

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Boris M. Kajmaković

**PROCENA ONKOLOŠKIH I FUNKCIONALNIH
KARAKTERISTIKA PREZERVACIJE VRATA
MOKRAĆNE BEŠIKE KOD PACIJENATA
LEČENIH LAPAROSKOPSKOM I
RETROPUBIČNOM RADIKALNOM
PROSTATEKTOMIJOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Boris M. Kajmaković

**ASSESSMENT OF ONCOLOGICAL AND
FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF
BLADDER NECK PRESERVATION IN
PATIENTS TREATED WITH LAPAROSCOPIC
AND RETROPUBIC RADICAL
PROSTATECTOMY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentor

Prof. dr Zoran Džamić,

Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije

Prof. dr Nebojša Bojanić,

Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Aleksandar Janičić,

Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Vladimir Bančević,

Klinika za urologiju Vojnomedicinske akademije
Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu

Datum odbrane doktorske disertacije: _____, Beograd

Zahvalnica

Odisej je pri polasku u trojanski rat na rodnom ostrvu, kraljevstvu Itaki ostavio za sobom svoju voljenu Penelopu, sina jedinca Telemaha i još jednog čoveka, svog najboljeg prijatelja. Potonjem se na rastanku obratio vapajem za opraštaj jer ga ne vodi sa sobom u rat i rečima molbe da se brine za njegovog sina jedinca, da ga nauči svemu što je život i šta ga takvim čini, da od Telemaha napravi boljeg čoveka a potom i boljeg vladara nego što je Odisej sam ikada bio.

Ime najboljeg Odisejevog prijatelja je bilo Mentor.

Zahvaljujem se prof. dr Zoranu Džamiću na neiscrpnom poverenju i strpljenju, a najviše za bezrezervnu podršku tokom svih ovih premnogo godina ličnog odricanja i žrtve koliko je trebalo da protekne da bi se privela kraju priprema ove disertacije. Mentor je u ovom konkretnom slučaju učinio svoj posao doslovno i vredno iskonskog značenja.

Veliko poštovanje i zahvalnost dugujem prof. dr Miodragu Acimoviću koji je u počecima moje karijere usadio seme anatomske hirurgije u moje nezrelo viđenje discipline kojom se bavim i na takav način dobrim delom me usmerio pravcem kojim sam se kasnije kretao.

Dr Svetomiru Dragičeviću sa kojim sam činio prve nesigurne korake u avanturi koja je polako dobijala ime laparoskopija u urologiji zahvaljujem na svim godinama zajedničkog rada pod istim krovom.

Raditi i boraviti sa kolegama na Klinici za urologiju je čast i privilegija. Neopisivu zahvalnost dugujem svim sestrama na odeljenju koje su vodile računa o pacijentima, olakšavale im i ubrzavale oporavak. Posebno poštovanje i reči hvale na razumevanju i toplini upućujem „mojim“ endoskopskim instrumentarkama koje su sve ove godine bile prinuđene da trpe frustracije poraza ali i momente sreće jednog čoveka na putu kojim se ne ide tako često.

Zahvaljujem se mlađim kolegama koji su se uputili istom stazom, prema njima gajim smrtni greh ponosa a njihov uspeh me čini srećnim i ispunjenim.

Zahvalnost dugujem i saradnicima sa kojima blisko saradujem na Klinici za urologiju: prof dr. Nebojši Bojaniću, doc dr. Aleksandru Janičiću, prof dr. Otašu Durutoviću, dr sci. med. Borivoju Milkoviću, assist. dr Urošu Bumbašireviću, assist. dr Bogomiru Milojeviću i doc dr. Predragu Nikiću na velikom razumevanju koje su sve vreme pokazivali, kao i na podršci koju su mi uvek pružali kada je to bilo najpotrebnije.

Najveće hvala mojim roditeljima Milanu i Nataši Kajmaković.

Ovu disertaciju posvećujem mojim ličnim „prometejima“ Sanji, Evi i Uni, njima koje su mi podarile svetlo kada sam bio u najvećem mraku.

Takođe zahvaljujem se na doprinosu koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije:

- **Konceptualizaciji studija:** assist. dr Uroš Bumbaširević, assist. dr Bogomir Milojević, prof. dr Zoran Džamić
- **Prikupljanju podataka:** dr Miloš Petrović, dr Petar Bulat, dr Đorđe Cvijanović, dr Danijel Škrijelj, dr Aleksandar Jovanović, dr Adi Hadžibegović, assist dr Sanja Ratković
- **Validaciji podataka:** dr Adi Hadžibegović, prof. dr Zoran Džamić
- **Formalnoj analizi:** dr Miloš Petrović, dr Petar Bulat, prof. dr Zoran Bukumirić
- **Istraživanju:** dr Miloš Petrović, dr Petar Bulat, dr Đorđe Cvijanović, dr Danijel Škrijelj, dr Aleksandar Jovanović
- **Metodologiji:** assist. dr Uroš Bumbaširević, assist. dr Bogomir Milojević
- **Superviziji:** prof. dr Zoran Džamić
- **Vizuelizaciji rezultata:** dr Miloš Petrović, dr Petar Bulat, assist dr Sanja Ratković
- **Administraciji projekata:** prof. dr Zoran Džamić
- **Pisanju radova – originalni nacrt:** dr Miloš Petrović, dr Petar Bulat
- **Pisanju radova–recenzija i uređivanje:** assist. dr Uroš Bumbaširević, assist. dr Bogomir Milojević, prof. dr Zoran Džamić

SAŽETAK

Procena onkoloških i funkcionalnih karakteristika prezervacije vrata mokraćne bežike kod pacijenata lečenih laparoskopskom i retropubičnom radikalnom prostatektomijom

Uvod: Karcinom prostate (PC) jedan je od najčešćih maligniteta u muškoj populaciji. Očuvanje vrata bežike (BNP) je etablirano u otvorenoj, laparoskopskoj i robot asistiranoj radikalnoj prostatektomiji. Međutim, pretnja da ova tehnika može ugroziti onkološki ishod stalno je prisutna. Radikalna prostatektomija često vodi postoperativnoj inkontinenciji. Tehnike kao što su očuvanje neurovaskularnih snopova i vrata mokraćne bežike kao i obezbeđivanje dužine uretre pokazale su pozitivan uticaj na kontinenciju. Zadnja rekonstrukcija uretre je još jedan metod koji pomaže u ranom oporavku kontinencije. Prednja suspenzija kao simulator puboprostatičnih ligamenata takođe je bitan faktor. Postoperativni trening mišića dna karlice (PFMT) dokazano pomaže urinarnu kontinenciju.

Materijali i metode: Studija je sprovedena na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od decembra 2014. do januara 2020, primenom prospektivnog, nerandomizovanog komparativnog dizajna. Za onkološki deo studije prikupljeni su podaci od 170 uzastopnih pacijenata, koji su podvrgnuti radikalnoj retropubičnoj prostatektomiji (RRP) i laparoskopskoj radikalnoj prostatektomiji (LRP). RRP je učinjena kod 63 pacijenta, a ostali su podvrgnuti LRP. BNP je učinjena kod 85 pacijenata. Za funkcionalni deo studije, podaci su pažljivo prikupljeni od 192 uzastopna pacijenta. Uspostavljanje kontinencije je praćeno u intervalima od 1, 3, 6, 12 i 24 meseca nakon operacije. Glavni kriterijum za procenu nivoa urinarne kontinencije bio je broj iskorišćenih uložaka tokom dana.

Rezultati: PSM je pronađen kod 24,7% pacijenat, a 22,4% pacijenata sa BNP je imalo PSM. Nije bilo značajne statističke razlike između pacijenata sa/bez BNP. Pozitivne margine na bazi su otkrivene kod 9,4% sa BNP i 5,9% pacijenata bez BNP bez statističke značajnosti. Bioptički Gleason skor, klinički stadijum i preoperativni PSA su statistički značajno korelirali sa PSM. BCR je bio češći kod pacijenata bez BNP (23,5%) u odnosu na ne-BNP (21,2%). Distribucija ukupnih stopa kontinencije u BNP u odnosu na grupu bez BNP u 3, 6 i 12 meseci bila je 86% naspram 60% ($p < 0,0001$), 89% naspram 67% ($p < 0,0001$), 93% vs. 83% ($p = 0,022$). Stope kontinencije u grupi bez posteriorne rekonstrukcije (10%, 22%, 34% i 54% na 1, 3, 6 i 12 meseci) bile su statistički značajno niže ($p < 0,0001$) u poređenju sa grupom pacijenata koji su podvrgnuti zadnjoj suspenziji uretre. Pacijenti koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre pokazali su značajno veće stope ukupne kontinencije nakon prvog meseca (73% prema 29%, $p < 0,0001$), tri meseca (85% naspram 53%, $p < 0,001$), šest meseci (89% naspram 0,0001), 12 meseci (95% vs. 76%, $p < 0,0001$) i 24 meseca (93% vs. 81%, $p = 0,007$). Pacijenti koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre imali su četiri puta veću verovatnoću oporavka kontinencije (OR=4,08, 95% CI:1,312-12,711, $p = 0,015$).

Zaključci: BNP nije povezan sa povećanim nivoom PSM-a. Preoperativni PSA, bioptički Gleasonov skor i klinički T stadijum bolesti identifikovani su kao prediktori PSM-a. Pacijenti kojima je rađena suspenzija uretre ili BNP ili posteriorna suspenzija uretre imali su veće stope kontinencije. Utvrđeno je da je samo suspenzija uretre značajan prognostički faktor oporavka kontinencije.

Ključne reči: Karcinom prostate; Radikalna prostatektomija; Laparoskopija; Inkontinencija; Kontinencija; Očuvanje vrata bežike; Zadnja suspenzija uretre, Prednja suspenzija uretre; Trening mišića karličnog dna; Biohemijski relaps; Pozitivna hirurška margina

Naučna oblast: Medicina **Uža naučna oblast:** Rekonstruktivna hirurgija

UDK br.

ABSTRACT

Assessment of oncological and functional characteristics of bladder neck preservation in patients treated with laparoscopic and retropubic radical prostatectomy.

Introduction: Prostate cancer (PC) remains one of the most prevalent malignancies in the male population. Bladder neck preservation (BNP) has been adopted in open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy. However, there is concern that this technique can compromise oncological outcome. Radical prostatectomy (RP) stands as the predominant instigator of postoperative stress urinary incontinence. Techniques such as the preservation of the neurovascular bundles, bladder neck preservation, and ensuring longer postoperative urethral length have shown positive impacts on continence. The posterior reconstruction is another method that aids in early continence recovery. Anterior suspension as simulator of puboprostatic ligaments is another factor. Additionally, post-operative pelvic floor muscle training (PFMT) has been endorsed for its role in promoting urinary continence.

Materials and Methods: The study was conducted in the Clinic of Urology, University Clinical Center of Serbia, between December 2014 and January 2020, employing a prospective, non-randomized comparative design. For the oncological part of study, data were collected from consecutive 170 patients, who underwent open radical prostatectomy (ORP) and laparoscopic radical prostatectomy (LRP). ORP was performed in 63 patients, and the rest underwent LRP. BNP was performed in 85 patients. For the functional part of study, data was meticulously gathered from 192 consecutive patients. The process of regaining continence was closely monitored at intervals of 1, 3, 6, 12, and 24 months after surgery. The main criterion for assessing the level of urinary continence was the number of pads used daily.

