ukupna smrtnost je bila niža kod pacijenata koji su imali dugoročno suzbijanje androgena (186).

U RTOG 9910 trajalu, 1.579 pacijenata sa PCa srednjeg rizika su započinjali lečenje LHRH antagonistima 8 nedelja pre radioterapije (70.2 Gy, 2-D ili 3-D tehnikom) posle koje sledi ili još 8 ili 28 nedelja anti-hormonalnog tretmana. Produžena androgena deprivacija nije značajno poboljšala 10-godišnje stope udaljenih metastaza (obe grane 6%), Loko-regionalne (6% vs 4%)

ili biohemijske progresije (obe grane 27%), ili disease specific (96% vs 95%) ili OS (66% vs 67%). Šema 8 + 8 nedelja je potvrđena kao standardna procedura (189).

Kombinacija RT eskaliranim dozama i hormonska terapija androgenom deprivacijom (ADT)

Zeleftsky I sar. (190) su prijavili retrospektivnu analizu koja obuhvata 571 pacijenata sa PCa niskog rizika (22.4%), 1074 srednjeg rizika (42.1%), i 906 sa visokim rizikom (35.5%). 3D-Konformalna radioterapija ili IMRT su korišćene za zračenje prostate i semenih vezikula. Doza na prostatu kretala se od 64.8 do 86.4 Gy; doze izvan 81 Gy su isporučene tokom poslednjih 10 godina istraživanja koristeći slikom vođenu IMRT. Kompletna androgena blokada sa LHRH agonistom plus oralni antiandrogen je davana od strane lekara kod 623 bolesnika sa PCa visokog rizika (69%), 456 srednjeg rizika (42%) i 170 niskog rizika (30%). Trajanje ADT je bilo 3 meseca za pacijente sa malim rizikom i 6 meseci za pacijente sa srednjim rizikom i sa visokim rizikom, sa početkom 3 meseca pre radioterapije. 10-godišnji BDFR je značajno poboljšan eskalacijom doze: 84% (> 75.6 Gy) vs 70% za PCa niskog rizika ($p = 0.04$), 76% (> 81 Gy) vs. 57% za PCa srednjeg rizika ($p = 0.0001$), i 55% (> 81 Gy) vs 41% za pacijente sa visokim rizikom ($p = 0.0001$). 6-mesečna ADT takođe je uticala na BDFR u bolesnika srednjeg i visokog rizika, sa 55% za pacijente sa srednjim rizikom vs 36% za pacijente sa visokim rizikom ($p < 0.0001$). U multivarijantnoj analizi, doza > 81 Gy ($p = 0,027$) i ADT ($p = 0.052$) su bili prediktivni faktori za preživljavanje bez udaljenih metastaza, ali nijedan od ovih parametara ne utiče na OS.

Radikalna zračna terapija u lokalizovanom stadijumu bolesti (T1/2, N0, M0)

Za karcinom prostate sa niskim rizikom za relaps se preporučuje IMRT sa eskaliranim dozama bez hormonske terapije kao alternativa brahiterapiji prema preporukama EAU iz 2015 godine (76).

Kod karcinoma prostate sa srednim rizikom za relaps pacijenti pogodni za hormonsku terapiju androgenom deprivacijom (ADT) mogu dobiti kombinovano lečenje IMRT uz kratkotrajnu neoadjuvantnu ADT (4-6mes) (188, 191). Za pacijente koji nisu pogodni za ADT (npr zbog

komorbiditeta) ili ne žele da prihvate ADT (npr zbog očuvanja seksualne funkcije) preporučeno lečenje je IMRT eskaliranim dozama (76-80 Gy) ili kombinacijom IMRT i brahiterapije. (76)

Veliki rizik za relaps izvan zračnog volumena čini obaveznim primenu kombinovanog terapijskog pristupa, koji se sastoji od IMRT eskaliranim dozama, uključujući i pelvične limfne noduse uz dugotrajnu adjuvantnu ADT. Trajanje ADT zavisi od opšteg stanja pacijenta izraženog WHO performance statusom, komorbiditeta i broja loših prognostičkih faktora uključujući cT stadijum ($> T2c$), Gleason score 8-10, i PSA > 20 ng/mL. Značajno je znati da kombinacija EBRT i kratkotrajne ADT nije poboljšala OS u pacijenata sa lokalizovanim PCa visokog rizika, u Bostonskom I RTOG 04-08 trajalu, i dugotrajna ADT se danas preporučuje ovim pacijentima(76)

Radikalna zračna terapija u lokalno uznapredovalom stadijumu bolesti (T3-4, N0, M0)

Rezultati lečenja samo zračnom terapijom su veoma slabi (192). Randomizovani trajali koji su već pominjani ranije su pokazali da primena ADT + radioterapija daje bolje rezultate od onih koji su lečeni samo radioterapijom. Neki kliničari su smatrali da su rezultati bolji zbog primene ADT i dovodili u sumnju značaj RT. Međutim, tri trajala su pokazala da je radioterapija efikasna u lokalno odmakloj bolesti i da je kombinovana radioterapija+ADT jasno superiorna u odnosu na primenu samo ADT:

- MRC PR3/PR07 study - The National Cancer Institute of Canada (NCIC)/UK Medical Research Council (MRC)/Southwest Oncology Group (SWOG) intergroup PR3/PR07 study

Ova studija je obuhvatila 1.205 bolesnika, koji su imali bolest u T3-4 stadijumu ($n = 1057$), ili u T2 stadijumu sa PSA > 40 ng / mL ($n = 119$), ili u T2stadijumu sa PSA > 20 ng / ml i Glison skorom > 8 ($N = 25$) i u T nepoznatom stadijumu ($N = 4$), koji su bili randomizovani na doživotnu ADT (bilateralna orchiectomia ili terapija LHRH agonistima), sa ili bez radioterapije (65-70 Gy na prostatu, sa ili bez 45 Gy na limfne noduse karlice). Nakon srednjeg perioda praćenja od 6 godina, dodavanje radioterapije ADT smanjio je rizik od smrti iz bilo kog razloga za 23 % ($p = 0,03$) i rizik od smrt zbog PCa za 46% ($p = 0,0001$) (193,194).

- TAP 32 trajal

Ukupno 273 pacijenata sa lokalno uznapredovalim PCa T3-4 ili pT3 N0 M0 su nasumično raspoređeni na 3 godine ADT pomoću LHRH agonista (Leuprorelin) , sa ili bez radioterapije (70 Gy na prostatu plus 48 ± 2 Gy na limfne noduse karlice) . Posle medijane perioda praćenja od 67 meseci , došlo je do značajnog poboljšanja DFS nakon 5 -godina ($p < 0,001$) , preživljavanja bez metastatske bolesti ($p < 0,018$) , i lokoregionalnog PFS ($p < 0,0002$) , ali efekat na OS nije objavljen (195)

- SPCG-7/SFUO-3 randomizovana studija

Studija je poredila primenu samo hormonske terapije koja se sastojala od kontinuirane androgene blokade u trajanju 3 meseca praćene primenom kontinuirane terapije flutamidom ($n = 439$) sa istom hormonskom terapijom u kombinaciji sa radioterapijom ($n = 436$). Nakon follow-up period sa medianom 7,6 godina, 10 – godišnje kumulativne incidence za PCa specifičnu smrtnosti su bile 23,9% i 11,9 % , respektivno (95% CI : 4.9-19.1 %) , a 10 -godišnje kumulativne incidence za ukupnu smrtnost bile su 39.4 % u grupi na samo hormonskoj terapiji i 29,6 % u grupi hormonska terapija + radioterapija (95 % CI : 0.8-18 %). (196)

Zračenje limfnih nodusa

Profilaktičko zračenje limfnih nodusa karcinoma prostate u kliničkom N0 stadijumu (cN0)

Ne postoji nivo dokaza 1 za profilaktičko zračenje cele karlice, jer randomizirane studije nisu uspele da dokažu da pacijenti imaju koristi od profilaktičkog zračenja (46-50 Gy) limfnih nodusa karlice u pacijenata sa PCa visokog rizika.

Takve studije uključuju RTOG 77 06 studiju ($n = 484$ u stadijumu T1b-T2) (197), Stanford studija ($n = 91$) (198), i GETUG 01 trajal ($n = 444$ u stadijumu T1b-T3 N0 pNx M0) (199). U RTOG 94-13 studiji (198), nije bilo razlike u PFS kod pacijenata lečenih radioterapijom na predeo cele karlice ili samo na predeo prostate, ali interakcija između radioterapije cele karlice i trajanja ADT je prijavljena nakon podgrupne analize.

Pelvična limfadenektomije može biti potrebna da se poboljša selekcija pacijenata koji mogu imati

koristi od zračenja limfnih nodusa karlice i biti dopuna korišćenja BRIGANTI tabela (143) i / ili Roach formula (200). Rezultati limfadenektomije male karlice, naročito kod mladih pacijenata, dozvoljavaju radijacionim onkolozima da prilagode i planiranje ciljnih volumena i trajanje ADT, posebno osiguravajući da nema bespotrebnog zračenja karlice za pN0 pacijente, dok je moguće zračenje male karlice u kombinaciji sa dugoročnom ADT za p N+ pacijente. Pravi uticaj takvog pristupa je i dalje, do sada, hipotetički, jer nema randomizovanih trajala koji su na raspolaganju. Prednosti zračenja nodusa male karlice u većoj dozi koristeći IMRT zaslužuju dalje istraživanje u trajalima faze II. Jedan takav RTOG trajal je trenutno u fazi regrutovanja pacijenata, dok je PIVOTAL, randomizovani trajal faze II u Velikoj Britaniji, završio uključivanje u studiju.

Zračna terapija karcinoma prostate u klinički ili patološki N +, M0 stadijumu

Rezultati u ovoj grupi nakon radioterapije kao jedinog modaliteta lečenja su loši (186). Minimalno što ovi pacijenti treba da dobiju je radioterapija plus dugoročna ADT. RTOG 85-31 randomizovani trajal faze III , sa medianom follow-up perioda 6,5 godina, pokazao je da je 95 od 173 pN1 pacijenata koji su primili radioterapiju karlice uz neposrednu hormonsku terapiju imalo bolje stope PFS na 5 godina (54%) i 9 godina (10%) (PSA <1.5 ng / ml) u odnosu na pacijente koji su imali samo zračenje 33% i 4%, respektivno, (p <0.0001). Multivarijantna analiza je pokazala da je ova kombinacija imala statistički značajan uticaj na OS, progresiju bolesti, pojavu metastaza i biohemijsku kontrolu (201). Dokazi o efikasnosti radioterapije karlice kod bolesnika sa pozitivnim limfnim nodusima su posredni. Pacijenti sa infiltracijom limfnih nodusa karlice niže od nodusa ilijačnog regiona, mlađi od 80 godina, sa WHO performance statusom 0-1 i bez ozbiljnih komorbiditeta, mogu biti kandidati za EBRT + neodložna dugoročna hormonska terapija. Nedavni podaci iz STAMPEDE trajala u Velikoj Britaniji sugerišu da radioterapija karlice može biti korisna za N1 stadijum bolesti, ali se ovo nije dokazalo na osnovu randomizovanog poređenja (202).

1.4.3.2. POSTOPERATIVNA TRANSKUTANA ZRAČNA TERAPIJA

ADJUVANTNA ZRAČNA TERAPIJA POSLE RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE (cn0 ili pn0)

Ekstrakapsularna invazija (pT3), Glison skor > 7 i pozitivna hirurška margina (R1) su povezani sa rizikom od lokalnog recidiva , koji može biti i do 50 % posle 5 godina (203) .

Tri prospektivne randomizovane studije su procenjivale ulogu neposredne posle operativne radioterapije (adjuvantne radioterapije, ART):

- EORTC 22911

EORTC 22911 (204), sa veličinom ciljnog uzorka od 1005 pacijenata, poredila je neposrednu postoperativnu radioterapiju (60 Gy) sa radioterapijom odloženom do pojave lokalnog recidiva (70 Gy) kod pacijenata stažiranih kao pT3 pN0 sa faktorima rizika R1 i pT2R1 nakon retropubične RP. Neposredna postoperativna radioterapija se dobro podnosi. Toksičnost gradusa 4 nije uočena Stopa gradusa 3 genitourinarne toksikosti iznosila je 5,3% vs 2.5% u grupi posmatranja nakon 10 godina. Za pacijente mlađe od 70 godina, studija je zaključila da je neposredna postoperativna radioterapija znatno poboljšala 10-godišnji biološki PFS 60.6% vs 41.1% u grupi posmatranja. Razlika je primećena u stopi kliničke progresije za celu kohortu, da favorizuje ART posle 5 godina, ali taj trend nije održiv nakon 10 godina. Lokoregionalna kontrola je bila bolja u dugoročnom praćenju na 10 godina nakon neposrednog zračenja ((hazard ratio (HR) = 0.45; p <0.0001). Međutim, ART pacijenti sa pT2-3 R1 su takođe imali poboljšan klinički PFS nakon 10 godina (HR = 0.69; p = 0,008). Ukupno preživljavanje se nije značajno razlikovalo između različitih tretmana. Nakon ponovne procene koristeći centralni patološki pregled, najveći uticaj ART bio je na biohemijsku progresiju (HR sveden na 0.3) viđenu kod pacijenata sa pozitivnim marginama, ali je takođe postojao i pozitivan efekat od 10% nakon 5 godina za pT3 sa negativnim marginama i drugim faktorima rizika (205,206).

- ARO trajal 96-02

Najpogodniji kandidati za neposrednu radioterapiju mogu biti oni sa multifokalnim pozitivnim hirurškim marginama i Glison skorom > 7. Zaključci ARO trajala 96-02 (n = 385) izgleda da podržavaju one dobijene u EORTC studijama. Nakon mediane praćenja od 112 meseci,

radioterapijska grupa je pokazala značajno poboljšanje BDFR 56% vs 35 %, respektivno ($p = 0,0001$). Međutim, za razliku od drugih studija, randomizovanje bolesnika je izvršeno nakon što su ostvarili nedetektibilni nivo PSA nakon RP ($< 0.1 \text{ ng / mL}$) i samo su pT3 tumori bili uključeni. Ovaj rezultat pokazuje da je ART efikasna, čak i u okruženju jednog nedetektabilnog PSA posle RP i dodatnih faktora rizika (206).

- SWOG 8794 trajal

Nasuprot tome, ažurirani rezultati, sa medijanom praćenja više od 12 godina, SWOG 8794 trajala u kome je randomizovano 425 pacijenata sa pT3 tumorom, pokazalo je da adjuvantno zračenje značajno poboljšava preživljavanje bez metastaze, sa 10 godišnjim preživljavanjem bez metastaza 71% vs 61 % (mediana produženja od 1,8 godina , $p = 0,016$) i 10 –godišnje OS 74 % vs 66 % (mediana produženja : 1,9 godina ; $p = 0,023$) (207).

Za pacijente stažirane kao pT3 pN0 sa visokim rizikom od lokalnog neuspeha nakon RP zbog pozitivnih margina (najveći uticaj), ruptore kapsule, i / ili invazije semenih vezikula, sa nivoom PSA $< 0,1 \text{ ng / ml}$, mogu se ponuditi dve opcije u okviru informisanog pristanka :

- Neposredna ART (204, 206 , 208,) nakon oporavka urinarne funkcije na ležište tumora; ili
- Klinički i biološki nadzor zatim spašavanje (salvage) radioterapijom (SRT) pre nego što PSA pređe $0,5 \text{ ng / ml}$ (209)

Prema preporukama EAU 2015 god. Najveći efekat adjuvantne radioterapije ART se vidi kod pacijenata sa pT3R1 PCa. (76)

POSTOPERATIVNA TRANSKUTANA ZRAČNA TERAPIJA NAKON RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE SA pN1

U retrospektivnoj mečovanoj analizi sa 364 pacijenata sa pN +, oni koji su dobili adjuvantnu RT uz ADT posle radikalne prostatektomije su imali 16% bolje 10godišnje DSS u odnosu na one bez ADT(210). U nedavnoj studiji pacijenti sa pozitivnim limfnim nodusima nakon prostatektomije su primili ili samo adjuvantnu ADT ($n = 721$) ili ADT + ART ($n = 386$) , smanjena je 8 godišnja smrtnost zbog karcinoma multimodalnim lečenjem (7.6 % vs 13,8 % , $p = 0,08$) (156) . Analiza podgrupe u ovoj retrospektivnoj studiji pokazala je značajnu korist od dodatne ART za pacijente

sa srednjim rizikom (1-2 pozitivnih limfnih nodusa, GS 7-10 i pT3b/4 ili pozitivne hirurške margine ; 6,9 % vs 15,8 %, $p = 0,03$) i za pacijente sa visokim rizikom (3-4 pozitivna nodusa bez obzira na druge parametare rizika: 3,5 % vs 21,2 %, $p = 0,02$). Rezultati bi mogli biti potvrđeni i ako bi cilj istraživanja bio OS. Ovi podaci trebaju prospektivnu potvrdu, ali mogu biti od pomoći u donošenju individualnih odluka.

1.4.4. BRAHITERAPIJA

1.4.4.1. LOW DOSE RATE (LDR) BRAHITERAPIJA

LDR brahiterapija je bezbedna i efikasna tehnika. Postignut je konsenzus (211) o kriterijumima za upućivanje na brahiterapiju:

- Stadijum cT1b-T2a N0, M0;
- Gleason score < 6 ocenjen na osnovu adekvatnog broja nasumično uzetih biopsijskih uzoraka;
- Inicijalni PSA < 10 ng/mL;
- < 50% uzoraka biopsije infiltrisanih karcinomom;
- Volumen prostate < 50 cm³;
- International Prostatic Symptom Score (IPSS) < 12.

Pacijenti sa PCa sa niskim rizikom za relaps su najpogodniji kandidati za LDR brahiterapiju.

Dodatne smernice o tehničkim aspektima brahiterapije nedavno su objavljene i snažno se preporučuju (212). Objavljeni su rezultati lečenja velike population-based kohorte iz Kanade, u kojoj su bili uključeni i pacijenti sa niskim i pacijenti sa srednjim rizikom (213).

Nije bilo randomizovane studije koja je poredila brahiterapiju sa drugim modalitetima kurativnog tretmana. Ishodi se zasnivaju na nerandomizovanim serijama slučajeva. Značajna korelacija je pokazana između implantirane doze i stope recidiva (214). Pacijenti koji su primili D90 (doza koja pokriva 90% zapremine prostate) veću od 140 Gy su imali znatno bolju biohemijska kontrolu (PSA <1.0 ng / mL) posle 4 godine nego pacijenti koji su primali manje od 140 Gy (92% vs 68%).

Neki pacijenti doživljavaju značajne urinarne komplikacije posle implantacije izvora zračenja , kao što su urinarna retencija (1.5-22 %) , transuretralna resekcija prostate (TURP) posle implantacije , koja je neophodna u do 8,7 % slučajeva , i inkontinencija (0-19 %) (215). Mali randomizovani trajal je sugerisao da profilaktičko davanje tamsulosin- a ne može da smanji stopu akutne urinarne retencije, ali može da poboljša urinarni morbiditet (216). Ova observacija zahteva dalje proučavanje na većem broju pacijenata. Hronične komplikacije urinarnog trakta mogu se pojaviti u do 20 % pacijenata, u zavisnosti od ozbiljnosti simptoma pre brahiterapije. Prethodna TURP zbog benigne hiperplazije prostate povećava rizik od post- implantacijske inkontinencije i mokraćnih komplikacija. Učestalost toksičnosti gradusa 3 je manja od 5%. Eretilna disfunkcija se razvija u oko 40 % bolesnika posle 3-5 godina. U nedavnoj retrospektivnoj analizi koja je obuhvatila 5.621 muškaraca koji su dobili LDR salvage brahiterapiju (217), stope urinarne i digestivne komplikacije i erektile disfunkcije su bile 33,8% , 21%, i 16,7% , respektivno , sa učestalošću invazivnih procedura 10,3% , 0,8 % , i 4% , respektivno. Kod pacijenata sa trajno implantiranim izvorima zračenja , jod- 125 u granulama je referentni radioaktivni element, dok se paladijum- 103 može koristiti za manje diferencirane tumore sa visokim vremenom dupliranja .Doze dostavljene na planirani ciljni volumen su 144 Gy za jod - 125 i 125 Gy za paladijum - 103 . Glison skor 7 je još uvek “siva zona”, ali je pokazano da nema razlike u ishodu lečenja u pacijenata sa Gleason scorom 4 + 3 (218). U cilju boljeg zadržavanja zrna i manje migracije zrna preporučuje se implantacija izvora zračenja tehnikom nasukanih zrna, i to bi trebalo da bude standardni izbor (219). U slučajevima lokalizovanog PCa srednjeg ili visokog rizika, može se razmatrati, brahiterapija + transkutana zračna terapija (220) ili neoadjuvantna hormonska terapija (221). Optimalna doza EBRT je nejasna. Randomizovana studija koja je poredila 44 Gy vs. 20 Gy EBRT +brahiterapija sa Paladijumom - 103 zatvorena je ranije, pokazujući da nema razlike u pogledu biohemijske kontrole (222).

1.4.4.2. HIGH DOSE RATE (HDR) BRAHITERAPIJA

Ne-permanentna transperinealna intersticijska brahiterapija prostate primenom HDR step izvora Ir 192 i remote afterloading tehnike može se aplikovati totalna doza od 12-20Gy u 2-4 frakcije kombinovano sa 45Gy konvencionalno frakcionisane transkutane zračne terapije (223). Veće transkutane doze se mogu se najbolje isporučiti primenom IMRT prema izveštajima Memorial Sloan-Kettering Cancer centra, koji ukazuju na to da je ovaj pristup bezbedan i izvodljiv (224). Podaci ukazuju na ekvivalentan ishod u pogledu BDFS u poređenju sa visokim dozama EBRT (HD-EBRT) (225). Randomizovani trajal EBRT vs EBRT + HDR brahiterapija je objavio svoje rezultate (226). Ukupno 220 pacijenata sa lokalizovanim PCa je randomizovano u granu sa samo EBRT dozom od 55 Gy u 20 frakcija, ili u granu sa EBRT dozom 35.75 Gy u 13 frakcija, potom HDR brahiterapija sa dozom od 17Gy u dve frakcije tokom 24 časa. Poređenjem, samo EBRT vs kombinacija EBRT i HDR brahiterapije, kombinacija je pokazala značajan napredak u BDFR ($p = 0.03$). Nije bilo razlike u stopama kasne toksičnosti. Pacijenti randomizovani u EBRT + brahiterapija su imali znatno bolji QoL meren 12 nedelja primenom engl.Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) score-a. Međutim, veoma visoka stopa ranih recidiva je primećena u grani sa samo EBRT, čak i nakon 2 godine, verovatno zbog korišćenja nestandardne šeme frakcionisanja (226). I dalje postoji potreba da uporedimo EBRT eskaliranim dozama + hormonska terapija sa istom terapijom praćenom brahiterapijskim boost-om u pacijenata sa srednjim i visokim rizikom. Sistematski pregled nerandomizovanih trajala je sugerisao mogućnost da ishod EBRT plus HDR brahiterapije može da bude superioran u odnosu na samu Brahiterapiju, ali ovo treba da se potvrdi u prospektivnom, randomizovanom trajalu (227).

Za T1-2 N0 M0 stadijum bolesti , BDFR su slični nakon 5 godina za brahiterapiju permanentnim zrnima, spoljašnje zračenje visokim dozama (> 72 Gy), kombinacija zrno / spoljašnje zračenje , i radikalna prostatektomija, prema studiji koja je uključila 2991 pacijenata sa dijagnozom T1-2 lokalizovani PCa lečenih između 1990. i 1998.godine na Cleveland fondacija i Memorial Sloan - Kettering Cancer Center , sa minimalnim periodom praćenja od 1 godine (225)

1.5. TEHNIKE TRANSKUTANE ZRAČNE TERAPIJE

Linearni akceleratori visokih energija se u kliničku praksu uvode početkom 80-tih godina prošlog veka. Klinička upotreba zračnih snopova visoke energije omogućila je da radiaciona onkologija bude prihvaćeni način lečenja za lokalno uznapredovali i rani stadijum karcinoma prostate. Ovo je u velikoj meri postignuto zahvaljujući radu Bagshaw i sar na Univerzitetu Stanford (228) Osim što omogućava dublju penetraciju snopa u tkivo, linearni akcelerator generiše snop sa oštro ocrtanim granicama. To je omogućilo da veće doze zračenja da budu usmerene na klinički ciljni volumen (npr, prostatu, semene vezikule ili regionalne limfne čvorove).

Pojačana svest o postojanju raka prostate i prividno povećanje njene učestalosti tokom ranih 1990-ih godina (zahvaljujući skriningu) poslužilo je kao podsticaj za sve češće razmatranje EBRT kao kurabilnog vida lečenja ove bolesti.

Sa razvojem unapređenih sistema za planiranje baziranih na kompijuterskom planiranju lečenja, konvencionalna tehnika radioterapije je uglavnom bila zamenjena savremenim tehnikama kao što je 3 -Dimensionalna konformalna radioterapija (3D - CRT) , intenzitet - modulisana radioterapija (IMRT) , i slikom vođena radioterapija (IGRT). Prednost savremenih pristupa leži u njihovoj sposobnosti da eskalira terapijsku dozu (poboljšavajući kontrolu bolesti), uz istovremeno minimiziranje toksičnosti u zdravom tkivu.

1.5.1. KONVENCIONALNA 2D TRANSKUTANA RADIOTERAPIJA

Konvencionalna EBRT se tipično isporučuje pomoću tehnike 4 polja. Ta 4 polja (anteroposteriorno [AP], posteroanteriorno [PA], levo bočno i desno bočno) su dizajnirana tako da uključuju prostatu, semene vezikule i regionalne limfne noduse.

Morbiditet zračenja je usko povezan sa volumenom normalnog tkiva u zračnom volumenu.

Konvencionalna radioterapija podrazumeva iradijaciju velike zapremine zdravih tkiva, uključujući kožu, tanko crevo, bešiku, debelo crevo, karlične kosti, i dodatna područja mekog tkiva.

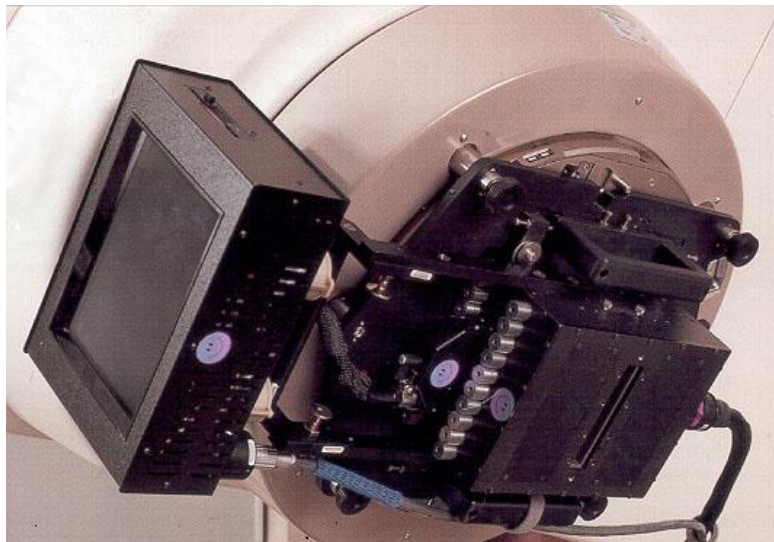
1.5.2. SAVREMENE TEHNIKE ZRAČENJA

- ***3-Dimenzionalna konformalna radioterapija 3DCRT***

Kod 3 -Dimenzionalne konformalne radioterapije (3D - CRT), snop je oblikovan da uključi 3D anatomsku konfiguraciju prostate i susednih tkiva (uključujući semene vezikule i periprostatično vezivno tkivo). Oblikovanje snopa prema volumenu i obliku mete se postiže zahvaljujući multilif kolimatoru (MLC) koji se nalazi u glavi aparata i sastoji se od 40-80 lamela koje se kompjuterski pozicioniraju tako da prate oblik ciljnog volumena. Za razliku od MLC, kolimatori na konvencionalnom Linearnom akceleratoru dozvoljavaju samo kvadratna polja. Ova tehnika dozvoljava precizniju isporuku terapije na ciljni organ ili organe.

- ***Intenzitetom-modulisana radioterapija IMRT***

Intenzitetom – modulisana radioterapija (IMRT) može postići raspodelu konformalne doze sa upotrebom neuniformnog snopa zračenja. Cilj ovog oblika terapije je da se stvori visoko konformalno polje za lečenje pacijenta sa više statičkih portala (tzv korak – i-pucanj IMRT) ili dinamičnih polja. U dinamičnom IMRT, niz lukova se sprovodi preko oblasti od interesa. Multileaf kolimatori (MLCs) su oblikovani onoliko puta koliko je mašina napravila serija arc rotacija oko ciljnog volumena.



Slika 5: Multilif kolimator za sprovođenje intenzitetom modulisane zračne terapije IMRT

- ***Slikom-vođena radioterapija (engl. Image Guided Radio Therapy, IGRT)***

Termin slikom vođena radioterapija (IGRT) se odnosi na upotrebu imaging tehnika, za vreme trajanja radioterapije, u pokušaju da se poveća sigurnost pogađanja ciljnog volumena, pri čemu koristi

- Interfractionalnu procenu (statička) (229)
- Portal imaging – Implantacijom radioopacifikovanog fiducialnog markera u prostatu kao ciljni volumen omogućava se lako lokalizovanje tkiva mete portal imaging tehnologijom
- Ultrazvuk – Ultrasonografske slike prostate se dobijaju na dnevnoj bazi da identifikuje relativnu poziciju prostate (230)
- Skeniranje kompjuterizovanom tomografijom (CT) - Zračenje koje se koristi za terapiju može se koristiti i za generisanje CT slike (231)
- Radiofrekventna lokalizacija - mali radiotransponder se može ugraditi u prostatu da olakša nameštanje pacijenta

- ***Tomoterapija***

Tomoterapija se sastoji od spiralne radioterapije koja se koristi u kompjuterizovanoj tomografiji CT-u sličan gentry i rotirajući snop koji prolazi kroz ciljane oblasti od interesa; Ovaj modalitet se koristi u lečenju primarnih tumora centralnog nervnog sistema i maligniteta visceralnih organa.

- ***Stereotaksična radioterapija (engl. Stereotaxic Body Radio Therapy, SBRT)***

Navedeni tehnološki napredak omogućio je razvoj SBRT, koji precizno isporučuje veoma visoke pojedinačne doze zračenja tokom samo nekoliko frakcija tretmana da bi učinio ablaciju malog, dobro definisanog primarnog i oligometastatskog tumora bilo gde u telu. Zbog velike doze zračenja, bilo koje tkivo neposredno pored tumora će verovatno biti oštećeno. Međutim, kako je zapremina zdravog tkiva u visoko doznom regionu mala, klinički značajna toksičnost je niska. SBRT je pokazao odlične rezultate u lečenju ranog stadijuma non- small cell lung kancer kod

bolesnika nepodobnih za operaciju i drugih tumora uključujući tumor prostate, glave i vrata, jetre, renalnog karcinoma, oligometastaza kičme i pankreasa.

- ***Protonska terapija (engl. Proton beam therapy)***

Za razliku od terapije fotonskim snopom, ulazna doza zračenja kod lečenja protonskim snopom teži da bude znatno manja od maksimalne energije protonskog snopa. Protonski zraci imaju karakterističan Bragg-ov pik ili vrhunac. Iza ove tačke, gde je energija na maksimalnom nivou intenziteta, energija zračenja brzo padne, što je jako važno zbog toksičnih efekata na zdrava tkiva. Terapija protonskim snopom se koristi u lečenju karcinoma prostate. Rani radovi iz ciklotronskog centra u Harvardu formiraju važnu osnovu za trenutna klinička ispitivanja (232). Međutim, oprema za proizvodnju čestica zračne terapije je znatno skuplja nego za fotone. Smanjenje cene ciklotrona će verovatno dovesti do šire upotrebe terapije protonskim snopom u budućnosti.

1.6. 3-DIMENZIONALNA KONFORMALNA RADIOTERAPIJA (3DCRT)

Kod 3 -Dimenzionalne konformalne radioterapije (3DCRT), snop je oblikovan tako da može da uključi 3D anatomsku konfiguraciju prostate i susednih tkiva uključujući semene vezikule i periprostatično vezivno tkivo. Ova tehnika dozvoljava precizniju isporuku terapije na ciljni organ ili organe.

Sa povećanjem pristupa kompjuterizovanoj tomografiji (CT) i magnetnoj rezonanci (MRI) simulacijskoj opremi, kao i snažnijoj opremi za planiranje tretmana, primena 3D -CRT je značajno porasla tokom poslednje decenije 20-tog veka. Zaista, 3D CRT je u suštini zamenila konvencionalnu transkutanu zračnu terapiju (engl.EBRT) u lečenju raka prostate u ranom stadijumu.

Prelazak na 3DCRT je značajno smanjio toksičnost usled tretmana. Što je još važnije, konformisanje doze zračenja na ograničen ciljni volumen dovelo je do nekoliko uspešnih trajala eskalacije doze. Uspeh 3DCRT je rezultat višestrukih faktora, uključujući povoljni odnos doza-odgovor, povećana mogućnost da se smanji zračenje na susedna zdrava tkiva, relativna nepokretnost organa (tipično < 1 cm), i visoka prevalenca bolesti.

Planiranje 3DCRT

- *Imobilizacija i dobijanje CT preseka*

Proces planiranja 3DCRT zahteva sticanje imaging podataka. Početni korak je imobilizacija pacijenta u ležećem položaju u supinaciji ili u pronaciji.

Teorijska prednosti imobilizacije u supinaciji je pored lakoće svakodnevnog nameštanja za pacijenta i osoblje, sposobnost da se spoje slike planiranog tretmana sa prethodno dobijenim dijagnostičkim slikama (npr MRI) i relativna lakoća upotrebe kada se obavlja svakodnevno podešavanje lokalizacije uz pomoć ultrazvuka. Međutim, mnogi centri su radije skloni pozicioniranju u pronaciji. Teorijska prednost pozicioniranja u pronaciji odnosi se na relativnu poštedu tankog creva od zračnog volumena i reproduktivnost pozicioniranje pacijenta pri svakodnevnom nameštanju. Jednom kada je pacijent na odgovarajući način pozicioniran, izvodi se izrada uređaja za imobilizaciju. Ovaj korak postaje sve kritičniji jer je margina oko ciljnog volumena smanjena (npr, margina od 1.5cm oko prostate smanjena na 0,5cm).

Brojni materijali za imobilizaciju pacijenta su korišćeni pre nego što su se CT ili MRI podaci dobijali za planiranje tretmana. Komercijalno dostupni proizvodi uključuju termoplastične odlivke, vakuumom - oblikovane torbe i samostalne termohemikalije. Bez obzira na to koja je vrsta uređaja izabrana, cilj imobilizacije je da se reprodukuje pozicija u kojoj se pacijent tretira svaki dan.

Nakon izrade imobilizacije, dobijaju se aksialne slike u zoni od interesa. Konsekutivni CT preseci ili preseci dobijeni magnetnom rezonancom se dobijaju, počevši od 3 cm ispod prostate i prostiru se superiorno do 3 cm iznad gornjeg vrha semenih vezikula. Dodatni CT imaging ili MRI podaci mogu se dobiti iznad ili ispod oblasti interesovanja. Međutim, ova informacija ima minimalan uticaj na lečenje pacijenta ili izračunavanje doze.