Results: PSM were found in 24.7% patients and 22.4% patients with BNP had PSM. There was no significant statistical difference between patients with/without BNP in form of PSM. Base-positive margins were detected in 9.4% with BNP and 5.9% patients without BNP with no statistical significance. Bioptic Gleason score, clinical stage and preoperative PSA were statistically significantly correlated with PSM. BCR was more common in patients without BNP (23.5%) vs. non-BNP (21.2%). The distribution of overall continence rates in the BNP vs. no-BNP group at 3, 6 and 12 months was 86% vs. 60% ($p<0.0001$), 89% vs. 67% ($p<0.0001$), 93% vs. 83% ($p=0.022$), respectively. Continence rates in non-posterior reconstruction group (10%, 22%, 34%, and 54% at 1, 3, 6, and 12 months, respectively) were statistically significantly lower ($p<0.0001$). The patients who underwent urethral suspension exhibited significantly higher rates of overall continence at 1mo (73% vs. 29%, $p<0.0001$), 3mo (85% vs. 53%, $p<0.001$), 6mo (89% vs. 62%, $p<0.0001$), 12mo (95% vs. 76%, $p<0.0001$) and 24mo (93% vs. 81%, $p=0.007$). Patients who underwent urethral suspension had a four-fold greater likelihood of regaining continence ($OR=4.08$, 95% $CI:1.312-12.711$, $p=0.015$).

Conclusion: BNP is not associated with increased level of PSM. Preoperative PSA, bioptic Gleason score and clinical T stage of disease were identified as predictors of PSM occurrence. Patients who underwent urethral suspension or BNP or posterior reconstruction had higher continence rates. Only the urethral suspension was found to be a significant prognostic factor of continence recovery.

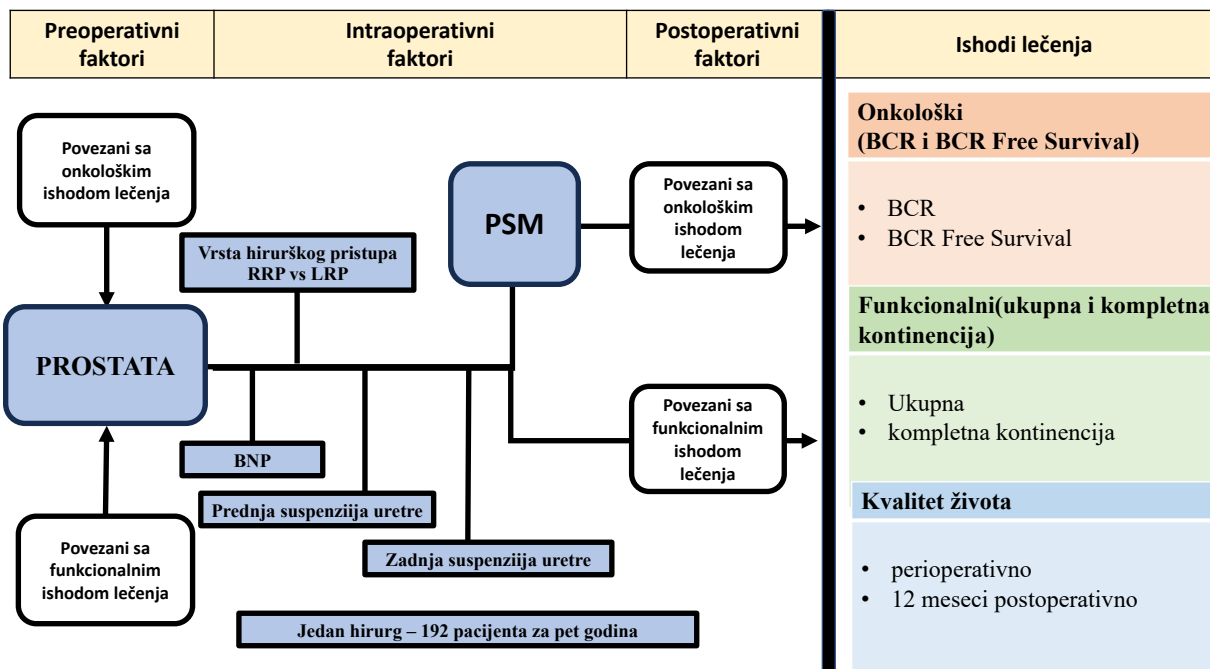
Key words: Prostate cancer; Radical prostatectomy; Laparoscopy; Incontinence; Continence; Bladder neck preservation; Posterior reconstruction, Anterior suspension; Pelvic floor muscle training; Biochemical relapse; Positive surgical margin

Scientific field: Medicine **Scientific subfield:** Reconstructive surgery

UDC No.

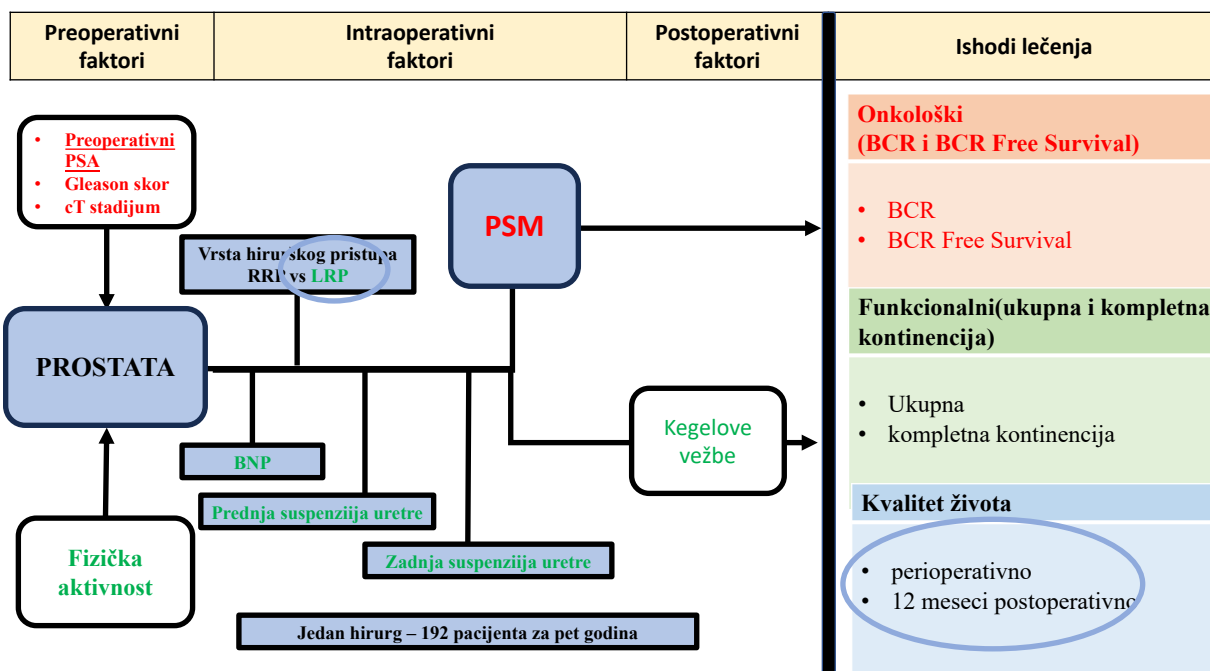
GRAFIČKI SAŽETAK

Hipoteza



RRP – radikalna retropubična prostatektomija, LRP – laparoskopna radikalna prostatektomija, BNP – tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike, PSM – pozitivne hirurške margine, BCR - bihemijski relaps, BCR free Survival – vreme do pojave biohemijskog relapsa

Rezultati



RRP – radikalna retropubična prostatektomija, LRP – laparoskopna radikalna prostatektomija, PSA – prostata specifičan antigen, BNP – tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike, PSM – pozitivne hirurške margine, BCR - bihemijski relaps, BCR free Survival – vreme do pojave biohemijskog relapsa.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 1.1. Istorijat | 2 |
| 1.1.1. Istorijat laparoskopije u urologiji..... | 4 |
| 1.1.1.1. Transperitonealna laparoskopiska radikalna prostatektomija | 4 |
| 1.1.1.2. Ekstraperitonealna laparoskopiska radikalna prostatektomija | 5 |
| 1.2. Anatomija i histologija prostate i spoljašnjeg uretralnog sfinktera..... | 6 |
| 1.2.1. Anatomske histološke aspekte spoljašnjeg uretralnog sfinktera..... | 6 |
| 1.2.1.1. Vrat mokraćne bešike | 6 |
| 1.2.1.2. Muška uretra | 7 |
| 1.3. Hirurška anatomija..... | 9 |
| 1.3.1. Hirurška anatomija prostate..... | 10 |
| 1.3.1.1. Vaskularizacija | 10 |
| 1.3.1.2. Pelvični neurovaskularni snop..... | 10 |
| 1.3.1.3. Poprečnoprugasti spoljašnji uretralni sfinkter | 11 |
| 1.3.1.4. Pelvična fascija..... | 11 |
| 1.4. Patohistološki i klinički „staging“ karcinoma prostate | 12 |
| 1.4.1. Patohistološki „grading i staging“ karcinoma prostate | 12 |
| 1.4.2. Klinički „staging“ karcinoma prostate..... | 13 |
| 1.4.2.1. Dijagnostičke procedure za utvrđivanje kliničkog stadijuma bolesti | 13 |
| 1.4.3. Svrstavanje pacijenata u grupe prema riziku bolesti..... | 15 |
| 1.5. Operativne tehnike hirurškog lečenja karcinoma prostate | 16 |
| 1.5.1. Radikalna retropubična prostatektomija | 17 |
| 1.5.1.1. Incizija endopelvične fascije, disocijacija puboprostatičnih ligamenata i podvezivanje dorzalnog venskog spleta | 17 |
| 1.5.1.2. Disocijacija uretre i inicijalni plasman anastomotskih šavova..... | 18 |
| 1.5.1.3. Posteriorna disekcija i odvajanje lateralnih snopova prostate..... | 20 |
| 1.5.1.4. Disocijacija vrata mokraćne bešike i oslobađanje semenih kesica | 20 |
| 1.5.1.5. Rekonstrukcija vrata mokraćne bešike i vezikouretralna anastomoza..... | 22 |
| 1.5.2. Laparoskopiska radikalna prostatektomija..... | 25 |