- ***Definisanje ciljnih volumena***

Ciljni volumeni (CTV, PTV, ili oba) su identifikovani na svakom relevantnom aksijalnom CT preseku. Slično tome, zdrave strukture, uključujući zid bešike, rektuma, tankog creva, koštanih struktura, i površina kože, konturirani su na svakom relevantnom CT preseku.

Shodno preporukama međunarodne Komisije za radiološke jedinice 50 i 62 (engl. International Commission on Radiological Units) (2, 3) pri planiranju 3D CRT definišu se sledeći volumeni:

GTV (engl.Gross Tumor Volume): makroskopski i dijagnostičkim procedurama vidljiv primarni tumor

CTV (engl.Clinical target Volume): GTV + mikroskopsko širenje tumora

PTV (engl.Planning target Volume): CTV+ sigurnosna margina koja obuhvata potencijalnu grešku prilikom pozicioniranja pacijenata i fizioloških pokreta organa

TTV (engl.Treated Target Volume) volumen koji pokriva jedna izodozna površina

ITV (engl.Irradiated Treatment Volume) volumen tkiva koji prima dozu signifikantnu u odnosu na toleranciju normalnog tkiva

Target volumeni za lečenje karcinoma prostate se definišu u skladu sa vodičima koje je Genitourinarna sekcija, Radijacione onkološke grupe Evropske organizacije za istraživanje i

lečenje karcinoma (engl. European Organization for Reserch and Treatment of Cancer-EORTC) publikovala 2006 godine na osnovu pregleda do tada objavljenih istraživanja (233).

GTV obuhvata celu prostate obzirom da na CT preseccima nije moguće definisati primarni tumor.

CTV se konturiše na osnovu procene rizika za mikroskopsku infiltraciju kapsule prostate (ECE), semenih vezikula (SV) I regionalnih limfnih nodusa (LN): zajednički, spoljašnji I unutrašnji ilijačni limfni nodusi, presakralni, hipogastrični I obturatorni limfni nodusi. Rizik se procenjuje na osnovu Roach- ovih formula koje uzimaju u obzir inicijalni PSA I Gleason scor za tumore u T1 i T2 stadijumu.

Roach-ove formule (200) za izračunavanje verovatnoće infiltracije kapsule, semenih vezikula i limfnih nodusa karlice su:

$$+ECE=3/2PSA + [(GS-6) \times 10] > 15\%$$

$$+SV= 3/3 PSA + [(GS-6) \times 10] > 15\%$$

$$+LN= 2/3 PSA + [(GS-6) \times 10] > 15\%$$

Konturisanje kada je +ECE > 15%: U intermediate i high risk pacijenata se dodaje margina od 5mm oko prostate u cilju definisanja CTV prostate

Konturisanje kada je +SV > 15%: Konturišu se samo prva 2 cm proksimalno od baze prostate u high risk pacijenata, i 1cm u intermediate risk pacijenata . U low risk pacijenata se SV ne konturišu tj ne uključuju u CTV

Konturisanje kada je +LN > 15%: Počinje u nivou međupršljenskog prostora L5/S1-nivo na kome se nalaze distalni LN oko zajedničke ilijačne art. i proximalni presacralni LN sa marginom 7mm oko krvnih sudova izbegavajući tanko crevo mokraćnu bešiku i kost.

Presakralni LN se konturišu od nivoa S1 do nivoa S3 (samo subaortna grupa) Posteriorna kontura počinje na prednjoj ivici sakralne kosti a prednja ivica limfatika se aproksimativno nalazi na 10mm od sakralne kosti, izbegavajući tanko crevo mokraćnu bešiku i kost.

Spoljašnji ilijačni LN prestaju da se konturišu u visini glave femoralne kosti. Obturatorni LN prestaju da se konturišu u visini gornje ivice simfize.

PTV obuhvata marginu od 10mm oko CTV-a. U cilju smanjenja doze na rektum posteriorna margina može iznositi 5-10mm. Ove preporuke jasno definišu odakle dokle treba konturirati pojedine anatomske strukture u odnosu na okolinu. (233)

3D CRT zračna terapija se planira u jednoj, dve ili tri faze u zavisnosti od toga da li se zrači samo prostata (jedna faza), prostata i semene vezikule (dve faze), prostata, semene vezikule i LN (tri faze), konvencionalnim frakcionisanjem (2Gy/po frakciji/po danu, ukupnim dozama (72-78Gy) koje se propisuju shodno protokolu institucije u kojoj se zračni tretman sprovodi a u zavisnosti od tehničkih mogućnosti i iskustva tima za planiranje i sprovođenje zračne terapije.

Single faza:

Kada se zrači samo Prostata tj PTV P (CTV P)

Dve faze:

U prvoj fazi se prvo zrače prostata i semene vezikule tj PTV (CTV P+SV)

U drugoj fazi se zrači samo prostata tj PTV P

Tri faze:

U prvoj fazi se zrače limfni nodusi, prostata i semene vezikule tj PTV LN (CTV P+SV+LN)

U drugoj fazi se zrače prostata i semene vezikule tj PTV (CTV P+SV)

U trećoj fazi se zrači samo prostate tj PTV P

Takođe se konturišu i okolni zdravi organi (engl. Organ At Risk-OAR) mokraćna bešika, rektum, glave femura i po potrebi tanko crevo (kada se zrače LN)

Rektum se konturiše od donje ivice išijadične kosti do najmanje 1cm iznad PTV-a, tj do rektosigmoidnog prelaza, pri čemu je ukupna dužina konturisanog rektuma aproksimativno oko 12cm. (rektosigmoidni prelaz se nalazi na 15 cm od anokutane linije.)

Ciljni volumeni i zdrave strukture se zatim digitalno rekonstruišu u 3 dimenzije i prikazuju se snop-oko (engl. Beam Eye View BEV) tehnikom.

- ***Aranžman polja***

U poređenju sa konvencionalnom EBRT, 3D - CRT tehnika sprovodi se sa većim brojem snopova s ciljem poboljšanja odnosa doze na tumor i doze na zdravo tkivo. Optimalni aranžman polja određuje se individualno za svakog bolesnika u cilju homogenog ozračivanja željenog volumena (PTV) uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih organa. Kod karcinoma prostate najčešće se primenjuje aranžman iz 4 polja tzv “box tehnika”

Implementacija 3D -CRT zahteva korišćenje novijih mašina koje mogu brzo da isporuče veliki broj precizno oblikovanih polja pod automatskom kontrolom računara zahvaljujući Multilif kolimatorima [MLCs]

Zahvaljujući multileaf kolimatoru (40-80 paralelno postavljenih olovnih lamela) novih generacija Linearnih akceleratora, oblik i veličina polja automatski se prilagođavaju individualnom obliku mete.

MLCs su sposobni da automatski oblikuju otvore svakog polja tretmana brzo, uzastopno, kompjuterski kontrolisano, tako da je vreme pojedinačne seanse skraćeno,

- ***Analiza doza-volumen histograma (engl. Dose Volume Histogram –DVH)***

Adekvatnost pokrivenosti ciljnih volumena i doza na zdravim tkivima može da se vidi pomoću doza-volumen histograma (DVH)

Analiza DVH se vrši za sve konturisane strukture. Procenjuje se homogenost ozračivanja PTV-a tj da li 95% izodoza obuhvata PTV (prema ICRU preporukama) i analiza doze koju primaju OAR pri čemu je potrebno zadovoljiti kriterijume dozvoljenih doza za određene procenete volumena svakog zdravog tkiva pojedinačno, shodno QUANTEC preporukama. (234).

- ***Verifikacija polja zračenja***

Ukoliko je plan zadovoljavajući, pristupa se verifikaciji plana na Simulatoru pri čemu se pored zadata polja (digitalno rekonstruisana radiografija-DRR) i projekcija polja na pacijentu u momentu snimanja.

Na samom terapijskom aparatu se vrši verifikacija polja “portal imagingom” (engl. electronic portal image device EPID). Slika zračnog polja dobijena u elektronskoj formi na samom aparatu ekspozicijom pacijenta sa nekoliko “out put impulsa “ se preklopi sa DRR-om i uz pomoć kompijutera se vrši obeležavanje koštanih struktura na portal imaging-u i DRR u i vrši pomeranje slike do potpunog preklapanja koštanih struktura. Ako je to pomeranje manje od 5mm pacijent se može ozračiti. Ukoliko je to pomeranje veće vrši se korekcija pozicioniranja pacijenta u cilju korekcije set up greške i što preciznijeg ozračivanja zadatih ciljnih volumena.

Rezultati 3DCRT

Rezultati 3D CRT pokazuju superiorne stope biohemijske kontrole bolesti bNED (biohemijski relaps, nema dokaza o bolesti, (engl. No evidence of disease NED), uglavnom zbog sposobnosti da eskalira dozu sa manjom verovatnoćom toksičnosti zdravih tkiva. 3DCRT omogućava isporuku viših doza zračenja na prostatu, bez značajnih komplikacija na zdravim tkivima.

Čak i mali stepeni eskalacije doze su pokazali da može da se poboljša biohemijski ishod kod pacijenata sa dijagnozom raka prostate. Poređenja studija su pokazala vrhunске rezultate sa dozama od 78 ili 79 Gy u odnosu na dozu 70 Gy. (235)

Rezultati nakon 5- i 10 – god praćenja nakon 3D CRT ukazuju na povećan nivo bNED kontrole, posebno kod pacijenata sa prognostičkim faktorima koji ukazuju na srednji rizik za relaps (Gleason scor 7 i PSA nivo od 10-20 ng / ml). Stope bNED u bolesnika sa preterapijskim PSA nivoom 10-20 ng / mL su približno 30 % bolje od onih kod pacijenata koji su tretirani konvencionalnom radioterapijom, nakon 5 godina praćenja.

Pitanje koristi od eskalacije doze u pacijenata sa povoljnijim prognostičkim faktorima (Glison scor ≤ 6 i nivo PSA ≤ 10 ng / ml) je vrlo kontroverzno. Slično tome, stope bNED u pacijenata sa visokim rizikom za lokalni ili regionalni relaps bolesti (Glison scor 8-10 i PSA ≥ 20 ng / ml) ne mogu se značajno poboljšati nakon eskalacije doze, verovatno zato što ova grupa pacijenata na kraju krajeva ipak ima veći rizik za udaljene metastaze.

1.7. KOMPLIKACIJE TRANSKUTANE ZRAČNE TERAPIJE

Komplikacije zračne terapije mogu biti akutne i hronične. Akutne se javljaju u toku zračne terapije i neposredno posle zračne terapije (4-6 nedelja nakon završetka). Različiti autori daju različite definicije u smislu koji je to trenutak u toku praćenja efekata zračne terapije kada simptomi komplikacija prestaju da se smatraju akutnim i počinju da se smatraju kasnim komplikacijama.

U vreme konvencionalne zračne terapije, u publikovanim radovima, akutnim komplikacijama su se smatrali simptomi koji su se javljali ili perzistirali do 90 dana od početka radioterapije. Uvođenjem savremenih tehnika radioterapije omogućena je eskalacija doze, zbog bolje zaštite zdravih tkiva. Samim tim produženo je i vreme trajanja zračne terapije. Noviji radovi definišu ranu toksičnost do 120 dana od početka zračne terapije (6) a mogu se sresti i radovi koji definišu pojavu kasnih komplikacija kao simptomi koji su se javili 3 meseca nakon završene zračne terapije (236). Kasne komplikacije se najčešće javljaju posle 6 meseci od završene RT i mogu se pojaviti i posle latentnog perioda od 20 i više godina kod dugoživećih pacijenata.

Komplikacije zračne terapije se javljaju kao posledica delovanja zračne terapije na okolna zdrava tkiva. Kod karcinoma prostate komplikacije se javljaju na donjem gastrointestinalnom i genitourinarnom traktu.

1.7.1. GASTROINTESTINALNE KOMPLIKACIJE

1.7.1.1. Akutne gastrointestinalne komplikacije

Akutne gastrointestinalne komplikacije tokom zračne terapije mogu se manifestovati kao proctitis ili enteritis. Incidenca radijacionog proktitisa u objavljenim rezultatima varira od 5 do 30%, zavisno od definicije koja je korišćena, doze koja je data i terapijskog volumena.

Simptomi obuhvataju abdominalne grčeve, tenezme, hitne pozive na defekaciju i učestalu defekaciju. Obično se kontrolišu antidijarealnim agensima ili lokalnim antiinflamatornim preparatima. Nakon završetka RT, simptomi akutnih komplikacija se obično smire unutar 3 do 8 nedelja.

1.7.1.2. Kasne gastrointestinalne komplikacije

Dugotrajno gastrointestinalni neželjeni efekti perzistiraju u malom procentu pacijenata i mogu se manifestovati perzistentnim dijarejama, tenezmima, urgentnim pozivima i hematohezijama. (237,238) rektalne ili analne strikture, fekalna inkontinencija, ulceracije i perforacije se retko javljaju. U nekoliko velikih trajala, incidenca toksičnosti gradusa 3 ili većeg od 3 u muškaraca lečenih visokim dozama RT (≥ 74 Gy) bila je 1 do 5 procenata. (6, 235,239-241)

Ipak, primenom visoko konformalne RT, doza na rektum je ograničena, učestalost srednje teških i teških gastrointestinalnih komplikacija nakon davanja visokih doza RT je slična onoj koja se sreće kod muškaraca koji su primili niže doze u toku primene konvencionalne RT (6,239,240)

1.7.2. URINARNE KOMPLIKACIJE

1.7.2.1. Akutne urinarne komplikacije

Akutne urinarne komplikacije se javljaju tokom transkutane zračne terapije u otprilike polovine pacijenata. Simptomi obuhvataju učestalo mokrenje, dizurične tegobe i /ili urgentne pozive na mikciju usled cistitisa, uretritisa ili oba (6,235,240,241). Simptomi se obično smire unutar 4 nedelja nakon završetka zračne terapije.

1.7.2.2. Kasne urinarne komplikacije

Kasne urinarne komplikacije su relativno retke u savremenim serijama. Incidenca urinarne inkontinencije je oko 1% u muškaraca bez prethodno sprovedene operacije na prostati, mada može varirati u zavisnosti od definicije. (237, 242-245). U pacijenata koji su imali teške obstruktivne ili iritativne simptome pre terapije, transkutana zračna terapija eventualno može da poboljša funkcionalni status, verovatno zahvaljujući smanjenju veličine prostate. (246)

Ostale kasne urinarne komplikacije obuhvataju uretralne strikture, cystitis, hematuriju i kontrakturu mokraćne bešike. (247). Pregledom 2 RTOG randomizovana trajala, incidenca kasne toksičnosti gradusa 3 ili većeg bila je 8% (248) Polovina od njih se pripisuje uretralnim strikturama koje mogu da se rešavaju u ambulantnim uslovima, dilatacijom uretre.

1.7.3. SEKSUALNE DISFUNKCIJE

Ocena učestalosti erektilne disfunkcije u muškaraca lečenih RT je proučavana ekstenzivno. Učestalost novonastale impotencije nakon transkutane RT zavisi delom od definicije potencije kao i delom od vremenskog okvira koji se koristi za procenu. (242). U savremenim serijama, 30-45 % muškaraca koji su bili potentni pre RT postaju impotentni nakon terapije, sa povećanjem učestalosti tokom vremena (242,244)

Tehnički aspekti sprovođenja RT mogu doprineti razvoju impotencije usled RT (249, 250). Literaturni podaci sugerišu da se rizik od impotencije značajno smanjuje ako se penilne strukture izbegavaju tokom RT naročito corpus spongiosum (249). Sofisticiranije forme sprovođenja RT, kao što je IMRT, mogu ograničiti dozu na bulbus penisa i korporalna tela u poređenju sa 3DCRT (251)

1.7.4. UMOR

Umor je česta pojava nakon RT. Prospektivne studije su pronašle da je umor prisutan pre RT u muškaraca sa karcinomom prostate, i da se učestalost i težina ovog simptoma rastu tokom tretmana (252). Dva randomizovana trajala su pronašla da aerobne vežbe i vežbe izdržljivosti popravljaju osećaj umora za kratko vreme, dok vežbe izdržljivosti mogu doprineti dodatno boljoj kondiciji (253).

1.7.5. SEKUNDARNI MALIGNITETI

Mada izgleda da je RT udružena sa malim porastom incidence karcinoma rektuma i mokraćne bešike, rizik od umiranja zbog sekundarnog maligniteta nakon 10 i 15 godina je veoma mali i izgleda da je sličan perioperativnom mortalitetu nakon radikalne prostatektomije.

Najobimniji podaci dobijeni sistematskim pregledom literature koji je obuhvatio podatke iz 19 studija tumorskih registara, 21 institucionalnih studija i 6 studija koje su objavile mortalitet usled sekundarnog primarnog maligniteta (254). Mada rezultati variraju od studije do studije, autori su zaključili da postoji mali rizik i za karcinom rektuma i za karcinom mokraćne bešike u pacijenata lečenih transkutanom zračnom terapijom. Međutim, ove razlike nisu konzistentno prisutne u studijama koje porede incidencu raka u opštoj populaciji.

Sistematskim pregledom nađena je signifikantna heterogenost između različitih izveštaja, i interpretacija podataka je komplikovana brojnim faktorima koji uključuju starije tehnike zračenja, tehnike sa većim terapijskim volumenima u brojnim serijama, različita dužina follow up a i upotreba različitih grupa za komparaciju (opšta populacija vs pacijenti sa PCa koji nisu lečeni RT). Da li će implementacija novih RT tehnika doprineti uticaju na rizik od pojave sekundarnih maligniteta još uvek se ne zna, zbog toga što sekundarni primarni tumori mogu da se jave mnogo godina posle završenog zračenja.

1.8. PREDIKCIJA RADIO-INDUKOVANE AKUTNE I KASNE TOKSIČNOSTI NA OSNOVU GENSKIH PARAMETARA

U posljednjih nekoliko godina, radiacioni onkolozi u saradnji s fizičarima i biolozima, fokus svojih istraživanja usmeravaju na predviđanje radio-indukovane akutne i kasne toksičnosti u bolesnika s kancerom prostate.

Naime, problem kasnog rektalnog krvarenja (engl. LRB) je predmet mnogih naučnih radova. Uprkos vrlo pažljivom planiranju lečenja i poštovanju dozno volumenoznih ograničenja primene radioterapije, umereno-teško LRB se još uvijek javlja u 5-15% bolesnika lečenih sa 3DCRT, (11, 255-258).

Sa razvićem savremenih metoda molekularne biologije, sve veći broj naučnika radi na identifikovanju potencijalnih bioloških prediktora akutne / kasne toksičnosti kod bolesnika sa kancerom prostate a koji su primili zračnu terapiju. Idealno bi bilo pronaći direktnu povezanost između genskog profila i LRB (259-263)

Publikovani su rezultati o postojanju abnormalnih transkripcionih odgovora na oštećenja DNK povezanih sa akutnom toksičnošću kod bolesnika bez kancera prostate (263) i akutnih neželjenih događaja kod bolesnika sa kancerom prostate (259). Ovi rezultati, zajedno sa već poznatim kliničkim dokazima o pojavi neočekivanih LRB kod pacijenata sa "dobrim" DVHs, ukazuju da u osnovi LRB postoji genetska komponenta.

Takođe je pokazano da su neke alteracije TGF β 1 gena povezane sa akutnim urogenitalnim toksičnim reakcijama na jonizujuće zračenje (264)

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Izračunavanje stope incidencije akutne i kasne urogenitalne (UG) i gastrointestinalne (GI) toksičnosti u uzorku pacijenta sa adenokarcinomom prostate nakon primene zračne terapije 3D konformalnom tehnikom.
2. Analiziranje korelacija ispitivanih individualnih i kliničkih karakteristika pacijenata i dozimetrijskih parametara terapijskog plana sa učestalošću akutne i kasne UG i GI toksičnosti.
3. Ispitivanje prediktivne vrednosti individualnih karakteristika (uzrast, pušački status, genska ekspresija) osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak simptoma akutne i kasne UG i GI toksičnosti.
4. Ispitivanje prediktivne vrednosti kliničkih karakteristika (stadijum bolesti, predhodne operacije abdomena, prisustvo komorbiditeta) osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak simptoma akutne i kasne UG i GI toksičnosti.
5. Ispitivanje prediktivne vrednosti dozimetrijskih parametara terapijskog plana (V50,V60, V65,V70,V72 i srednje doze na rektum i mokraćnu bešiku) u osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak simptoma akutne i kasne UG i GI toksičnost

2. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je dizajnirano po tipu kohortne studije.

Podatke (individualne i kliničke karakteristike pacijenata i simptomi toksičnosti) su dobijeni pregledom istorija bolesti Instituta za Onkologiju I Radiologiju Srbije (IORS) i arhivskih podataka (dozimetrijski parametri), sačuvanih u elektronskoj formi u arhiviranoj bazi podataka Klinike za radiološku dijagnostiku i terapiju, tokom delom retrospektivne, (uključeni su pacijenti koji su zračeni od 01. septembra 2009 do 31.03.2013), delom prospektivne studije (uključeni su pacijenti koji su zračeni od 1.aprila 2013 do 30.09.2013). Od pacijenata, koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju (94/225 pacijenta), su na redovnim kontrolnim pregledima, nakon potpisivanja informisanog pristanka, dobijani uzorci periferne krvi radi određivanja korelacije ekspresije ispitivanih pojedinačnih gena sa pojavom akutne ili kasne gastrointestinalne (GI) i genitourinarne (UG) toksičnosti (od 10. septembra 2013 do 22. aprila 2014). Iz periferne krvi je vršena izolacija DNK i određivana ekspresija ispitivanih gena u Laboratoriji za molekularnu genetiku Odeljenja za Eksperimentalnu onkologiju Instituta za onkologiju I Radiologiju Srbije. Nakon adekvatne pripreme 42/94 uzoraka krvi je imalo DNK dobrog kvaliteta za dalju analizu.

3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su uključeni pacijenti sa histološki potvrđenim adenokarcinomom prostate koji su lečeni na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 1.septembra 2009. do 30. septembra 2013.godine. Od razmatranih 225 konsekutivnih pacijenata lečenih 3D konformalnom RT, 94 pacijenta je ispunilo sledeće kriterijume za uključivanje u studiju: lokalizovani stadijum bolesti (T1 i T2), nivo PSA \leq 20, Gleason skor $<$ 8, verovatnoća za pozitivan nalaz limfnih čvorova, po Roach-ovoj formuli, \leq 15%, Karnofsky status $>$ 80. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: stadijum bolesti $>$ T2, verovatnoća za pozitivan nalaz limfnih čvorova $>$ 15%, prisustvo udaljenih metastaza, nivo PSA $>$ 20, Gleason skor \geq 8, Karnofsky status \leq 80, predhodno zračenje male karlice u ličnoj anamnezi. Primena androgene deprivacije u kombinaciji sa zračnom terapijom nije bila kriterijum za isključivanje iz studije. Neoadjuvantna hormonska terapija, primenom LHRH analoga, 3-6meseci pre i u toku zračne terapije primenjivana je u pacijenata sa

GS7 (4+3), shodno odluci multidisciplinarnog Konzilijuma za urologiju i preporukama republičkog fonda za zdravstvenu zaštitu osiguranika (RFZZO).

Pre početka lečenja, svi bolesnici su bili upoznati sa svojom bolešću, mogućnostima lečenja, protokolom lečenja i mogućim komplikacijama i svi su potpisali informisani pristanak na lečenje.

3.2. Definisanje dve terapijske tzv. Doza-volumen grupe

Svi pacijenti koji su zadovoljili kriterijume za uključivanje u studiju su podeljeni na dve Doza volumen grupe u zavisnosti od procenjenog rizika za infiltraciju semenih vezikula.

Obzirom da pacijenti uključeni u studiju nisu imali makroskopski vidljivu infiltraciju semenih kesica (to bi bio T3b stadijum), procena rizika za mikroskopsku infiltraciju semenih kesica je izračunavana po Roachovoj formuli (200)

$$\text{Vrednost PSA} + [(\text{GlisonSkor}-6) \times 10]$$

čiji rezultat izražava verovatnoću njihove infiltracije izraženu u procentima.

Prvu Doza-volumen grupu (P) su činili ispitanici čiji je procenjeni rizik za infiltraciju semenih vezikula manji od 15%. U ovoj grupi se prilikom zračne terapije u ciljnom volumenu nalazi samo prostata tzv samo P grupa i prostata prima ukupnu dozu od 72Gy isporučenu u jednom aktu.

Drugu Doza-volumen grupu (P+SV) su činili ispitanici čiji je procenjeni rizik za infiltraciju semenih vezikula veći od 15%. Ova grupa se zračila u dva akta. U prvom aktu se u ciljnom zračnom volumenu nalaze i prostata i semene vezikule i ciljni volumen prima ukupnu dozu od 66 Gy. Drugi akt zračne terapije obuhvata samo prostatu kad se dodaje još 6 Gy, tako da je ukupna terapijska doza za prostatu i u ovoj grupi 72 Gy.

3.3. Protokol za planiranje i sprovođenje 3D konformalne RT u IORS-u

Transkutana zračna terapija je sprovedena prema originalnom protokolu Instituta za Onkologiju I Radiologiju Srbije za planiranje i sprovođenje 3DCRT u pacijenata sa karcinomom prostate.

Protokolom su definisane brojne procedure:

- Pozicioniranje i imobilizacija

Proces planiranja započinje na CT simulatoru gde se pacijent pozicionira u supinacioni položaj, pri čemu se vrši imobilizacija stopala i kolena imobilizacionim sredstvom za kolena i stopala. Pacijenti su dobijali savet da dođu na CT simulaciju kao i na terapijske zračne seanse sa ispražnjenim debelim crevom i komforno napunjenom mokraćnom bešikom. Pacijenti su dobijali savet za ishranu i pražnjenje creva. Specijalni protokoli za napunjenost mokraćne bešike nisu primenjivani. Pacijentima je savetovano da ne mokre 1-2h pre CT simulacije kao ni pre svake zračne seanse.

- Konturisanje ciljnih volumena i organa od rizika

Prema preporukama međunarodne komisije za radijacione jedinice i merenja (engl.ICRU) 50 i ICRU 62 (2, 3) su definisani klinički ciljni volumen (engl.Clinical target volume CTV) i Planirani ciljni volumen (engl.Planning target volume PTV). CTV obuhvata celu prostatu. CTV1 obuhvata prostatu i cele semene vezikule. CTV2 obuhvata isti volumen kao i CTV. Margine oko CTV i CTV1 su 10mm u svim pravcima osim 8mm posteriorno. Margine za PTV2 su smanjene na 5mm oko CTV2 u svim pravcima i 0mm posteriorno.

Od zdravih organa, tj organa u riziku (engl. organs at risk OAT), konturišu se mokraćna bešika, rektum, oba femura, koža i tanko crevo po potrebi. Zdrava tkiva se razmatraju kao solidni organi.

Ciljni volumeni i zdrave strukture se zatim digitalno rekonstruišu u 3 dimenzije i prikazuju se snop-oko (engl.Beem Eay View BEV) tehnikom.

- Propisivanje terapijske doze i ograničavanje doze na zdrave organe

Propisane doze na ICRU volumene su: u prvoj grupi, na predeo PTV-a, 72Gy. U drugoj grupi, na predeo PTV1 66Gy uz nastavak zračne terapije na predeo PTV2 sa dozom od 6Gy.

Za mokraćnu bešiku i rektum, ograničenja doze su bila, shodno protokolu iz 2006: više od jedne trećine organa ne sme da primi dozu ≥ 65 Gy (mokraćna bešika) i ≥ 60 Gy (rektum). Ove vrednosti

su preuzete od Emmami-a i saradnika (1) kao doze koje daju verovatnoću nastanka kasnih komplikacija na zdravim tkivima nakon 5 godina praćenja većim od 5%.

Aranžman polja

Najčešće se primenjuje aranžman iz 4 polja tzv “box tehnika”

- Analiza krive odnosa doze i volumena (engl.DVH)

Analizom terapijskog plana koji se dobija pomoću Xio sistema za planiranje može se, za svakog pacijenta individualno, odrediti ukupni volumen zdravog tkiva koji će primiti određenu dozu zračenja (u procentima) kao i srednju dozu zračenja koju će primiti ceo volumen zdravog organa. Vrednosti se očitavaju sa krive odnosa doze i volumena zdravih tkiva i izražavaju u procentima od ukupnog volumena posmatranog organa.

Dozimetrijski parametri dobijeni na osnovu DVH analize, zabeleženi su za svakog pacijenta: Dmean srednja doza koju dobija zdravi organ (mokraćna bešika ili rektum), Dmax-maximalna doza na zdrav organ, i V_{xy}- frakcije volumena zdravih organa koje su dobijale 0-75Gy.

Takođe se analizira homogenost ozračivanja ciljnih volumena i proverava da li će PTV primiti min 95%, max 107% propisane terapijske doze.

- Verifikacija polja

Verifikacija pozicioniranja pacijenta vrši se uz pomoć elektronskog uređaja tzv EPID (engl.electronic portal imaging device). Verifikacija ortogonalnih portal polja (AP I lateralno), vrši se pre prve seanse, nakon toga portal verifikacija se prema protokolu IORS-a vrši jednom nedeljno. Portal polja se pregledaju od strane ordinirajućeg radioterapeuta, nakon akvizicije polja. Vršiti se poređenje portal polja sa digitalno rekonstruisanim radiografijama (DRR). Prema protokolu IORS-a greška u pozicioniranju pacijenta ne sme biti veća od 5mm.

- Sprovođenje zračne terapije

Pacijenti se zrače na Linearnim akceleratorima koji su opremljeni multilif kolimatorima, X zracima E15MeV-a, konvencionalnom šemom frakcionisanja 2Gy/dnevno/ 5 dana nedeljno.

Svi pacijenti su primili TD 72Gy u 36 seansi. Ukupna dužina trajanja zračne terapije je 7 nedelja +1dan, odnosno 50 dana.

3.4. Praćenje bolesnika

U cilju sagledavanja nastanka simptoma akutne i kasne urogenitalne (UG) i gastrointestinalne (GI) toksičnosti, ispitanici su bili praćeni i ispitivani po sledećoj dinamici:

- Tokom trajanja zračne terapije: minimum jednom nedeljno.
- Tokom prve godine nakon terapije: svaka 3 meseca
- Tokom druge godine posle tarapije: svaka 4 meseca
- Tokom 3-5 godina posle terapije: svakih 6 meseci
- Posle pet godina nakon terapije: jednom godišnje

Dužina praćenja ispitanika je izračunavana do nastanka ishodnih varijabli ili do završetka studije (30. april 2014. godine). Minimalni period praćenja bio je 6 meseci koliko je procenjeno da je najmanji mogući vremenski period za procenjivanje rizika za nastanak simptoma kasne postradijacione toksičnosti.

Tokom radioterapije, svi pacijenti su kao deo svakodnevne kliničke prakse imali kontrole jednom nedeljno. Tom prilikom su beleženi svi simptomi gastrointestinalne i urogenitalne toksičnosti i ukoliko je bilo potrebno dobijali simptomatsku i suportivnu terapiju.

Nakon završene zračne terapije, pacijenti su u ovom istraživanju praćeni minimum 6 meseci, maksimalno 54 meseci, sa medijanom follow-up perioda 27 meseci.

Pacijenti su dolazili na rutinske kliničke kontrole svaka 3-4 meseca tokom prve dve godine nakon završene zračne terapije, potom svakih 6 meseci od 2-5 godine praćenja. Na svakoj kontroli pacijenti su klinički pregledani, beležena je vrednost PSA, nalazi dodatnih Rtg, imaging i endoskopskih pregleda i simptomi UG i GI toksičnosti. Obzirom da je u najvećeg broja pacijenata rađena pretežno retrospektivna studija, pacijentima nisu davani upitnici za utvrđivanje postojanja simptoma i ocenu njihove težine koje bi sami popunjavali u cilju boljeg otkrivanja simptoma i njihove objektivnije procene, jer to nije bila uobičajena klinička praksa.

3.5. Evaluacija toksičnosti tretmana

Na svakoj kontroli u toku zračenja ili nakon završenog zračnog tretmana, notirano je prisustvo, i vrsta (GI i/ili UG) akutne i kasne toksičnosti i u zavisnosti od težine ispoljenih simptoma i njen gradus. Za procenu gradusa toksičnosti korišćen je sistem skorovanja Radioterapijske onkološke grupe i Evropske organizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (engl.RTOG/EORTC), koji prepoznaje, u zavisnosti od težine simptoma, 4 gradusa akutne i 4 gradusa kasne toksičnosti (gradus 0 je odsustvo simptoma, gradus 5 je smrt usled komplikacija) (8). Za svakog pacijenta je analiziran maksimalni gradus nekog simptoma u toku zračne terapije ili tokom praćenja.

Gradiranje težine akutnih i kasnih simptoma toksičnosti je vršeno od strane radiacionog onkologa prema scoring sistemu za gradiranje toksičnosti Evropske orgsnizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (EORTC) (8) lako modifikovanu od strane Peetersa I sar (6). Modifikovanu skalu, koja je korišćena u našem istraživanju prikazali smo u tabeli 4.

Neželjeni efekti koji su se javljali unutar 120 dana od početka RT su razmatrani kao akutna toksičnost. Smatralo se da se kasna toksičnost ispoljila ukoliko su simptomi perzistirali ili se pojavili nakon 120-tog dana od početka RT.

Tabela 4: Akutna gastrointestinalna (GI) i urogenitalna (UG) toksičnost

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
GI	Povećana učestalost ili promena u navici ili kvalitetu pražnjenja creva, ne zahteva lekove. Rektalne nelagodnosti koje ne zahtevaju analgetike	Dijareja koja zahteva parasimpatikolitičke lekove. Pražnjenje sluzi koje ne zahteva sanitarne uloške. Rektalna bol ili bol u stomaku koji zahteva analgetike.	Dijareja zahteva parenteralnu podršku. Ozbiljna pražnjenja sluzi ili krvi koje zahtevaju higijenske uloške. Abdominalna distenzija (radiografija pokazuje proširene crevne vijuge).	Opstrukcija , fistule , ili perforacija,GI krvarenje koje zahteva transfuziju; Bol u stomaku ili tenesmi koji zahtevaju dekompresiju ili derivaciju creva

UG	Učestalo mokrenje ili nokturije dva puta češće nego pre terapije. Dizurija ili urgentni pozivi koji ne zahtevaju lečenje.	Učestalost mokrenja je ređa nego na svaki sat (<i>danju: 12-16 puta; nokturije 5-8 puta</i>). Disurije, urgentni pozivi, spazam bešike koji zahteva lokalni anestetik.	Učestalost mokrenja je češće nego na svaki sat (<i>danju: > 16 puta; nokturije: > 8 puta</i>). Dizurija, spazam bešike, urgentni pozivi koji zahtevaju redovnu upotrebu narkotika. Masivna hematurija i tegobe koje zahtevaju stalni ili suprapubični kateter.	Hematurija koja zahteva transfuziju. Opstrukcija koja nije rezultat ugrušaka. Ulceracije Nekroza
-----------	---	--	--	---

GI-gastrointestinalna toksičnost UG-urogenitalna toksičnost

Tabela 5: Kasna toksičnost gastrointestinalna (GI) I urogenitalna (UG) toksičnost

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
GI	Blaga dijareja Blagi grčevi Pokreti creva 2-5 puta dnevno Blago rektalno pražnjenje sluzi ili krvarenje	Srednja dijareja Intermitentni, teški grčevi. Pokreti creva (≥ 5 puta dnevno). <i>Srednje</i> preterana, rektalna pražnjenja sluzi. Intermitentna, česta krvarenja (<i>singl laser tretman ili transfuzija</i>).	<i>Vodena dijareja</i> Opstrukcija koja zahteva hirurgiju. Krvarenje koje zahteva operaciju ili 2 laserska tretmana ili transfuzije.	Nekroza Perforacija Fistula <i>Bol u stomaku ili tenezmi koji zahtevaju dekompresiju ili derivaciju creva</i>
UG	Učestala pražnjenja danju 0.5-1 na čas Nokturije 2-3/na noć Blaga dizurija ili mikroskopska hematurija koja ne zahteva lekove Blaga epitelna atrofija, male telangiektazije kapacitet m. bešike > 300 mL	Učestala pražnjenja danju na 1 - 2 na čas Nokturije 4-6 / na noć Srednja dizurija ili intermitentna (blaga, umereno) hematurija zahtevaju lekove † Srednje telangiektazije kapacitet m. bešike: 150 - 300 mL	Pražnjenje danju: 2x na jedan čas Nokturije 6 / na noć Ozbiljna dizurija. Česte (teške) hematurije. Ozbiljne telangiektazije Kapacitet bešike : 100- 150 ml Benigna uretralna opstrukcija koja zahteva TURP, dilataciju ili suprapubični ili stalni kateter	Nekroza Ozbiljni hemoragični cistitis Kapacitet m bešike < 100 mL

* Razlika između gradusa 1 i gradusa 2 GI bola, gubitka sluzi ili krvarenja se najlakše pravi kada je gradus 2 definisan kao morbiditet koji zahteva posebne lekove: Gradus 1 = omekšivače stolice, modifikaciju ishrane, povremeno (< 2 / nedeljno) ne narkotički lekovi, povremeno antidijaroici (2 / nedeljno), povremena upotreba higijenskih uložaka zbog inkontinencije (1-2 d / nedeljno); gradus 2 = redovna (> 2 / nedeljno) upotreba (ne) opojnih lekova za bol, redovno (2 / nedeljno) antidijaroici, steroidne supozitorije, jedan laser.

GI-gastrointestinalna toksičnost UG-urogenitalna toksičnost

3.6. Prediktivni individualni i klinički faktori i dozimetrijski parametri

Individualne karakteristike koje su ispitivane su: uzrast na početku lečenja, demografske karakteristike, pušački status, konzumiranje alkohola, gojaznost, genska ekspresija.

Kliničke karakteristike koje su ispitivane su: verovatnoća infiltracije semenih vezikula (manja ili već od 15%) tj doza-volumen grupa (P vs P+SV), hormonska deprivacija, prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici, komorbidna stanja (hipertenzija, diabetes mellitus, hronične bolesti debelog creva, antiagregaciona terapija, hemoroidi....)

Dozimetrijski parametri terapijskog plana: Dmean srednja doza koju su primili mokraćna bešika i rektum, Dmax maksimalna doza koju su primili mokraćna bešika i rektum, V50, V60, V65, V70 i V72 za mokraćnu bešiku i za rektum.

Na osnovu poznatih podataka o povezanosti sa odgovorom na zračenje kao i svoje uloge u popravci DNK, kontroli ćelijskog ciklusa i učešću u degradaciji proteina, izabrali smo set od pet gena i pratili njihovu ekspresiju: SRF (serumski faktor, odgovora UV excision repair protein-u); RAD23 (homolog A, UV indukovani protein isecanja i popravke); TGFβ1 (transformišući faktor beta); DRAP1 (Dr1- asocirani korepresor); DDX17 (ATP-zavisna RNK helikaza)

3.7. Metodologija određivanja ekspresije ispitivanih gena

U genetskoj analizi vršena je izolacija DNK iz krvi, potom je vršeno merenje genske ekspresije TaqMan metodom na Real-Time PCR aparatu i definisane su cut/off vrednosti za gensku ekspresiju ispitivanih gena. Na osnovu genske ekspresije vršena je klasifikacija pacijenata u grupe i korelacija sa kliničkim parametrima.

U studiju je uključeno 94 uzoraka krvi dobijenih od pacijenta obolelih od karcinoma prostate u lokalizovanom stadijumu bolesti koji su zračeni konformalnom zračnom terapijom (engl. three dimensionl conformal radiotherapy, 3DCRT). Nakon adekvatne pripreme 42 od 94 uzoraka krvi je imalo DNK dobrog kvaliteta za dalju analizu.

Na osnovu procene rizika za infiltraciju semenih vezikula pacijenti su podeljeni u dve grupe: prvu su činili pacijenti čiji je taj rizik manji od 15%, a drugu grupu oni čiji je rizik veći od 15%, a ekspresioni profili pet gena uključenih u odgovor na radioterapiju korelisani su sa različitim simptomima urogenitalne i gastrointestinalne toksičnosti.

- **Izolacija limfocita**

Za izolaciju limfocita korišćeni su sveži uzorci periferne krvi (20ml). Nakon centrifugiranja krvi u koju je dodat antikoagulans (etilen diamin tetra sirćetna kiselina, engl. ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) u epruveti se izdvajaju 3 sloja: na dnu su ostale ćelije krvi, iznad je prsten limfocita a na vrhu je izdvojena plazma. Za izolaciju limfocita korišćen je limfoprep (*Histopaque-1077, Sigma*) centrifugiranjem pomoću gradijenta gustine.

- **Izolacija RNK**

RNK iz limfocita pacijenata izolovana je uz pomoć *TRI Reagent-a (Sigma)*, monofaznog rastvora fenola i guanidin-izotiocijanata, a proces izolacije izvršen je klasičnim metodom izolacije RNK (Chomczynski i Sacchi, 1987). Čistoća i koncentracija RNK analizirana je spektrofotometrijski uz pomoć aparata *BioSpec-nano (Shimadzu)*.

- **Reverzna transkripcija**

Metoda reverzne transkripcije, kojom se izolovana RNK prevodi u cDNK, izvršena je prema uputstvu proizvođača kita koji je korišćen (*High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Applied Biosystems*).

Reakciona smesa ukupnog volumena 20 µl sastojala se iz:

- 1 µg RNK
- 10 x RT pufera (*Applied Biosystems*)
- 10 x RT nasumičnih prajmera (*Applied Biosystems*)
- 25 x dNTP miksa (100 mM) (*Applied Biosystems*)
- *MultiScribe*TM reverzne transkriptaze (50 U/ µL (*Applied Biosystems*))
- RNaznog inhibitora (*Applied Biosystems*)
- *Nuclease-free* vode

Finalna smeša inkubirana je 10 min na 25°C, zatim 2 h na 37°C, a reakcija je zaustavljena inkubiranjem 10 min na 70°C.

- **Analiza genskih ekspresija uz pomoć kvantitativnog PCR-a**

Za merenje nivoa ekspresije *RAD23B*, *TGβ1*, *SRF*, *DRAP1* i *DDX17* gena u uzorcima krvi pacijenata korišćena je metoda kvantitativne polimerazne reakcije u realnom vremenu (*engl. quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR*) sa komparativnom ddCt analizom. Za normalizaciju sintetisane cDNK u uzorcima korišćena je endogena kontrola gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaza (*GAPDH*), a za kalibratora je odabrana zdrava muška kontrola. Svi eksperimenti rađeni su u duplikatu.

Ekspresija *RAD23B*, *TGβ1*, *SRF*, *DRAP1* i *DDX17* gena praćena je korišćenjem *TaqMan* tehnike (protokol po uputstvu *TaqMan Universal PCR Master Mix (2X)*, *Applied Biosystems*). Prajmeri za ove gene komercijalno su dizajnirani i korišćeni su u okviru *TaqMan Gene Expression Assay*. Kao endogena kontrola korišćen je *GAPDH*.

Reakciona smeša finalnog volumena 10 µl sastojala se od sledećih komponenti:

- 1 µg cDNK
- 2 x *TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)*
- 20 x *TaqMan Gene Expression Assay Mix (Applied Biosystems)*
- Nuclease-free water

Nivoi ekspresije navedenih gena mereni su na 7500 *Real-time* PCR aparatu (*Applied Biosystems*), a formula po kojoj je izračunata relativna vrednost količine ekspresije ciljnog gena je:

$$Q = 2^{-ddCt}, \text{ gde je } ddCt = dCt_{\text{uzorak}} - dCt_{\text{kalibrator}} = (Ct_{\text{ciljni gen}} - Ct_{\text{endogena kont.}}) - (Ct_{\text{ciljni gen.kalibrator}} - Ct_{\text{endogena kontrola.kalibrator}})$$

Temperaturni profil reakcije korišćene za amplifikaciju *RAD23B*, *TGβ1*, *SRF*, *DRAP1* i *DDX17* gena bio je sledeći:

1. 2 min / 50°C

2. 10 min / 95°C

3. 40 ciklusa:

15 s / 95°C

1 min / 60°C (aniling)

3.8. Statistička analiza

Stope incidencije gradusa akutne i kasne UG i GI toksičnosti su računane kao odnos između broja novonastalih slučajeva određenog tipa toksičnosti tokom perioda praćenja i “zbira osoba-vremena praćenja”. Imenilac ovog pokazatelja tj. “zbir-osoba vremena praćenja” se računa kao zbir pojedinačnih vremenskih perioda tokom kojih je svaki ispitanik bio bez simptoma toksičnosti tj do vremena do nastanka ovih simptoma ili do završetka studije.

Prevalencija akutne toksičnosti procenjena je, u svakoj vremenskoj tački, kao ukupan broj učesnika sa određenog nivoa toksičnosti u odnosu na ukupnu populaciju u riziku u tom trenutku (ukupan broj pacijenata).

Primarna analiza podrazumevala je deskriptivnu statistiku za prikaz demografskih i kliničkih karakteristika svakog ispitanika u studiji. Razlike u učestalosti pojave simptoma akutne i kasne, GI i UG toksičnosti u pogledu različitih kliničkih parametara je procenjivana Hi kvadrat testom. Za testiranje razlika između terapijskih grupa a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson χ^2 test i Wilcoxon rank sum test.

Analiziranje prisustva povezanosti ispitivanih individualnih i kliničkih karakteristika pacijenata sa nastankom akutne i kasne UG i GI toksičnosti ispitivanje na osnovu vrednosti koeficijenta Spirmanovog testa korelacije ranga.

Spirmanov rank korelacije je korišćen u cilju procene odnosa između individualnih i kliničkih karakteristika pacijenata sa karcinomom prostate i razvojem simptoma određenog gradusa za akutnu i kasnu UG i GI toksičnost.

Dozimetrijske varijable koje su razmatrane su: srednja doza na zdrav organ D mean, maksimalna doza na zdrav organ Dmax i volumen (procenat) zdravog tkiva koji prima više od 50, 60, 65, 70, 72Gy (nazvani V50-V72). Individualne i kliničke karakteristike kao što su pušenje, konzumacija alkohola, doza-volumen grupa, prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici, Diabetes mellitus (DM), komorbidna stanja kao što su prethodna GI oboljenja, hemoroidi, kile, upotreba diuretika, antiagregacione i antikoagulantne terapije sa pojavom akutne i kasne GI i UG toksičnosti.

U cilju sagledavanja prognostičkog značaja ispitivanih individualnih i kliničkih karakteristika pacijenata kao i dozimetrijskih parametara terapijskog plana na rizik za nastanak akutne i kasne UG i GI toksičnosti korišćene su metode multivarijante regresione analize.

Moguće interakcije istraživanih kofaundera i njihov zajednički uticaj na pojavu analiziran je korišćenjem logističke regresione analize. Sve variable su prvo analizirane u osnovnom baznom modelu koji je za UG toksičnost obuhvatao doza-volumen grupu, Dmax i V72 a za GI toksičnost pored ova tri parametra uključeni su i životno doba i hormonska terapija. U

multivariantnu logističku regresionu analizu (MVA) koja je nakon toga učinjena, uključivani su svi parametri koji su se pokazali kao mogući faktori udruženosti na nivou statističke značajnosti $p < 0.05$. Odds ratio OR je korišćen za pokazivanje jačine udruženosti između nezavisnog (mogućeg prediktora) i akutne ili kasne UG ili GI toksičnosti kao zavisne variable.

Cox-ova proporcionalna Hazard regresija je korišćena za određivanje nezavisnih varijabli na razvoj kasne toksičnosti. Pri određivanju prediktora kasne toksičnosti, period vremena razmatran u u Cox-ovom modelu je ukupni period praćenja (za ispitanike koji nisu razvili simptome toksičnosti) ili vreme do pojave simptoma kasne toksičnosti. Rezultati regresione analize su prikazani kao Hazard ratio HR. Sve variable su prvo analizirane u Cox osnovnom modelu koji je uključivao iste parametre kao osnovni model u Cox-ovoj regresionoj analizi, napred pomenutoj. Sve variable koje su izgleda bile udružene sa ispitivanim gradusom kasne toksičnosti na nivou značajnosti $p < 0.05$ su uključivane u MVA analizu.

3.9. Etički komitet

Svi bolesnici su pre otpočinjanja lečenja potpisali informisani pristanak kojim su obavešteni o svojoj bolesti, predviđenom lečenju i mogućim komplikacijama. Pre davanja krvi i ulaska u studiju potpisali su informisani pristanak kojim su obavešteni o ciljevima istraživanja kao i eventualnom doprinosu istraživanja na dalju kliničku praksu, pri čemu je pacijent mogao da odbije davanje krvi što ne bi uticalo na njegovo lečenje i praćenje ishoda lečenja i toka bolesti.

Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj 20.11.2013. doneo je odluku broj 29/XI-10 da je doktorska disertacija pod nazivom

“PREDIKTIVNI ZNAČAJ INDIVIDUALNIH I KLINIČKIH KARAKTERISTIKA OSOBA SA ADENOKARCINOMOM PROSTATE NA RIZIK ZA NASTANAK AKUTNE I KASNE TOKSIČNOSTI NAKON ZRAČNE TERAPIJE“

u skladu sa načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

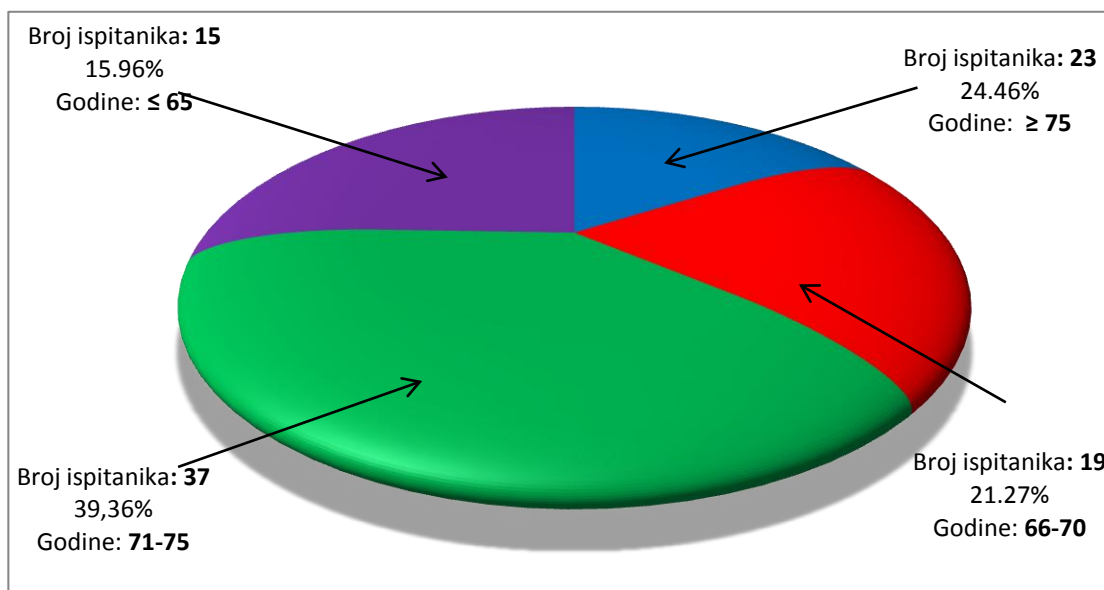
4. REZULTATI

4.1. DESKRIPTIVNA ANALIZA

Individualne karakteristike

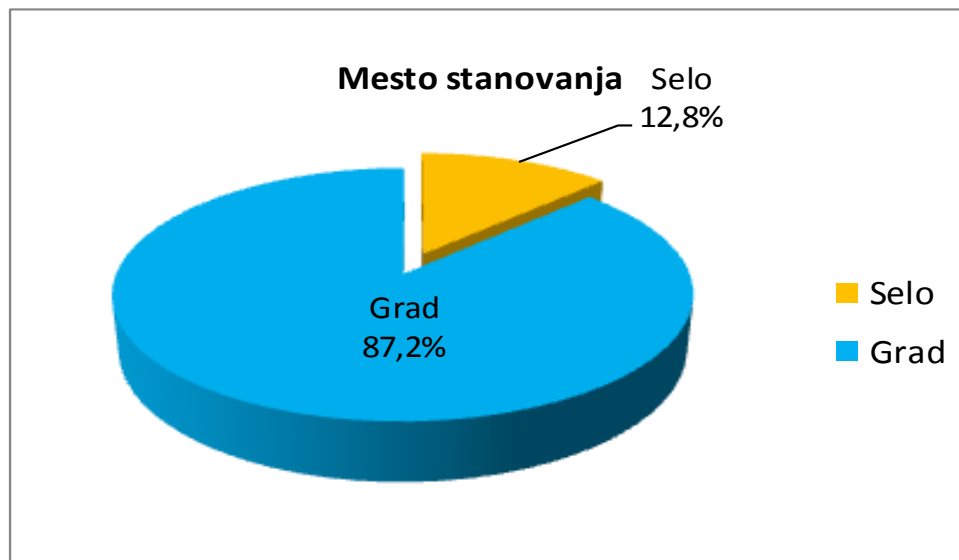
Prosečan uzrast na početku bolesti bio je 71.3 ± 5.4 godine. Najmadi ispitanik imao je 56, a najstariji 81 godinu.

U našoj ispitivanoj grupi 15 (15.96%) pacijenata je imalo ≤ 65 godina, 19 (21.27%) pacijenata je bilo u životnom dobu od 66-70 godina, 37 (39.36%) u životnom dobu 71-75 godina, 23 (24.46%) pacijenata je bilo starije od 75 godina.



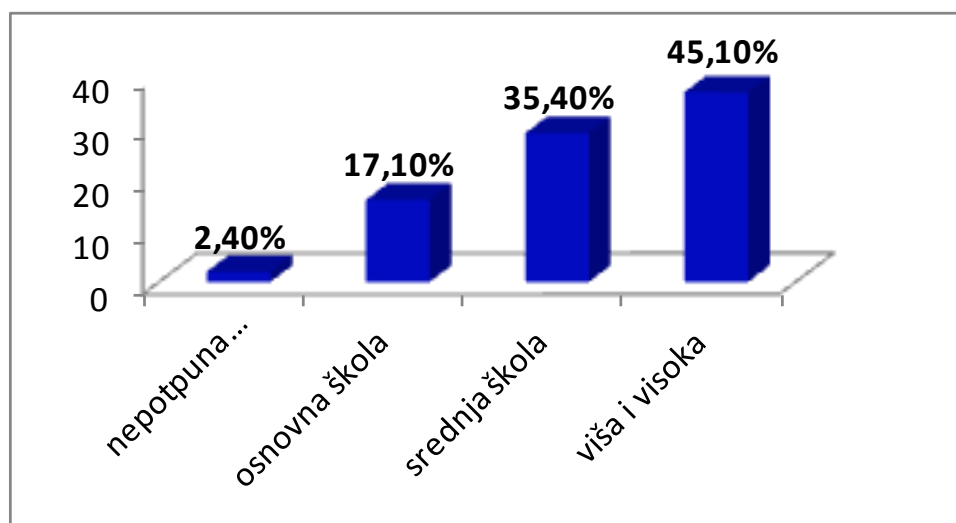
Grafikon1: Distribucija bolesnika prema životnom dobu

U našem uzorku ispitanika njih 82 (87.2%) je živelo u gradu, a njih 12 (12.8%) u selu.



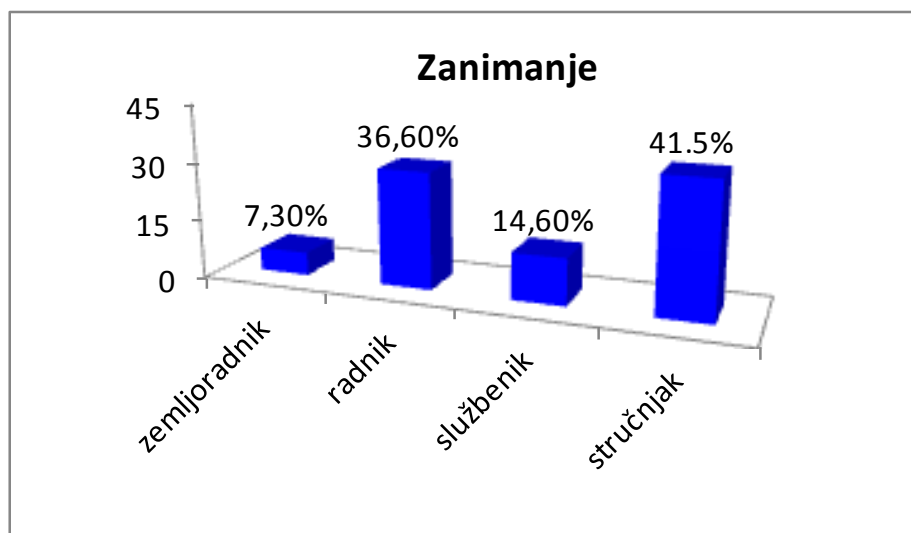
Grafikon 2: Distribucija bolesnika prema mestu stanovanja

U našem uzorku ispitanika 2.4% su imali nepotpunu osnovnu školu, 17.1% su imala osnovnu školu, 35.4% srednju školu, 45,1% višu školu i visoko obrazovanje (izraženo u validnim procentima)



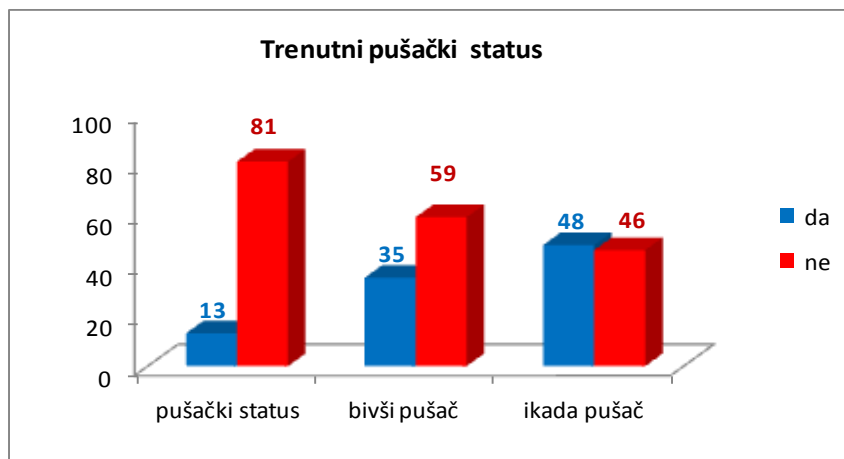
Grafikon 3: Distribucija ispitanika prema obrazovanju

U našoj grupi ispitanika bilo je 7.3% zemljoradnika, 36.6% radnika, 14.6% službenika i 41.5% stručnih lica (izraženo u validnim procentima)



Grafikon 4: Distribucija ispitanika prema zanimanju

U momentu započinjanja studije 13 (13.8%) ispitanika su bili aktivni pušači, dok 81 (86.2%) ispitanik nije pušio. Među ispitanicima koji nisu bili aktivni pušači njih 35 (37.2%) su bili bivši pušači a 46 (49%) nikada nisu pušili.



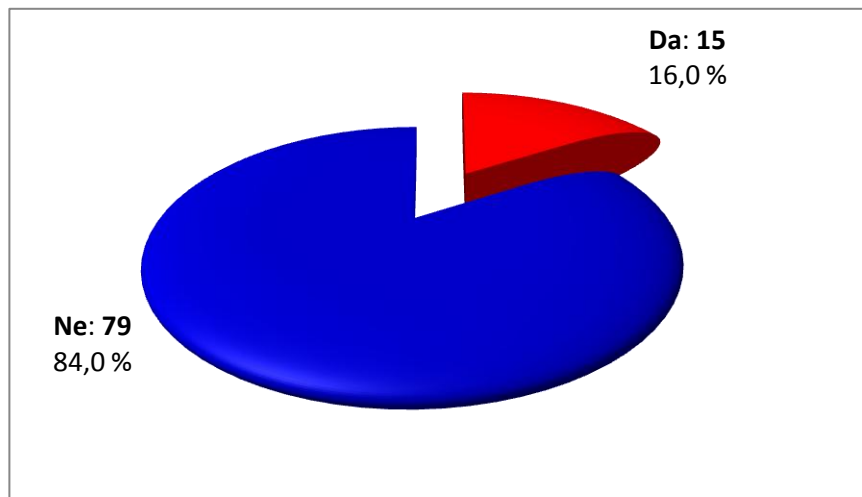
Grafikon 5: Pušački status ispitanika

U momentu započinjaja studije 40.7% ispitanika je povremeno ili svakodnevno konzumiralo alkohol dok 59.3% ispitanika nije (izraženo u validnim procentima)



Grafikon 6: Navika konzumiranja alkohola u ispitanika

U momentu ispitivanja, 15 (16%) ispitanika je imalo prekomernu telesnu težinu u odnosu na visinu i godine života.

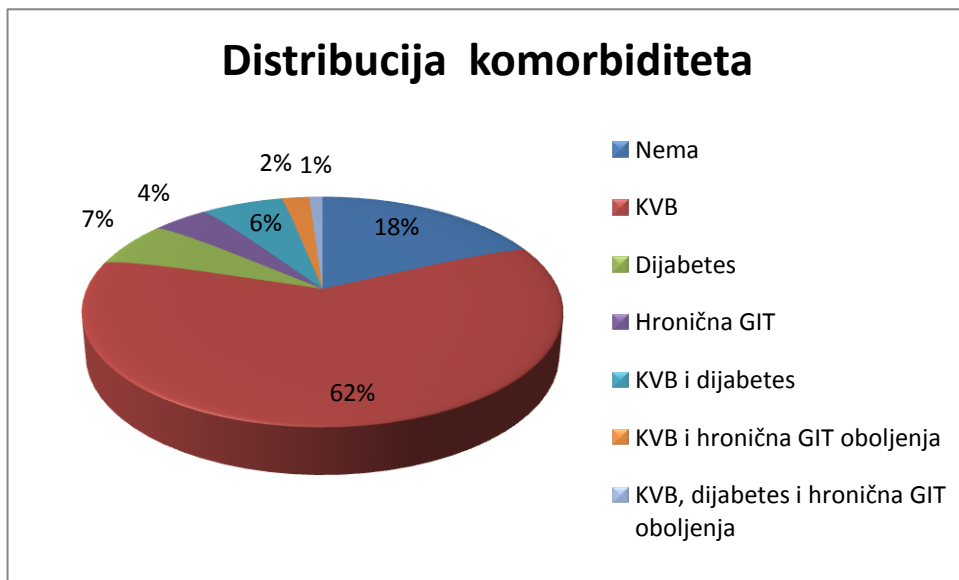


Grafikon7: Prekomerna telesna težina ispitanika

Kliničke karakteristike

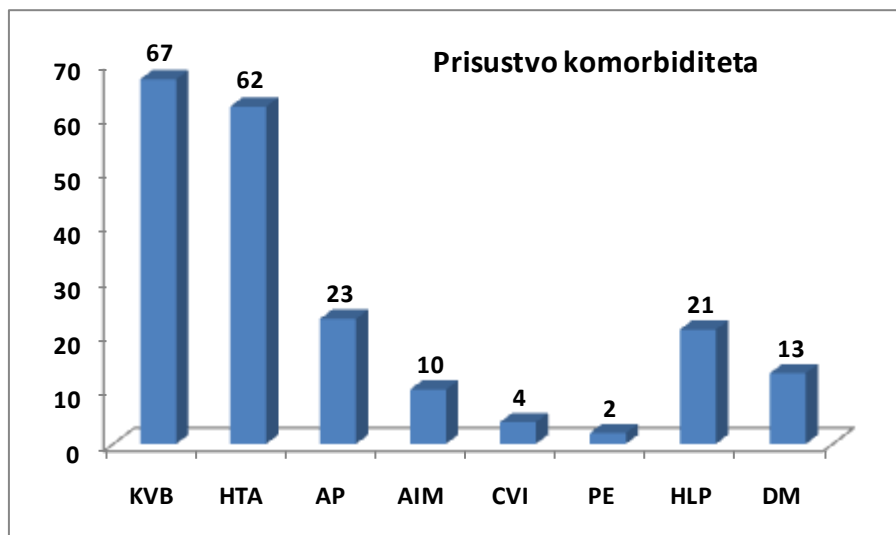
- *Komorbiditeti*

U momentu započinjanja lečenja samo 17 (18.1%) pacijenata nije imalo neko drugo hronično oboljenje dok njih 77 (81.9%) je imalo ili kardiovaskularno oboljenje, ili dijabetes ili hronično gastrointestinalno oboljenje ili kombinaciju ovih komorbiditeta.



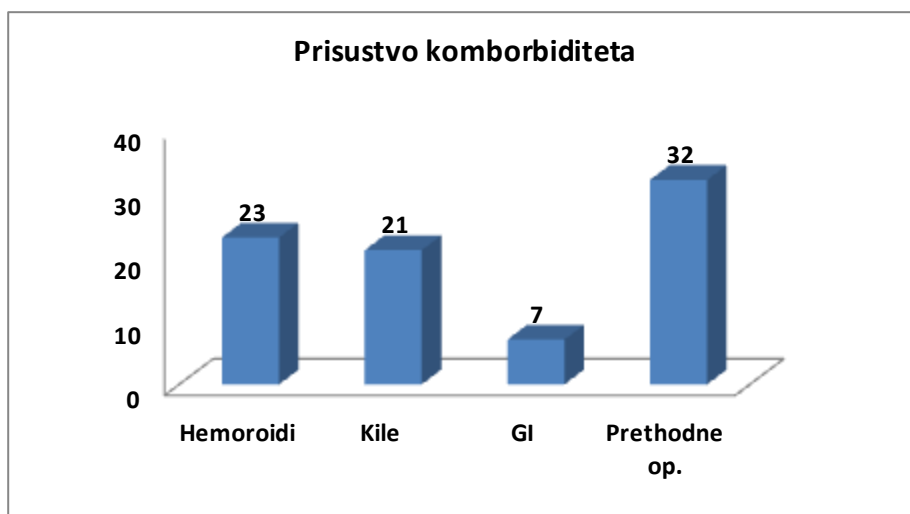
Grafikon 8 : Distribucija komorbiditeta u ispitanika

U momentu otpočinjanja lečenja 67 (71.3%) pacijenata je imalo neko kardiovaskularno oboljenje (KVO), 62 (66.0%) pacijenta je imalo arterijsku hipertenziju (HTA), 23 (24.5%) pacijenata je imalo Anginu pectoris (AP), 10 (10.6%) pacijenata prethodno preležalo akutni infarkt miokarda (AIM), 4 (4.3%) pacijenta su prethodno preležala cerebrovaskularni insult (CVI), 2 (2.1%) pacijenta su prethodno preležali plućnu emboliju (PE), 21 (22.3%) pacijenata je imalo povišene vrednosti holesterola i/ili triglicerida (HLP), 21 (22.3%) pacijenata je imalo insulin nezavisni Diabetes mellitus (DM).



Grafikon 9: Učestalost pojedinih komorbiditeta

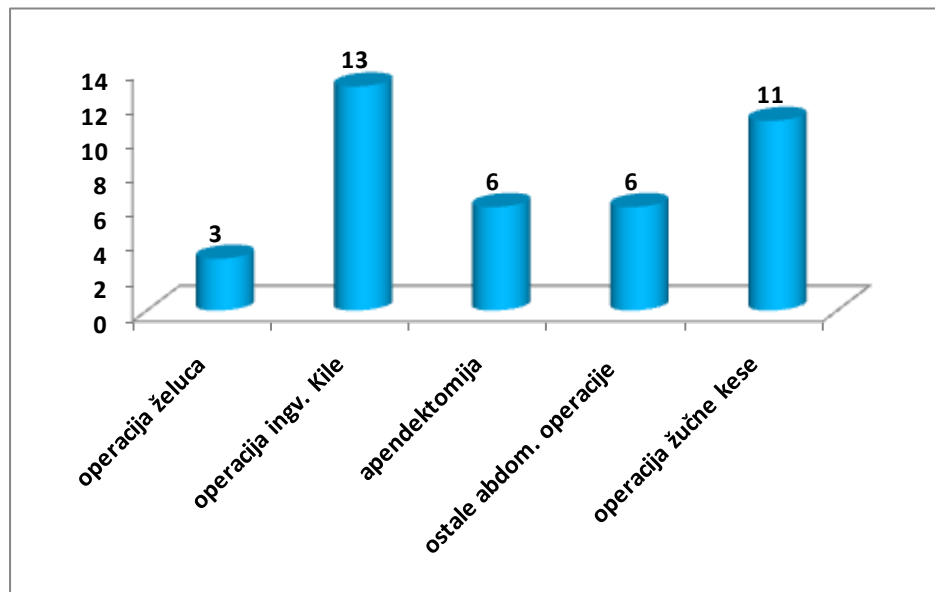
Osim kardiovaskularnih oboljenja, diabetes mellitusa I povišenog lipidnog statusa, u momentu otpočinjanja lečenja 7 (7.4%) pacijenata je imalo neko hronično gastrointestinalno oboljenje (GI oboljenje), 23 ispitanika (24.5%) je imalo hemoroide, 21 ispitanik (22.3%) je imao kilu i u 32 (34%) pacijenata je ranije učinjena neka operacija u abdomenu i/ili u maloj karlici.



Grafikon10: Učestalost pojedinih komorbiditeta

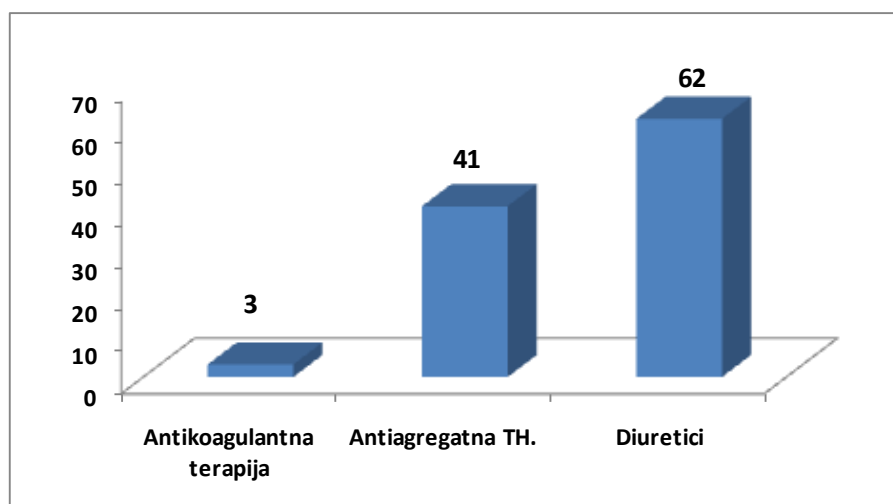
Prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici (engl. PAPS) su bile: operacija želuca kod 3(3.19%) pacijenta, holecistektomija u 11(11.7%) pacijenata, operacija ingvinalne kile u

13(13.83%) pacijenata, apendektomija u 6 (6.38%) i ostale abdominalne operacije u 6 (6.38%) pacijenata. Samo dva (2.13%) pacijenta su imala prethodnu transuretralnu resekciju prostate (TURP)



Grafikon 11: Vrsta prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici.