| | | |
|----------|---|----|
| 1.5.2.1. | <i>Pozicioniranje pacijenta i pristup</i> | 26 |
| 1.5.2.2. | <i>Laparoskopska limfadenektomija</i> | 27 |
| 1.5.2.3. | <i>Oslobađanje lateralnog aspekta prostate, identifikacija i prezervacija puboprostatičnih ligamenata</i> | 29 |
| 1.5.2.4. | <i>Presecanje puboprostatičnih ligamenata, plasman šavova na dorzalni venski kompleks i prednja suspenzija uretre</i> | 30 |
| 1.5.2.5. | <i>Identifikacija vrata mokraćne bešike</i> | 30 |
| 1.5.2.6. | <i>Prezervacija vrata mokraćne bešike</i> | 30 |
| 1.5.2.7. | <i>Identifikacija semenovoda i semenih kesica</i> | 31 |
| 1.5.2.8. | <i>Disekcija apeksa prostate i distalnog dela uretre</i> | 33 |
| 1.5.2.9. | <i>Dorzalna fiksacija uretralnog stampa i vezikouretralna anastomoza</i> | 35 |
| 1.6. | <i>Prezervacija vrata mokraćne bešike</i> | 36 |
| 1.7. | <i>Postoperativni tok i komplikacije radikalne prostatektomije</i> | 39 |
| 1.7.1. | <i>Radikalna retropubična prostatektomija</i> | 39 |
| 1.7.1.1. | <i>Postoperativni tok radikalne retropubične prostatektomije</i> | 39 |
| 1.7.1.2. | <i>Komplikacije radikalne retropubične prostatektomije</i> | 39 |
| 1.7.2. | <i>Laparoskopska radikalna prostatektomija</i> | 40 |
| 1.7.2.1. | <i>Postoperativni tok laparoskopske radikalne prostatektomije</i> | 40 |
| 1.7.2.2. | <i>Komplikacije laparoskopske radikalne prostatektomije</i> | 40 |
| 1.8. | <i>Postoperativni kvalitet života kod pacijenata lečenih radikalnom prostatektomijom</i> | 40 |
| 1.8.1. | <i>Funkcionalni ishod</i> | 41 |
| 1.8.1.1. | <i>Postoperativna urinarna kontinencija</i> | 41 |
| 1.8.1.2. | <i>Postoperativna erektilna disfunkcija</i> | 42 |
| 1.8.2. | <i>Onkološki ishod</i> | 42 |
| 2. | <i>Ciljevi istraživanja</i> | 43 |
| 3. | <i>Materijal i metode</i> | 45 |
| 3.1. | <i>Dizajn istraživanja</i> | 46 |
| 3.1.1. | <i>Dizajn ispitivanja onkološkog ishoda</i> | 46 |
| 3.1.2. | <i>Dizajn ispitivanja funkcionalnog ishoda</i> | 47 |
| 3.2. | <i>Ispitivana populacija</i> | 48 |
| 3.3. | <i>Etičko odobrenje sprovođenja istraživanja</i> | 48 |
| 3.4. | <i>Materijal i metode</i> | 49 |
| 3.4.1. | <i>Opis primenjene hirurške tehnike</i> | 50 |
| 3.4.1.1. | <i>Laparoskopska radikalna prostatektomija</i> | 50 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.4.1.2. | <i>Radikalna retropubična prostatektomija</i> | 51 |
| 3.4.2. | <i>Postoperativno praćenje pacijenata</i> | 52 |
| 3.4.2.1. | <i>Praćenje onkoloških parametara operisanih pacijenata</i> | 52 |
| 3.4.2.2. | <i>Praćenje funkcionalnih parametara operisanih pacijenata</i> | 53 |
| 3.5. | <i>Statistička analiza podataka</i> | 55 |
| 4. | <i>Rezultati istraživanja</i> | 56 |
| 4.1. | <i>Ilustracija rezultata istraživanja</i> | 57 |
| 4.1.1. | <i>Opšte demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije</i> | 57 |
| 4.1.2. | <i>Rezultati ispitivanja onkološkog ishoda</i> | 60 |
| 4.1.3. | <i>Rezultati ispitivanja funkcionalnog ishoda</i> | 63 |
| 4.1.4. | <i>Rezultati ispitivanja postoperativnog kvaliteta života</i> | 71 |
| 5. | <i>Diskusija</i> | 76 |
| 6. | <i>Zaključci</i> | 87 |
| 7. | <i>Literatura</i> | 89 |

1. Uvod

1.1. Istorijat

Možda najbolja ilustracija pionira hirurgije prostate može biti upravo rečenica Friedrich-a Voelcker-a (1872-1955) iz 1921. godine: „Hirurgija prostate je za hirurga u tehničkom smislu težak zadatak. Prostata je smeštena jako duboko u organizmu, brojni organi je okružuju i blokiraju pristup sa svih strana. Do prostate se može pristupiti samo kroz perineum, čime neće doći do povrede bilo kojeg okolnog organa. Međutim, ovaj put ka prostati je relativno dubok, a raspoloživi prostor za hiruršku manipulaciju ograničen“^{1,2}. Prvi koraci hirurgije prostate Theodor-a Billroth-a bili su transperinealnim pristupom i podrazumevali su delimičnu ekstirpaciju organa (Slika 1)³.

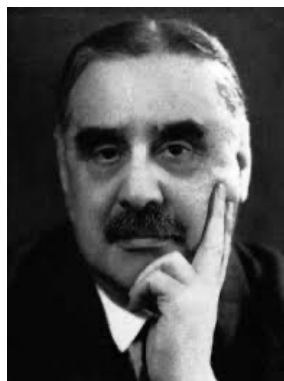
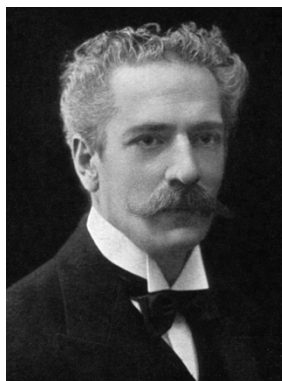


Slika 1,2. Theodor Billroth⁴ i Hugh Hampton Young⁵

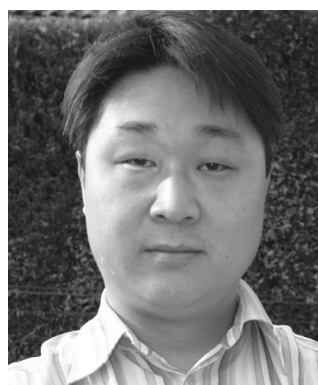
Prva radikalna prostatektomija izvedena je 1882. i pripisuje se Heinrich-u Leisrink-u (1845-1885). Ovom intervencijom Leisrink je odstranio prostatu bez semenih vezikula i učinio uretrovezikalnu anastomozu, a pošto je prilikom intervencije došlo do lezije prednjeg zida rektuma pacijent je preminuo nekoliko dana posle operacije⁶. Nakon ovog prvog slučaja Otto Zuckerkandl (1861-1921), Billroth-ov učenik, modifikuje intervenciju primenjujući prerrektalni pristup⁷. U poslednje dve dekade devetnaestog veka tehnika je prikazivana još nekoliko puta ali se pojavljuje i „ekstrakapsularna perinealna prostatektomija“ koju je u Johns Hopkins bolnici u Baltimoru 04. jula 1904. godine izveo Hugh Hampton Young (Slika 2). Young je prvi postavio indikacije i ograničenja radikalne prostatektomije, a sama intervencija je podrazumevala stepen radikaliteta koji se i danas primenjuje^{8,9,10}. Nakon američkih početaka, prostatektomija je počela da se izvodi i na starom kontinentu, prvenstveno od strane francuskih urologa, Joaquim Albarran (Slika 3) i Robert Proust (Slika 4) i i podrazumevala je Young-ovu tehniku¹¹. Po završetku II svetskog rata evolucija tehnike radikalne prostatektomije se nastavlja prvenstveno zaslugom Edmund-a Thiermann-a (1904-1966), Rishard-a Ubelhor-a (1901-1977), Terence-a Millin-a (Slika 5) i sir Henry Souttar-a (1875-1964). Prvu hiruršku seriju od trideset pacijenata podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji 1949. godine objavljuje Joseph Memmelhaar (1912-1992)¹². Limfadenektomiju u rutinsku praksu uvodi 1959. godine Rubin Flocks (1906-1075)¹³. Patrick Walsh, zajedno sa P.J. Donkerom, 1982. godine na osnovu histoloških studija izvodi prvu „nerve sparing“ radikalnu prostatektomiju sa prezervacijom neurovaskularnih snopova^{14,15}.

Uspeh minimalno invazivnih tehnika u abdominalnoj hirurgiji doveo je do usvajanja i uvođenja laparoskopije u urologiju. William Schussler 1991. godine objavljuje prvu seriju od devet laparoskopskih radikalnih prostatektomija. Rezultati ove serije bili su prilično obeshrabrujući, uzimajući u obzir dugo vreme trajanja operacije i značajne intraoperativne i postoperativne komplikacije¹⁹. Ovaj početni neuspeh laparoskopije na polju radikalne prostatektomije doveo je do

pauze od sedam godina kada su svetskom urološkom auditorijumu prikazani rezultati francuske urološke škole (Bertrand Guilloneau i Guy Vallancien)²⁰.



Slika 3,4,5. Joaquim Albarran¹⁶, Robert Proust¹⁷, Terence Millin¹⁸



Slika 6,7. Jens Rassweiler²¹, Renaud Bollens²²

U Nemačkoj, Jens Rassweiler (Slika 6), i Heilbronn postaju pioniri razvoja tehnike transperitonealnog ascendentnog i descendentnog pristupa^{23,24}. Renaud Bollens (Slika 7) 2001.godine izvodi prvu ekstraperitonealnu laparoskopsku prostatektomiju i prikazuje primenu kontinuiranog uretrovezikalnog anastomotskog šava umesto do tada primenjivanog pojedinačnog²⁵. Jens-Uwe Stolzenburg (Slika 8) 2005.godine u Lajpcigu izvodi prvu laparoskopsku radikalnu prostatektomiju sa prezervacijom neurovaskularnog snopa²⁶.

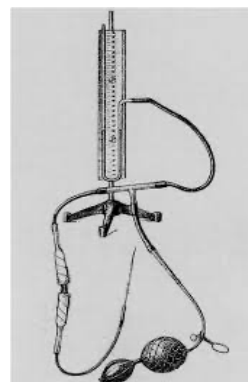


Slika 8,9. Jens-Uwe Stolzenburg²⁷, Jochen Binder²⁸

Jochen Binder (Slika 9) 2001. godine u Frankfurtu izvodi prvu robot asistiranu radikalnu prostatektomiju čime započinje era robot asistirane hirurgije²⁹.

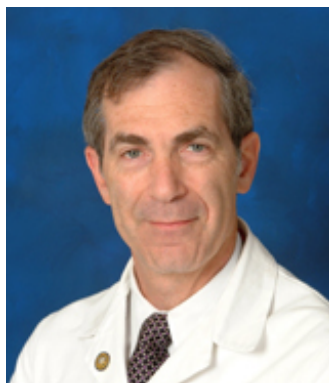
1.1.1. Istorijat laparoskopije u urologiji

Moderna definicija „laparoskopije“ podrazumeva proceduru koja omogućava dijagnostičku eksploraciju i terapijski hirurški tretman organa lokalizovanih u intraperitonealnom i ekstraperitonealnom prostoru.



Slika 10,11. Georg Kelling³⁰, Kelling-ov laparoskop³¹

Već početkom XX veka, Georg Kelling (Slika 10) je eksperimentalno učinio insuflaciju i eksploraciju abdominalne šupljine psa cistoskopom³² (Slika 11).