U momentu otpočinjanja lečenja 62 (66.0%) pacijenata je pilo diuretike, 41 (43.6%) pacijent je bio na antiagregacionoj terapiji dok su 3 (3.2%) pacijenta bila na oralnoj antikoagulantnoj terapiji.



Grafikon 12: Upotreba medikamenata

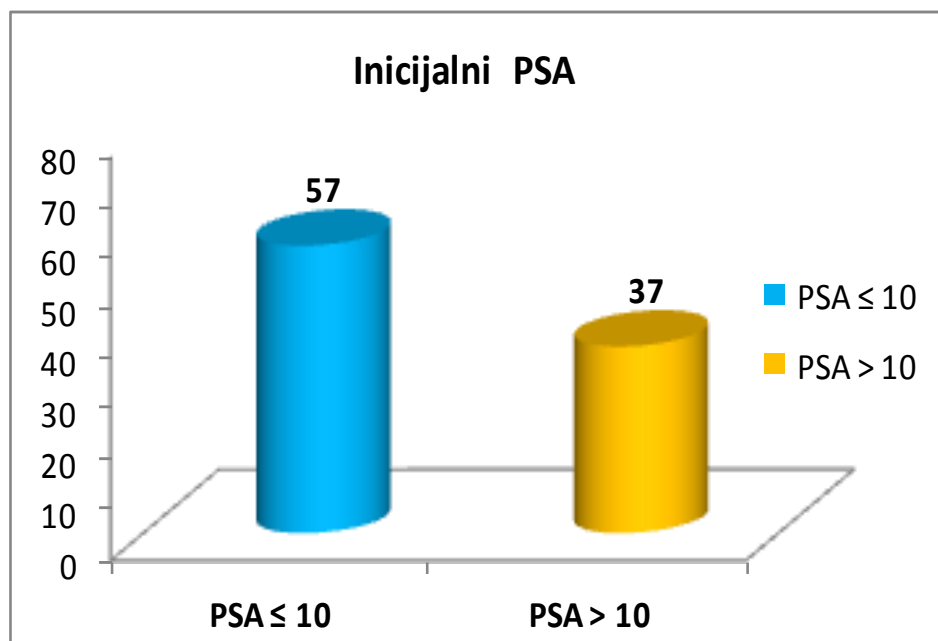
Tabela 6: Individualne i kliničke karakteristike pacijenata

<i>Individualne I kliničke karakteristike pacijenata</i>	
Broj pacijenata	94
Mean godine života +/-SD, god (rang)	71.2 +/-5.40 (56 - 81)
Navike	
Pušački status	
Pušač	13 (13.8%)
Bivši pušač	35 (37.2%)
Nepušač	46 (49.0%)
Konзумiranje alkohola	
Ne pije (validni %)	48 (59.3%)
Povremeno pije (validni %)	30 (37.0%)
Svakodnevno pije (validni %)	3 (3.7%)
Br pacijenata za koje nemamo informacije (%)	13 (13.8%)
Prekomerna telesna težina	15 (16.0%)
Komorbidity	
Hemoroidi	23 (24.5%)
Hronična gastrointestinalna oboljenja GIT	7 (7.4 %)
Abdominalne ili pelvične kile	21 (22.3%)
Prethodne operacije u abdomenu i/ili u maloj karlici (PAPS)	32 (34.0%)
Diabetes mellitus (DM Insulin nezavisni)	13 (13.8%)
Dyslipidemia (HLP)	21 (22.3%)
Arterijska hipertenzija (HTA)	62 (66%)
Angina pectoris (AP)	23 (24.5)
Akutni infarkt miokarda (AIM)	10 (10.6%)
Cerebrovaskularni insult (CVI)	4 (4.3%)
Plućna embolija	2 (2.1%)
Unos lekova	
Antiagregaciona terapija	41 (43.6%)
Antikoagulantna terapija	3 (3.2%)
Diuretici	62 (66.0%)

- Karakteristike tumora

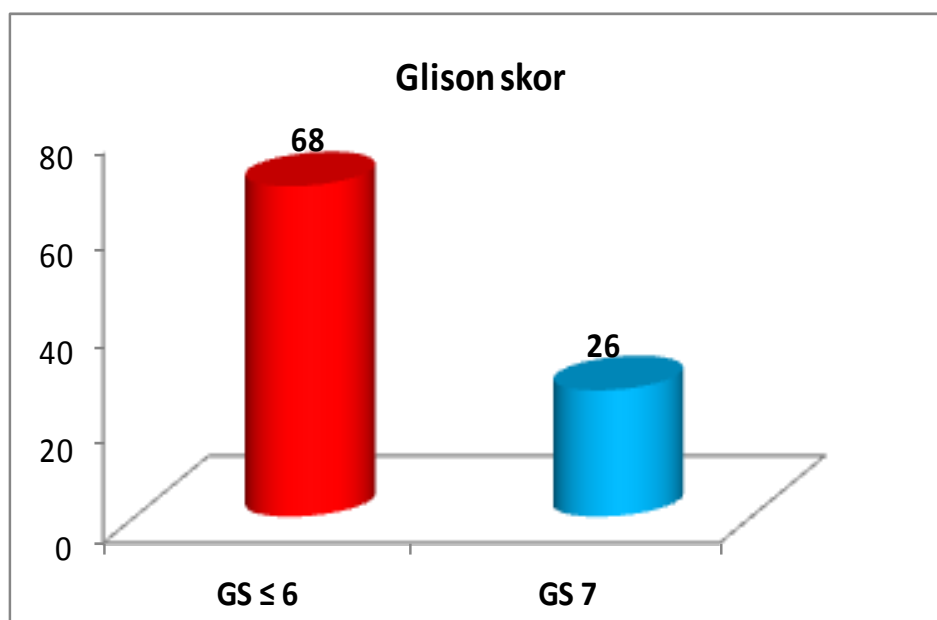
Prosečna inicijalna vrednost PSA iznosila je 9.88 ± 3.19 . Najniža vrednost iznosila je 4.14, a najviša 17.40.

57 (60.6%) ispitanika je imalo vrednost inicijalnog PSA ≤ 10 , dok je 37 (39.4%) imalo PSA > 10



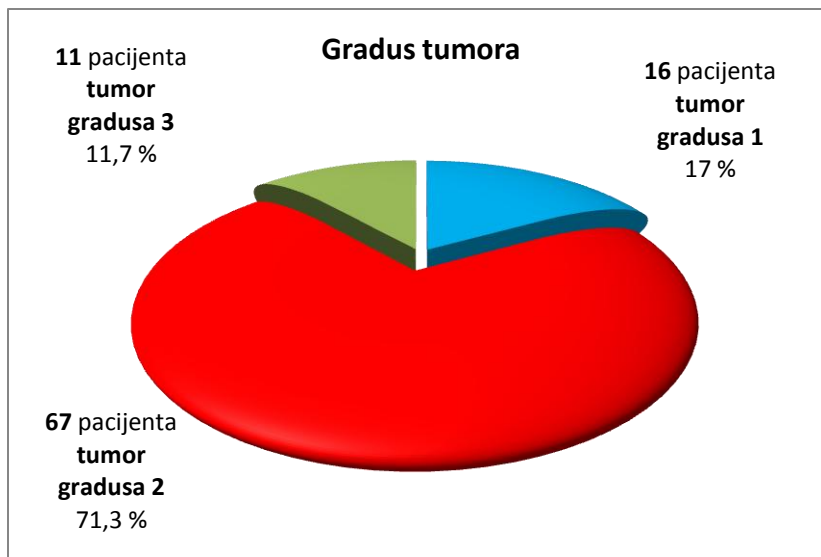
Grafikon 13: Inicijalni PSA

Prosečna vrednost Glison skora bila je 5.89 ± 1.04 . Najniža vrednost bila je 3, a najviša 7. Glison skor 7 imalo je 26 (21.7%) pacijenata dok je od preostalih 68 pacijenata, 19 (20.2%) imalo GS < 6 i 49 (52.1%) je imalo GS 6.



Grafikon 14: Glison skor

Stepen ćelijske diferencijacije tumora gradusa 1 je imalo 16 (17%) pacijenata; 67 (71.3%) je imalo tumor gradusa 2 dok je 11(11.7%) pacijenata imalo tumor gradusa 3.



Grafikon 15: Histološki gradus tumora

Tumor dijagnostikovao u I kliničkom stadijumu po TNM klasifikaciji je imalo 50 (53.2%) pacijenata dok je tumor dijagnostikovao u II kliničkom stadijumu imalo 44(46.8%) pacijenata.



Grafikon 16: TNM stadijum bolesti

Tumor sa niskim rizikom za relaps imalo je 53 (56.4%) pacijenta dok je 41 (43.6%) pacijent imao tumor sa srednjim rizikom za relaps.



Grafikon17: Rizične grupe za relaps bolesti

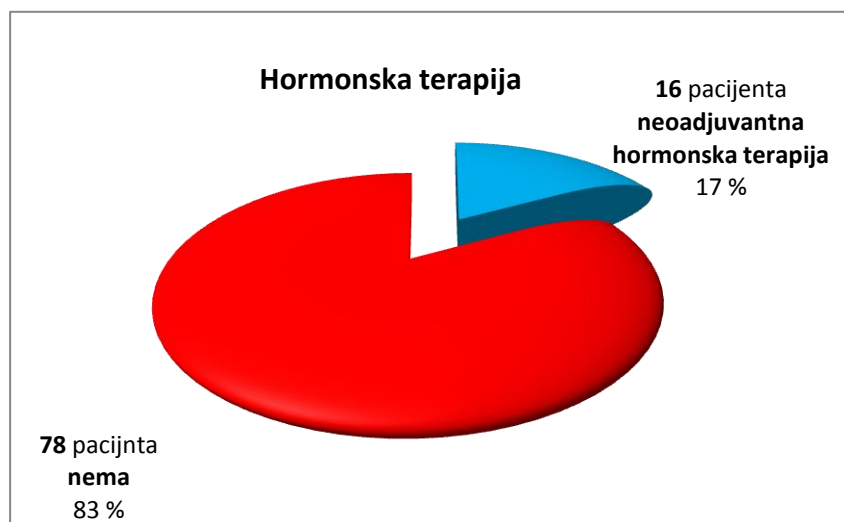
Karakteristike tumora sumirane su u Tabeli 7.

Tabela 7: Karakteristike tumora

<i>Karakteristike tumora</i>	
Mean PSA\pmSD, ng/ml (rang)	9.884 \pm 3.186 (4.14 - 17.4)
Gradus tumora	
Gradus 1	16 (17.0%)
Gradus 2	67 (71.3%)
Gradus 3	11 (11.7%)
Gleason score	
≤ 6	68 (72.3%)
7	26 (27.7%);
Kategorije rizika za relaps	
Nizak rizik	53 (56.4%)
Srednji rizik	41 (43.6%)
TNM stadijum	
I stadijum (T1N0M0)	50 (53.2%)
II stadijum (T2N0M0)	44 (46.8%)

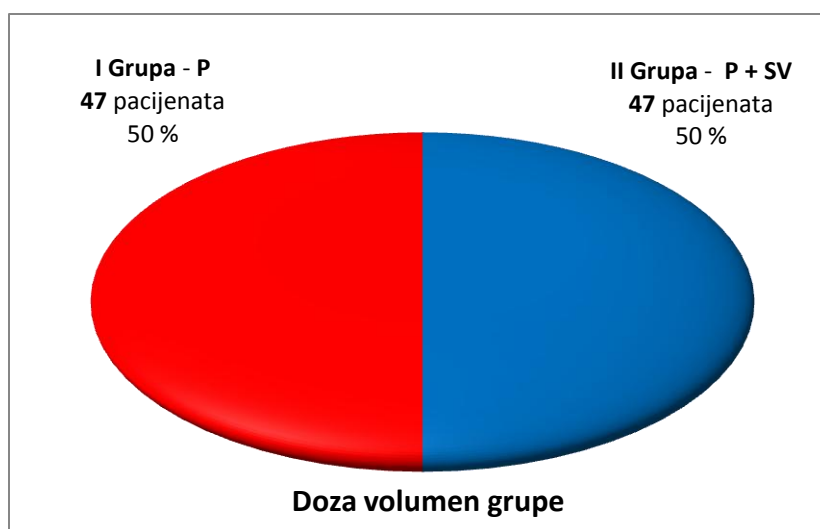
- **Karakteristike lečenja**

Pre otpočinjanja zračne terapije 16 (17%) pacijenata je primilo neoadjuvantnu hormonsku terapiju, dok 78 (83%) nije.



Grafikon18: Distribucija primene neoadjuvantne hormonske terapije

Distribucija pacijenata u Doza –volumen grupama je bila ravnomerna: 47 (50%) pacijenata je imalo zračenje samo na predeo prostate i pripadalo Doza-volumen grupi I; 47 (50%) pacijenata je imalo zračenje osim na predeo prostate i na predeo semenih vezikula i pripadalo Doza-volumen grupi II;



Grafikon19: Distribucija bolesnika prema Doza-volumen grupi

U tabeli 8 su tabelarno prikazane karakteristike sprovedenog lečenja. 16(17%) bolesnika je imalo kombinovano lečenje: neoadjuvantna + radikalna zračna terapija dok je njih 78 imalo samo radikalnu zračnu terapiju. Zračnu terapiju u čijem je zračnom volumenu bila uključena samo prostata je imalo 47 (50%) bolesnika.

Tabela 8: Tabelarni prikaz sprovedenog lečenja

<i>Terapijske karakteristike</i>	
Hormonska terapija	16 (17.0%)
Volumeni zračne terapije	
Grupa I (samo prostata, 72Gy)	47 (50.0%)
Grupa II (prostata + s. vezikule, 66+6Gy)	47 (50.0%)

Dozimetrijski parametri

- od važnosti za urogenitalnu toksičnost

Dozimetrijski parametri od važnosti za urogenitalnu toksičnost su srednji volumen prostate, srednja doza na mokraćnu bešiku (Dmean) I Volumeni mokraćne bešike koji su primili dozu od 50 i više Gy (V50) dozu od 60 i više Gy (V60), dozu od 65 i više Gy (V65), dozu od 70 i više Gy (V70) i dozu od 72 i više Gy (V72Gy). Mediane njihovih vrednosti su prikazane u tabeli 9.

Tabela 9: Dozimetrijski parametri od značaja za urogenitalnu toksičnost

Dozimetrijski parametri za urogenitalnu toksičnost	
Srednji volumen prostate, cm ³ (rang)	58.2±22.5 (20.0-108.5)
Median Dmean*, Gy (rang)	56.3 (16.7 - 68.9)
Median Dmax**, Gy (rang)	72.5 (71.3 - 74.1)
Median V50***, % (rang)	67.2 (14.0 - 100)
Median V60, % (rang)	50.4 (10.0 – 90.1)
Median V65, % (rang)	41.7 (7.7 - 83.0)
Median V70, % (rang)	20.3 (3.9 - 66.5)
Median V72, % (rang)	1.2 (0.0 - 30.2)

*Dmean je srednja doza koja je data na mokraćnu bešiku; **Dmax je maksimalna doza (Gy) koja je data na mokraćnu bešiku; ***V50 = volumen mokraćne bešike (%) koji je primio 50Gy i više; V60 = volumen mokraćne bešike (%) koji je primio 60Gy i više I td.

- od važnosti za gastrointestinalnu toksičnost

Dozimetrijski parametri od važnosti za gastrointestinalnu toksičnost su srednji volumen rektuma, srednja doza na rektum (Dmean) I Volumeni rektuma koji su primili dozu od 50 i više Gy (V50) dozu od 60 i više Gy (V60), dozu od 65 i više Gy (V65), dozu od 70 i više Gy (V70) i dozu od 72 i više Gy (V72Gy) . Mediane njihovih vrednosti prikazane su u tabeli 10.

Tabela 10: Dozimetrijski parametri od značaja za gastrointestinalnu toksičnost

Dozimetrijski parametri za gastrointestinalnu toksičnost	
Srednji volumen rektuma (cm3)	93.4±41.8 (rang 34.3-260.3)
Mediana Dmean*, Gy (rang)	55.5 (IR 8.2) (rang 36.5 – 66.5)
Mediana Dmax**, Gy (rang)	72.0 (IR 0.5) (rang 71.3 – 74.2)
Mediana V50***, % (rang)	71.6 (IR 21.9) (rang 28.7 – 100.0)
Mediana V60, % (rang)	45.0 (IR 23.5) (rang 13.4 – 87.6)
Mediana V65, % (rang)	33.7 (IR 17.9) (rang 9.6 – 70.8)
Mediana V70, % (rang)	13.9 (IR 9.0) (rang 3.0 – 41.5)
Mediana V72, % (range)	0.046 (IR 1.7) (range 0 – 16.3)

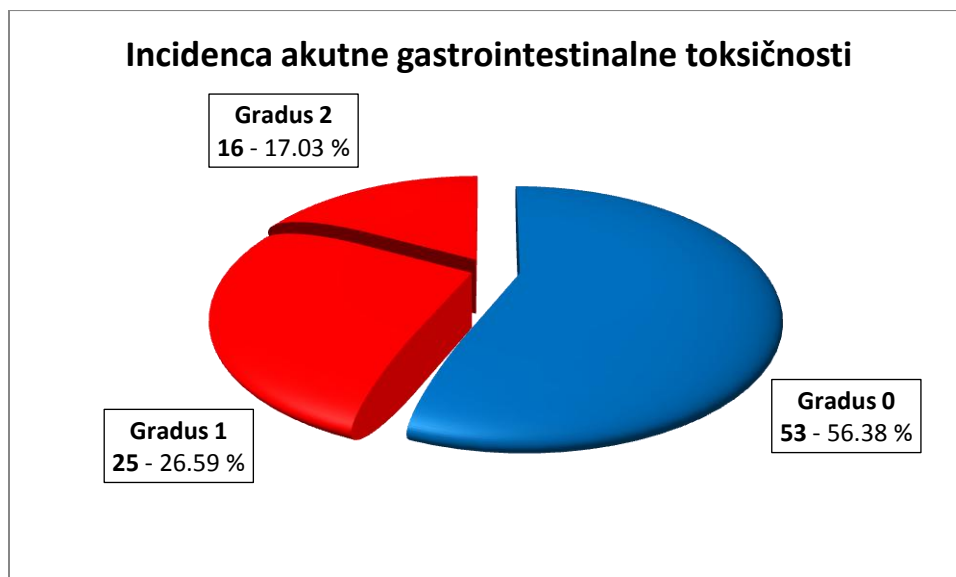
*Dmean=srednja doza na rektum; **Dmax = Maximalna doza na rektum;
***Vxx procenat volumena rektuma, koji je primio \geq xxGy

4.2. GASTROINTESTINALNA TOKSIČNOST (GIT)

4.2.1. AKUTNA GASTROINTESTINALNA TOKSIČNOST

4.2.1.1. INCIDENCA AKUTNE GIT

41 (43.6%) pacijent je imao neki simptom akutne gastrointestinalne toksičnosti (GIT) u toku zračne terapije, od toga 25 (26.6%) gradusa 1 i 16 (17%) gradusa 2 dok 53 (56.4%) pacijenata u toku RT nije ispoljilo nijedan simptom akutne GIT.



Grafikon 20: Incidenca akutne gastrointestinalne toksičnosti

Na prvoj kontroli nakon završene zračne terapije (<120dana od početka RT) 76 (80.8%) nije imalo simptome GIT dok je 15 pacijenata (16%) imalo simptome gradusa 1 a 3 (3.2%) simptome gradusa 2 tako da je

48 (51%) pacijenata je od početka RT do prve kontrole nakon RT ispoljilo neki simptom akutne GIT: 31 pacijent (33%) ispoljio simptome akutne GIT gradusa 1 kao maksimalni gradus od početka zračne terapije do prve kontrole i 17 (18%) ispoljilo simptome akutne GIT gradusa 2 kao maksimalni gradusa od početka RT do prve kontrole.

46 (49%) pacijenata ni u jednom trenutku od početka RT do prve kontrole nakon RT nije imao simptome akutne GIT.

Tabela11: Učestalost akutne gastrointestinalne toksičnosti (GIT)

	U toku RT	Na prvoj kontroli	Max gradus akutne GIT
Gradus 0	53 (56.38%)	76 (80.85%)	46 (48.94%)
Gradus 1	25 (26.59%)	15 (15.96%)	31 (32.98%)
Gradus 2	16 (17.03%)	3 (3.19%)	17 (18.08%)

U ukupnom uzorku od 41 ispitanika koji su ispoljili simptome akutne GIT u toku zračne terapije, prosečno vreme do pojave simptoma akutne GIT bilo kog gradusa bilo je $33,0 \pm 13,3$ dana od početka zračne terapije. Najkraći interval iznosio je 7, a najduži 62 dana.

Pearson Chi-Square testom je utvrđeno da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prisustva akutne GIT između pacijenata u različitim Doza-volumen grupama I (P) i II (P+SV) ($\chi^2=0,043$, $p=0,835$)

Tabela 12: Distribucija učestalosti akutne GIT u odnosu na Doza-volumen grupu

		Doza-volumen grupa		Total
		I (P)	II (P+SV)	
Akut. GIT	Da	21	20	41
	Ne	26	27	53
Total		47	47	94

4.2.1.2. KORELACIJA ISPITIVANIH PARAMETARA SA UČESTALOŠĆU AKUTNE GIT

- *Korelacija individualnih karakteristika sa učestalošću akutne GI toksičnosti*

Spirmanovim rho korelacionim testom je utvrđeno da godine života nisu bile u korelaciji sa pojavom simptoma akutne GI toksičnosti.

Učestalost simptoma akutne GI toksičnosti statistički značajno je korelirala sa:

mestom stanovanja na selu, višim stepenom školske sprema, većim brojem godina školovanja, zanimanjem kategorije stručnjak.

Tabela 13: Korelacija demografskih karakteristika sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Uzrast na početku bolesti	-0,004	0,967
Mesto stanovanja	-0,336	0,001
Školska sprema	-0,313	0,004
Broj godina školovanja	-0,361	0,001
Zanimanje	-0,395	<0,001

Od ispitivanih životnih navika jedino je konzumiranje alkohola bilo u korelaciji sa učestalošću simptoma akutne GI toksičnosti bilo kog gradusa.

Tabela 14: Korelacija životnih navika sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Trenutni pušački status	-0,042	0,690
Bivši pušač	-0,056	0,591
Konzumiranje alkohola	0,256	0,021
Gojaznost	-0,032	0,761

- Korelacija kliničkih karakteristika sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Nijedna od tumorskih karakteristika nije bila u korelaciji sa simptomima akutne GI toksičnosti bilo kog gradusa na nivou značajnosti $p=0.05$ (Tabela 15).

Tabela 15: Korelacija karakteristika tumora sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Inicijalni PSA	-0,092	0,381
Glison scor	-0,194	0,061
Gradus	-0,128	0,219
Stadijum bolesti	0,008	0,937
Kategorija rizika	-0,005	0,961

Hormonska terapija kao i dužina davanja hormonske terapije nisu bile u korelaciji sa pojavom simptoma akutne GI toksičnosti bilo kog gradusa. Takođe, Doza-volumen grupa i dužina trajanja zračne terapije nisu bile u korelaciji sa pojavom akutne GI toksičnosti. (Tabela 16)

Tabela 16: Korelacija terapijskih karakteristika sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Hormonska terapija	-0,113	0,278
Duzina hormonske terapije	0,011	0,958
Doza-volumen grupa	0,021	0,837
Dužina zračne terapije	-0,015	0,956

Učestalost simptoma akutne GI toksičnosti statistički značajno je korelirala sa: prisustvom hemoroida, prethodnim operacijama u abdomenu i/ili maloj karlici (Tabela 17)

Tabela 17: Korelacija komorbiditeta i unosa lekova sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Prisustvo GI komorbiditeta	-0,113	0,276
Hemoroidi	-0,298	0,004
Kile	-0,043	0,679
Predhodne operacije	0,228	0,027
Antiagregaciona terapija	0,005	0,961
Antikoagulantna terapija	-0,038	0,719
Diuretici	0,033	0,756
HTA	-0,002	0,985
Angina pectoris	-0,002	0,988
CVI	0,133	0,200
AIM	0,044	0,671
HLP	-0,060	0,567
Plućna embolija	0,168	0,106

- *Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne GI toksičnosti*

Nijedan od dozimetrijskih parametara od značaja za gastrointestinalnu toksičnost nije bio u statistički značajnoj korelaciji sa pojavom simptoma akutne GI toksičnosti (Tabela 18)

Tabela 18: Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Min rektum	0,129	0,245
Max rektum	-0,104	0,350
Mean rektum	0,096	0,864
V50 rektum	-0,177	0,169
V60 rektum	-0,179	0,189
V65 rektum	-0,210	0,104
V70 rektum	-0,179	0,171
V72 rektum	0,047	0,692

4.2.1.3. PREDIKCIJA AKUTNE GASTROINTESTINALNE TOKSIČNOSTI GRADUSA ≥ 1

Logistička regresiona analiza

Primenom Logističke regresione univariantne analize utvrđeno je da su sledeće ispitivane variable imale statističku značajnost za pojavu akutne gastrointestinalne toksičnosti (GIT) gradusa ≥ 1 : broj godina školovanja, zanimanje “stručnjak”, konzumiranje alkohola, hemoroidi i prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici (Tabela 19)

**Tabela 19: Predikcija pojave akutne gastrointestinalne toksičnosti gradus ≥ 1
Univariantni model**

	B		SE		p		HR	
	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Broj godina škole	,240	,077			,002			1,271
Zanimanje dihotono	1,585	,462			,001			4,879
Konzumiranje Alkohola	1,084	,478			,023			2,957
Hemoroidi	1,436	,517			,005			4,206
Prethodne operacije	,977	,447			,029			2,657

Prema rezultatima dobijenim u ovoj analizi sa svakim brojem godina školovanja povećava se verovatnoća za nastanak akutne GIT za 27.1 %, pacijenti sa zanimanjem “stručnjak” su imali 4.9 puta veći rizik za nastanak akutne GIT u odnosu na druga zanimanja, pacijenti koji su redovno i oni koji su povremeno konzumirali alkohol u toku zračne terapije su imali 2.9 puta veći rizik za nastanak akutne GIT u odnosu na osobe koje nisu konzumirale alkohol, osobe sa hemoroidima su imale 4.2 puta veći rizik za nastanak akutne GIT u odnosu na one bez hemoroida i osobe sa prethodnim operacijama u abdomenu i/ili maloj karlici su imale 2.6 puta veći rizik za nastanak akutne GIT u odnosu na one kojima prethodno nije učinjena operacija u abdomenu i/ili maloj karlici.

Nakon kontrole potencijanog konfauding efekta, ni jedna od ispitivanih varijabli nije imala značajnost na nivou verovatnoće od 0.05 što znači da ni jedna nije bila prediktor pojave akutne GI toksičnosti na osnovu rezultata Logističke multivariantne analize (Tabela 20)

Tabela 20: Predikcija pojave akutne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 Multivariantni model

	B	S.E.	p	OR
Step 1(a)				
Broj godina skole	-,016	,149	,914	,984
Zanimanje dihotono(1)	1,423	1,039	,171	4,149
Glison scor	,631	,339	,063	1,880
Alkohol(1)	-,701	,633	,268	1,496
Hemoroidi(1)	1,246	,661	,060	3,477
Operacije(1)	,889	,631	,159	2,433

Logistička regresiona analiza - Osnovni model

Kada su ispitivane variable stavljane u osnovni model (godine života, doza volumen grupa, hormonska terapija, Dmax za rectum i V72 za rectum), Logističkom regresionom univariantnom analizom su sledeće od ispitivanih varijabli imale statističku značajnost: konzumacija alkohola, hemoroidi, hronična gastrointestinalna oboljenja, prethodne operacije u abdomenu i/ili maloju karlici, V60, V65, V70. (Tabela 21)

Tabela 21: UVA logistička regresiona analiza akutne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 Osnovni model

Variable	p	SE*	OR**
Konzumacija alkohola	0.068	0.610	0.329
Hemoroidi	0.004	0.947	15.164
GI co-morbiditet	0.018	1.182	16.521
PAPS ¹	0.033	0.557	3.279
V60***	0.070	0.029	0.949
V65***	0.046	0.034	0.934
V70***	0.056	0.062	0.888

*SE-Standardna greška; **OR-odds ratio; PAPS ¹ - prethodna operacija u abdomen ili maloju karlici *** V xy je procenat volumena rektuma koji je primio dozu $\geq XY$ Gy

Kada su nakon kontrole potencijanog konfauding efekta, stavljene u multivariantni osnovni model ispitivane variable koje su imale nivo statističke značajnosti 0.05 u univariantnoj analizi, jedini statistički značajni prediktori za akutnu GI toksičnost bilo kog gradusa su hemoroidi i hronična gastrointestinalna oboljenja (Tabela 22)

Tabela 22: MVA logistička regresiona analiza akutne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 Osnovni model

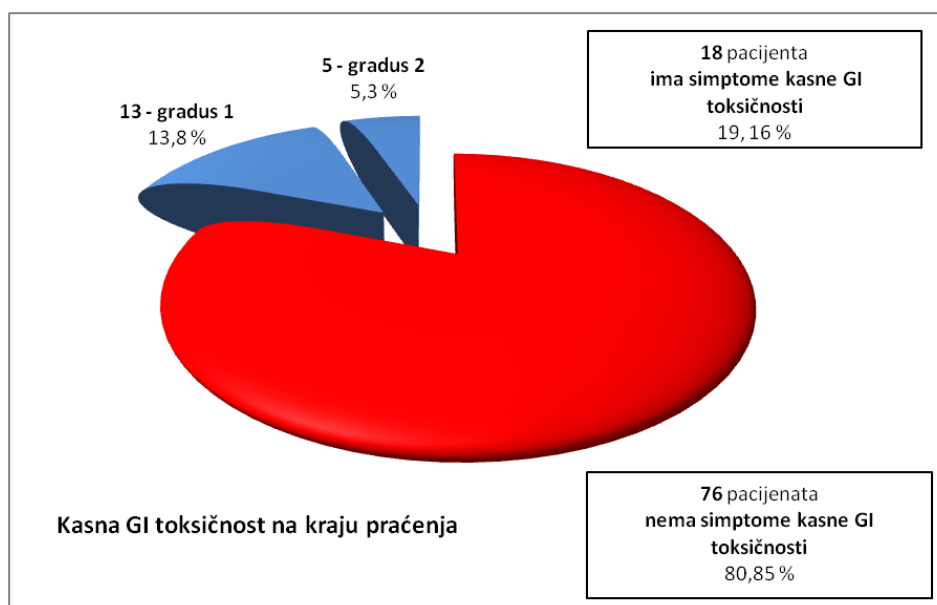
	B	S.E.	p	OR
Step 1(a)				
Uzrast na pocetku bolesti	.084	.073	.253	1.087
Doza-volumen grupa(1)	-.574	.865	.507	.563
Hormonska terapija(1)	1.419	1.245	.254	4.133
Dmax rectum	-2.621	1.489	.078	.073
V72 rectum	.586	.312	.060	1.797
Alkohol(1)	1.164	.907	.200	3.202
Hemoroidi(1)	-3.763	1.396	.007	.023
Operacije(1)	.155	.936	.868	1.168
V60rectum	.271	.229	.236	1.311
V65rectum	-.310	.282	.271	.734
V70rectum	.010	.095	.912	1.010
GIT comorbiditet	3.265	1.459	.025	26.181
Constant	176.025	105.299	.095	2.797E+076

4.2.2. KASNA GASTROINTESTINALNA TOKSIČNOST

4.2.2.1. INCIDENCA KASNE GI TOKSIČNOSTI

Od ukupno 14 ispitanika koji su imali simptome kasne GI toksičnosti (GIT) na kontrolnom pregledu nakon 6 meseci od završene zračne terapije njih 9 (9.6 %) je imalo gradus 1, 3 (3,19%) gradus 2, dok su 2 ispitanika (2,13%) imala simptome gradusa 3. Osamdeset pacijenata (85%) 6 meseci nakon završene zračne terapije nije imalo simptome od strane GIT.

Na kraju praćenja, 18 ispitanika je imalo simptome kasne GIT (mediana 27 meseci 6-54), njih 13 (13.8%) su imala gradus 1, 5 (5.3%) gradus 2, niko nije imao gradus3. (Grafikon 21)



Grafikon21: Učestalost kasne GIT na zadnjoj kontroli

68 (72.3%) pacijenata ni u jednom momentu praćenja nije ispoljilo simptome kasne GIT, dok je 17 (18.1%) pacijenata ispoljilo simptome gradusa 1 kao maksimalni gradus simptoma kasne GIT u toku celokupnog perioda praćenja, 7 (7.4%) je ispoljilo simptome maksimalnog gradusa 2 i 2 pacijenta (2.1%) ispoljio simptome kasne GIT maksimalnog gradusa 3 u nekom momentu praćenja (Tabela 23)

Tabela 23: Učestalost kasne gastrointestinalne toksičnost

	Br pacijenata na kontroli posle 6meseci	Broj pacijenata na kraju praćenja	Broj pacijenata Maximalni gradus kasna GIT
Gradus 0	80 (85.1%)	76 (80.9%)	68 (72.34%)
Gradus 1	9 (9.6%)	13 (13.8%)	17 (18.08%)
Gradus 2	3 (3.2%)	5 (5.3%)	7 (7.4%)
Gradus 3	2 (2.1%)	0 (0%)	2 (2.1%)

Pearson Chi-Square testom nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prisustva kasne GI toksičnosti između Doza-volumen grupa I (72Gy) vs II (66+6Gy) ($\chi^2=0,949$, $p=0,330$). (Tabela 24)

Tabela 24: Distribucija učestalosti max gradusa kasne GI toksičnosti u odnosu na Doza volumen grupu

	Doza-volumen grupa		Total
	I (P)	II (P+SV)	
Kasna Da GIT	14	12	26
Ne	33	35	68
Total	47	47	94

4.2.2.2. KORELACIJE ISPITIVANIH PARAMETARA SA UČESTALOŠĆU KASNE GIT

- *Korelacija individualnih karakteristika sa učestalošću kasne GI toksičnosti*

Učestalost simptoma GI tokičnosti nakon celokupnog perioda praćenja je statistički značajno korelirala sa zanimanjem “stručnjak” (Tabela 25)

Tabela 25: Korelacija demografskih karakteristika sa učestalošću kasne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Uzrast na početku bolesti	0,004	0,969
Mesto stanovanja	0,105	0,313
Školska sprema	-0,191	0,085
Broj godina školovanja	-0,212	0,056
Zanimanje	0,309	0,002

Učestalost simptoma kasne GI tokičnosti nakon celokupnog perioda praćenja nije statistički značajno korelirala sa variajablama koje se odnose na životni stil i navike.