Slika 12. Ralph Clayman³³

Clayman (Slika 12) je 1991. godine prikazao prvu laparoskopsku nefrektomiju³⁴. Nakada 1997. godine izvodi prvu „hand - assisted“ laparoskopsku nefrektomiju koja istog momenta postaje potpuno legitimna zamena za, do tada suvereni „zlatni standard“, otvorenu radikalnu nefrektomiju³⁵.

1.1.1.1. Transperitonealna laparoskopiska radikalna prostatektomija

Za Schuessler-a i njegov tim saradnika vezuju se prvi koraci u laparoskopskoj hirurgiji prostate. Naime, nakon što su objavljeni prvi rezultati laparoskopске limfadenektomije, usledili su i prikazi laparoskopskog odstranjivanja semenih kesica, da bi 1992. godine ova grupa urologa izvela prvu laparoskopsku transperitonealnu radikalnu prostatektomiju¹⁹.

Raboy (Slika 13) je prvi primenio ekstraperitonealni pristup koji se pokazao superiornijim u odnosu na transperitonealni, čime se interesovanje za laparoskopiju u tretmanu karcinoma prostate u urološkim krugovima ponovo rađa³⁶. Kao odgovor na Raboy-evu tehniku, Guillonneau (Slika 14) sa svojim timom tokom 1997. i 1998. godine čini seriju transperitonealnih laparoskopskih prostatektomija, usavršava tehniku i smanjuje operativno vreme na šest sati, čime ponovo populariše ovaj pristup²⁰.



Slika 13,14. Adley Raboy³⁷, Bertrand Guillonneau³⁸

1.1.1.2. Ekstraperitonealna laparoskopska radikalna prostatektomija

Prva serija ekstraperitonealnih laparoskopskih prostatektomija prikazana je urološkoj javnosti od strane Raboy-a. Tek 2001. godine, Bollens sa saradnicima objavljuje rezultate prve veće serije od 42 ekstraperitonealne laparoskopske radikalne prostatektomije²⁵. Dalje unapređenje ove tehnike prikazao je 2002. godine Stolzenburg sa timom iz Lajpciga.

Tabela 1. Istorijat radikalne prostatektomije

| | | |
|---|-----------------|--|
| Perinealna prostatektomija | | |
| 1867 | Billroth | prva delimična prostatektomija zbog tumora |
| 1882 | Leisring | prostatektomija bez odstranjivanja semenih vezikula |
| 1904 | Young | prva transperinealna prostatektomija |
| 1909 | Proust-Albarran | perinealna prostatektomija |
| suprapubična / retropubična prostatektomija | | |
| 1910 | Leriche | antegradna transvezikalna prostatektomija |
| 1946 | Millin | retropubična prostatektomija |
| 1949 | Memmelaaar | rezultati prve serije prostatektomija (trideset pacijenata) |
| 1959 | Flocks | rutinska limfadenektomija |
| 1962 | Arduino | pelvična limfadenektomija |
| 1979 | Reiner-Walsh | tehnika ligiranja vaskularnih prostatičnih struktura |
| 1982 | Walsh | "nerve sparing" tehnika |
| pojedinačne tehnike radikalne prostatektomije | | |
| 1924 | Voelcker | ishiorektalna prostatektomija |
| 1952 | Thiermann | sakroperinealna prostatektomija |
| 1952 | Ubelhör | sakralna prostatektomija |
| laparoskopska prostatektomija | | |
| 1991 | Schüssler | prvi opis tehike |
| 1998 | Guillonneau | transperitonealni descendentni pristup |
| 2000 | Rassweiler | transperitonealni ascendentni pristup |
| 2001 | Bollens | ekstraperitonealna laparoskopska prostatektomija |
| 2001 | Binder | DaVinci - robot asistirana prostatektomija |
| 2005 | Stolzenburg | laparoskopska ekstraperitonealna intrakapsularna "nerve sparing" tehnika |

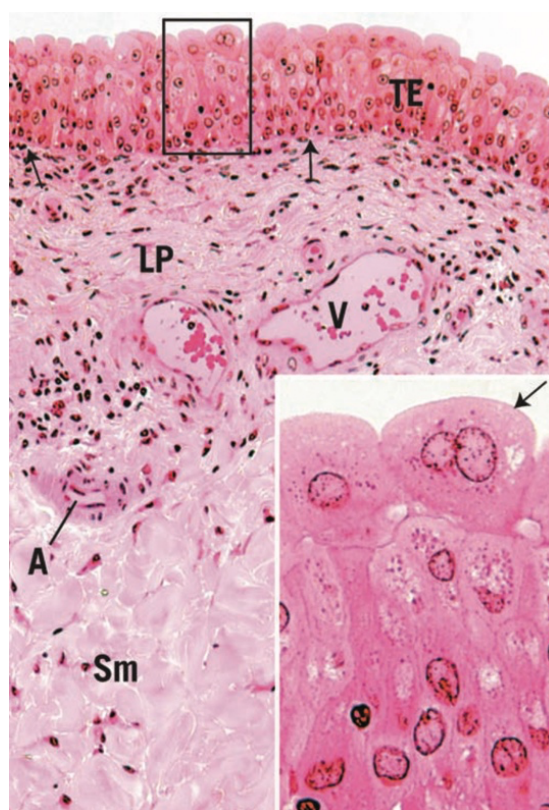
1.2. Anatomija i histologija prostate i spoljašnjeg uretralnog sfinktera

1.2.1. Anatomske histološke aspekte spoljašnjeg uretralnog sfinktera

Radi što boljeg razumevanja mehanizma zaduženog za kontinenciju urina, neophodno je detaljno poznavanje anatomskih i histoloških aspekata uretre, naročito u njenom membranoznom delu, kao i odnosa membranozne uretre sa okolnim strukturama koje čine entitet označen kao spoljašnji uretralni sfinkter. Iz istog razloga neophodno je razumeti i karakteristike vrata mokraćne bešike.

1.2.1.1. Vrat mokraćne bešike

Iako vrat ima istovetne anatomske i histološke detalje kao i ostatak bešike u funkcionalnom smislu ovaj deo bi se mogao posmatrati kao u potpunosti zaseban anatomske-histološki entitet. Vrat mokraćne bešike, obložen je prelaznim epitelom (tranziciocelularni epitel - TE). Ovu vrstu epitela dominantno karakterišu tipične kupaste ćelije, od kojih su neke dvojedarne (Slika 16). Epitel mokraćne bešike je odvojen od vezivnog tkiva bazalnom membranom. Subepitelno vezivno tkivo čine lamina propria (LP) i submukoza (Sm). Vaskularizacija ovog sloja je izrazito naglašena i omogućena je brojnim venulama (V) i arteriolama (A). Osnovna karakteristika prelaznog epitela bila bi izuzetna moć adaptacije u smislu rastezanja izazvanog skladištenjem urina.

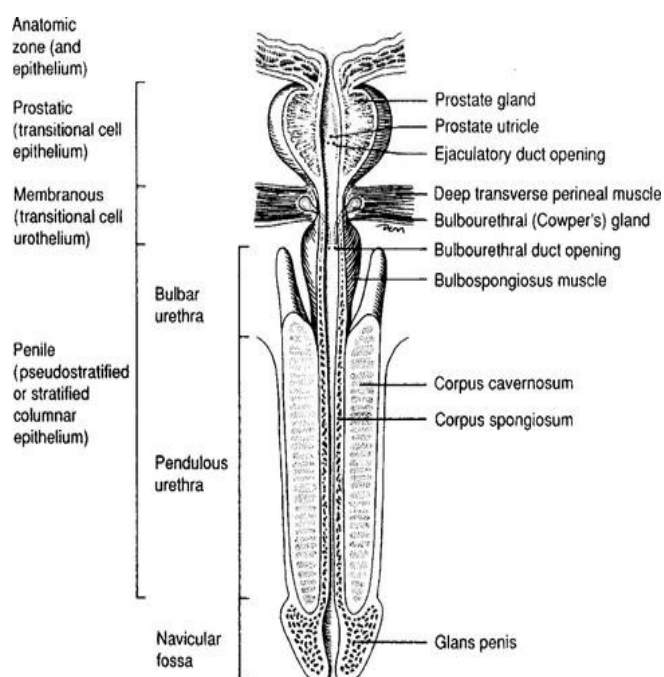


Slika 16. Mikroskopski prikaz vrata urinom nedistendirane mokraćne bešike kod primata (TE – prelazni epitel, LP – lamina proprija mukoze, Sm – submukoza, A – arterije, V - vene). Jasno vidljive krupne kupaste ćelije³⁹.

Četvorougaozni uvećani segment na Slici 16 pokazuje prelazni epitel demonstrirajući krupne, kupaste ćelije (označene strelicom) na površini. Ovakav izgled ćelija karakterističan je za praznu mokraćnu bešiku. Prilikom distenzije bešike urinom, ove ćelije se rastežu i istanjuju, menjajući kompletno izgled epitela koji postaje tanji i do sedam puta u odnosu na praznu bešiku. U nekim od ćelija jasno se vide dva nukleusa.

1.2.1.2. Muška uretra

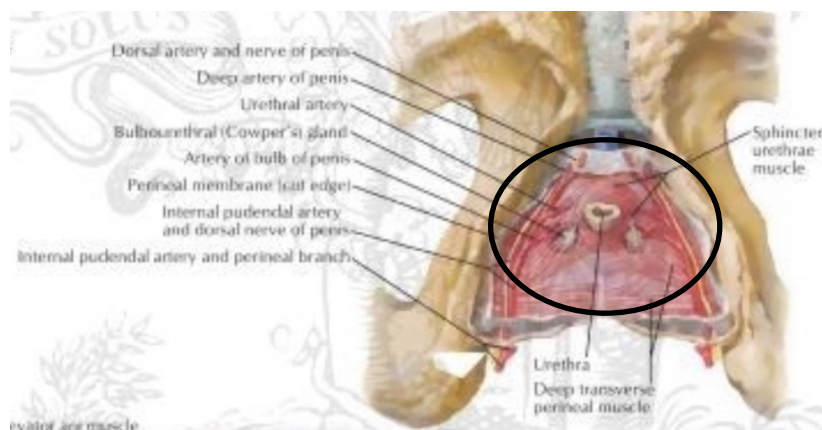
Membranozna uretra je najvažniji deo ovog organa u formiranju kompleksa spoljašnjeg uretralnog sfinktera. Membranozna uretra je prosečne dužine 2-2.5cm⁴². Okružena je poprečnoprugastim uretralnim sfinkterom koji se često tumači kao „sendvič“- sloj mišića između dva sloja fascije. Spoljašnji uretralni sfinkter je izgleda pečatnog prstena koji je širi u svojoj bazi, a sužava se prilikom pasaže kroz urogenitalni hiatus m. levator ani prema apeksu prostate.



Slika 17. Anatomski prikaz muške uretre i spoljašnjih genitalija, ilustracija svih segmenata prednje i zadnje uretre muškarca⁴⁰.

Na nivou apeksa prostate, tanka kružna vlakna okružuju uretru i na zadnjoj strani se spajaju u fibrozno pojačanje. Distalno vlakna se međusobno ne spajaju nego obrazuju šiljati spoj pružajući se kracima lateralno prema perinealnoj membrani, slično obliku obrnutog latiničnog slova „V“. Posteriorni deo poprečnoprugastog uretralnog sfinktera ulazi u perinealno telo. Prilikom kontrakcije sfinktera, zid uretre biva povučen posteriorno prema perinealnom telu⁴³. Za razliku od vlakana m. levator ani, spoljašnji uretralni sfinkter se sastoji isključivo od finih, Tip I (sporo kontraktilnih) vlakana, koji su zaduženi za toničku kontrakciju (Slika 18).

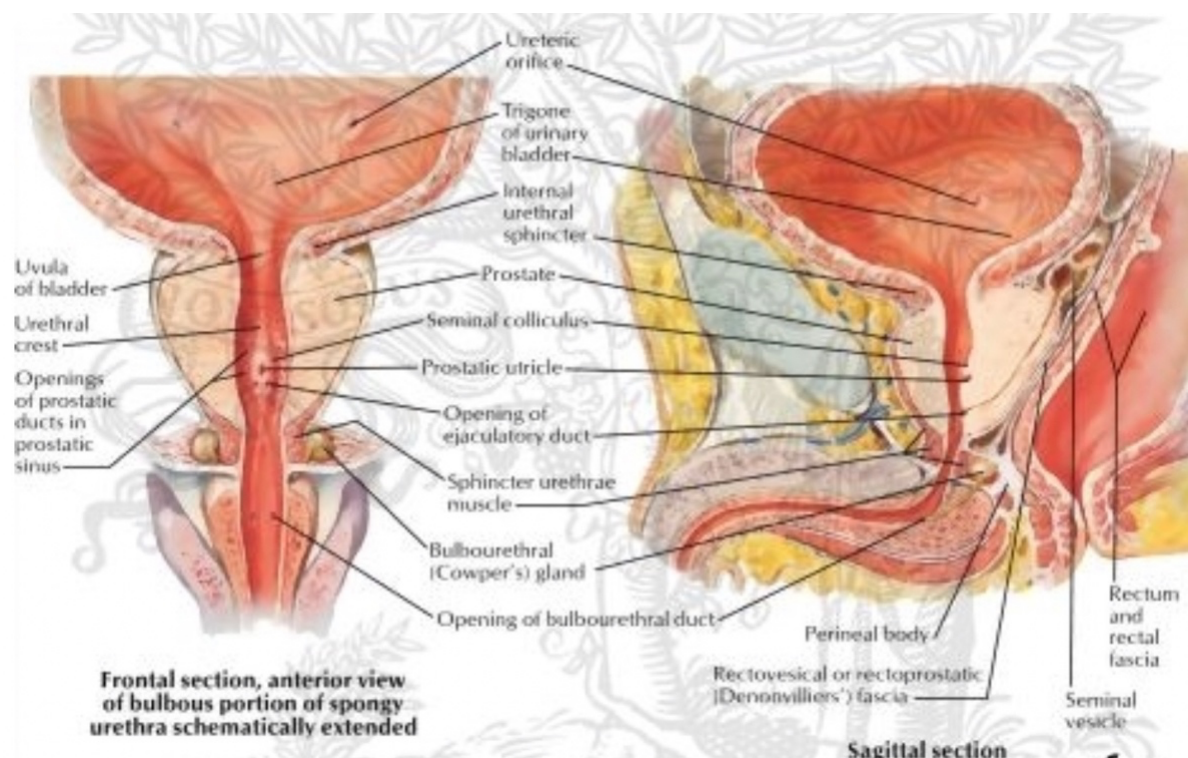
Spoljašnji uretralni sfinkter je anteriorno u neposrednoj vezi sa dorzalnim venskim kompleksom, a lateralno sa muskulusom levatorom ani. Vezivno tkivo iz dubine se lateralno i anteriorno inkorporira sa puboprostatičnim ligamentima posteriorno, a sa suspenzornim ligamentom penisa anteriorno. Tako se formira „sling“ fibroznog tkiva koje vrši suspenziju uretre od pubisa⁴⁵ (slika 18,19).



Slika 18. Perineum muškarca, unutrašnji pogled, prikaz posteriornog dela poprečnoprugastog (spoljašnjeg) uretralnog sfinktera na samom ulazu u perinealno telo⁴⁴.

Poprečnoprugasti (spoljašnji) sfinkter uretre odgovara mestu maksimalnog pritiska zatvaranju uretre i odgovoran je za kontinenciju nakon radikalne prostatektomije. Ima nekoliko komponenti koje su uključene u mehanizam zatvaranja uretre (kontinenciju):

- Kontrakcija pseudoslojevitog epitela, dovodi do okluzije lumena uretre,
- Submukoza, doprinosi zatvaranju lumena uretre⁴⁶,
- Longitudinalna i cirkularna glatka muskulatura uretre (unutrašnja komponenta spoljašnjeg uretralnog sfinktera) i
- Pubouretralna komponenta muskulosa levatora ani.



Slika 19. Prostatična, membranozna i bulbarna uretra, aksijalni i koronarni presek kroz prostatični, membranozni i bulbarni deo muške uretre⁴⁴.

Utvrđeno je da spoljašnji uretralni sfinkter inerviše nervus pudendalis ali ostala je dilema kako prilikom disekcije pudendalnog nerva ne dođe do prestanka sfinkterne aktivnosti. Objašnjenje za to nalazi se u dokazanoj činjenici da postoji i drugi izvor somatske inervacije spoljašnjeg uretralnog sfinktera. Ova inervacija potiče od grana sakralnog pleksusa koji se pruža površinom musculus-a levator-a ani⁴⁷. Upravo jatrogena lezija ovih nervnih struktura, prilikom radikalne prostatektomije, može da dovede do postoperativne urinarne inkontinencije⁴⁸. Autonomna inervacija unutrašnjih glatkih mišića membranozne uretre, najverovatnije, potiče od kavernoznog nerva.

Uretra je sastavljena od poprečnoprugastih i glatkih mišića. Glatke mišićne ćelije uretre se grupišu u male snopove. Ove ćelije su međusobno vezane adherentnim vezama ali ne i „gap“ vezama. Snopovi glatkih mišića u zidu uretre su tanji od istih u detruzoru mokraćne bešike i slojevito su raspoređeni. Jasno se definišu dva sloja, jedan je unutrašnji sloj koji je deblji i dominantno je longitudinalno postavljen, dok je drugi sloj tanji i cirkularan. Poprečnoprugasti mišići se nalaze u zidu uretre, gde obrazuju rbdomiosfinkter koji je jasno razdvojen od periuretralnih skeletnih mišića karličnog dna. Ovi poprečnoprugasti mišići se pružaju od baze mokraćne bešike prednjom stranom prostate čitavom dužinom membranozne uretre.

U membranoznoj uretri nalazi se debeo sloj glatkih mišića koji se pruža čitavim tokom uretre⁴⁹. Na prednjoj strani muške uretre smešten je spoljašnji kružno orijentisani sloj poprečnoprugaste muskulature koji na nivou apeksa prostate formira konfiguraciju potkovice. Periuretralna poprečnoprugasta muskulatura karličnog dna leži lateralno od rbdomiosfinktera. Uprkos potkovičastoj konfiguraciji, sa otvorom potkovice usmerenim posteriorno, uretralni pritisak zabeležen na nivou spoljašnjeg uretralnog sfinktera se uniformno manifestuje celom cirkumferencijom. Ova kontrakcija je slična kontrakciji dužice oka.

Na urinarnu kontinenciju najveći uticaj imaju tipovi mišićnih vlakana spoljašnjeg uretralnog sfinktera. Poprečnoprugasta muskulatura spoljašnjeg uretralnog sfinktera sastavljena je od dva tipa miofibrila:

- Spori tip i
- Kratki/trzajni tip.

Trzajni tip miofibrila se nadalje klasifikuje kao spori i brzi na osnovu svojih funkcionalnih i metaboličkih karakteristika. Spori tip miofibrila služi za brzo pojačavanje sfinkternog tonusa kako bi se održala kontinencija tokom iznenadnog povećanja intraabdominalnog pritiska. Spoljašnji uretralni sfinkter je sastavljen iz dva dela. Periuretralni sloj poprečnoprugaste muskulature karličnog poda se sastoji od miofibrila i sporog i trzajnog tipa. Poprečnoprugasti mišići distalnog sfinkternog mehanizma se predominantno sastoje od miofibrila sporog tipa i kao takvi doprinose u više od 50% statičkoj rezistenciji. Postoje histohemijski dokazi da se poprečnoprugasti mišići u okviru distalne uretre sastoje primarno od sporih miofibrila, suprotno od periuretralne poprečnoprugaste muskulature karličnog dna, koja se sastoji od miofibrila sporog i trzajnog tipa. Rbdomiosfinkter se sastoji od 35% miofibrila trzajnog tipa i 65% sporog tipa⁵⁰.

Većina miofibrila trzajnog tipa, kao i oko četvrtina miofibrila sporog tipa koji se nalaze u intramuralnom delu spoljašnjeg uretralnog sfinktera pokazuju pozitivno bojenje na sintezu azot monoksida u sakrolemi⁵⁰. Poprečnoprugasti periuretralni mišići poda karlice su prilagođeni za brzu regrutaciju motornih jedinica neophodnih tokom iznenadnog podizanja abdominalnog pritiska.

1.3. Hirurška anatomija

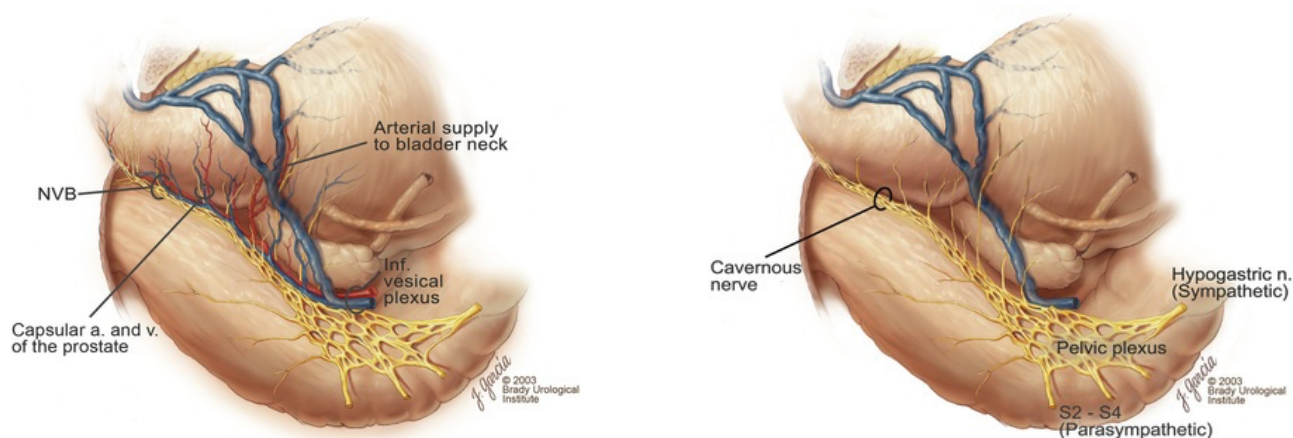
Tehnički posmatrano, radikalna prostetekomija, bilo da je u pitanju otvorena retropubična, laparoskopna ili robot asistirana, predstavlja najkompleksniju operaciju na urološkom polju delovanja. Dobro poznavanje anatomije, kao i veliko hirurško iskustvo od imperativnog su značaja za sigurno izvođenje ove hirurške procedure. Tokom izvođenja radikalne prostatektomije neophodno je ispoštovati tri osnovna cilja. Prema stepenu značaja ciljevi bi bili: potpuna onkološka kontrola

bolesti, očuvanje postoperativne kontrole mokrenja (postoperativna urinarna kontinencija) kao i prezervacija seksualne funkcije pacijenta nakon operacije.