Tabela 26: Korelacija životnog stila i navika sa učestalošću kasne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Aktivno pušenje	0,038	0,714
Bivši pušač	-0,039	0,707
Konzumiranje alkohola	0,096	0,395
Gojaznost	0,064	0,537

- *Korelacija kliničkih karakteristika sa učestalošću kasne GI toksičnosti*

Terapijske karakteristike nisu bile u statistički značajnoj korelaciji sa pojavom simptoma kasne GI toksičnosti na zadnjoj kontroli (Tabela 27)

Tabela 27: Korelacija terapijskih karakteristika sa učestalošću kasne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hormonska terapija	-0,005	0,965
Duzina hormonske terapije	0,448	0,082
Doza-volumen grupa	0,108	0,299
Dužina zračne terapije	0,122	0,242

Učestalost simptoma GI tokičnosti nakon celokupnog perioda praćenja je statistički značajno korelirala sa sledećim komorbidnim stanjima: Hemoroidi, Antiagregaciona i Antikoagulantna terapija i Angina pectoris (Tabela 28)

Tabela 28: Korelacija komorbidnih stanja I upotrebe lekova sa učestalošću kasne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hemoroidi	0,415	<0,001
Kile	-0,066	0,526
Predhodne operacije	0,107	0,305
Antiagregaciona terapija	0,226	0,028
Antikoagulantna terapija	0,219	0,034
Diuretici	0,179	0,091
HTA	0,064	0,538
Angina pectoris	0,226	0,028
CVI	0,165	0,111
AIM	0,183	0,078
HLP	-0,001	0,989
Plućna embolija	-0,062	0,555

- ***Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću kasne GI toksičnosti***

Pojava simptoma kasne GI toksičnosti nakon celokupnog perioda praćenja nije statistički značajno korelirala sa dozimetrijskim parametrima od značaja za GI toksičnost (Tabela 29).

Tabela 29: Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću kasne GI toksičnosti

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Min rektum	0,004	0,973
Max rektum	-0,010	0,932
Mean rektum	-0,017	0,882
V50 rektum	0,005	0,971
V60 rektum	0,035	0,792
V65 rektum	0,054	0,677
V70 rektum	-0,085	0,521
V72 rektum	0,020	0,868

4.2.2.3. PREDIKCIJA KASNE GASTROINTESTINALNE TOKSIČNOSTI GRADUSA ≥ 1

Cox proporcionalna hazard analiza (engl. Cox proportional hazards analysis)

Primenom Cox regresione univariantne analize sledeće ispitivane variable su bile potencijalni prediktori kasne gastrointestinalne toksičnosti (GIT) na nivou statističke značajnosti 0.1:

broj godina školovanja, zanimanje stručnjak, hemoroidi, prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici, angina pectoris, antiagregaciona th i diuretici (Tabela 30)

Prema rezultatima ove analize sa svakom godinom broja školovanja, rizik za kasnu GIT raste za 12%, zanimanje “stručnjak” je imalo 3.2 puta veći rizik za kasnu GIT u odnosu na ostala zanimanja, pacijenti sa hemoroidima su imali 7.9 puta veći rizik za kasnu GIT u odnosu na one bez, pacijenti sa predhodnim operacijama u abdomenu i/ili maloj karlici su imali 2.3 puta veći rizik za kasnu GIT u odnosu na one bez, pacijenti sa anginom pectoris su imali 2.7 puta veći rizik za kasnu GIT u odnosu na one bez, pacijenti sa antiagregacionom terapijom su imali 3.0 puta veći

rizik za kasnu GIT u odnosu na one bez i pacijenti koji piju diuretike su imali 2.5 puta veći rizik za kasnu GIT u odnosu na one bez.

Tabela 30: Predikcija pojave kasne GIT gradus ≥ 1 Univariantni model

	B		p	
	Lower	Upper	Lower	Upper
Broj godina skole	,113	,067	,091	1,120
Zanimanje dihotono	1,154	,443	,009	3,170
Hemoroidi	2,072	,461	,000	7,944
Prethodne operacije	,844	,431	,050	2,326
Angina Pectoris	,993	,429	,021	2,699
Antiagregaciona terapija	1,091	,458	,017	2,978
Diuretici	,900	,480	,061	2,459

U multivarijantni regresioni model ušle su sve varijable koje su u univarijantnom modelu pokazale nivo značajnosti od min 0.1. U završnom modelu je pokazano da je jedino varijabla hemoroidi nakon kontrole konfauding efekta ostala statistički značajan prediktor pojave kasne GI toksičnosti. Pacijenti sa hemoroidima su imali 4.8 puta veći rizik za kasnu GI toksičnost ($p=0,003$). (Tabela 31)

Tabela 31: Predikcija pojave kasne GIT gradus ≥ 1 Multivariantni model

	B		p	
	Lower	Upper	Lower	Upper
Broj godina skole	-,111	,125	,372	,895
Zanimanje dihotono	1,213	,936	,195	3,365
Hemoroidi	1,568	,530	,003	4,799
Prethodne Operacije	,209	,468	,656	1,232
Antiagregaciona Terapija	,068	,611	,911	1,071
Diuretici	,561	,529	,289	1,753

Angina Pectoris	,103	,578	,858	1,109
-----------------	------	------	------	-------

Cox proporcionalna hazard analiza - Osnovni model

Kada smo u Osnovni model koji je podrazumevao godine života, Doza-volumen grupa, hormonska terapija, Dmax za rectum, V72 rektuma uključili ispitivane variable, statistički značajni prediktori kasne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 dobijeni univariantnom analizom bili su Hemoroidi i Antiagregaciona terapija (Tabela 32).

Tabela 32: UVA Cox proporcionalna hazard analiza za kasnu GI toksičnost gradusa ≥ 1 Osnovni model

Variable	p	SE*	HR**
Hemoroidi	0.001	0.644	0.117
Antiagregaciona th	0.034	0.613	0.273

*SE-Standardna greška, **HR-hazard ratio,

Kada smo uradili multivariantnu analizu u Osnovnom modelu svih statistički značajnih potencijalnih prediktora kasne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 jedino su hemoroidi zadržali svoju statističku značajnost ($p=0.005$) Pacijenti sa hemoroidima su imali 6.5 puta veći rizik za pojavu kasne GI toksičnosti gradusa ≥ 1 (Tabela 33)

Tabela 33: MVA Cox proporcionalna hazard analiza za kasnu GI toksičnost gradusa ≥ 1 Osnovni model

	B	SE *	p	HR**
Uzrast na pocetku bolesti	-.001	.060	.992	.999
Doza-volumen grupa	-.529	.669	.429	.589
Hormonska terapija	-.026	.747	.972	.974
Dmax rectum	.375	.825	.649	1.456
V72 rektum	-.010	.122	.934	.990
Hemoroidi ^a	1.877	.661	.005	6.531
Antiagregaciona TH ^a	-.924	.657	.159	.397

*SE-Standardna greška, **HR-hazard ratio, ***Dmax = Maximalna doza na rectum **** V72 je procenat volumena rektuma, koji je primio $\geq 72\text{Gy}$

^a Referentna kategorija je pozitivan odgovor na prisustvo istraživane variable.

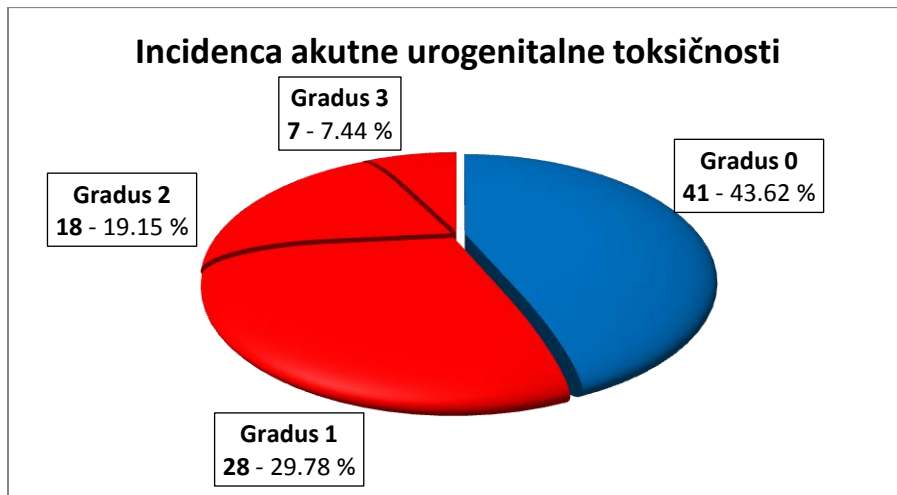
4.3. UROGENITALNA TOKSIČNOST (UGT)

4.3.1. AKUTNA UROGENITALNA TOKSIČNOST

4.3.1.1.a. Incidenca akutne urogenitalne toksičnosti

53 (56.4%) pacijenata je imalo neki od simptoma akutne UGT. U ukupnom uzorku od 53 pacijenata koji su imali simptome akutne UGT, prosečno vreme do pojave simptoma bilo je 28.04 ± 13.8 dana od početka zračne terapije, Najkraći interval iznosio je 8, a najduži 61 dan.

28 pacijenata (29.8%) je imalo simptome akutne UGT gradusa 1; 18 pacijenata (19.1%) je imalo simptome akutne UGT gradusa 2; 7 pacijenata (7.4%) je imalo simptome akutne UGT gradusa 3.



Grafikon 22: Incidenca akutne urogenitalne toksičnosti.

U ukupnom uzorku od 7 pacijenata, prosečno vreme do pojave simptoma akutne UGT gradusa 3 bilo je 37.0 ± 7.1 dan od početka zračne terapije, Najkraći interval iznosio je 28, a najduži 50 dana.

Na prvoj kontroli nakon završene zračne terapije 21 pacijent (22.3%) je imao simptome akutne UGT: njih 18 (19.1%) je imalo simptome UGT gradusa 1, a 3 (3.2%) simptome akutne UGT gradusa 2. (Tabela 34)

Tabela 34: Učestalost akutne urogenitalne toksičnosti (UGT)

	U toku RT	Na prvoj kontroli	Max gradus akutne UGT
Gradus 0	41 (43.62%)	73 (77.7%)	37 (39.36%)

Gradus 1	28 (29.78%)	18 (19.1%)	31 (32.98%)
Gradus 2	18 (19.15%)	3 (3.2%)	19 (20.02%)
Gradus 3	7 (7.44%)	0 (0.00%)	7 (7.44%)

U periodu od početka zračne terapije do prve kontrole nakon završene RT (<120 dana) 37 pacijenata (39.36%) nije imalo ni u jednom momentu neki od simptoma akutne UGT. Njih 31 (32.98%) je imalo simptome maksimalnog gradusa 1, 19 (20.02%) simptome maksimalnog gradusa 2 i njih sedmorica (7.44%) su ispoljila simptome akutne UGT maksimalnog gradusa 3

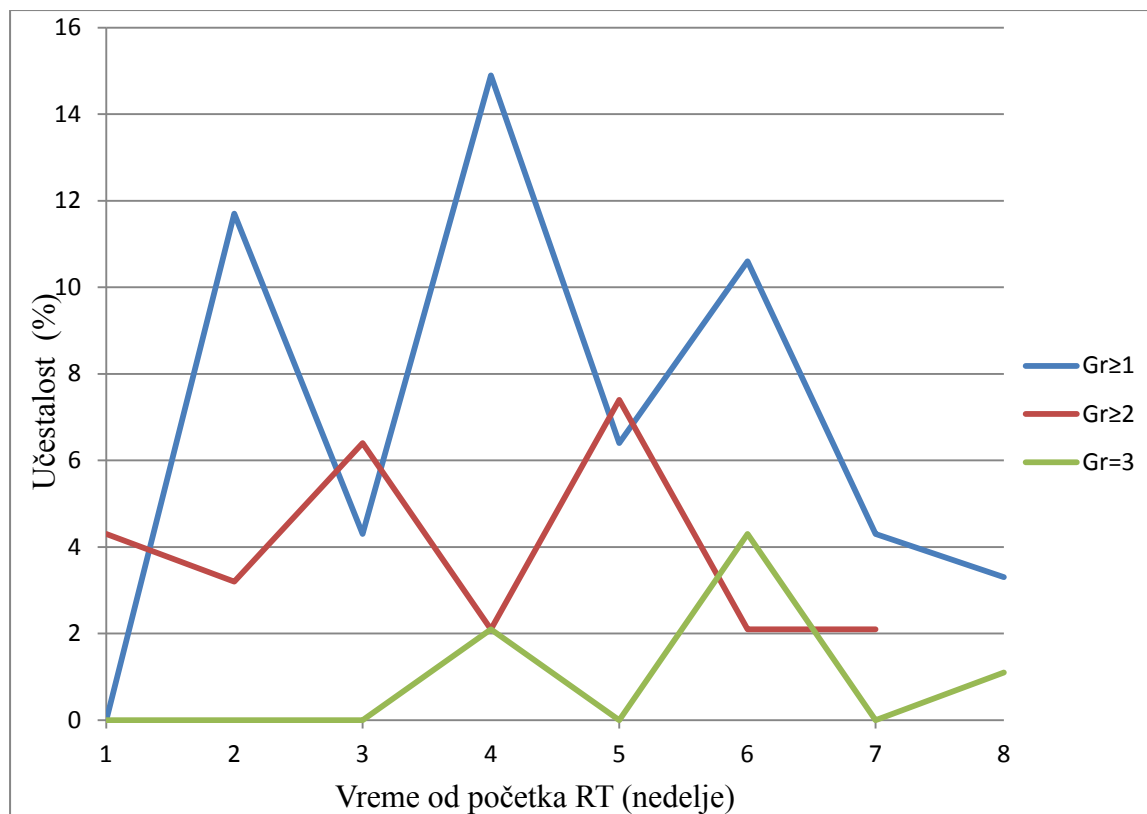
Nije bilo signifikantno značajne razlike između dve Doza-volumen grupe u učestalosti akutne UGT gradusa ≥ 1 ($\chi=0.689$, $p=0.407$) kao ni u učestalosti akutne UGT gradusa ≥ 2 ($\chi= 0.054$, $p=0.815$).

4.3.1.1.b. Prevalenca akutne urogenitalne toksičnosti

Ukupna prevalenca akutne GU toksičnosti gradusa ≥ 1 bila je 56.4%. Analiza prevalencije u zavisnosti od vremena proteklog od početka zračne terapije do pojave simptoma u toku zračne terapije pokazala je da je najveći broj simptoma akutne UGT otkriven u toku četvrte nedelje od početka zračne terapije (prevalenca je bila 14.9%), dok je 11 i 10 slučajeva simptoma akutne UGT primećeno tokom druge i šeste nedelje (prevalenca 11.7% i 10.6%)

Ukupna prevalenca akutne GU toksičnosti gradusa ≥ 2 bila je 26.5%. Analiza distribucije prevalencije u zavisnosti od vremena proteklog od početka zračne terapije pokazala je da je najveća učestalost akutne UGT gradusa ≥ 2 otkrivena u šestoj nedelji (prevalenca 7.4%) dok je 4 slučajeva akutne UGT gradusa ≥ 2 primećena u toku treće nedelje (prevalenca 4.3%)

Ukupna prevalenca akutne GU toksičnosti gradusa 3 bila je 7.4%, najveća stopa viđena je tokom šeste nedelje (4.3%) (Grafikon 23)



Grafikon 23: Prevalenca akutne urogenitalne toksičnosti: Gr ≥1, Gr≥2 i Gr3

4.3.1.2.a. KORELACIJA PARAMETARA SA UČESTALOŠĆU AKUTNE UGT GRADUS ≥1

- *Korelacija individualnih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradus ≥1*

Spirmanovim rho korelacionim testom je utvrđeno da godine života nisu bile u korelaciji sa pojavom simptoma akutne UGT. Pojava simptoma akutne UGT nije statistički značajno korelirala sa mestom stanovanja, stepenom školske spreme, brojem godina školovanja i zanimanjem. (Tabela 35)

Tabela 35: Korelacija demografskih karakteristika sa pojavom akutne UGT gradus ≥1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Uzrast na početku bolesti	-0,113	0,278
Mesto stanovanja	0,105	0,314
Školska sprema	-0,090	0,423
Broj godina školovanja	-0,155	0,164
Zanimanje	-0,164	0,140

Spirmanovim rho korelacionim testom utvrđena je statistički visoko značajna povezanost simptoma akutne UGT gradus \geq 1 ($p=0,037$) sa aktivnim pušenjem na početku studije. (Tabela 36)

Tabela 36: Korelacija životnog stila i navika sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Aktivni pušač	0,216	0,037
Bivši pušač	0,028	0,787
Konzumiranje alkohola	0,105	0,353
Gojaznost	0,099	0,340

- Korelacija kliničkih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Tumorske karakteristike nisu bile u korelaciji sa pojavom akutne UG toksičnosti gradus \geq 1 (Tabela 37).

Tabela 37: Korelacija tumorskih karakteristika sa pojavom akutne UGT gradus \geq 1

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Inicijalni PSA	-0,083	0,429
Gleason scor	-0,105	0,313
Histološki gradus	-0,114	0,273
Stadijum bolesti	0,015	0,889
Kategorija rizika	-0,057	0,586

Hormonska terapija i dužina davanja hormonske terapije nisu bile u korelaciji sa učestalošću simptoma akutne UGT gradusa \geq 1, kao ni Doza-volumen grupa i dužina trajanja zračne terapije. (Tabela 38)

Tabela 38: Korelacija terapijskih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hormonska terapija	-0,162	0,118
Duzina hormonske terapije	-0,144	0,594
Doza-volumen grupa	0,086	0,412
Dužina zračne terapije	-0,144	0,594

Spirmanovim rho korelacionim testom za variable: Prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici i Diabetes mellitus, dobijena je značajnost na nivou značajnosti 0.1 što sugerise da bi se možda na većem uzorku dobila statistička značajnost (Tabela 39)

Tabela 39: Korelacija komorbidieta i unosa lekova sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hemoroidi	0,064	0,543
Kile	-0,032	0,762
Predhodne operacije	0,194	0,061
Diabetes	0,174	0,093
Antiagregaciona terapija	0,100	0,337
Antikoagulantna terapija	-0,080	0,442
Diuretici	0,163	0,117
HTA	0,032	0,762
Angina pectoris	0,014	0,895
CVI	-0,023	0,829
AIM	0,102	0,328
HLP	-0,032	0,762
Plućna embolija	-0,016	0,880

- Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Spirmanovim rho korelacionim testom za variable Dmax mb i V72 mb dobijena je značajnost na nivou značajnosti od 0.1 što sugerise da bi se možda na većem uzorku dobila statistička značajnost od 0.05 (Tabela 40)

Tabela 40: Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne UGT gradus \geq 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Dmin mb	-0,078	0,484
Dmax mb	0,190	0,085
Dmean mb	-0,114	0,303
V50 mb	-0,043	0,741
V60 mb	-0,032	0,807
V65 mb	-0,026	0,841
V70 mb	0,009	0,943
V72 mb	0,211	0,089

4.3.1.2.b. KORELACIJA PARAMETARA SA UČESTALOŠĆU AKUTNE UGT GRADUS ≥ 2

- *Korelacija individualnih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradus ≥ 2*

Učestalost simptoma akutne urogenitalne toksičnosti (UGT) gradusa ≥ 2 statistički značajno je korelirala sa većim brojem godina školovanja (Tabela 41)

Tabela 41: Korelacija demografskih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Uzrast na početku bolesti	-0,132	0,204
Mesto stanovanja	0,086	0,410
Školska sprema	-0,183	0,099
Broj godina školovanja	-0,245	0,027
Zanimanje	-0,194	0,081

Pojava simptoma akutne UGT gradusa ≥ 2 statistički značajno je korelirala sa pušačkim statusom “sadašnji pušač” u trenutku započinjanja studije (Tabela 42)

Tabela 42: Korelacija životnog stila i navika sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Sadašnji pušač	0,456	<0,001
Bivši pušač	0,034	0,742
Konzumiranje alkohola	0,035	0,756
Gojaznost	0,066	0,525

- *Korelacija kliničkih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradus ≥ 2*

Tumorske karakteristike, nisu bile u korelaciji sa simptomima akutne UGT gradusa ≥ 2 (Tabela 43)

Tabela 43: Korelacija tumorskih karakteristika sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije rho	P vrednost
Inicijalna PSA	-0,034	0,744
Glison	-0,112	0,282
Gradus	-0,061	0,556
Stadijum bolesti	0,034	0,746
Kategorija rizika	-0,102	0,329

Hormonska terapija kao i dužina davanja hormonske terapije nisu bile u korelaciji sa pojavom simptoma akutne UGT gradusa ≥ 2 , kao ni Doza-volumen grupa ni dužina trajanja zračne terapije (Tabela 44)

Tabela 44: Korelacija karakteristika lečenja sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hormonska terapija	-0,016	0,876
Duzina hormonske terapije	-0,032	0,906
Doza- volumen grupa	0,024	0,818
Dužina zračne terapije	-0,143	0,170

Učestalost simptoma akutne UGT gradusa ≥ 2 statistički značajno je korelirala sa prisustvom hemoroida, prethodnim operacijama u abdomenu i/ili maloj karlici, antiagregacionoj terapiji i diureticima. (Tabela 45)

Tabela45: Korelacija komorbiditeta i unosa lekova sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hemoroidi	0,217	0,035
Kile	0,024	0,819
Predhodne operacije	0,279	0,006
Antiagregaciona terapija	0,211	0,048
Antikoagulantna terapija	0,028	0,791
HTA	0,128	0,220
Diuretici	0,214	0,038
Angina pectoris	0,161	0,120
CVI	-0,008	0,992
AIM	0,105	0,315
HLP	0,172	0,097
Plućna embolija	-0,089	0,395

- Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne UGT gradus ≥ 2

Pojava simptoma akutne UGT gradusa ≥ 2 nije statistički značajno je korelirala sa dozimetrijskim parametrima (Tabela 46)

Tabela 46: Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću akutne UGT gradusa ≥ 2

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Min mb	-0,060	0,588
Max mb	-0,084	0,449
Mean mb	-0,059	0,595
V50 mb	0,124	0,343
V60 mb	0,124	0,343
V65 mb	0,126	0,335
V70 mb	0,091	0,486
V72 mb	-0,066	0,597

4.3.1.3.a. PREDIKCIJA AKUTNE UROGENITALNE TOKSIČNOSTI GRADUS ≥ 1

Logistička regresiona analiza

U univarijantnoj analizi statistički značajne variable na nivou značajnosti od min 0,1 bile su: Aktivno pušenje i prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici. (Tabela 47)

Tabela 47: Predikcija pojave akutne UGT gradus ≥ 1 Univariantni model

	B	S.E.	p	OR
Aktivno pušenje	1,680	,800	,036	5,366
Prethodne Operacije	,853	,458	,063	2,347

Osobe koje su pušile su imale 5.4 puta veći rizik za nastanak akutne UGT gradusa ≥ 1 u odnosu na bivše pušače i nepušače.

Osobe koje su imale prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici su imale 2.4 puta veći rizik za nastanak akutne UGT u odnosu na one koje nisu imali ove operacije.

U multivarijantni regresioni model ušle su dve varijable koje su u univarijantnom modelu pokazale nivo značajnosti od min 0,1. U završnom modelu je pokazano da ni varijabla Aktivno pušenje ni Abdominalne operacije nisu bili prediktori pojave akutne UGT (Tabela 48).

Tabela 48: Predikcija pojave akutne UGT gradus ≥ 1 Multiivariantni model

		B	S.E.	p	OR
Step	Trenutno				
1(a)	pusenje(1)	1,554	,809	,055	4,732
	Operacije(1)	,734	,471	,119	2,084
	Constant	-,199	,265	,454	,820

Logistička regresiona analiza - Osnovni model

Osnovni model su sačinjavale variable: Doza –volumen grupa, Dmax na mokraćnu bešiku, V72 za mokraćnu bešiku. Nakon Logističke univariantne analize ispitivanih varijabli u osnovnom modelu, statistički značajne variable su bile aktivno pušenje, prethodne operacije, diabetes mellitus (Tabela 49)

Tabela 49: Osnovni model - UVA logistička regresiona analiza akutne UGT gradusa ≥ 1

Variable	p	SE*	OR**
Aktivno pušenje	.029	.912	7.330
Prethodne operacije	.051	.593	3.179

*SE-Standardna greška; **OR-odds ratio;

Kada su u Osnovni model stavljene sve variable koje su u univariantnoj analizi imale statističku značajnost, jedino je Aktivno pušenje zadržalo statističku značajnost na nivou 0.05 (Tabela 50).

Tabela 50: Osnovni model- MVA logistička regresiona analiza akutne UGT gradusa ≥ 1

		B	S.E.	p	OR
Step	Doza –volumen				
1(a)	grupa(1)	-.379	.582	.515	.685
	Maxmb	.772	.796	.332	2.164
	V72mb	.096	.077	.213	1.101
	Aktivno pusenje	2.041	.991	.039	7.702
	Operacije	1.102	.644	.087	3.012
	Dijabetes(1)	-1.287	.987	.192	.276
	Constant	-61.775	57.772	.285	.000

4.3.1.3.b. PREDIKCIJA AKUTNE UROGENITALNE TOKSIČNOSTI GRADUS ≥ 2

Logistička regresiona analiza

Varijable koje su u univarijantnom modelu bile statistički značajne na nivou značajnosti od min 0,1 bile su broj godina škole, aktivno pušenje, hemoroidi, antiagregaciona terapija, prethodne operacije u abdomenu i diuretici. (Tabela 51)

Tabela 51: Predikcija pojave UGT gradus ≥ 2 Univariantni model

	p	SE	OR
Broj godina škole	.088	.080	1.145
Aktivno pušenje	.000	.718	14.667
Hemoroidi	.039	.511	2.872
Operacije	.008	.487	3.606
Diuretici	.042	.506	2.805

Prema dobijenim rezultatima u univariantnoj analizi Pušači su imali 14.7 puta veći rizik za nastanak akutne UGT gradus ≥ 2 u odnosu na nepušeče, sa svakom godinom broja škole rizik za nastanak akutne UGT gradus ≥ 2 raste za 14.5%, osobe sa hemoroidima su imale 2.9 puta veći rizik u odnosu na pacijente bez hemoroida, osobe koje su uzimale antiagregacionu terapiju su imale 2.5 puta veći rizik za nastanak akutne GU toksičnost gradus ≥ 2 u odnosu na osobe koje nisu uzimale ovu terapiju, Osobe sa predhodnim operacijama u abdomen i/ili maloj karlici su imale 3.6 puta veći rizik u odnosu na one bez prethodne operacije, Osobe koje su uzimale diuretike su imale 2.8 puta veći rizik za nastanak akutne GUT ≥ 2 gradus u odnosu na osobe koje nisu uzimale ovu terapiju. (Tabela 51)

U multivarijantni regresioni model ušle su sve varijable koje su u univarijantnom modelu pokazale nivo značajnosti od min 0.1. U završnom modelu je pokazano da je jedino varijabla Aktivni pušač ostala statistički značajna. Osobe koje su pušile u trenutku započinjanja studije imale su 23.6 puta veći rizik za nastanak simptoma akutne toksičnosti gradusa ≥ 2 u odnosu na nepušeče. Ovaj rezultat je bio statistički visoko značajan ($p=0.001$), (Tabela 52)

Tabela 52: Predikcija pojave UGT gradus ≥ 2 Multivariantni model

	B	S.E.	p	OR
	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1(a)				
Broj godina skole	,105	,097	,278	1,111
Aktivno pušenje(1)	3,161	,979	,001	23,606
Hemoroidi(1)	1,240	,701	,077	3,457
AntiagregTH(1)	-,003	,687	,996	,997
Operacije(1)	1,110	,657	,091	3,035
Diuretici(1)	1,322	,740	,074	3,750
Constant	-4,696	1,491	,002	,009

Logistička regresiona analiza – Osnovni model

Univariantnom logističkom regresionom analizom statistički značajne variable u Osnovnom modelu su bile aktivno pušenje, prethodne operacije, diuretici I diabetes.

Tabela 53: Osnovni model - UVA logistička regresiona analiza akutne UGT gradusa ≥ 2

Variable	p	SE*	OR**
Aktivno pušenje	.001	.824	13.797
Prethodne operacije	.013	.595	4.396
Diuretici	.051	.629	3.416
Diabetes	.042	.778	.206

*SE-Standardna greška; **OR-odds ratio;

Nakon kontrole potencijanog međusobnog konfundirajućeg efekta ispitivanih varijabli, varijable aktivno pušenje, prethodne operacije, korišćenje diuretika su statistički značajni prediktori pojave akutne UGT. Naime pokazano je da su aktivni pušači imali 17 puta veću šansu za razvoj akutne GUT gradusa ≥ 2 ($p=0.003$), da u pacijenti koji su imali prethodne abdominalne operacije imali 8 puta veći rizik za razvoj akutne GUT gradusa ≥ 2 od onih koji nisu ($p=0.012$) i da su pacijenti koji su pili diuretike imali 9.7 puta veći rizik za razvoj akutne GUT gradusa ≥ 2 od onih koji nisu ($p=0.017$) (Tabela 54)

Tabela 54: Osnovni model -MVA logistička regresiona analiza akutne UGT gradusa ≥ 2

		B	S.E.	p	OR
Step 1(a)	Doza-volumen grupa (1)	-.368	.796	.644	.692
	Dmaxmb	1.210	1.000	.226	3.354
	V72mb	-.068	.069	.328	.934
	Aktivno pušenje(1)	2.852	.974	.003	17.326
	Operacije(1)	2.077	.831	.012	7.981
	Diuretici(1)	2.269	.953	.017	9.668
	Dijabetes(1)	1.596	.994	.109	4.933
	Constant	-91.357	72.650	.209	.000

4.3.2. KASNA UROGENITALNA TOKSIČNOST (UGT)

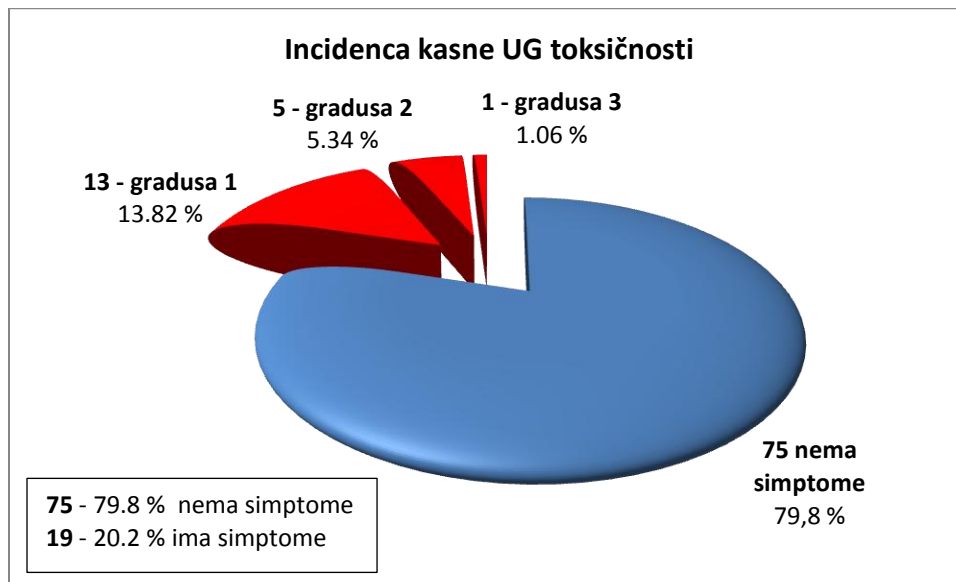
4.3.2.1. INCIDENCA KASNE UGT

Od ukupno 17 ispitanika koji su imali simptome kasne GU toksičnosti na kontrolnom pregledu nakon 6 meseci od završene zračne terapije njih 13 (13.8 %) je imalo simptome gradusa 1 i 4 (4,3%) gradusa 2. Niko od pacijenata nije imao simptome GU toksičnosti gradusa 3 ili 4.

77 (81.9%) pacijenata na kontroli nakon 6 meseci nakon završene zračne terapije nije imalo simptome od strane GU trakta.

Na kraju perioda praćenja (mediana praćenja 27 meseci, rang 6-54) ukupno 19 ispitanika su imali simptome kasne GU toksičnosti: 13 pacijenata je imalo simptome toksičnosti gradusa 1, 5 je imalo gradusa 2 i jedan pacijent je imao simptom kasne GUT gradusa 3: jedan pacijent je tokom praćenja dobio obstruktivne tegobe zbog kojih je učinjena TURP (kasna toksičnost

gradusa 3) Isti pacijent je imao TURP pre početka zračne terapije. Jedan pacijent je imao otežanu kontrolu urinarnog sfinktera zbog čega je povremeno koristio sanitarne uloške. Četiri pacijenta sui mala više od 4 noćnih mokrenja (kasna toksičnost gradusa 2) Četiri pacijenta su imala povremenu pojavu krvi u urinu, jednom mesečno ili ređe. Ostali pacijenti su imali noćna mokrenja manje od 4 puta. (Kasna toksičnost gradusa 1) (Grafikon 23)



Grafikon 24: Incidenca kasne urogenitalna toksičnost na zadnjoj kontroli

Tokom praćenja nakon završene zračne terapije jedan pacijent je imao hematuriju zbog koje je morao da primi transfuziju ali ne zbog kasne toksičnosti gradusa 3 već zbog karcinoma bubrežne karlice koji je histološki potvrđen nakon operativnog lečenja. Još dva pacijenta sui mala hematuriju zbog polipa u mokraćnoj bešici. Nakon hirurškog uklanjanja polipa ova tri pacijenta više nisu imala pojavu krvi u mokraći.

69 (73.4%) pacijenata ni u jednom momentu nije ispoljilo simptome kasne GU toksičnosti dok je 18 (19.2%) pacijenata ispoljilo simptome gradusa 1 kao maksimalni gradus simptoma kasne GUT u toku celokupnog follow-up a , 5(5.3%) je ispoljilo simptome maksimalnog gradusa 2 i jedan pacijent (1.1%) je ispoljio simptome kasne GUT maksimalnog gradusa 3 u celokupnom periodu praćenja. (Tabela 55)

Tabela 55: Učestalost kasne urogenitalne toksičnosti (UGT)

	Broj pacijenata sa UGT na kontroli posle 6 meseci	Broj pacijenata sa UGT na kraju praćenja	Broj pacijenata Maximalni gradus kasne UGT
Gradus 0	77 (81.9%)	75 (79.8%)	69 (73.4%)
Gradus 1	13 (13.8%)	13 (13.8%)	18 (19.2%)
Gradus 2	4 (4.3%)	5 (5.3%)	5 (5.3%)
Gradus 3	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)

Kada smo poredili učestalost kasne UG toksičnosti između dve doza-volumen grupe, nije bilo statistički značajne razlike ($\chi=0.054$ i $p=0.815$).

4.3.2.2. KORELACIJA PARAMETARA SA UČESTALOŠĆU KASNE UGT

- *Korelacija individualnih karakteristika sa učestalošću kasne UGT gradus ≥ 1*

Godine života na početku lečenja nisu pokazale statistički značajnu korelaciju sa pojavom simptoma kasne UGT gradusa ≥ 1 (Tabela 56)

Tabela 56: Korelacija demografskih karakteristika sa učestalošću kasne UGT gradusa ≥ 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Uzrast na početku bolesti	0,008	0,937
Mesto stanovanja	0,113	0,727
Školska sprema	-0,030	0,792
Broj godina školovanja	-0,076	0,500
Zanimanje	-0,104	0,354

Aktivno pušenje na početku zračne terapije nije statistički značajno koreliralo sa pojavom kasne UGT bilo kog gradusa kao ni status bivši pušač, konzumiranje alkohola i gojaznost (Tabela 57)

Tabela 57: Korelacija demografskih karakteristika sa učestalošću kasne UGT gradusa ≥ 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Trenutni pušački status	0,029	0,785
Bivši pušač	0,106	0,311
Konzumiranje alkohola	-0,007	0,949
Gojaznost	0,142	0,171

- ***Korelacija kliničkih karakteristika sa učestalošću kasne UGT gradus ≥ 1***

Nijedna od tumorskih karakteristika nije pokazala statistički značajnu korelaciju sa učestalošću kasne UGT (Tabela 58)

Tabela 58: Korelacija tumorskih karakteristika sa učestalošću kasne UGT

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Inicijalni PSA	0,027	0,795
Gleason scor	-0,074	0,477
Histološki gradus	-0,103	0,322
Stadijum bolesti	0,047	0,650
Kategorija rizika	0,069	0,510

Primena hormonske terapije, dužina njene primene kao ni pripadnost doza-volumen grupi 1 ili 2 kao ni dužina zračne terapije nisu statistički značajno korelirale sa kasnom UGT (Tabela 59)

Tabela 59: Korelacija terapijskih karakteristika sa učestalošću kasne UGT

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hormonska terapija	-0,157	0,130
Duzina hormonske terapije	0,289	0,278
Doza volumen grupa	0,026	0,800
Dužina zračne terapije	-0,038	0,717

Učestalost simptoma kasne UGT statistički značajno korelira sa hemoroidima, uzimanjem antiagregacione I antikoagulantne terapije (Tabela 60)

Tabela 60: Korelacija komorbiditeta i upotrebe pojedinih lekova sa učestalošću kasne UGT

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Hemoroidi	0,268	0,009
Kile	0,048	0,646
Predhodne operacije	0,086	0,412
Antiagregaciona terapija	0,198	0,055
Antikoagulantna terapija	0,210	0,042
Diuretici	-0,030	0,725
HTA	0,060	0,570
Angina pectoris	0,083	0,425
CVI	0,025	0,810
AIM	0,170	0,101
HLP	-0,016	0,882

- *Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću kasne UGT gradus ≥ 1*

Učestalost kasne UGT statistički je značajno korelirala sa V72 za mokraćnu bešiku (Tabela 61)

Tabela 61: Korelacija dozimetrijskih parametara sa učestalošću kasne UGT gradus ≥ 1

Varijabla	Koeficijent korelacije ρ	P vrednost
Dmin mb	-0,116	0,297
Dmax mb	0,134	0,228
Dmean mb	-0,056	0,614
V50 mb	0,069	0,597
V60 mb	0,105	0,419
V65 mb	0,120	0,357
V70 mb	0,115	0,377
V72 mb	0,232	0,060

Spearman` s rho korelacija pokazala je statistički značajnu korelaciju akutne i kasne UGT (rho= 0.347, p=0.001)

4.3.2.3. PREDICIJA KASNE UROGENITALNE TOKSIČNOSTI

Cox proporcionalna hazard analiza (engl. Cox proportional hazards analysis)

Varijable koje su u univarijantnom modelu bile statistički značajne na nivou značajnosti od min 0,1 su prikazane u Tabeli 62.

Tabela 62: UVA Cox proporcionalna hazard analiza za kasnu UGT

	B	SE	p	HR
	Lower	Upper	Lower	Upper
Hemoroidi	1,124	,401	,005	3,077
Operacije	,873	,403	,031	2,393
Antiagregaciona terapija	,695	,408	,089	2,004
AkutnaUGT	1,565	,547	,004	4,783

Na osnovu dobijenih rezultata UVA Cox regresione analize. Pacijenti sa hemoroidima su imali 3,1 puta veći rizik za kasnu UGT u odnosu na one bez. Pacijenti sa predhodnim operacijama su imali 2,4 puta veći rizik za kasnu UGT u odnosu na one bez. Pacijenti sa antiagregacionom th su imali 2 puta veći rizik za kasnu UGT u odnosu na one bez. Pacijenti koji su imali akutnu UGT su imali 4,8 puta veći rizik za kasnu UGT u odnosu na one bez.

Nakon kontrole potencijanog medjusobnog konfauding efekta ispitivanih varijabli, varijabla hemoroidi je statisticki znacajan prediktor pojave kasne UGT. Naime pokazano je da su pacijenti sa hemoroidima imali 2.4 puta veći rizik za kasnu UGT (p=0,042) (Tabela 63).

Tabela 63: MVA Cox proporcionalna hazard analiza za kasnu UGT

	B	SE	p	HR
	Lower	Upper	Lower	Upper
Hemoroidi	,871	,428	,042	2,389
Operacije	,670	,416	,108	1,954
AntiagregTH	,183	,449	,684	1,201

Cox proporcionalna Hazard analiza – Osnovni model

U Osnovnom modelu koji se sastojao od Doza volumen grupe, Dmax za mokraćnu bešiku i V72 za mokraćnu bešiku, Univariantnom Cox regresionom analizom je utvrđeno da su jedino diabetes I akutna urogenitalna toksičnost imali statističku značajnost na nivou 0.05. (Tabela 64)

Tabela 64: UVA Cox proporcionalna Hazard analiza za kasnu UGT gradus ≥ 1 Osnovni model

	p	SE	HR
Diabetes	.028	.550	3.353
Akutna UGT	.017	.659	4.826

Pacijenti koji su imali Diabetes mellitus su imali 3.4 puta veći rizik za nastanak simptoma kasne UGT. Pacijenti koji su imali bilo koji gradus akutne UGT su imali 4.8 puta veći rizik za nastanak kasne UGT (Tabela 64)

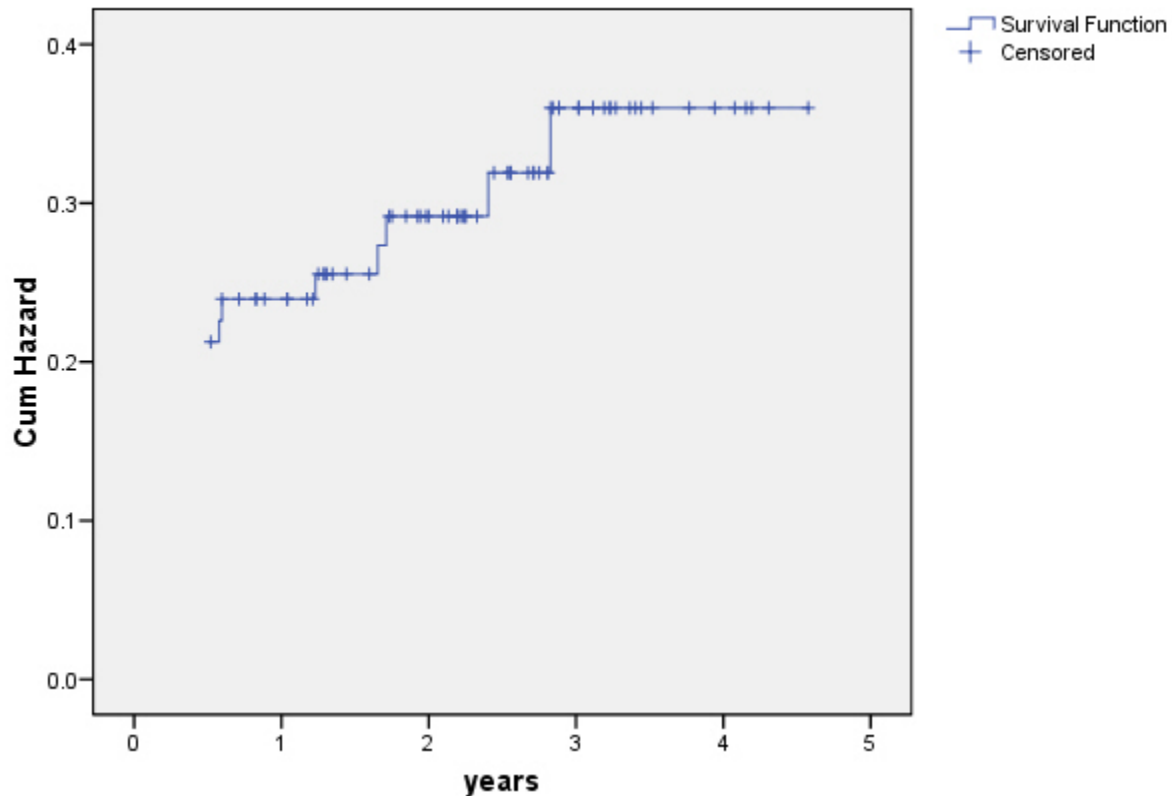
Nakon kontrole potencijanog medjusobnog konfauding efekta ispitivanih varijabli, varijabla akutna genitourinarna toksičnost bilo kog gradusa je statistički značajan prediktor pojave kasne GUT. Naime pokazano je da su pacijenti koji su imali ispoljene simptome akutne UGT bilo kog gradusa imali 4,6 puta veći rizik za kasnu UGT ($p=0,024$). Pacijenti sa Diabetes mellitus su imali graničnu statističku značajnost ($p=0.056$) za pojavu simptoma kasne UGT gradus ≥ 1 (Tabela 65)

Tabela 65: MVA Cox proporcionalna Hazard analiza za kasnu UGT gradus ≥ 1 Osnovni model

	B	SE	p	HR
Doza-volumen grupa	.067	.495	.892	1.070
Dmaxmb	.867	.758	.252	2.381
V72mb	-.086	.074	.244	.918
Dijabetes	1.088	.569	.056	2.968
Akutna GUT	1.524	.674	.024	4.591

4.3.2.4. KUMULATIVNI RIZIK ZA NASTANAK KASNE UGT

Kumulativni rizik za kasnu UGT gradusa ≥ 1 je u našoj studiji iznosio 25.3% nakon 2godine i 30.2% nakon 3 godina od završene zračne terapije (Grafikon 25)



Grafikon 25: Kumulativni rizik za nastanak kasne UGT gradusa ≥ 1

4.4 EKSPRESIJA GENA

4.4.1. Korelacija genske ekspresije sa gastrointestinalnom toksičnošću.

Analiza genske ekspresije je bila uslovljena kvalitetom izolovane DNK i bila je moguća kod 42 pacijenta. Upoređivana je ekspresija pet ispitivanih gena sa akutnom GI toksičnošću. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti koji nisu imali toksičnost i drugu grupu su činili pacijenti sa toksičnošću gradusa 1-3. Nije pokazana povezanost između ekspresije pet gena i akutne gastrointestinalne toksičnosti (Tabela 66).

Tabela 66: Korelacija ispitivanih gena sa akutnom GI toksičnošću

Karakteristike	Akutna GIT toksičnost		Wilcoxon rank sum test
	Ne	Da	
<i>Starost</i>			
N (%)	22(52.38%)	20(47.62%)	W= 195
Prosek (SD)	70.5 (6.01)	71.65(5.33)	p= 0.53501
Medijana (Opseg)	72 (60-80)	73 (56-78)	
<i>git.SRF</i>			
N (%)	22(52.38%)	20(47.62%)	W= 261
Prosek (SD)	11.84(22.8)	5.37 (6.27)	p= 0.30772
Medijana (Opseg)	4.865 (0.5-107.6)	3.325 0.77-28.88)	
<i>git.RAD23B</i>			
N (%)	22(52.38%)	20(47.62%)	W= 257
Prosek (SD)	6.3 (7.89)	2.93 (2.2)	p= 0.36178
Medijana (Opseg)	2.48 (0.81-28.55)	2.31 (0.66-8.14)	
<i>git.DRAP</i>			
N (%)	22(52.38%)	20(47.62%)	W= 248.5
Prosek (SD)	4.16 (3.69)	3.15 (2.69)	p= 0.48069
Medijana (Opseg)	2.72 (0.64-14.2)	2.25 (0.65-11.37)	
<i>git.TGFBI</i>			
N (%)	22(52.38%)	20(47.62%)	W= 266
Prosek (SD)	78.89(122.91)	24.36(22.88)	p= 0.2548
Medijana (Opseg)	19.32 (5.46-450.9)	17.24 (2.28-103.4)	
<i>git.DDX17</i>			
N (%)	22 (52.38%)	20 (47.62%)	W= 236
Prosek (SD)	5.76 (5)	4.98 (4.44)	p= 0.69925
Medijana (Opseg)	4.435 (0.84-18.77)	4.08 (0.52-17.92)	

Ista analiza je urađena i u odnosu na kasnu GI toksičnost (Tabela 67).

Kao što se iz tabele vidi, statistička analiza nije pokazala značajnu korelaciju genske ekspresije i kasne GI toksičnosti.

Tabela 67: Korelacija ispitivanih gena sa kasnom GI toksičnost

Karakteristike	Kasna GIT toksičnost		Wilcoxon rank sum test
	Ne	Da	
<i>Starost</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 223.5 p= 0.69607
Prosek (SD)	71.27 (5.82)	70.69 (5.55)	
Medijana (Opseg)	73 (56-80)	73 (60-78)	
<i>git.SRF</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 139.5 p= 0.07818
Prosek (SD)	4.77 (4.97)	15.24 (26.33)	
Medijana (Opseg)	3.145 (0.53-24.55)	7.175 (0.5-107.6)	
<i>git.RAD23B</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 158 p= 0.20226
Prosek (SD)	3.46 (3.48)	6.7 (8.62)	
Medijana (Opseg)	2.23 (0.66-15.29)	2.93 (0.82-28.55)	
<i>git.DRAP</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 140 p= 0.0804
Prosek (SD)	2.69 (1.94)	5.29 (4.27)	
Medijana (Opseg)	2.23 (0.64-8.66)	3.525 (0.65-14.2)	
<i>git.TGFBI</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 235 p= 0.4967
Prosek (SD)	48.84 (81.04)	59.56 (113.44)	
Medijana (Opseg)	21.01 (2.28-374.4)	16.08 (4.88-450.9)	
<i>git.DDX17</i>			
N (%)	26 (61.9%)	16 (38.1%)	W= 160 p= 0.2213
Prosek (SD)	4.81 (4.46)	6.34 (5.07)	
Medijana (Opseg)	4.08 (0.52-17.92)	5.09 (0.9-18.77)	

4.4.2. Korelacija ekspresije gena sa urogenitalnom toksičnošću.

Kao i u slučaju GIT, merena je genska ekspresija kod pacijenata koji nisu imali UGT i kod pacijenata koji su ispoljili toksičnosti gradusa 1-3. Rezultati za akutnu UGT su prikazani u Tabeli 68 a za kasnu u Tabeli 69. Kao što se iz rezultata vidi nijedan od ispitivanih gena nije bio značajno različito eksprimiran kod pacijenta koji su imali akutnu/kasnu UGT u odnosu na pacijente koji nisu imali toksičnost.

Tabela 68: Korelacija ispitivanih gena sa akutnom UG toksičnošću

Karakteristike	Akutna UGT toksičnost		Wilcoxon rank sum test
	Ne	Da	
<i>Starost</i>			
N (%)	18 (42.86%)	24 (57.14%)	W= 174
Prosek (SD)	69.83 (6.64)	71.96 (4.73)	p= 0.2889
Medijana (Opseg)	72 (56-80)	73 (60-78)	
<i>ugt.SRF</i>			
N (%)	18(42.86%)	24(57.14%)	W= 189.5
Prosek (SD)	4.54 (3.24)	11.93(22.22)	p= 0.5087
Medijana (Opseg)	3.45 (0.5-13.98)	4.48 (0.53-107.6)	
<i>ugt.RAD23B</i>			
N (%)	18(42.86%)	24 (57.14%)	W= 200
Prosek (SD)	3.41 (2.91)	5.66 (7.59)	p= 0.6966
Medijana (Opseg)	2.485 (0.66-11.6)	2.21 (0.81-28.55)	
<i>ugt.DRAP</i>			
N (%)	18(42.86%)	24 (57.14%)	W= 189
Prosek (SD)	2.94 (2.17)	4.23 (3.83)	p= 0.5005
Medijana (Opseg)	2.36 (0.65-8.66)	2.69 (0.64-14.2)	
<i>ugt.TGFBI</i>			
N (%)	18(42.86%)	24 (57.14%)	W= 196
Prosek (SD)	38.31(55.15)	63.88(114.2)	p= 0.62375
Medijana (Opseg)	17.61 (2.28-196.6)	19.19 (7.64-450.9)	
<i>ugt.DDX17</i>			
N (%)	18 (42.86%)	24 (57.14%)	W= 217
Prosek (SD)	5.07 (4.41)	5.63 (4.98)	p= 0.9899
Medijana (Opseg)	4.08 (0.92-17.92)	4.99 (0.52-18.77)	

Tabela 69: Korelacija ispitivanih gena sa kasnom UG toksičnošću

Karakteristike	Kasna UGT toksičnost		Wilcoxon rank sum test
	Ne	Da	
<i>Starost</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14 (33.33%)	W= 215
Prosek (SD)	71.32 (5.63)	70.5 (5.88)	p= 0.6196
Medijana (Opseg)	73 (56-80)	73 (60-78)	
<i>ugt.SRF</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14 (33.33%)	W= 216
Prosek (SD)	7.2 (8.3)	11.89 (27.78)	p= 0.60284
Medijana (Opseg)	3.98 (0.53-32.96)	4.07 (0.5-107.6)	
<i>ugt.RAD23B</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14(33.33%)	W= 208
Prosek (SD)	4.75 (5.86)	4.6 (6.76)	p= 0.7618
Medijana (Opseg)	2.38 (0.66-28.55)	2.25 (0.88-26.99)	
<i>ugt.DRAP</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14 (33.33%)	W= 179.5
Prosek (SD)	3.35 (2.78)	4.33 (4.08)	p= 0.66943
Medijana (Opseg)	2.425 (0.64-11.37)	2.63 (0.77-14.2)	
<i>ugt.TGFBI</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14 (33.33%)	W= 213
Prosek (SD)	53.77 (82.66)	51.23 (115.63)	p= 0.66354
Medijana (Opseg)	19.32 (2.28-374.4)	16.95 (7.64-450.9)	
<i>ugt.DDX17</i>			
N (%)	28 (66.67%)	14 (33.33%)	W= 178
Prosek (SD)	5.02 (4.37)	6.13 (5.39)	p= 0.64448
Medijana (Opseg)	3.93 (0.77-17.92)	5.285 (0.52-18.77)	

4.4.3. Korelacija ekspresije gena sa karakteristikama tumora

- Sa TNM stadijumom

U odnosu na parametre tumora, svi pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: T1N0M0 (23 pts) i T2N0M0 (19 pts). Rezultati su prikazani u Tabeli 70. Iako nije dostigla statistički značajnu razliku, pokazano je da je ekspresija DDX17 gena niža u grupi pacijenata sa većim tumorima (p= 0.06465, Wilcoxon rank sum test)

Tabela 70: Korelacija ekspresije ispitivanih gena u odnosu na TNM stadijum

Karakteristike	TNM stage		Wilcoxon rank sum test
	T1N0M0	T2N0M0	
<i>Starost</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 225.5
Prosek (SD)	71.17 (5.76)	70.89 (5.69)	p= 0.86882
Medijana (Opseg)	73 (56-78)	71 (60-80)	
<i>git.SRF</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 199
Prosek (SD)	9.06 (21.72)	8.4 (9.78)	p= 0.63111
Medijana (Opseg)	3.71 (0.5-107.6)	4.01 (0.53-32.96)	
<i>git.RAD23B</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 176
Prosek (SD)	4.02 (5.49)	5.51 (6.8)	p= 0.2918
Medijana (Opseg)	2.03 (0.66-26.99)	2.47 (0.81-28.55)	
<i>git.DRAP</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 264
Prosek (SD)	4.3 (3.79)	2.93 (2.34)	p= 0.2554
Medijana (Opseg)	2.51 (1.07-14.2)	2.34 (0.64-8.13)	
<i>git.TGFBI</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 165
Prosek (SD)	39.61 (91)	69.04 (96.37)	p= 0.1824
Medijana (Opseg)	17.24 (2.28-450.9)	22.3 (4.88-374.4)	
<i>git.DDX17</i>			
N (%)	23 (54.76%)	19 (45.24%)	W= 292
Prosek (SD)	6.58 (5.29)	3.95 (3.48)	p=
Medijana (Opseg)	4.76 (0.89-18.77)	2.62 (0.52-11.2)	0.06465

- Sa procenjenim rizikom za infiltraciju semenih vezikula

Svi pacijenti su na osnovu Roach formule (200) podeljeni u dve grupe na osnovu procenjenog rizika za širenje na seminalne vezikule. Prva, low risk grupa je ako je rizik za širenje na seminalne vezikule $\leq 15\%$. Druga grupa pacijenata je svrstana u high risk grupu jer je rizik za širenje na seminalne vezikule $> 15\%$. Praćene su razlike u ekspresiji svih pet ispitivanih gena u low and high risk grupi i to kako kod pacijenata sa GI toksičnošću (Tabela 71), tako i kod pacijenata sa UG toksičnošću (Tabela 72)

Tabela 71: Razlike u genskoj ekspresiji izmedju low and high risk grupe kod pacijenata koji su imali kasnu GI toksičnost

Karakteristike	GIT grupa		Wilcoxon rank sum test
	Low risk	High risk	
<i>Starost</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 162
Prosek (SD)	69.94 (5.99)	71.8 (5.41)	p= 0.19767
Medijana (Opseg)	71 (56-78)	73 (60-80)	
<i>git.SRF</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 223
Prosek (SD)	6.71 (7.68)	10.15 (21.44)	p= 0.79775
Medijana (Opseg)	4.01 (1.04-32.96)	3.95 (0.5-107.6)	
<i>git.RAD23B</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 259
Prosek (SD)	5.4 (6.64)	4.22 (5.78)	p= 0.24143
Medijana (Opseg)	2.64 (0.66-28.55)	2.28 (0.81-26.99)	
<i>git.DRAP</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 264.5
Prosek (SD)	3.94 (2.92)	3.5 (3.51)	p= 0.18692
Medijana (Opseg)	2.73 (1.15-11.37)	2.12 (0.64-14.2)	
<i>git.TGFBI</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 173
Prosek (SD)	36.67 (56.76)	63.97 (111.67)	p= 0.32135
Medijana (Opseg)	17.71 (2.28-196.6)	17.51 (4.88-450.9)	
<i>git.DDX17</i>			
N (%)	17 (40.48%)	25 (59.52%)	W= 302
Prosek (SD)	7.23 (4.86)	4.14 (4.24)	p= 0.021380
Medijana (Opseg)	5.81 (0.9-17.92)	2.62 (0.52-18.77)	

Tabela 72: Razlike u genskoj ekspresiji izmedju low and high risk grupe kod pacijenata koji su imali UGT

Karakteristike	UGT grupa		Wilcoxon rank sum test
	Low risk	High risk	
<i>Starost</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 158
Prosek (SD)	70.12 (5.84)	72.41 (5.24)	p= 0.16414
Medijana (Opseg)	71 (56-78)	74 (60-80)	
<i>ugt.SRF</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 236
Prosek (SD)	9.46 (20.79)	7.74 (10.3)	p= 0.5555
Medijana (Opseg)	4.43 (0.5-107.6)	3.1 (0.77-32.96)	
<i>ugt.RAD23B</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 227
Prosek (SD)	4.41 (5.45)	5.13 (7.08)	p= 0.7227
Medijana (Opseg)	2.47 (0.66-26.99)	2 (0.82-28.55)	
<i>ugt.DRAP</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 236
Prosek (SD)	4 (3.67)	3.21 (2.56)	p= 0.5555
Medijana (Opseg)	2.4 (0.64-14.2)	2.67 (0.65-8.13)	
<i>ugt.TGFBI</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 161
Prosek (SD)	44.85 (93.64)	64.79 (94.83)	p= 0.19349
Medijana (Opseg)	17.25 (2.28-450.9)	33.28 (4.88-374.4)	
<i>ugt.DDX17</i>			
N (%)	25 (59.52%)	17 (40.48%)	W= 304
Prosek (SD)	6.87 (5.22)	3.22 (2.7)	p= 0.01850
Medijana (Opseg)	4.76 (0.84-18.77)	2.5 (0.52-8.85)	

Kao što se vidi iz obe tabele, ekspresija gena DDX17 bila je značajno niža u grupi pacijenata koja je imala rizik za infiltraciju SV > 15% ($p= 0.021380$ i $p= 0.01850$).

Statistički značajna razlika u ekspresiji između low and high risk grupe za infiltraciju SV nije pronađena za ostale gene.

5. DISKUSIJA

Pregledom objavljenih radova čiji su ciljevi istraživanja bili evaluacija toksičnosti nakon 3DCRT sprovedene u toku lečenja lokalizovanog karcinoma prostate, može se primetiti da su istraživači u svojim istraživanjima primenjivali različite doze zračenja na referentne ICRU volumene (od konvencionalnih 66Gy do visoko eskaliranih doza od 79.2 Gy), različite dnevne doze (konvencionalni režimi 1,8-2Gy, hipofrakcionisani režimi 2.5Gy-5Gy), različite protokole za planiranje i sprovođenje 3DCRT (pozicioniranje, protokoli za ispunjenost m.besike, margine oko CTVa, doze na semene vezikule, broj i aranžman zračnih snopova) različite scoring kriterijume i njihove modifikacije za procenu toksičnosti, što sve zajedno otežava poređenje objavljenih rezultata akutne i kasne toksičnosti. Randomizovani trajali imaju drugačije ciljeve istraživanja od ciljeva istraživanja koja su sprovedena u jednoj instituciji, imaju različit broj pacijenata uključenih u ova istraživanja kao i različite dužine perioda praćenja ishoda lečenja tj neželjenih efekata. Različite varijabale za predikciju toksičnosti su ispitivane u statističkim analizama.

GASTROINTESTINALNA TOKSIČNOST

Predikcija radijacionog morbiditeta nakon transkutane zračne terapije je veoma važna tema i može pomoći kod donošenja odluke o vrsti tretmana u lokalizovanom stadijumu adenokarcinoma prostate. Evaluacija simptoma komplikacija od strane intestinalnog trakta nakon transkutane zračne terapije je posebno važna jer je incidence ove toksičnosti niska nakon prostatektomije i brahiterapije.

Konformalne radioterapijske tehnike kao što su 3D konformalna radioterapija (3DCRT) i intenzitetom modulirana radioterapija (IMRT) dozvoljavaju davanje većih doza od 70Gy na prostatu, uz smanjenje zračenja na zdrava tkiva i posledično smanjenje neželjenih efekata, pre svega na rektum (265,266).

Poznato je da dozimetrijski faktori, kao što su ukupna doza, doza po frakciji, zračni volumen, mesto zračenja i nehomogenost doze, mogu uticati na pojavu kasne radijacione toksičnosti (1, 267). Drugi faktori koji mogu takođe uticati na razvoj kasne toksičnosti su: dodatna lečenja (sistemska lečenje, hirurgija) karakteristike pacijenata (godine, pušački status, body mass index BMI, komorbiditeti kao što su diabetes mellitus, hipertenzija i dr (268). Razlike u ispoljavanju

kasne intestinalne toksičnosti između pojedinih pacijenata mogu delom biti i posledica genetskih varijacija (11).

Ipak, trenutno imamo ograničeno determinisane konkluzivne podatke u smislu koje karakteristike pacijenta i tretmana doprinose razvoju kasne GI radijacione toksičnosti.

Akutna GI toksičnost

Vavasori I sar. (269) su sproveli prospektivnu multicentričnu studiju u kojoj su uključeni pacijenti sa adenokarcinomom prostate u lokalizovanom stadijumu bolesti, lečeni 3DCRT eskaliranim dozama. Mediana ICRU doze bila je 74Gy (70-81.6Gy). Od 1132 pacijenta uključenih u studiju, 1123 je bilo evaluabilno za akutnu GI toksičnost. Od 1123 evaluiranih pacijenata, 375 (33.39%), 265 (23.69%) i 28 (2.49%) je imalo akutnu GI toksičnost gradusa 1, 2 i 3 prema RTOG kriterijumima za procenu toksičnosti.

Srednja doza na rektum je imala najveću statističku značajnost u smislu predikcije akutne toksičnosti gradusa ≥ 2 ($p=0.0004$, OR 1.035) a upotreba antikoagulantne/antiagregacione terapije ($p=0.02$, OR 0.063) i primena hormonske terapije ($p=0.04$, OR 0.65) su imali protektivni karakter.

Shodno rezultatima oštećenja zdravih tkiva umerenih i težih gradusa, dobijenih analizom upitnika koje su pacijenti sami popunjavali a odnosili su se na simptome gastrointestinalne toksičnosti, više kliničkih i doza-volumen parametara su bili nezavisni prediktori određenih simptoma.

Veća srednja doza na rektum bila je udružena sa većim rizikom za krvarenje, prisustvo hemoroida sa većim rizikom za tenezme i krvarenje, diabetes je visoko korelirao sa diarejama, korišćenje antihipertenziva je imalo protektivni karakter na pojavu diareja. Veći iradijacioni volumeni su bili udruženi sa učestalim pražnjenjem creva, tenezmima, inkontinencijom i krvarenjem. V60 je faktor predikcije za povećan broj stolica a V70 za porast teže inkontinencije (269).

Korelacija između kliničkih parametara, parametara doza-volumen histograma i akutne GI toksičnosti je analizirana multivarijantnom analizom od strane Valdagni-a i sar (270) Rezultati ove analize su iskorišćeni za pravljenje nomograma za predikciju simptoma akutne GI toksičnosti. Srednja rektalna doza je bila jak predictor akutne GI toksičnosti gradusa 2 po

RTOG/EORTC kriterijumima ($p=0.0004$ OR 1.035) zajedno sa hemoroidima ($p=0.02$ OR 0.65), upotrebom antikoagulantne /antiagrgacione terapije ($p=0.02$ OR 0.63) i androgenom deprivacijom ($p=0.04$ OR 0.65). Diabetes ($p=0.34$ OR 1.28) i zračenje pelvičnih limfatika ($p=0.11$ OR 1.56) su značajne variable za predikciju akutne GI toksičnosti. V60 je bio u korelaciji sa krvarenjem ($p=0.002$ OR 1.02) dok je V70 sa težom inkontinencijom analnog sfinktera ($p=0.033$ OR 1.029)

U našem istraživanju 25 (26.5%) i 16 (17%) pacijenata je imalo simptome akutne GI toksičnosti gradusa 1 i gradusa 2. U toku 3DCRT i u periodu nakon završenog tretmana do prve kontrole nakon RT (<120dana od početka RT) nije bilo simptoma gradusa 3 i 4 akutne GI toksičnosti.

Kada smo u našoj studiji u bazični model uključili godine života, hormonsku terapiju, dozavolumen grupu, Dmax i V72 za rektum, UVA logistička regresiona analiza je pokazala da su mogući faktori predikcije za akutnu GI toksičnost gradusa ≥ 1 : hemoroidi, prethodna hronična GI oboljenja, prethodno učinjene operacije u abdomenu i maloj karlici, povremena ili redovna upotreba alkohola kao i dozimetrijski faktori V60, V65 i V70 što je u skladu sa navedenim rezultatima dobijenim nakon velikog broja pacijenata uključenih u multicentrični randomizovani trajal. MVA analiza ovih parametara je pokazala da su u našoj studiji jedino hemoroidi i hronična GI oboljenja statistički značajni parametri za predikciju akutne GI toksičnosti.

Kasna GI toksičnost

Dužina praćenja nakon završene zračne terapije je jako bitna pri evaluaciji kasne GI toksičnosti. Najveći broj kasnih GI neželjenih efekata gradusa ≥ 2 se javlja unutar 9-60 meseci nakon radioterapije, sa najvećom prevalencom (pik) nakon 24 meseci. Ovi simptomi mogu trajati kraće od 36 meseci u 90% pacijenata, tako da je prevalenca nakon 5 godina od završene zračne terapije 1-2%. Pad prevalence nakon 24 meseci i stabilna incidence nakon 60 meseci jasno pokazuje da dolazi do oporavka simptoma kasne GI toksičnosti nakon 5 godina (271)

Kasna GI toksičnost u toku AIROPROS 01-02 multicentrične studije (272) je evaluirana u više navrata. Prva evaluacija je učinjena analizom upitnika za otkrivanje simptoma i težine GI toksičnosti koje je popunilo 506 pacijenata na svojoj kontroli nakon 24 meseci od završene 3DCRT.

Prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici su signifikantno bile udružene sa učestalim pražnjenjem creva, tenezmima i bolom ($p=0.05$ OR 3.3); fekalnom inkontinencijom ($p=0.02$ OR 4.4), rektalnim krvarenjem gradusa 2-3 ($p=0.06$ OR 2.5) i rektalnim krvarenjem gradusa 3 ($p=0.02$ OR 4.2). Diabetes je bio udružen sa rektalnim krvarenjem gradusa 2-3 ($p=0.2$ OR 2.5); Zračenje semenih vezikula sa rektalnim krvarenjem gradusa 3 ($p=0.11$ OR 5.5), antikoagulantna i ili antiagregaciona terapija sa učestalim pražnjenjem creva, tenezmima i bolom ($p=0.15$ OR 2.1); V70 je u korelaciji sa rektalnim krvarenjem gradusa 2-3 i gradusom 3 ($p=0.03$ OR 1.025 and $p=0.13$ OR=1.037) ; V40 je bio udružen sa fekalnom inkontinencijom ($p=0.035$ OR 1.037).

Peeters I sar su, isto kao i italijanski autori, našli udruženost prethodnih abdominalnih operacija sa rektalnim krvarenjem i simptomima proktitisa (6).

Iako su neki autori (273) takođe našli udruženost DM sa rektalnim krvarenjem, i porast kasne GI i UG toksičnosti u pacijenata sa DM (274), opsežno ispitivanje o udruženosti DM sa simptomima kasne GI, koje su sprovedi Kalakota i sar. (275), nisu potvrdili ovu udruženost. U njihovom istraživanju androgena deprivacija, godine života ≥ 70 i antikoagulantna terapija su udruženi sa kasnom GI toksičnošću gradusa ≥ 2 i gradusa ≥ 3 .

Barnett i sar. su takođe našli da je starije životno doba (veći broj godina) u momentu započinjanja zračne terapije udruženo sa povećanim rizikom za razvoj rektalnog krvarenja (236) dok drugi autori nisu našli ovu udruženost (276).

Kada je 718 pacijenata, u već navedenoj Italijanskoj multicentričnoj studiji, popunilo upitnike na kontrolom pregledu 36 meseci nakon 3DCRT, autori su učinili novu analizu kasne GI toksičnosti (277). Na osnovu dobijenih rezultata u ovoj analizi, autori su napravili nomograme koji bi trebalo da olakšaju predikciju kasne GI toksičnosti u svakodnevnom kliničkom radu. Novi parametri koji nisu bili statistički značajni u analizi nakon 24 meseci praćenja, a dobili su statističku značajnost nakon 36 meseci su V75 i akutna GIT.