1.3.1. Hirurška anatomija prostate

1.3.1.1. Vaskularizacija

Arterijski dotok krvi u prostatu odvija se primarno preko donje vezikalne arterije. Ova arterija ima dva glavna arterijska stabla, jedno vaskularizuje semene vezikule, dok je drugo zaduženo za snabdevanje krvlju baze mokraćne bešike i prostate. Prostaticna grana se dalje deli na dva arterijska snopa⁵¹. Prvi, uretralni snop vaskularizuje bazu prostate prema vratu mokraćne bešike i uretre dok drugi, kapsularni snop snabdeva krvlju lateralne i posterolateralne segmente prostate⁵², (Slika 20).



Slika 20,21. Prikaz vaskularizacije (arterijska i venska arborizacija) i inervacije prostate sa tokom pružanja pelvičnog neurovaskularnog snopa⁵³

Za dreniranje krvi iz prostate zadužen je Santorinijev pleksus. Prateći tok od distalnog segmenta, duboka dorzalna vena pružajući se ispod Bukove fascije napušta penis u nivou korena između kavernoznih tela⁵³. Ova vena probija urogenitalnu dijafragmu i upravo na tom mestu se deli u tri snopa:

- Površinski snop se kreće između puboprostatičnih ligamenata duž centralnog dela ventralnog zida prostate prema vratu bešike. Smešten je ispod prostaticne fascije.
- Desni lateralni venski snop i
- Levi lateralni venski snop.

Svojim tokom, lateralni venski snopovi pružaju se između prostaticne i endopelvične kapsule, a u nivou puboprostatičnih ligamenata često komuniciraju sa unutrašnjom pudendalnom venom. Upravo zbog ovoga neophodno je posvetiti naročitu pažnju venskim sudovima prilikom preparacije i disekcije puboprostatičnih ligamenata kako akcidentalno ne bi došlo do njihovog oštećenja ovih, u cilju izbegavanja krvarenja koje u nekim situacijama može da bude i vrlo ozbiljno^{54,55,56} (Slika 21).

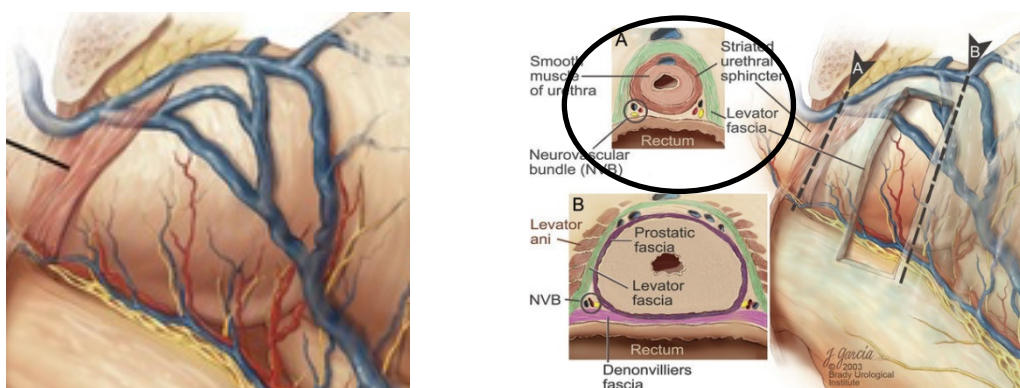
1.3.1.2. Pelvični neurovaskularni snop

Autonomna inervacija karličnih organa i spoljašnjih genitalija muškarca potiče od pelvičnog snopa. Ovaj nervni snop formiraju parasimpatička, preganglionska vlakna koja polaze od prednjih grana spinalnih nerava S2-S4. Pored ovih u formiranju ovog spleta učestvuju i simpatička vlakna hipogastričnog nerva^{57,58,59,60}. (Slika 211). Nervna vlakna zadužena za inervaciju prostate pružaju se duž spoljašnje strane kapsule prostate kao i Denovilijerove fascije. Na svom putu povremeno

perforiraju kapsulu i prolaze ka prostatičnom tkivu. Nervna vlakna zadužena za inervaciju membranozne uretre i kavernoznih tela penisa imaju istovetan put ali pružaju se nešto bliže dorzolateralno u planu između prostate i rektuma (Slika 21). Upravo je ovo definisano kao neurovaskularni snop (NVS)⁶¹.

1.3.1.3. Poprečnoprugasti spoljašnji uretralni sfinkter

Ukoliko bi se posmatralo u poprečnom planu, spoljašnji uretralni sfinkter bi se na nivou membranozne uretre mogao prezentovati kao „sendvič“ mišića različite orijentacije pravaca pružanja. Još 1980. godine Oelrich je jasno prikazao da je poprečnoprugasti spoljašnji uretralni sfinkter, u stvari, vertikalno orijentisan tubularni omotač oko membranozne uretre (Slika 22).



Slika 22,23. Oelrich-ov prikaz poprečnoprugastog spoljašnjeg uretralnog sfinktera sa fibrozim vlaknima koji imaju izgled obrnuto orijentisane potkovice⁵³

Fibrozna vlakna na nivou apeksa prostate imaju izgled obrnute potkovice. Pružajući se distalnije ova vlakna formiraju tubularnu strukturu koja okružuje celu dužinu membranozne uretre. Upravo ovaj anatomski entitet predstavlja spoljašnji poprečnoprugasti sfinkter uretre (Slika 23). Na ovom nivou, spoljašnji poprečnoprugasti sfinkter uretre se sastoji od spastičnih, „sporo okidajućih vlakana“ koji su zaduženi za pasivnu urinarnu kontinenciju. Inervaciju spoljašnjeg poprečnoprugastog sfinktera uretre obezbeđuje pudendalni nerv. Ovaj nerv zadužen je i za inervaciju muskulusa levator ani. Razumevanje ovog inervacionog mehanizma neophodno je za lakšu ilustraciju vežbi mišića karličnog dna za koje se pokazalo da u značajnoj meri pomažu uspostavljanje rane postoperativne kontinencije urina nakon radikalne prostatektomije^{62,63}.

1.3.1.4. Pelvična fascija

Prostata je prekrivena sa tri u potpunosti različita i izolovana sloja fascije:

- Denovilijerova fascija,
- Prostatična fascija (kapsula prostate) i
- Fascija muskulusa levator-a ani.

Denovilijerova fascija je tanka duplikatura dva lista peritoneuma najniže tačke Douglasovog špaga. Ona je tanak sloj vezivnog tkiva koji razdvaja prednju stranu rektuma od zadnjeg zida prostate, praveći prirodnu barijeru za direktnu infiltraciju tumorskih promena (Slika 4). Denovilijerova fascija je u prisnoj vezi sa kapsulom prostate, a išavši kranijalno prekriva zadnji plan semenih vezikula.

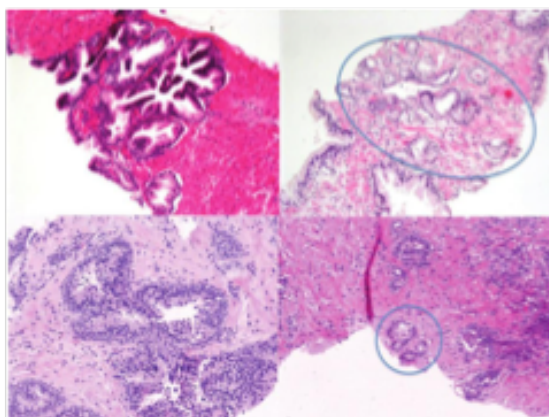
Prostatična fascija je u anteriornom i anteriorolateralnom planu u direktnom kontaktu sa parenhimom prostate. Kroz ovu fasciju prolaze brojni kolateralni sudovi dubokog venskog dorzalnog snopa.

Fascija m. levator ani se bočno nastavlja na prostatičnu fasciju i formira endopelvičnu fasciju. Tokom hirurške intervencije lako se disocira u svom avaskularnom planu oslobađajući bočne strane prostate^{64,65}.

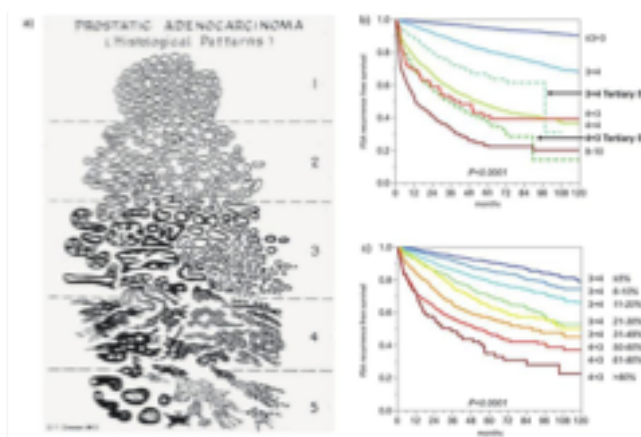
1.4. Patohistološki i klinički „staging“ karcinoma prostate

1.4.1. Patohistološki „grading i staging“ karcinoma prostate

Mikroskopski posmatrano normalni epitel prostate oslikava se prisustvom dva sloja ćelija, bazalnim i acinarnim ćelijama. Za razliku od epitela normalnog prostatičnog tkiva, kod karcinoma prostate bazalne ćelije u potpunosti izostaju, tkivo je u celini sastavljeno do atipičnih ćelija koje ne predstavljaju ništa drugo do dediferentovane normalne ćelije prostatičnog žlezdanog tkiva (Slika 24). Ultrazvučno transrektalno ili transperinealno vođena biopsija prostate je jedino validno oružje za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate. Patolog prilikom evaluacije preparata pored normalnog i karcinoma izmenjenog tkiva može da identifikuje i dodatna dva patohistološka entiteta: prostatična intraepitelijalna neoplazija (PIN) i atipična mala acinarna proliferacija (ASAP). PIN podrazumeva prekursor leziju karcinoma prostate, dok je ASAP visoko suspektan nalaz u smislu karcinoma prostate koji nema kliničku potvrdu. Slika 24 ilustruje u gornjem levom kvadrantu normalno prostatično tkivo, u gornjem desnom karcinom prostate, u donjem levom PIN a u donjem desnom kvadrantu ASAP.