Nedavno istraživanje je pokazalo da kasna rektalna toksičnost signifikantno korelira sa gastrointestinalnim komorbiditetima kao što su hemoroidi, divertikuloza i polipi u debelom crevu ali nisu našli korelaciju sa doza-volumen parametrima (278).

Kada smo u našoj studiji analizirali kasnu GI toksičnost, nakon perioda praćenja od 6 do 54 meseci nakon završene 3DCRT, sa medijanom praćenja 27 meseci, 17 (18%) pacijenata je imalo kasnu GI toksičnost max gradusa 1 a 7 (7.4%) max gradusa 2 i 2 (2.1%) pacijenta je imalo simptome kasne GI toksičnosti max gradusa 3 po RTOG/EORTC scoring kriterijumima. UVA Cox proportional hazard analiza otkrila je da su hemoroidi i upotreba antiagregacione terapije signifikatno udruženi sa kasnom GI bilo kog gradusa (≥ 1). Nakon MVA analize kumulativnog rizika hemoroidi su zadržali statističku značajnost.

Prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici i DM nisu bili signifikantno udruženi sa pojavom kasne GI toksičnosti.

Usled retrospektivne prirode naše studije, mi nismo mogli da dobijemo podatke iz upitnika koje su popunjavali pacijenti tako da nismo bili u stanju da utvrdimo povezanost kliničkih i dozimetrijskih parametara sa pojavom svakog simptoma posebno.

Naši rezultati su pokazali prihvaljivu akutnu i kasnu GI toksičnost. Pored individualnih, kliničkih I dozimetrijskih parametara koji su do sada objavljeni u literaturi, naše istraživanje je pokazalo da bi konzumiranje alkohola bi moglo biti razlog pojave akutnih komplikacija na GI traktu.

Konsumacija alkohola je malo ispitivana van tumora gornjih aerodigestivnih puteva pa bi ovaj rezultat trebalo proveriti u budućim istraživanjima. Klinički parametri kao što su hemoroidi i gastrointestinalni komorbiditeti su u našem istraživanju statistički značajniji prediktivni faktori GI toksičnosti od dozimetrijskih parametara.

UROGENITALNA TOKSIČNOST

Iako su mnogi dozimetrijski parametri za procenu genitourinarne toksičnosti ispitivani, još uvek se ne zna koji parametar/parametri mogu imati najveći prediktivni značaj. Pretpostavka da simptomi akutne GU toksičnosti potiču od vrata mokraćne bešike i prostatične uretre zato što se konstantno nalaze u zračnom volumenu te tako primaju dozu približno istu referentnoj dozi, potvrđena je nedavno u sekundarnoj analizi RTOG 9408 i 9601 trajala. Muškarci lečeni u ovim studijama radikalnom zračnom terapijom imali su signifikantno češću pojavu akutne urinarne toksičnosti gradusa 2 u odnosu na muškarce koji su lečeni postoperativnom RT sličnim dozama (zbog velike zapremine mokraćne bešike u zračnom volumenu usled hirurškog repozicioniranja u ložu prostate) (279)

Nedostatak preciznog određivanja odnosa doza-volumen mokraćne bešike koji može da predvidi urogenitalnu toksičnost je velikim delom posledica otežanog preciznog određivanja veličine zida mokraćne bešike koji prima određenu dozu. Ova poteškoća nastaje usled širokih varijacija oblika i zapremine mokraćne bešike tokom tretmana, kao posledica promenljivog volumena urina koji ispunjava mokraćnu bešiku.

Osim parametara koji se mogu odrediti na osnovu doza-volumen histograma, istraživanih od strane većine autora, Peeters I ostali (280) I Yahya I ostali (281) su ispitali parametre određene na osnovu doza-površina histograma. Porast umerenih i/ili teških kasnih UG komplikacija pri eskalaciji doze (280) predstavlja još jednu potvrdu da su oštećenja najmanje jedne od primarnih urinarnih funkcija posledica zračenja "malih" volumena visokim dozama. Mogućnost da specifične oblasti mokraćne bešike mogu biti senzitivnije od drugih, sugerisali su Heemsbergen i sar (282) koji su u Dutch trajalu analizirali doza-površina mapu kod 522 pacijenta. U ovoj studiji je potvrđen uticaj tačaka "visoke doze" tzv "vruće tačke".

Konvencionano fracionisane šeme pri davanju visokih doza mogu trajati jako dugo. U poslednje vreme i do 9 nedelja (do 81Gy/1.8Gy dnevno/5dana nedeljno). Pretpostavlja se da je α/β odnos za karcinom prostate između 1 i 3, što je dovelo do hipoteze da bi hipofracionisano zračenje moglo imati terapijsku prednost. S druge strane, postoji jak dokaz za nizak α/β odnos kod karcinoma prostate (283) koji je niži u poređenju sa rektalnom toksičnošću (284). Zbog navedenih činjenica, visoko dozni hipofracionisani režimi radioterapije (2.5Gy/frakcija/dnevno/ mogu pružiti efektivniji i konformniji način za lečenje lokalizovanog karcinoma prostate. Uvodjenjem IMRT i IGRT u svakodnevnu kliničku praksu, hipofracionisani režimi mogu postati standard u lečenju lokalizovanog karcinoma prostate.

Intenzitetom modulirana radioterapija (IMRT), zahvaljujući visoko konformalnoj prirodi ove tehnike zračenja, pruža još veću zaštitu organa od rizika u poređenju sa 3D konformalnom radioterapijom (285). Imaging-om vodjena radioterapija (IGRT) čini verifikaciju pozicije prostate neposredno pre zračne seanse mogućom (286). Poznato je da sistemske promene pozicije prostate između planiranja i lečenja, ako se ne koriguju primenom IGRT, mogu se negativno odraziti na ishod lečenja (287)

Primenom IMRT tehnike pri davanju terapijske doze veće od 75Gy, pri adekvatnoj primeni ograničenja doze na rectum, izgleda da UG toksičnost postaje glavni ograničavajući factor. Nedavno su Michalski i ostali (288) publikovali rezultate RTOG 0126 trajala. Nije bilo signifikantno značajne razlike između 3DCRT i IMRT u učestalosti pojave akutne ili kasne UG toksičnosti Gr2+ ili 3+, kada su pacijenti primali terapijsku dozu 79.2 Gy. Zaštita uretre pri primeni IMRT tehnike nije onkološki opravdana zbog mogućnosti podzračivanja periuretralnog tkiva što bi moglo dovesti do podzračenosti tumorskog tkiva tj terapijskog neuspeha. Povećana preciznost pri primeni IGRT tehnike može dovesti do izlaganja manjih volumena vrata mokraćne bešike, visokim dozama zračenja, što može dovesti do daljeg smanjenja incidence kasne UG toksičnosti u poredjenju sa IMRT tehnikom koja nije vodjena imagingom (289).

Akutna UG toksičnost

U našoj studiji, u kohorti od 94 pacijenata, 53 (56.4%) je razvilo neki gradus (≥ 1) akutne UG toksičnosti tokom 3DCRT, gradus 2 je imalo 18 od 94 pacijenata (19.1%) dok se akutna UG toksičnost gradusa 3 ispoljila u 7 od 94 pacijenata (7.4%) . Niko od pacijenata nije imao simptome akutnih UG komplikacija gradusa 4.

Prema našem saznanju, a nakon pregleda objavljenih rezultata istraživanja, drugi istraživači se nisu bavili istraživanjem neželjenih efekata zračne terapije primenom terapijske doze od 72Gy konvencionalnim režimom (2Gy dnevno/5 frakcija nedeljno) 3DCRT tehnikom. Shodno tome, moramo rezultate dobijene u našoj studiji da poredimo sa rezultatima dobijenim u studijama koje su sprovedjene standardnim dozama (68-70Gy) primenom 3DCRT ili nešto većim dozama od naše (npr 74Gy (2Gy dnevno/5frakcija nedeljno)).

Naši rezultati su slični rezultatima koji su dobijeni nakon analize rezultata prve terapijske grane (68.4Gy minimalna dosa, srednja doza oko 71.6Gy) u toku 3DOG/RTOG 9406 multicentrične studije (288). Ova multicentrična studija je sprovedena sa ciljem da se odredi maksimalna, tolerantna doza, koja se može primeniti u lečenju lokalizovanog karcinoma prostate primenom 3DCRT. Svaka terapijska grana je imala tri grupe pacijenata. Slično našem istraživanju grupa 1 je obuhvatala pacijente sa tumorima u T1,2 stadijumu sa rizikom za infiltraciju SV manjim od 15%; Grupa 2 , pacijente sa T1,2 tumorima čiji je rizik za infiltraciju SV bio veći od 15% I Grupa 3 pacijente sa T3 tumorima U prvoj terapijskoj grani primenjivana je min TD 68.4Gy, u II grani 73.8Gy u III grani 79.2Gy konvencionalnim režimom(1.8Gy dnevno 5 dana nedeljno) 35%, je

iznosila incidenca akutne UG toksičnosti gradusa ≥ 1 u Grupi 1 (P= zračena samo prostata) dok je u Grupi 2 (P+SV = zračenjem obuhvaćene prostata i semene vezikule) iznosila 52% , gradusa 2 u Grupi 1 je bila 17% dok je u Grupi 2 bila 31% i gradusa 3 u Grupi 1 je bila 1% dok je u Grupi 2 iznosila 2%. Nešto niža incidence akutne UG toksičnosti gradusa 3 je možda bila zbog niže dnevne doze -1.8Gy u poređenju sa dozom u našoj studiji (2Gy dnevno).

Karlsdóttir I sar (290) su sproveli studiju koja je obuhvatila 132 pacijenta u jednoj instituciji, tokom koje su evaluirali akutnu toksičnost tokom 3DCRT terapijskom dozom 70Gy (2Gy dnevno). Incidenca akutne UG toksičnost gradusa 2 je bila veća u njihovom istraživanju nego u našem: 19% i 32% za doza-volumen grupu P i grupu P+SV. Incidenca akutne UG toksičnosti za celu grupu u našem istraživanju sprovedenom u jednoj instituciji, je iznosila 19.1%. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pojave simptoma gradusa ≥ 1 ($\chi=0.689$, $p=0.407$) ili gradusa ≥ 2 ($\chi= 0.054$, $p=0.815$) akutne UG toksičnosti između ove dve doza-volumen grupe: Grupa 1 (samo P) i Grupa 2 (P+SV). Simptomi UG toksičnosti gradusa 3 su se u njihovoj grupi javljali ređe nego u našoj (2% vs 7.4%). Oni su imali 2 pacijenta sa akutnom urinarnom retencijom koja zahteva kateterizaciju u kratkom periodu. Mi smo imali samo jednog pacijenta kome je bilo potrebno plasiranje urinarnog katetera u toku 3DCRT zbog urinarne obstrukcije ali smo imali 6 pacijenata koji su imali noćna mokrenja češće nego na svakih sat vremena. Nakon kratke pauze u zračnoj terapiji, simptomi akutne toksičnosti su se smanjivali u intenzitetu i broju i svi pacijenti su dobili planiranu terapijsku dozu. Češća pojava noćnog mokrenja u našoj ispitivanoj grupi u poređenju sa njihovom, je verovatno nastala iz dva razloga: veća ukupna doza na ICRU referentne volumene i veća doza koju su primale semene vezikule u našoj grupi u odnosu na njihovu. Propisana doza, u našoj grupi, na PTV1 koji obuhvata prostatu i semene vezikule je 66Gy, dok je u norveškoj grupi ta doza iznosila 50Gy. Na taj način je približno isti volumen mokraćne bešike primio veću dozu zračenja u našoj grupi u odnosu na dozu koju je primio u norveškoj grupi.

Ako poredimo rezultate akutne UG toksičnosti koje su objavili Balleare I saradnici (291), sa našim rezultatima, pretpostavka da određeni odnos doza-volumen mokraćne bešike može biti prekiktor učestalosti i težine akutne UG toksičnosti ne nalazi svoju potvrdu. Ovo istraživanje je sprovedeno u jednoj instituciji sa protokolom za planiranje i sprovođenje zračne terapije koji je sličan našem: propisana doza koja treba da pokrije ICRU volumen PTV1 je bila 66Gy (isto kao i

u našem protokolu) a ukupna doza koju treba da primi prostata (PTV2) je 74Gy (slično našem protokolu kojim se propisuje 72Gy) sa 2Gy dnevnom frakcijom. Uprkos činjenici da je njihova ukupna doza za 2Gy veća od naše, u njihovoj grupi nije došlo do ispoljavanja urogenitalnih simptoma gradusa 3. Ovo se verovatno može objasniti činjenicom da su oni primenjivali strožija ograničenja doze na mokraćnu bešiku koja su mogla da se zadovolje primenom 6 koplanarnih konformalnih polja. Prema našem protokolu 3DCRT se izvodi iz 4 konformalna polja, box tehnikom. Slično našim rezultatima, ni oni nisu našli korelaciju između doza-volumen parametara kao što su V50, V60, srednja doza na mokraćnu bešiku, doza- volumen grupa (P vs P+SV) sa pojavom simptoma akutne UG toksičnosti. Ipak mi smo našli korelaciju Dmax na mokraćnu bešiku (p= 0.085) i V72 mokraćne bešike (p= 0.089) sa pojavom simptoma akutne UG toksičnosti bilo kog gradusa (≥ 1).

Holandska grupa istraživača (6) je sproveda multicentrični randomizovani trajal sa ciljem da poredi akutne i kasne UG I GI neželjene efekte zračne terapije primenom 3DCRT pri dozama 68Gy vs 78Gy. U trajal je uključeno 669 pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate. Nije bilo statistički značajne razlike između dve grane u smislu učestalosti akutne UG toksičnosti. Analizom cele grupe (svih 669 pacijenata) akutna UG toksičnost gradusa 2 se ispoljila u 41% pacijenata a gradusa 3 u 13%. U našoj grupi pacijenata je bila niža incidenca akutne UG toksičnosti gradusa 2 i gradusa 3 nego u njihovoj iako je doza na PTV1 (P+SV) bila niža nego u našoj i iznosila je 50Gy. Ipak, ne smemo smetnuti s uma, da su pacijenti u grani 2 ovog trajala, primali ukupnu terapijsku dozu za 6Gy veću od terapijske doze u našem istraživanju. Prema našem mišljenju, ova činjenica podržava hipotezu da UG toksičnost gradusa ≥ 2 može biti posledica doze koju prima prostatična uretra imajući u vidu grupu sa većom terapijskom dozom, za 6Gy većom od naše.

U ovom multicentričnom istraživanju, statistički značajni prediktivni faktori za akutnu UG toksičnost su bili preterapijski simptomi (p<0.0019), hormonoterapija (p=0.003) i prethodna transuretralna resekcija prostate (TURP) (p=0.02).

Statistički značajna korelacija između preterapijski postojećih urogenitalnih simptoma i pojave akutne UG toksičnosti je takođe objavljena od strane Yahya I sar (281) kao i drugih istraživača (6,236) koji su našli da su najjači faktori za predikciju akutne UG toksičnosti “base line” simptomi tj simptomi pre početka zračne terapije. Nađeno je da postojanje inkontinencije i

učestalo mokrenje pre početka 3DCRT imaju najveći značaj za predikciju akutnih UG komplikacija. Dizurija i hematurija pre početka zračne terapije imaju manji značaj za predikciju akutne UG toksičnosti u odnosu na značaj za predikciju kasne toksičnosti. Zbog toga je jako važno notirati sve urogenitalne simptome pre početka zračne terapije.

Svesni smo da je jedan od nedostataka tj ograničenja našeg istraživanja upravo nedostatak poznavanja preterapijskih urinarnih simptoma nastao usled retrospektivne prirode prikupljanja podataka iz istorija bolesti ispitivanih pacijenata.

Mali broj pacijenata (samo 2) kojima je učinjena TURP pre početka zračne terapije nije nam omogućio utvrđivanje moguće korelacije TURP sa rizikom za nastanak akutne ili kasne UG toksičnosti.

U našoj kohorti, 13 pacijenata je dobilo neoadjuvantnu sa ili bez konkomitantne hormonoterapije LHRH agonistima. Nije bilo signifikantne korelacije hormonske terapije sa rizikom za razvoj akutne ili kasne UG toksičnosti mada je postignuta granična signifikatnost, kada je analizirana moguća korelacija između hormonske terapije i bilo kog gradusa akutne UG toksičnosti ($p=0.118$).

Statistički značajni faktori za predikciju akutne UG toksičnosti gradusa ≥ 2 određeni logističkom regresionom analizom u našoj studiji su bili: sadašnji pušači ($p=0,001$), prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici ($p=0,013$), diabetes ($p=0,042$) i upotreba diuretika ($p=0,051$). Primenom multivarijantne logističke regresione analize sve variable su zadržale svoju statističku značajnost osim diabetes mellitusa ($p=0,109$) (Tabela 54)

Koliko je nama poznato, prethodni istraživači nisu do sada ispitivali ili nisu našli korelaciju između akutne UG toksičnosti i pušenja. Ne iznenađuje činjenica da se simptomi akutne UG toksičnosti viših gradusa češće javljaju u aktivnih pušača u toku zračne terapije nego u nepušača i bivših pušača kada su nam već poznati neželjeni efekti pušenja u zdravih pušača kao što su povišena aktivnost u ishemijski hronično izmenjenoj mokraćnoj bešici i udruženost pušenja i urgentno morenjenje kod strajjih ljudi. U Finskoj studiji (292) koja je ispitivala uticaj životnih navika kao što su pušenje, unos alkohola i kafe na urgentno mokrenje u grupi od 428 ispitivanih muškaraca, aktivni pušači su imali 2.55 veći rizik za razvoj urgentnog nagona na mokrenje u odnosu na nepušače. Slično, studija sprovedena u grupi od 606 žena, pokazala je da aktivni pušači imaju 1.89 puta veći rizik za razvoj motorne inkontinencije (293). Povišeni rizik za razvoj urinarnih disfunkcija u pušača viđen u ovim studijama sugerise da bi mogao postojati

efekat pušenja koji se može sabirati sa efektima zračenja koji vode povišenom riziku UG toksičnosti.

Solanki i sar (294) su nedavno objavili rezultate opsežnog istraživanja uticaja pušenja na biohemijsku kontrolu i ispoljavanje kasne toksičnosti. U njihovoj studiji aktivni pušači su imali veću šansu da razviju kasnu UG toksičnost gradusa ≥ 3 nakon 57 meseci praćenja ishoda lečenja. Mada smo mi utvrdili snažnu udruženost pušenja i akutne UG toksičnosti, udruženost sa kasnom UG toksičnošću nije nađena, primenom MVA analize verovatno zbog nedovoljno dugog perioda praćenja koji je za 30 meseci kraći u našoj studiji u odnosu na period praćenja u studiji koji su imali Solanki i sar.

Pregledom literature, naišli smo na studije koje su objavile korelaciju između prethodno učinjenih operacija u abdomenu i maloj karlici (PAPS) sa pojavom GI toksičnosti (295) ali nismo našli da je neko objavio udruženost ovih operacija sa pojavom UG toksičnosti, posebno ne sa pojavom akutne UG toksičnosti. Autori koji su našli korelaciju PAPS i simptoma GI toksičnosti su sugerisali hipotezu da hirurška operacija može da deluje kao potencijalni prekursor inflamacije koja može dovesti do povećane osetljivosti daleko od operativne rane, preko TGF/citokinima posredovane reakcije. TGF se smatra biomarkerom inflamatornog odgovora i fibrozne reakcije na radioterapiju i takođe je nađeno da ima ulogu u ćelijskom odgovoru na zračenjem indukovana DNK oštećenja. Štaviše, objavljeno je da hirurška operacija povećava ekspresiju citokina što može biti udruženo sa naglašeno izraženom inflamatornom reakcijom gastrointestinalne mukoze na zračenje. (296-298). Sluznica mokraćne bešike može biti oštećena na isti način kao i gastrointestinalna sluznica.

Mnogi istraživači zanemaruju i potcenjuju značaj simptoma akutne toksičnosti i objavljuju samo rezultate kasne toksičnosti čiji se simptomi smatraju hroničnim stanjem koje se može pogoršati tokom vremena.

Iako se smatra da su prolaznog karaktera i da mogu da se oporave posle nekog vremena, simptomi akutne UG toksičnosti, njihov intenzitet i učestalost, mogu značajno uticati na kvalitet života pacijenta tokom RT i mogu uticati na izbor terapije karcinoma prostate u lokalizovanom stadijumu.

Prepoznavanje individualnih i kliničkih parametara koji mogu biti prediktori akutne UG toksičnosti, omogućavaju nam pravljenje optimalnog plana 3DCRT kao i mogućnost davanja

saveta u pogledu apstinencije od pušenja. Smanjenjem učestalosti i intenziteta simptoma akutne toksičnosti, možda možemo smanjiti mogućnost razvoja simptoma kasne toksičnosti.

Kasna UG toksičnost

Zbog malog broja pacijenata koji su imali kasnu toksičnost gradusa ≥ 2 , (6 pacijenata) mi smo prikazali rezultate kasne UG toksičnosti gradusa ≥ 1 . Iako se niži gradusi toksičnosti ne smatraju ozbiljnim komplikacijama, dovoljno su teški za narušavanje kvaliteta života, što ne treba zanemarivati kada su u pitanju dugoživeći pacijenti u starijem životnom dobu.

Kumulativni rizik za kasnu UG toksičnost gradusa ≥ 1 nakon 2 i 3 godine praćenja u našoj studiji iznosio je 25.3% i 30.2%. Relativno niska incidence kasne UG toksičnosti u našoj studiji je možda posledica relativno kratkog perioda praćenja nakon završene zračne terapije. Mediana perioda praćenja u našoj studiji iznosila je 27 meseci (6-54 meseci). Osam pacijenata (8.5%) je imalo period praćenja nakon završene zračne terapije kraći od godinu dana.

Mediana vremena potrebnog za razvoj simptoma kasnih UG komplikacija je 13-33 meseci; oko 80% se javlja u prvih 48 meseci (299, 300). Posledično, sa dužim periodom praćenja, incidenca UG komplikacija raste. Nedavno su Mathieu I sar (301) našli da incidenca simptoma kasne UG toksičnosti kontinuirano raste nakon RT, dostigavši nakon 10 godina 24% za gradus ≥ 2 i 7% za gradus ≥ 3 . Ali, Schmid I sar. su pokazali da su većina UG simptoma nakon transkutane RT prolaznog karaktera (271).

Nakon 30 meseci praćenja, Peeters I sar (6) su našli da je kumulativni rizik za razvoj RTOG/EORTC UGT gradusa ≥ 2 nakon 3 godina praćenja bio 28.5% u grupi koja je primila 68Gy i 30.2% u grupi koja je primila 78Gy. Za gradus ≥ 3 , rizik je iznosio 5.1% u prvoj grupi i 6.9% u drugoj grupi. Kada su poredili rezultate kasne UG toksičnosti između obe grane randomizacije, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj učestalosti toksičnosti između randomizovanih grana, mada je incidence kasne UG bila nešto viša u grani koja je primila 78Gy. Razvoj toksičnosti tokom vremena u njihovom trajanju ukazuje na dalji porast komplikacija nakon 3 godina praćenja.

Incidenca kasne UG toksičnosti gradusa ≥ 2 u njihovoj studiji je slična incidence gradusa ≥ 1 u našoj studiji što se ne može objasniti samo visokom dozom zračenja (78Gy) u drugoj grani obzirom da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti kasne UG toksičnosti između grane 68Gy vs grana 78Gy. Oni su učestalost i gradus toksičnosti procenjivali ne samo na osnovu

izveštaja ordinirajućeg radijacionog onkologa već i na osnovu upitnika koje su pacijenti sami popunjavali. Upitnici su se odnosili na simptome akutne i kasne toksičnosti. Kao što su našli Goldner I sar. (302) ovo je pouzdaniji način beleženja toksičnosti nego kada se ovo beleženje zasniva samo na izveštajima ordinirajućih radijacionih onkologa. Na taj način se šansa, da se ne otkriju ili podcene simptomi od strane urinarnog trakta, smanjuje. Pacijenti u našoj studiji nisu samostalno popunjavali upitnike u cilju procene učestalosti i težine simptoma toksičnosti jer to nije deo uobičajene, svakodnevne kliničke prakse. Mi smo podatke dobijali retrospektivno a ne prospektivno.

Ballare I sar (291) su objavili nakon 30 meseci praćenja (20-50 meseci) da se kasna UG toksičnost gradusa 1 javila u 8.2% pacijenata a gradusa 2 u 2% pacijenata. Autori smatraju da ovako niska incidence kao i odsustvo visokih gradusa kasne UG toksičnosti može biti posledica pridržavanja preporuke date pacijentima da dolaze na zračnu seansu sa punom mokraćnom bešikom. Na ovaj način je moguće postići smanjenje volumena sluznice mokraćne bešike koja je izložena zračenju sa posledično niskim V60 I V70. Po našem mišljenju ovako niska incidence se može objasniti, osim dobrim protokolom za ispunjenost mokraćne bešike, i strogim ograničenjima doze na zdrava tkiva i činjenicom da je u njihovoj grupi bolesnika sa adenokarcinomom prostate bio mali broj pacijenata sa komorbiditetima, pre svega sa diabetes mellitus-om, hipertenzijom, kardiovaskularnim oboljenjima, bez prethodnih operacija u abdomenu i maloj karlici, koji mogu uticati na pojavu UG komplikacija, kao što smo pokazali, u našim rezultatima koji su u skladu sa rezultatima drugih istraživača.

U našoj studiji logističkom regresionom analizom akutne i kasne UG toksičnosti nađeno je da je Diabetes mellitus (DM) bio statistički značajan factor ($p=0.042$ and $p=0.028$) ali MVA analizom DM je dostigao samo graničnu značajnost ($p=0.109$ and $p=0.056$) verovatno zbog nedovoljno dugog perioda praćenja.

Ispitivanje uticaja DM na kasnu toksičnost kod pacijenata lečenih transkutanom RT sprovedeno je od strane Kalakota I sar (275). U celoj kohorti (626 pacijenata) multivariantna analiza kasne toksičnosti pokazala je visok rizik kasne toksičnosti gradusa 2 (RR 1.36; $p=0.10$) i gradusa 3 UG toksičnosti (RR 2.74, $p=0.04$) u muškaraca sa DM. U kohorti muškaraca sa DM (102 pacijenta) univariantnom analizom, radiaciona doza $\geq 74\text{Gy}$ i IMRT su udruženi sa kasnom UG toksičnošću gradusa ≥ 2 . MVA model koji je uključio radiacionu dozu i IMRT nije pokazao bilo kakvu

udruženost sa gradusom 2 ili gradusom 3 UG toksičnosti ($p > 0.10$). Autori su zaključili da porastom doze na $\geq 74\text{Gy}$, efekat DM na radijacionu toksičnost može biti još važniji čak i pri primeni IMRT. Štaviše, Yahya I sar (281) su našli da je uticaj DM snažan kada su u pitanju dizurija i hematurija ali ne i inkontinencija i učestalost mokrenja, što sugerise na postojanje različitih patoloških puteva za razvoj ovih komplikacija.

Mi smo zaključili da je potrebno obratiti posebnu pažnju na ograničavanje doze na zdrava tkiva tokom 3DCRT kod protokola sa eskaliranim dozama, u pacijenata sa DM i prethodnim operacijama u abdomen i/ili maloj karlici u cilju postizanja balansa između terapijskog efekta i kasnih UG komplikacija.

Jereczek-Fossa i sar (303), su sproveli studiju među pacijentima koji su lečeni radikalnom 3DCRT (532 pacijenata) i pacijentima koji su lečeni postoperativnom ili salvage 3DCRT (431 pacijent) i pronašli su da ,nakon mediane follow-up a od 25.5 meseci (0-129), kasna urinarna toksičnost korelira sa simptomima akutne urinarne toksičnosti ($p < 0.0001$) i inverzno je udružena sa salvage zračnom terapijom ($p = 0.018$). Veći gradusi akutne toksičnosti (grade ≥ 2) su prediktori pojave težih gradusa kasne UG toksičnosti ($p < 0.001$). Zbog toga se važnost akutne UG toksičnosti ne sme podcenjivati.

Rezultati dobijeni nakon sprovođenja Medical Research Council RT01 Trial-a su pokazali da su akutni genitourinarni simptomi (236) udruženi sa prisutvom svih genitourinarnih simptoma nakon 5 godina praćenja, ali, da nema statistički značajne udruženosti između kasne urogenitalne toksičnosti i promene funkcionisanja pražnjenja mokraćne bešike u odnosu na preterapijsko stanje. Shodno tome je neophodno uzimati u obzir preterapijske simptome u cilju adekvatne analize kasne toksičnosti.

U našoj studiji jedino je akutna UG toksičnost bila signifikantno udružena sa kasnom UG toksičnošću ($p = 0.024$). Pacijenti sa bilo kojim gradusom akutne UG toksičnosti imaju oko 5 puta veći rizik da iskuse bilo koji gradus kasne UG toksičnosti. Poznavanje ove udruženosti može nam pomoći da predvidimo i možda preveniramo kasna oštećenja zdravih tkiva. Tako da određivanje akutne toksičnosti ima svoj klinički značaj.

Jedan od nedostataka našeg istraživanja bio je da nismo beležili preterapijske urogenitalne simptome ili preterapijsko korišćenje alfa blokatora kao ni objektivnu procenu funkcije mokraćne bešike kao što je određivanje Internacionalnog prostatat symptom skora (IPSS). Takođe, nismo

koristili upitnike za pacijentovu samo- procenu simptoma. Ovo smatramo ograničenjem naše studije.

EKSPRESIJA GENA

U radu Valdagni I sar (11), pokazano je da su četiri gena DDX17, DRAP1 RAD23 i SRF imali značajno različite ekspresije u grupi pacijenata koji su ispoljili toksičnost u odnosu na pacijente koji nisu imali neželjena dejstva. DRAP1 nivoi su bili viši kod visoko rizičnih bolesnika za kasno rektalno krvarenje (engl. LRB) kod kojih se nije ispoljilo LRB, ukazujući na moguću protektivnu ulogu ovog gena. DRAP1 gen je negativni transkripcioni faktor koji blokira transkripciju specifičnih gena a pokazano je u in vitro uslovima da se njegova ekspresija menja pod uticajem jonizujućeg zračenja ili agenasa koji dovode do oštećenja DNK (304-306).

DDX17 i RAD23 geni učestvuju u popravci oštećenja DNK a SRF je transkripcioni faktor koji reguliše transkripciju gena koji učestvuju u mitogenom odgovoru i organizaciji citoskeleta. Takodje pokazano je da su neke alteracije TGFB1 gena povezane sa akutnim i kasnim toksičnim reakcijama na jonizujuće zračenje. (264, 307, 308).

Kao što se vidi iz Rezultata, Tabele 66-69, u našem radu nije pronađena statistički značajna razlika u ekspresiji svih pet ispitivanih gena u odnosu na akutnu i kasnu kako GIT, tako i UGT toksičnost. Jedan od razloga može biti mala grupa, jer je na kraju samo grupa od 42 pacijenta imala raspoloživu DNK za Real-Time analizu. Takodje posle rada Valdagni i sar, nije bilo studija koje su dokazale prediktivni potencijal ovih gena.

Studije koje ispituju mali broj gena suocavaju se sa teskocama jer je na taj način teško pronaći klinički značajan genski prediktor. Zbog toga se razvio drugačiji pristup, nazvan Genom-wide Studies Association (GWAS). Ove studije omogućavaju ispitivanje celog genoma ili selektovanog genskog panela.

Prvi put objavljena radiogenomska studija GWAS je bila mala pilot studija među afričkim Amerikancima lečenih radioterapijom zbog raka prostate, koja je ispitivala genski polimorfizam (engl Single nucleotide polimorfizam) SNP rs2268363 FSHR (folikul stimulirajući hormonski receptor) gena koji je uključen u razvoj testisa i spermatogeneze . U ovoj studiji je pronađena povezanost ispitivanog genskog polimorfizma sa erektilnom disfunkciom na nivou statističke značajnosti ($p = 5.5 \times 10^{-8}$) (309).

Nakon ovog ohrabrujućeg rezultata, tri veće radiogenomske GWAS studije su sprovedene. Ove studije su otkrile nove lokuse sa sličnim nivoom statističke značajnosti. U jednoj je pronađena povezanost genskih alteracija sa kasnim rektalnim krvarenjem nakon radioterapije karcinoma prostate (310). Treba napomenuti da je većina identifikovanih genskih polimorfizama specifična za toksičnost u određenom tkivu (na primer rektalno krvarenje) (310). Ovaj rezultat da genski polimorfizam udružen sa toksičnošću može biti specifičan za određene vrste tkiva, je podržan rezultatima druge studije.

GWAS studija kasne toksičnosti, koja je uključila pacijente na radioterapiji zbog karcinoma prostate i karcinoma dojke, koristeći STAT rezultate (engl Standardized Total Average Toxicity score) ukupne toksičnosti (311), prepoznala je veći broj genskih polimorfizama nego što se očekivalo na nominalnom nivou značajnosti, iako nijedan pojedinačni genski polimorfizam nije dostigao prag nivoa značajnosti kao rezultati u drugim studijama (312). Ova studija je obezbedila važne dokaze koji ukazuju da verovatno postoje mnogi genski polimorfizmi istinski povezani sa kasnim efektima radioterapije koji će biti otkriveni u adekvatno dizajniranim studijama u smislu veličine ispitivane grupe i statističke moći.

U trećoj GWAS studiji identifikovana je povezanost ispitivanog lokusa na hromozomu 2q24.1, ANC1 gena, sa ukupnom toksičnošću koja obuhvata i mokraćne i rektalne neželjene efekte nakon radioterapije karcinoma prostate ($p = 4.6 \times 10^{-11}$) (313).

Zanimljivo je da se do sada opisani lokusi nalaze u blizini kandidata-gena koji su u očiglednoj vezi sa zračenjem, što je u skladu sa trenutnim mišljenjem da imamo nedovoljno razumevanje molekularne patogeneze toksičnosti radioterapije. Ostale studije ukazuju da alelska kompozicija koja leži u osnovi radiosenzitivnosti uključuje čitav spektar gena, od nisko do visoko penetrabilnih (314)

Genske analize na nivou genoma ili epyoma daju nadu istraživačima da će se otkriti genetska komponenta radiotoksičnosti.

Genetsko testiranje i individualna preskripcija doze mogu da smanje toksičnost u radiosenzitivnih pacijenata, i omogućće povećanje doze radi povećanja lokalne kontrole u radiorezistentnih pojedinaca pri čemu neće doći do porasta toksičnosti. Ovakav pristup može da poboljša rezultate za oko 50% pacijenata kojima je potrebna radikalna radioterapija.

Kako brojni faktori lečenja i individualnih karakteristika pacijenta takođe utiču na rizik toksičnosti za datu dozu, podaci genetskog testiranja će morati da se ugrade u modele koji kombinuju genetske podatke sa ostalim faktorima koji utiču na razvoj toksičnosti (315).

Tim više potrebno je fokusirati napore na ispitivanje većeg seta gena kroz nove metode (Next Generation Sequencing), koji bi dali potpuniju informaciju o genskoj osnovi radio osetljivosti/rezistentnosti.