Slika 24. Ilustracija stepena dediferentovanosti, normalno prostatično tkivo, karcinom, PIN i ASAP⁶⁶



Slika 25. Gleason score (procena arhitekture i stepena dediferencijacije ćelija u odnosu na normalan izgled)⁶⁷

Stepen dediferencijacije ćelija ilustruje se Gleason skorom. Gleason ocena ilustruje koliko se tumorska ćelija razlikuje od svog normalnog oblika. Za razliku od drugih sistema gradiranja, ovaj skor se bazira isključivo na arhitekturi i stepenu izmenjenosti tumorskih ćelija od normalnog oblika i ne uzima u obzir bilo kakve druge citološke malformacije (Slika 25). Gleason skor sistem je najjači prediktor agresivnosti tumora. Leva polovina slike 25 prikazuje originalni Gleason sistem gradiranja, dok desna plovina slike 25 pokazuje uticaj Gleason šablona na prognozu bolesti. Gleason skor se definiše kao zbir dva najviše zastupljena obrasca dediferencijacije ćelija. Gleason skor „grading“ sistem razlikuje pet grupa obrazaca dediferentovanosti ćelija:

- ≤ 6 (3+3),
- 7 (3+4),
- 7 (4+3),
- 8 (4+4) i
- 9 (4+5 ili 5+4) do 10 (5+5)⁶⁸.

Ove grupe se označavaju i kao ISUP „grade“ grupe i gradiraju se vrednostima od 1-5⁶⁹. Definisane tercijarnog Gleason stepena detaljnije od strane patologa definiše procenu agresivnosti tumora.

Patohistološki stadijum bolesti definiše stepen invazije i raširenosti tumora, intraprostatično posmatrano i definisano na osnovu uzoraka dobijenih prilikom biopsije prostate. Karcinom prostate ima, obično, multifokalni rast. Slika 26 ilustruje kompletan presek kroz prosatičnu žlezdu; jasno se vide višestruki fokusi karcinoma.



Slika 26. Patohistološki kalup kompletnog preseka preparata (multifokalni rast karcinoma prostate)

Klinička i patohistološka klasifikacija primarnog tumora:

- T1 – PH dijagnostikovan tumor bez kliničke manifestacije;
- T2 – PH dijagnostikovan tumor sa kliničkom manifestacijom;
- T3 – PH verifikovan tumor sa invazijom kapsule prostate;
- T4 – PH verifikovan tumor sa invazijom okolnih struktura izuzev semenih kesica.

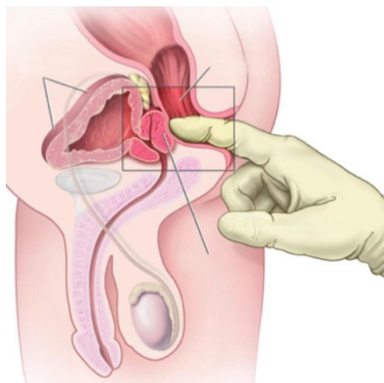
1.4.2. Klinički „staging“ karcinoma prostate

Nakon patohistološkog utvrđivanja karcinoma prostate, sledeći korak podrazumeva uspostavljanje kliničkog stadijuma bolesti kao i determinisanje rizika bolesti.

1.4.2.1. Dijagnostičke procedure za utvrđivanje kliničkog stadijuma bolesti

Za utvrđivanje kliničkog stadijuma bolesti koristi se:

- Digitorektalni pregled (DRE), Slika 27,
- Biohemijski marker - Prostata specifičan antigen (PSA),
- Patohistološki verifikovan Gleason skor sa procenom broja pozitivnih isečaka i procentom bioptiranog tkiva angažovanog tumorm,
- Scintigrafija kostiju,
- Multislajsna kompjuterizovana tomografija (MDCT) i
- Multiparametrijska nuklearna magnetna rezonanca (mpNMR)^{70,71}.

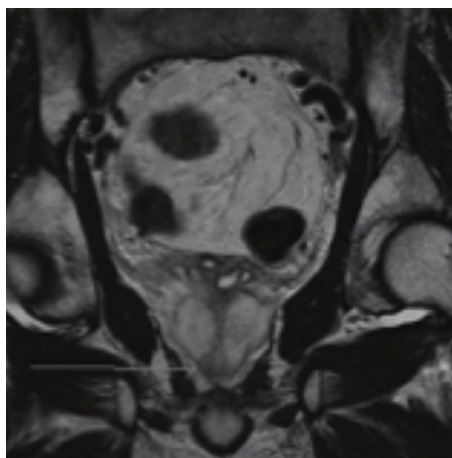


Slika 27. Ilustracija klasičnog digitorektalnog pregleda prostate (najstarija i najjednostavnija metoda za procenu kliničkog stadijuma bolesti)

DRE ima izuzetnu značajnost u određivanju kliničkog stadijuma bolesti i jako je koristan pri razlikovanju nižih (T1/T2) u odnosu na više (T3/T4) stadijume bolesti. PSA, iako bitan, u suštini je dosta nepouzdan parametar ukoliko se posmatra izolovano za procenu kliničkog stadijuma bolesti. TRUS vođena biopsija prostate je najčešći vid uzorkovanja tkiva prostate za patohistološku analizu. U poslednje vreme primat ponovo preuzima transperinealna biopsija prostate ne samo zbog činjenice da je detekcija lezija u apeksu i prednjem aspektu prostate ovom tehnikom lakša nego je i procenat infekcija nakon ovakvog pristupa znatno manji. U oba slučaja moguće je izvođenje kognitivne i fuzione tehnike bioptiranja. Scintigrafiju skeleta je nepotrebno raditi u slučajevima bolesti niskog rizika sa vrednostima PSA manjim od 10 ng/ml i nižim Gleason skorom (6/7). Ukoliko je, ipak, vrednost PSA veća od 20 ng/ml ili ukoliko je PSA veći od 10 ng/ml sa višim nivoom Gleason skora (8 ili više) u 5-15 % slučajeva realno je očekivati postojanje koštanih metastaza. U slučaju postojanja organ-lokalizovane bolesti, vrednost PSA veća od 20 ng/ml zajedno sa visokim Gleason skorom, upućuje na mikroskopsku diseminaciju u limfne čvorove karličnog prstena. Multislajsnim CT-om jasno se verifikuju klinički manifestne metastatske promene u limfnim žlezdama karličnog prstena, kao i u presakralnom i retroperitonealnom regionu. mpNMR se izvodi pre TRUS vođene biopsije prostate i predstavlja značajnu komponentu celokupne procene kliničkog stadijuma bolesti. Ukoliko se mpNMR izvodi nakon biopsije prostate, tumačenje nalaza ne može biti u potpunosti korektno. Takođe, mpNMR imperativan je kod pacijenata koji su pogodni za terapijski modalitet lečenja u vidu aktivnog praćenja.

Multiparametrijska magnetna rezonanca (mpMRI) prostate se sve više izvodi kako bi se pomoglo u dijagnozi, stadijumu i lečenju raka prostate. Pokazalo se da mpMRI ima visoku specifičnost (0,88) i nisku senzitivnost (0,61) za procenu stadijuma lokalizovanog karcinoma⁷². Međutim, mpMRI često zavisi od radiološke interpretacije. Radiološko iskustvo u velikoj meri pojačava senzitivnost ove dijagnostičke procedure⁷³. Kombinovanjem mpMRI sa uobičajenim stratifikatorima rizika bolesti stepen predviđanja ekstrakapsularnog širenja bolesti se povećava. Ove informacije, svakako, omogućavaju jasniju ilustraciju lokalnog nalaza hirurgu, shvatanje stadijuma bolesti za pacijenta postaje jednostavnije, a samim tim i zajednička odluka o modalitetu lečenja^{74,75}.

Primena preoperativnog mpMRI može pomoći u planiranju „nerve sparing” hirurgije i dati jasniju sliku lokalizacije tumora, u smislu izbegavanja pozitivnosti postoperativnih hirurških margina kod pacijenata stratifikovanih u grupu visokog rizika bolesti^{76,77,78}.



Slika 28. Multiparametrijska Nuklearna magnetna rezonanca sa PI-RADS skoringom (Prostate Imaging Reporting and Data System)

mpNMR, kao dijagnostička „imaging“ procedura sastoji se od tri pojedinačne sekvence:

- diffusion-weighted sa procenom difuzionog koeficijenta,
- T2-procena i
- dinamska intravenska kontrastom pojačana faza.

Osnovni način gradiranja i ocenjivanja lezija unutar tkiva prostate prilikom mpNMR predstavlja PI-RADS skor (Prostate Imaging Reporting and Data System) koji se stepenuje vrednostima od 1 do 5, gde najniža ocena podrazumeva najverovatniju benignu leziju, dok najviša ocena podrazumeva najverovatniju malignu leziju.

1.4.3. Svrstavanje pacijenata u grupe prema riziku bolesti

Svrstavanje pacijenata u grupe prema riziku bolesti određuje najadekvatniji terapijski modalitet lečenja (aktivno praćenje, zračenje- sterotaksično i/ brahiterapija i hirurško lečenje), Tabela 2.

Tabela 2. Stratifikacija pacijenata prema riziku bolesti⁷⁹

| EAU grupe rizika za biohemijski relaps lokalizovanog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate | | | |
|---|---|--|---|
| Definicija | | | |
| Low risk | Intermediate-risk | High-risk | |
| PSA <10 ng/mL i GS <7 (ISUP gr 1) i cT1-2a | PSA 10-20 ng/mL ili GS 7 (ISUP gr 2/3) ili cT2b | PSA >20 ng/mL ili GS >7 (ISUP gr 4/5) ili cT2b | Bilo koji PSA bilo koji GS, cT3-4 ili cN+ bilo koji ISUP gr |
| Lokalizovana bolest | | | Lokalno uznapredovala |

Profili pacijenata prema riziku bolesti se određuju na osnovu:

- Apsolutna vrednost PSA,
- Klinički stadijum bolesti,
- Gleason i/ili ISUP skor (Tabela 3) i
- Patohistološki stadijum bolesti.

Stratifikacijom pacijenata u grupe prema riziku bolesti, dobija se jasnija slika stanja pacijenta, kao i predlog najboljeg mogućeg terapijskog modaliteta lečenja za konkretan slučaj. Ovo naročito pomaže hirurzima prilikom prezentovanja stanja bolesti pacijentima.

Tabela 3. Gleason skor i ISUP gradus⁷⁹

| International Society of Urological Pathology 2014 grades | |
|---|-------------|
| Gleason skor | ISUP gradus |
| 2 do 6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4 ili 3+5 ili 5+3) | 4 |
| 9 do 10 | 5 |

1.5. Operativne tehnike hirurškog lečenja karcinoma prostate

Nevezano za vrstu hirurškog pristupa, preporuka je da do samog momenta hirurškog rešavanja karcinoma prostate prođe vreme od šest do osam nedelja od transrektalnim ultrazvukom vođene biopsije prostate (TRUS Bx). Nešto slično čini se i uslučajevima transuretralne resekcije prostate (TURP), kada je preporučen vremenski domen od jedne do druge intervencije minimalno dvanaest meseci. Ovakvo odlaganje omogućava restituciju tkiva od inflamatornih adhezija i mogućih hematoma, a sve u cilju očuvanja anatomskih struktura prostate i organa u neposrednoj okolini. Ovo je od naročitog značaja ukoliko se kod pacijenta planira prezervacija neurovaskularnog snopa, a na ovakav način se čini i značajna intraoperativna prevencija povrede rektuma.