Iako nije bio primarni cilj našeg istraživanja, interesantan deo rezultata pri ispitivanju korelacije ekspresije ispitivanih gena odnosi se na moguću povezanost ekspresije DDX17 gena sa parametrima tumorima i procenjenim rizikom za širenje na seminalne vezikule. U Tabeli 70 se vidi da je iako ne statistički, ekspresija DDX17 bila niža kod bolesnika sa većim tumorima ($p=0.06465$). Takođe u Tabelama 71, 72 pokazano je da je ekspresija DDX17 bila značajno niža kod pacijenta sa većim procenjenim rizikom (200) za širenje na seminalne vezikule.

DDX17 zajedno sa DDX5 pripada familiji gena koji su uključeni u razviće tumora: postoje podaci da su ovi geni protoonkogeni, a takođe dosta studija potencira njihovu tumor supresornu ulogu. (316). DDX17 gen je lociran na hromozomu 22 i kodira RNA helikazu (317). Osim toga, jasno je da posttranslaciona modifikacija DDX5 i DDX17 ima duboke posledice na DDX5 / DDX17 funkciju, a to može biti presudno za njihovu ulogu u razviću kancera. Overekspresija DDX17 pokazana je kod različitih vrsta kancera (318, 319) a postoje i podaci da je DDX17 niže eksprimiran kod nekih vrsta tumora u odnosu na normalno tkivo (320).

Iz naših rezultata, s obzirom da se ekspresija DDX17 smanjuje u grupi bolesnika sa većim rizikom za širenje bolesti na seminalne vezikule kao i u grupi pacijenata sa većim tumorima, možemo zaključiti da DDX17 može biti potencijalni prediktor agresivnije forme bolesti. Ovaj trend bi trebalo dokazati na većoj grupi pacijenata a takođe uporediti nivoe ekspresije ovog gena između zdravog i tumorskog tkiva, što bi podržalo potencijalni prognostički potencijal DDX17 gena.

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima ovog istraživanja, a na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Incidenca akutne GI toksičnosti gradus ≥ 1 iznosila je 41(43.6%) pri čemu je za gradus 1 iznosila 25 (26.59%) a za gradus 2 je bila 16 (17.03%). Nijedan bolesnik, u prvih 120 dana od početka RT nije imao simptome akutne GI toksičnosti gradusa 3 i 4.
2. Poređenjem učestalosti akutne GI toksičnosti između Doza-volumen grupa I (P) i II (P+SV), primenom Pearson Hi kvadrat testa, nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2=0,043$, $p=0,835$).
3. U osnovnom modelu koji je obuhvatao: uzrast na početku lečenja, doza volumen grupa, hormonska terapija, Dmax za rektum i V72 za rektum, rezultati UVA logističke regresione analize su pokazali da bi konzumacija alkohola ($p= 0.068$), hemoroidi ($p=0.004$), hronična GI oboljenja ($p=0.018$), prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici ($p=0.033$), V60 ($p= 0.070$), V65 ($p=0.046$), V70($p=0.056$) mogli biti faktori predikcije akutne GI toksičnosti.
4. Prediktori akutne GI toksičnosti, u našoj ispitivanoj grupi, su hemoroidi ($p=0.007$ OR 0.023) i hronična GI oboljenja ($p=0.025$, OR 26.18), na osnovu rezultata MVA Logističke regresione analize u Osnovnom modelu.
5. Incidenca kasne GI toksičnosti gradus ≥ 1 iznosila je 26(27.58%), gradus ≥ 2 je bila 9 (9.57%) pri čemu je gradus 1 imalo 17(18.08%) bolesnika, 7(7.4%) bolesnika je imalo simptome gradusa 2 i 2(2.1%) bolesnika je imalo simptome kasne GI toksičnosti gradusa 3 u nekom momentu praćenja. U toku praćenja (mediana 27 min 6 max 54meseci) nijedan od bolesnika nije imao simptome kasne GI toksičnosti gradus 4.
6. Poređenjem učestalosti kasne GI toksičnosti između Doza volumen grupe I (P) i II (P+SV), primenom Pearson Hi kvadrat testa nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2=0.949$, $p=0,330$).
7. U osnovnom modelu koji je obuhvatao: uzrast na početku lečenja, doza volumen grupa, hormonska terapija, Dmax za rektum i V72 za rektum, rezultati UVA Cox proporcionalne Hazard analize su pokazali da bi hemoroidi ($p= 0.001$) i upotreba antiagregacione terapije ($p= 0.034$) mogli biti prediktori kasne GI toksičnosti.

8. Jedini prediktor kasne GI toksičnosti u našoj ispitivanoj grupi bili su Hemoroidi ($p=0.005$ HR 6.5) na osnovu rezultata MVA Cox proporcionalne Hazard analize u Osnovnom modelu. Pacijenti sa hemoroidima su imali 6.5 veću šansu da dobiju simptome kasne GI toksičnosti u odnosu na one bez hemoroida.
9. Incidenca akutne UG toksičnosti gradusa ≥ 1 bila je 53 (56.4%) bolesnika, gradusa ≥ 2 bila je 25 (26.5%) bolesnika pri čemu je 18 (19.1%) bolesnika imalo simptome akutne UG toksičnosti gradusa 2 i 7 (7.44%) bolesnika je imalo simptome akutne UG toksičnosti gradus 3. Nijedan bolesnik, u prvih 120 dana od početka RT nije imao simptome akutne UG toksičnosti gradusa 4.
10. Poređenjem učestalosti akutne UG toksičnosti gradusa ≥ 1 ($\chi^2=0.689$, $p=0,407$) i gradusa ≥ 2 ($\chi^2=0.054$, $p=0,815$) nije bilo statistički značajne razlike između Doza-volumen grupe I (P) i II (P+SV) primenom Pearson Hi kvadrat testa.
11. U osnovnom modelu koji je obuhvatao variable: doza volumen grupa, Dmax za mokraćnu bešiku i V72 za mokracnu bešiku, rezultati UVA logističke regresione analize su pokazali da bi aktivno pušenje ($p= 0.001$), dijabetes ($p=0.042$), prethodne operacije u abdomenu i/ili maloj karlici ($p=0.013$) i upotreba diuretika ($p= 0.051$) mogli biti faktori predikcije akutne UG toksičnosti gradus ≥ 2
12. Prediktori akutne UG toksičnosti gradus ≥ 2 u našoj ispitivanoj grupi, prema rezultatima MVA Logističke regresione analize u Osnovnom modelu, su bili aktivno pušenje ($p=0.003$, OR 17.326), prethodne operacije u abdomenu i maloj karlici ($p=0.012$, OR 7.981) i diuretici ($p=0.017$, OR 9.668)
13. Kumulativni rizik za kasnu UG toksičnost ≥ 1 bio je 25.3% nakon 2 god i 30.2% nakon 3 god praćenja (mediana 27meseci; min 6 max 54meseci).
14. Poređenjem učestalosti kasne UG toksičnosti između Doza volumen grupe I(P) i II (P+SV), primenom Pearson Hi kvadrat testa, nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2=0.054$, $p=0,815$)
15. U osnovnom modelu koji je obuhvatao variable: doza volumen grupa, Dmax za rektum i V72 za rektum, rezultati UVA Cox regresione analize su pokazali da bi diabetes ($p= 0.028$) i pojava akutne UGT ($p= 0.017$) mogli biti prediktori kasne UG toksičnosti.

16. Jedino je pojava akutne UG toksičnosti ($p=0.024$ HR 4.59) u našoj ispitivanoj grupi bila prediktor kasne UG toksičnosti primenom MVA Cox regresione analize u Osnovnom modelu. Diabetes mellitus je imao graničnu statističku značajnost ($p=0.056$) što navodi na sumnju da bi u većoj ispitivanoj grupi sa dužim vremenom praćenja mogao postati statistički značajan factor predikcije. Pacijenti koji su imali simptome akutne UG toksičnosti $\text{gradus} \geq 1$ su imali 4.6 puta veću šansu da dobiju simptome kasne UG toksičnosti $\text{gradus} \geq 1$
17. Ispitivanjem korelacije ekspresije pojedinačnih gena: SRF, RAD 23B, DRAP1, TGF β 1, DDX17 na ispoljavanje akutne i kasne kako GU tako i GI toksičnosti, primenom Wilcoxon rank sum testa nijedan od 5 ispitivanih gena nije postigao statističku značajnost.
18. Ekspresija gena DDX17 bila je statistički značajno niža u grupi pacijenata koja je imala rizik za infiltraciju $SV > 15\%$ u odnosu na one čiji je rizik bio $SV \leq 15\%$ i to kako kod pacijenata sa kasnom GI toksičnošću ($p=0.021380$) tako i kod pacijenata sa kasnom UG toksičnošću ($p= 0.01850$). Statistički značajna razlika u ekspresiji između ove dve grupe sa različitim rizicima za infiltraciju SV nije pronađena za ostale gene. Ovi rezultati navode na razmišljanje da bi DDX17 gen mogao biti prognostički factor agresivnije forme bolesti što treba potvrditi u budućim istraživanjima.
19. Naši rezultati pokazuju da je budućnost radioterapije u individualnom planiranju koje će uzimati u obzir sve relevantne individualne, kliničke, dozimetrijske i genetske parametre na osnovu kojih će se kreirati optimalan terapijski plan koji podrazumeva balans između agresivnosti primenjene terapije i očekivane terapijske toksičnosti.

7. LITERATURA

1. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22
2. International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU report No50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD:ICRU;1993
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
4. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: Randomized trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997;42:121-36
5. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-34
6. Peeters STH, Heemsbergen WD, Putten W LJ et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicentric randomized trial comparing 68Gy to 78Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 61:1019-34.
7. Michalski JM, Bae K, Roach M et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:14-22
8. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group RTOG and the European organization for research and treatment of cancer EORTC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-6
9. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93:153-67
10. Fellin G, Fiorino C, Rancati T et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol* 2009; 93:197-202
11. Valdagni R, Rancati T, Ghilotti M et al. To bleed or not to bleed. A prediction based on individual gene profiling combined with dose-volume histogram shapes in prostate cancer patients undergoing three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1431-40

12. Propanada O, Marquardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P. Genetic variations in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. *Mutation Research* 2009; 667:58-69.
13. Barnet GC, Coles CE, Elliott RM et al. Independent validation of genes and Polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity; a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012; 13:65-77.
14. Gray H. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
15. Leissner KH, Tisell LE. The weight of the human prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1979; 13(2):137-42.
16. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. In: Šamija M ed. *Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor*. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010. pp.1-20.
17. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984; 145:27-53.
18. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 6. edition, Lyon: IARC Press, 2004.
19. Li R, Guo Y, Han BM, Yan X, Utleg AG, Li W, Tu LC, Wang J, Hood L, Xia S, Lin B. Proteomics cataloging analysis of human expressed prostatic secretions reveals rich source of biomarker candidates. *Proteomics Clin Appl.* 2008; 2 (4):543-55.
20. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3.
21. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan; 15(1):23-34.
22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr; 30(2):143-8.
23. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised populationbased prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010 Aug; 11(8):725-32.

24. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov; 20(5):680-8.
25. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012; 4:1-11.
26. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, 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 Jan; 301(1):39-51.
27. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(2):132-9.
28. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al; American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/ American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20; 27(9):1502-16.
29. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Dec; 4(12):2110-21.
30. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009; pp. 243-248.
31. IARC France. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Access date January 2015].
32. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care* 2013 Apr; 51(4):295-300.
33. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer Cochrane Database Syst Rev 2013 Jan;1:CD004720.
34. Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* 2013 Nov;52(8):1615-21.

35. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012 Aug;367(7):595-605.
36. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006 May;24(14):2137-50.
37. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013 Apr; 346:f2023.
38. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014 Mar; 348:g2296.
39. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1):902-6.
40. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2014 Aug; 15(9):e404-14.
41. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct; 42(4):365-74.
42. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar; 161:835-9
43. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, 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 Sep; 54(3):581-8.
44. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May; 151(5):1283-90.
45. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, 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 May 27; 350(22): 2239-46.

46. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008 Jul;180(1):150-4;discussion 154.
47. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr; 267(16):2215-20.
48. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 Mar; 71(6):2031-40.
49. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5;discussion 2185-6.
50. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov; 54(5):976-7; discussion 978-9.
51. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014 Apr; 6(2):74-7.
52. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 Jan; 70(1):10-6.
53. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Nov; 60(5):1045-54.
54. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan; 57(1):79-85.
55. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008 June;11:134-8.
56. 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.
57. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90

58. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001 Apr;32(4):389-95.
59. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan; 173(1):70-2
60. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
61. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov; 62(5):883-7.
62. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996 Nov; 48(5):757-61.
63. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec; 48(6):916- 21; discussion 921.
64. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013;463(3):367-77
65. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
66. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May; 167(5):2032-5; discussion 2036.
67. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, et al.; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2215-20.

68. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008 Aug; 53(2):177-83.
69. Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013 Mar; 85(3):295-302.
70. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989 Mar; 170 (3 Pt 1):609-15.
71. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 2012 Nov; 47(11):624-33.
72. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013 Jul; 23(7):2019-29.
73. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb; 19(2):470-80.
74. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012 Nov; 62(5):902-9.
75. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 2014 Aug; 32(4):847-58.
76. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015
77. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec; 136(6):1228-30.
78. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr; 143(4):747-52.

79. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003 Apr; 97(8):1884-93.
80. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr; 51(2):114-20.
81. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997; 32(2):160-5.
82. Barqawi AB, Rove KO, Gholizadeh S, et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011 Jul; 186(1):80-5.
83. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar; 157(3):902-6.
84. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, et al. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr; 85(7):1577-85.
85. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov; 98(5):982-5.
86. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul; 100(1):47-50.
87. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol* 2011 Oct; 29(5):581-7.
88. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Dec; 166(4):845-52.
89. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002 Jul; 224(1):203-10.

90. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007 July; 244(1):184-95.
91. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007 Apr; 17(4):1055-65.
92. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2007 Oct; 245(1):176-85.
93. Zhang J, Hricak H, Shukla-Dave A, et al. Clinical stage T1c prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2009 Nov; 253(2):425-34.
94. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994 Jul; 192:47-54.
95. Harkaway RC, Levy JB, alkowicz SB, et al. Endorectal coil MRI staging for clinically localized prostate cancer: what is the clinical/pathological correlation? *AUA Today* 1995; 8:1.
96. Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, et al. Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013 Jan-Feb; 12(1):30-7.
97. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov; 160(5):1722-6.
98. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan; 34(1):33-9.
99. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013 Jan; 111(1):22-9.

100. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jun; 83(2):624-9.
101. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec; 58(6):843-8.
102. Haese A, Epstein JI, Huland H, et al. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep; 95(5):1016-21.
103. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2122-7.
104. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008 Apr; 63(4):387-95.
105. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999 Feb; 53(2):367-71.
106. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr; 167(4):1681-6.
107. Winter A, Kneib T, Henke RP, et al. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014 Jan; 21(1):58-63.
108. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011 Oct; 60(4):826-33.
109. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr; 155(4): 1348-51.

110. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol* 2012 Apr; 85(1012):390-4.
111. Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jul; 40(Suppl 1): S18-27.
112. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoiland-Carlsen PF, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012 Dec; 110(11):1666-71.
113. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014 Mar; 35(3):221-30.
114. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for singlestep detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012 Jul; 62(1): 68-75
115. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate* 2014 May; 74(5):469-77.
116. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014 Nov; 43(11):1503-13.
117. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013 Jun; 158(12):853-60.
118. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013 Jan;63(1):101-7.

119. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2014 May;24(3):288-92.
120. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol* 2014 Jun;109(8):830-5.
121. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch* 2014 Dec;465(6):623-8.
122. van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, et al. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014 Jun;65(6):1023-31
123. IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014 Nov 15. pii: S0302-2838(14)01166-X. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.050. [Epub ahead of print]
124. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014 Sep;66(3):550-60.
125. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):530-9.
126. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010 Jun; 28(17):2810-6.
127. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1):1-8.
128. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul; 102(1):10-4.
129. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009 Sep; 302(11):1202-9.

130. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May; 352(19):1977-84.
131. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct; 52(4):1028-35.
132. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):265-71.
133. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
134. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91.
135. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008 May;53(5):941-9.
136. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94
137. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug; 25(24):3576-81.
138. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1-313.

139. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014 May; 32(14):1419-26.
140. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013 Nov; 64(5):786-98.
141. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med* 2012; 367:203-213 DOI: 10.1056/NEJMoa1113162
142. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003 Mar;1(4):221-6
143. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012 Mar; 61(3):480-7.
144. Rider JR, Sandin F, Andrén O, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013 Jan; 63(1):88-96.
145. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Mar; 63(3):450-8.
146. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006 Sep;176:991-995
147. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2): 493-9;discussion 499
148. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr; 57(3):187-94.
149. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr; 95(6):751-6.

150. Joniau S, Spahn M, Briganti A, et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2014 Mar 21. pii: S0302-2838(14)00249-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.013.
151. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun; 69(6):1170-5.
152. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun; 7(6):472-9.
153. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 May; 57(5):754-61.
154. Steuber T, Budäus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancerspecific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011 Jun; 107(11):1755-61.
155. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2):344-52.
156. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10; 32(35):3939-47.
157. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011 Jul; 60(1):125-30.
158. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014 Apr; 28(4):416-23.
159. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014; 92(3):300-5.

160. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul; 68(1):121-5.
161. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2014 May 29. pii: S0302-2838(14) 00421-7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.011.
162. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):1006-13
163. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3):405-17.
164. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep; 62(3):418-30.
165. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(2):133-9.
166. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Role of multiparametric 3.0 tesla magnetic resonance imaging for decision-making to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014 Jul; 192(1):82-8.
167. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun; 49(6):1011-6; discussion 1016-8.
168. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Apr; 79(5):1310-7.
169. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010 Mar; 28(7):1106-11.

170. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug; 74(5):1405-18.
171. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May; 24(13):1990-6.
172. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul; 80(4):1056-63.
173. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44(3):265-76.
174. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* 2012 Nov; 51(8):963-74.
175. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Dec; 81(5):1271-8.
176. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensitymodulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Jan; 13(1):43-54.
177. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Sep; 78(1):11-8.
178. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Dec; 84(5):1172-8.
179. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013 Nov; 31(31):3860-8.
180. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A Systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2014 Aug 26. pii: S0302-2838(14)00751-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.009. [Epub ahead of print]

181. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010 Nov; 11(11):1066-73.
182. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, 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 Apr; 61(5):1285-90.
183. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb; 26(4):585-91.
184. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan; 299(3):289-95.
185. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):451-9
186. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito- Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun; 360(24):2516-27.
187. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008 May; 26(15):2497-504.
188. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul; 365(2):107-18.
189. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of Androgen Suppression Before Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Randomized Clinical Trial 9910. *J Clin Oncol* 2015 Feb; 33(4):332-9.
190. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011 Dec; 60(6):1133-9.

191. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. A Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul;80(4):1064-71
192. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan; 28(1):7-16.
193. Mason MD PW, Sydes MR, Brundage M, 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 [in press].
194. Brundage M SM, Parulekar WR, Warde R, et al. The impact of radiation therapy when added to androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: Long-term quality of life outcomes from the NCIC CTG PR3/ MRC PR07 Randomized Trial *J Clin Oncol* 2015 [in press].
195. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):213-9
196. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009 Jan; 373(9660):301-8.
197. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate:analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988 Dec; 15(6):1307-16.
198. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, and al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1; 69(3):646-55.
199. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007 Dec; 25(34):5366-73.

200. Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen (PSA) and Gleason score. *J Urol* 1993; 150:1923-1924.
201. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb; 23(4):800-7.
202. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Impact of Node Status and Radiotherapy on Failure-Free Survival in Patients with Newly-Diagnosed Non-Metastatic Prostate Cancer: Data From >690 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 90(1):S13
203. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988; (7):75-84.
204. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, radiation Oncology and Genitor-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380 (9858):2018-27.
205. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep; 25(27):4178-86.
206. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27(18):2924-30.
207. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31
208. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar; 181(3):956-62.

209. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May; 25:2035-41.
210. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011 May; 59(5):832-40.
211. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec; 57(3):315-21.
212. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr; 83(1):3-10.
213. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2013 Apr; 119(8):1537-46.
214. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):434-9.
215. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):112-27
216. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebocontrolled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May;62(1):164-9.
217. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov;24(33):5298-304.
218. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul;60(1):98-103.

219. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007;6(2):129-34.
220. Potters L, Cha C, Ashley R, et al. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):296
221. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate-to highrisk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb; 52(2):444-52.
222. Wallner K, Merrick G, True L, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun; 75(3):307-10.
223. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan; 52(1):81-90.
224. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intra-operative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008 Jan-Mar; 7(1):1-6.
225. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan; 58(1):25-33.
226. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007 Aug; 84(2):114-20.
227. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, 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 Nov; 93(2):168-73.
228. Bagshaw Ma, Kaplan Hs, Sagerman Rh. Linear Accelerator Supervoltage Radiotherapy. Vii. Carcinoma Of The Prostate. *Radiology*. 1965 Jul. 85:121-9.
229. Brame RS, Zaider M, Zakian KL, Koutcher JA, Shukla-Dave A, Reuter VE, et al. Regarding the focal treatment of prostate cancer: inference of the Gleason grade from

- magnetic resonance spectroscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1. 74(1):110-4.
230. Pinkawa M, Pursch-Lee M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Klotz J, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. *Strahlenther Onkol*. 2008 Dec. 184(12):679-85.
231. Bylund KC, Bayouth JE, Smith MC, Hass AC, Bhatia SK, Buatti JM. Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1. 72(3):949-56.
232. Kagan AR, Schulz RJ. Proton-beam therapy for prostate cancer. *Cancer J*. 2010 Sep-Oct. 16(5):405-9.
233. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiotherapy&Oncology* 2006; 79 (3):259-269
234. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the Clinic. *Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3) S10-S1
235. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Sep 14. 294(10):1233-9.
236. Barnett GC, De Meerleer G, Gulliford SL, Sydes MR, Elliott RM, Dearnaley DP. The impact of Clinical Factors on the Development of Late radiation toxicity: results from the Medical research Council RT01 Trial (ISRCTN47772397). *Clinical oncology*2011;23:613-624
237. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994; 152:1799.
238. Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW, et al. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:1255.

239. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92:488.
240. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1056.
241. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1036.
242. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998; 16:275.
243. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2517.
244. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1582.
245. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1358.
246. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009; 27:3916.
247. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol* 2007; 178:529.
248. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:935.
249. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, et al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S130.

250. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V, Roach M 3rd. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. *Int J Impot Res* 2013; 25:161.
251. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Price RA, et al. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:743.
252. Danjoux C, Gardner S, Fitch M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15:1169.
253. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:344.
254. Murray L, Henry A, Hoskin P, et al. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014; 110:213.
255. Fiorino, C., Cozzarini, C., Vavassori, V. et al, Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: Analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol.* 2002; 64:1–12.
256. Fiorino, C., Sanguineti, G., Cozzarini, C. et al, Rectal dose-volume constraints in high-dose conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57: 953–962.
257. Peeters, S.T.H., Lebesque, J.V., Heemsbergen, W.D. et al, Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64:1151–1161.
258. Peeters, S.T.H., Hoogeman, M., Heemsbergen, W.D. et al, Rectal bleeding, fecal incontinence and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66:11–19.
259. Hümmerich, J., Werle-Schneider, G., Popanda, O. et al, Constitutive mRNA expression of DNA repair-related genes as a biomarker for clinical radio-resistance: A pilot study in prostate cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2006; 82:593–604.

260. Cesaretti, J.A., Stock, R.G., Atencio, D.P. et al, A genetically determined dose-volume histogram predicts for rectal bleeding among patients treated with prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68:1410–1416.
261. Peters C.A, Stock, R.G., Cesaretti, J.A. et al, TGFB1 single nucleotide polymorphisms are associated with adverse quality of life in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:752–759.
262. Damaraju, S., Murray, D., Dufour, J. et al, Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:2545–2554.
263. Burri, R.J., Stock, R.G., Cesaretti, J.A. et al, Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Res.*2008; 170:49–59.
264. De Langhe, K. De Ruyck, P. Ost et al., “Acute radiation-induced nocturia in prostate cancer patients is associated with pretreatment symptoms, radical prostatectomy, and genetic markers in the TGFβ1 gene,”*International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 85, no. 2, pp. 393–399, 2013.
265. Polack A, Zagars G, Starskschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:197-1105
266. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;1111-1116
267. Gulliford SI, Foo K, Morgan RC et al. Dose-volume constraints to reduce rectal side effects from prostate radiotherapy: evidence from MRC RT01 trial ISRCTN 47772397. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:747-54
268. Valdagni R, Rancati T, Fiorino C. Predictive models of toxicity with external radiotherapy for prostate cancer: clinical issues. *Cancer* 2009;115:3141-49
269. Vavassori V, Fiorino C, Rancati T et al. Predictor for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: Results of a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 67 (5):1401- 1410 35

270. Vadagni R, Rancati T, Fioriono C et al. Development of set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; 74 (4):1065- 73 36
271. Schmid MP,Pötter R, Bombosch V, et al. Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy- incidence and prevalence.Subgroup analysis within the prospective Austrian-German phase II multicenter trial for localized prostate cancer
272. Fiorino C, Fellin G, Rancati T et al. Clinical and disimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(4) :1130-1137
273. Skwarchuk MW, Jacson A, Zelefesky MJ, et al.Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 103-113
274. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus:a predictor for late radiation morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43:475-479
275. Kalakota K and Liauw SL. Toxicity after EBRT for prostate cancer: An analysis of late Morbidity in men with Diabetes Mellitus. Urology 2013;81:1196-1201
276. Dhadda A, lakshman D, Sokal M , Sundar S. Age does not influence acute toxicity during radiotherapy dose escalation for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006; 18:506-507
277. Valdagni R, Kattan M, Rancati T, etal. Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome
278. Faria S, Joshua B, Patrocinio H et al. Searching for optimal dose-volume constraints to reduce rectal toxicity after hypophractionated radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll radiol) 2010; 22:810-817
279. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al. Acute and Late Urinary Toxicity After Radiation Therapy in Men With and Without an Intact Prostate Gland: A Secondary Analysis of RTOG 9408 and 9601 Suggesting This Toxicity is Not Due to Bladder Injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84(3), S14

280. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4):1142-1152
281. Yahya N, Ebert MA, Bulsara M, Hawort A, Kennedy A. Dosimetry, clinical factors and medication intake influencing urinary symptoms after prostate radiotherapy: An analysis of data from the RADAR prostate radiotherapy trial. *Radiotherapy and Oncology* 116 (2015) 112-118
282. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte A G, et al. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs.78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):19-25
283. Mirabell R, Roberts SA, Zubizarreta E et al. Dose-fractionation sensitivities of low/middle/high-risk prostate cancer deduced from seven international primary institutional datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:S81-S81
284. Brenner DJ, Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1013-5
285. Guckenberger M, Flentje M. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer. A review and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2007;183:57-62.
286. Kalz J, Sterzing F, Schubert K, et al. Dosimetric comparison of image guidance by megavoltage computed tomography versus bone alignment for prostate cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2009; 185:241-247
287. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, et al. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch Trial of 68Gy versus 78Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1418-24
288. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach III M et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG9406 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):391-402
289. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (1):125-129.

290. Karlsdóttir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-larsen T et Dahl O. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiotherapy&Oncology* 2004; 71:43-53.
291. Ballare A, Di Salvo M, Loi G, Ferrari G et al. Conformal radiotherapy of clinically localized prostate cancer: analysis of rectal and urinary toxicity and correlation with dose-volume parameters. *Tumori* 2009; 95:160-168.
292. Nuotio M, Jylha M, Koivisto AM, Tammela TL. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol.* 2001;40:206-212
293. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J obstet gynecol.*1992; 167:1213-1218.
294. Solanki AA and Liauw SL. Tobacco Use and EBRT for Prostate cancer: Influence on biochemical control and late toxicity. *Cancer* 2013;119:2807-14
295. Valdagni R, Vavassori V, Rancati T, Fellin G, Baccolini M et al. Increasing the risk of late rectal bleeding after high-dose radiotherapy for prostate cancer: The case of previous abdominal surgery. Results from a prospective trial. *Radioth and Oncol* 2012; 103:252-255
296. Ong ZY, Gibson RJ, Bowen JM, et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Radiat Oncol* 2010; 5:22
297. Christensen E , Pintilie M, Evans KR, et al. Longitudinal cytokine expression during IMRT for prostate cancer and acute treatment toxicity. *Clin Cancer Res* 2009;15:5576-83
298. Kalff JC, Türler A, Schwarz NT, et al. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003; 237:301-15
299. Schultheiss, T.E., Hanks, G.E., Hunt, M.A., Lee, R. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:643–649.
300. Schultheiss, T.E., Lee, R., Hunt, M.A., Hanlon, A.L., Peter, R.S., Hanks, G.E. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 3–11
301. Mathieu R, Arango JDO, Beckendorf V, Delobel J-B et al. Nomograms to predict late urinary toxicity after prostate cancer radiotherapy *World J Urol* 2014; 32:743-751

302. Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, et al. Acute side effects during 3-D-planned conformal radiotherapy of prostate cancer: Differences between patient's self-reported questionnaire and the corresponding doctor's report. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 320-327.
303. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C, Santoro L et al. Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(1) : 26-34
304. Lee, T.I., Young, R.A. Regulation of gene expression by TBP-associated proteins. *Genes Dev.*1998; 12:1398–1408.
305. Mermelstein, F., Yeung, K., Cao, J. et al, Requirement of a corepressor for Dr1-mediated repression of transcription. *Genes Dev.* 1996; 10:1033–1048.
306. Coleman, M.A., Yin, E., Peterson, L.E. et al, Low-dose irradiation alters the transcript profiles of human lymphoblastoid cells including genes associated with cytogenetic radioadaptive response. *Radiat Res.* 2005;164:369–382.
307. Rodemann HP, Wouters BG. Molecular and translational radiation biology/oncology: what's up? *Radiother Oncol* 2011; 99:257-261.
308. Schirmer MA, Brockmoller J, Rave-Frank M, et al. A putatively functional haplotype in the gene encoding transforming growth factor beta-1 as a potential biomarker for radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:866-874.
309. Kerns SL, Ostrer H, Stock R, et al. Genome-wide association study to identify single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the development of erectile dysfunction in African-American men after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(5):1292e1300.
310. Kerns SL, Stock RG, Stone NN, et al. Genome-wide association study identifies a region on chromosome 11q14.3 associated with late rectal bleeding following radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2013; 107(3):372e376.
311. Barnett GC, West CML, Coles CE, et al. Standardized Total Average Toxicity (STAT) score: a scale- and grade-independent measure of late radiotherapy toxicity to facilitate pooling of data from different studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3):1065e1074.

312. Barnett GC, Thompson D, Fachal L, et al. A genome wide association study (GWAS) providing evidence of an association between common genetic variants and late radiotherapy toxicity. *Radiother Oncol* 2014; 111(2):178e185.
313. Fachal L, Gomez-Caamaño A, Barnett GC, et al. A three-stage genome-wide association study identifies a susceptibility locus for late radiotherapy toxicity at 2q24.1. *Nat Genet* 2014; 46(8):891e894.
314. Andreassen CN, Alsner J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 92: 299-309.
315. Barnett GC, et al., Incorporating Genetic Biomarkers into Predictive Models of Normal Tissue Toxicity, *Clinical Oncology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.013>
316. Fuller-Pace FV, Moore HC. RNA helicases p68 and p72: multifunctional proteins with important implications for cancer development. *Future Oncol.* 2011; 7:239–51. doi: 10.2217/fon.11.1.
317. B.J. Wilson, G.L. Bates, S.M. Nicol, D.J. Gregory, N.D. Perkins F.V. Fuller-Pace, Thep68 and p72 DEAD box RNA helicases interact with HDAC1 and repress transcription in a promoter-specific manner, *BMC Mol. Biol.* 5 (2004) 11
318. Yang L, Lin C, Liu ZR. Phosphorylations of DEAD box p68 RNA helicase are associated with cancer development and cell proliferation. *Mol Cancer Res.* 2005; 3:355–63. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0022.
319. Clark EL, Coulson A, Dalgliesh C, Rajan P, Nicol SM, Fleming S, et al. The RNA helicase p68 is a novel androgen receptor coactivator involved in splicing and is overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 2008; 68:7938–46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0932.
320. Kumar A, Kumar Dorairaj S, Prabhakaran VC et al. Identification of genes associated with tumorigenesis of meibomian cell carcinoma by microarray analysis. *Genomics* 2007; 90: 559-566

BIOGRAFIJA

Prim Mr sci med dr Vesna Stanković

- Rodjena je u Beogradu 7.aprila 1964.god.
- Volonterski staž je započela 01.oktobra 1990.god. u Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije. Zaposlila se kao klinički lekar na Odeljenju za radioterapiju solidnih tumora Instituta za Onkologiju I Radiologiju Srbije 1.aprila 1992.god.
- Obavlja poslove i zadatke šefa Odseka za radioterapiju malignih tumora abdomena i male karlice od 01.aprila 2001.

Stručna biografija

- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1982/1983god. Diplomirala je 28.decembra 1988.god.
- Specijalistički ispit iz Radiologije položila je 28.aprila 1998.god.
- Magistarsku tezu pod nazivom “Mesto i uloga postoperativne zračne terapije u lečenju medularnog karcinoma štitaste žlezde “odbranila je 25.januara 2001.god. Mentor Doc dr Nenad Borojević, komentor Prof dr Vera Šobić
- Zvanje Primarius stekla je oktobra 2013.god.

Stručno usavršavanje

U okviru projekta saradnje srpske i francuske vlade “ L`education a Oncology”, 2006 godine je boravila mesec dana u Klinici za radioterapiju u “Institute Curie” u Paris-u gde je stekla prva znanja i veštine iz oblasti 3D konformalne zračne terapije i upoznala se sa ostalim savremenim tehnikama radioterapije. Nosilac projekta Prof dr Radan Džodić

Pohađala je brojne domaće i strane kurseve iz oblasti radioterapije i onkologije i učestvovala je na domaćim i stranim kongresima.

Članstvo u stručnim udruženjima

- Radioterapijska sekcija Srpskog lekarskog društva
- Evropsko udruženje radioterapeuta i onkologa - ESTRO (European Society of Therapeutic Radiology and Oncology)

Istraživački rad

Bila je istraživač pripravnik na projektu Ministarstva za nauku, tehnologiju i razvoj Srbije: „ Izučavanje kombinovanog antitumorskog dejstva jonizujućeg zračenja i citostatika u onkoginekologiji“ nosilac projekta: Prof dr Slobodan Čikarić

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Vesna V Stanković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Prediktivni značaj individualnih i kliničkih karakteristika osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak akutne i kasne toksičnosti nakon zračne terapije“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 31.03.2016.

B. St

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Vesna V Stanković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada

„Prediktivni značaj individualnih i kliničkih karakteristika osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak akutne i kasne toksičnosti nakon zračne terapije“

Mentor Doc dr Marina Nikitović

Potpisani Vesna V Stanković

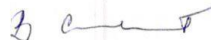
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 31.03.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Prediktivni značaj individualnih i kliničkih karakteristika osoba sa adenokarcinomom prostate na rizik za nastanak akutne i kasne toksičnosti nakon zračne terapije“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 31.03.2016.

Potpis doktoranda