Preporuka za pre, intra i postoperativnu antibiotsku profilaksu bili bi cefalosporini druge ili treće generacije kao monoterapija ili aminoglikozidi u kombinaciji sa metronidazolom ili klindamicinom⁸⁰.

Ukoliko su pacijenti na antikoagulacionoj i/ili antiagregacionoj terapiji zbog različitih kardioloških stanja, neophodna je koordinacija terapije sa internistom, kardiologom^{81,82}.

Dan pred planirani hirurški zahvat neophodno je započeti sa antibiotskom profilaksom⁸¹ i dijetom uz administraciju magnezijum citrata uveče i zabranom unosa tečnosti per os. Na dan planiranog operativnog zahvata moguća je i administracija klizme. Administracija krvi i krvnih derivata obično nije neophodna. U Americi, Food and Drug Administration (FDA) su utvrdili da porast hematokrita umanjuje postoperativni stepen anemije⁸³, a visok nivo hematokrita na otpustu pacijentu omogućava bolji postoperativni oporavak⁸⁴.

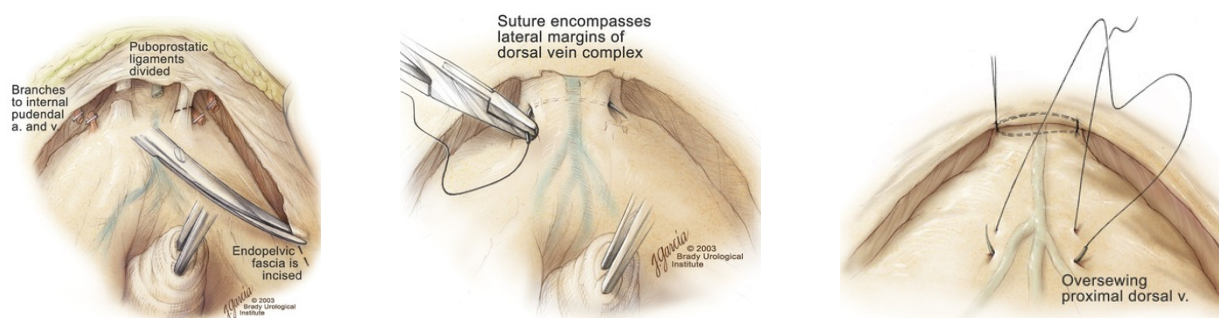
Pacijent se preoperativno pozicionira u supinarni položaj. U slučaju RRP bilo bi poželjno da noge stoje blago savijene u „žabljoj poziciji“, dok u slučaju LRP noge bi morale biti razdvoje maksimalno koliko uslovi budnog pacijenta to dozvoljavaju. Pozicija pacijenta mora da zadovoljava Trendelenburgov položaj maksimalno koliko uslovi to dozvoljavaju. RRP i/ili LRP izvodi se u uslovima opšte endotrahealne anestezije (OET). Tokom intervencije bilo bi poželjno pacijenta održavati hipotenzivnim, tj. da sistolni pritisak ne prelazi vrednosti od 100 mm Hg, kao i da unos kristaloida ne iznosi više od 1500 ml do trenutka intraoperativnog odstranjivanja prostate⁸⁵.

1.5.1. Radikalna retropubična prostatektomija

RRP započinje infraumbilikalnom incizijom do projekcije pubične simfize. Po presecanju kože, potkožnog masnog tkiva, pristupa se do anteriorne fascije koja se zaseca celom dužinom operativne rane do pubisa, nakon čega se disociraju slojevi musculus-a rektus abdominis-a i transversalne fascije čime se pristupa u avaskularni prevezikalni Retziusov prostor. Kranijalno potiskivanje lista peritoneuma dodatno poboljšava celi prikaz operativnog polja. Prilikom ovog manevra neophodna je pažljiva preparacija kako ne bi došlo do nepotrebnog povređivanja mekog tkiva okoline ilijačnih krvnih sudova, čime se prevenira nepotrebno curenje limfe i kasnije formiranje postoperativne limfocele.

1.5.1.1. Incizija endopelvične fascije, disocijacija puboprostatičnih ligamenata i podvezivanje dorzalnog venskog spleta

Osnovni cilj zasecanja endopelvične fascije trebalo bi da bude ekspozicija lateralnog plana prostate i jasniji uvid u makroskopski aspekt preparata in situ. Zasecanje endopelvične fascije se započinje u njenom proksimalnom aspektu i nastavlja se put puboprostatičnih ligamenata. Da bi se pristupilo potpunom lateralnom planu prostate neophodno je tupo odvajanje prostate od mišića dna karlice što se najbolje izvodi hirurškim štilom ili tupim delom disektora. Prilikom ovog manevra nailazi se veći broj manjih vaskularnih pudendalnih elemenata. Obazrivim pristupom značajno se smanjuje i intraoperativno krvarenje iz ovih vaskularnih struktura, čime se omogućava bolja kontrola hirurgije tokom nastavka operacije.



Slika 29,30,31. Ilustracija zasecanja endopelvične fascije, identifikacije dorzalnog venskog spleta, distalno i proksimalno podvezivanje⁵³

Tokom zasecanja endopelvične fascije, a neposredno distalnije od projekcije interne pudendalne arterije i vene nailazi se na fibrozni anatomski detalj koji se označava kao puboprostatični ligament. Disekcija ovog anatomskeg entiteta mora da se izvede izrazito pažljivo (Slike 29,30,31). Povređivanje dorzalne vene dovodi do dramatičnog krvarenja koje je izuzetno teško kontrolisati i u najblažem vidu dovodi do kompromitovanja precizne i sigurne hirurgije. Poštedom ovih anatomskeg detalja omogućava se anteriorna fiksacija uretralnog sfinktera za pubičnu kost⁸⁶.

Osnovni cilj disocijacije i podvezivanja dorzalnog venskog spleta jeste minimalizacija intraoperativnog krvarenja i prezervacija spoljašnjeg poprečnoprugastog sfinktera. Za ovaj intraoperativni manevar, obično se koristi neresorptivni konac 3/0 koji se u dva koraka u vidu omče provlači ispod venskog spleta u nivou apeksa prostate horizontalnom pasažom igle (Slika 7). Na ovaj način postižu se tri osnovna cilja:

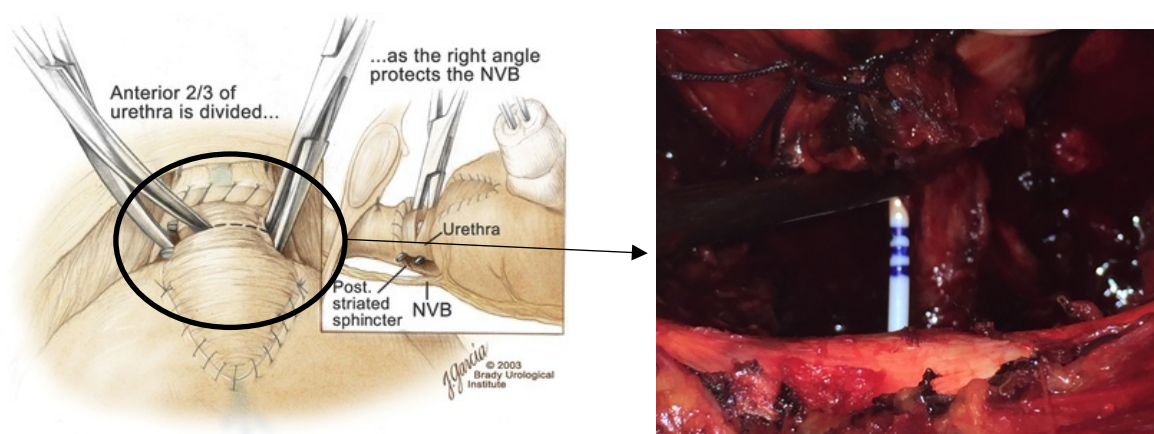
- Kontrola venskog krvarenja,
- Bolja vizualizacija puboprostatičnih ligamenata radi kompletne disocijacije istih i

- Anteriorna fiksacija distalnog uretralnog stampa.

U cilju smanjenja intraoperativnog krvarenja iz proksimalnih delova dorzalnog venskog spleta isti postupak se izvodi na nivou vrata mokraćne bešike (Slika 8). Nakon toga pristupa se presecanju dorzalnog venskog spleta u celini i pristupanju prednjoj strani uretre.

1.5.1.2. Disocijacija uretre i inicijalni plasman anastomotskih šavova

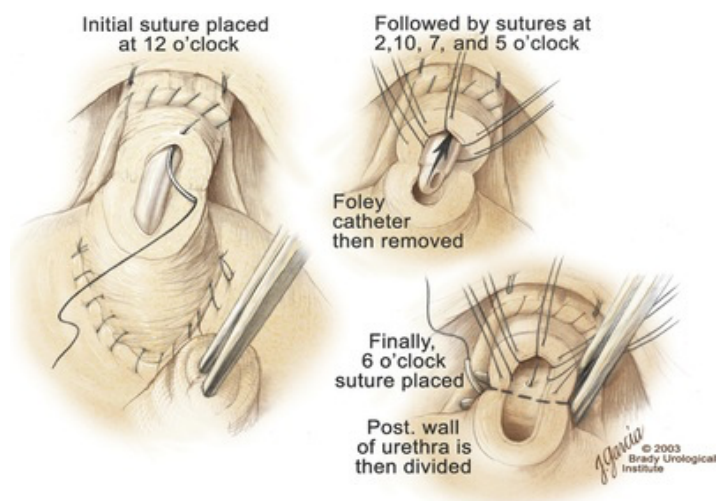
Disocijacija uretre podrazumeva kompletno oslobađanje bočnog plana distalnog stampa uretre od okolnih struktura, prvenstveno od m. levatora ani i neurovaskularnog snopa. Što je veća dužina stampa verovatnoća za uspostavljanje brže postoperativne kontinencije urina postaje veća. Prilikom izvođenja ovog koraka operacije, radi lakše i sigurnije identifikacije svih bitnih anatomskih detalja, moguće je plasirati „right-angled“ instrument oko plana poprečnoprugastog spoljašnjeg sfinktera uretre u neposrednoj blizini apeksa prostate. Ovim manevrom postiže se presecanje uretre u neposrednoj blizini apeksa prostate čime se dodatno dobija na dužini distalnog stampa uretre. Sledeći korak podrazumeva direktno oštro presecanje uretre hladnim makazama neposredno uz apeks prostate. Po pravilu, uretra se preseca do nivoa polovine svoje debljine. Ukoliko se uretra preseče celom širinom, plasman primarnih anastomotskih šavova postaje izrazito komplikovan. Nakon što se presecanjem identifikuje urinarni kateter isti se finim peanom izvuče iz lumena uretre, preseče sa prethodnim klemovanjem proksimalnog i distalnog kraja. Na ovaj način vizualizacija distalne uretre dobija izgled otvorene „knjige“, postaje jasnija, a plasman šavova za anastomozu lakši (Slika 32).



Slika 32. Preparacija distalnog dela uretre neposredno distalno od apeksa prostate sa intraoperativnim prikazom dužine oslobođenog uretralnog stampa⁵³

Primarno se plasira pet šavova, po dva lateralna na obe strane na 5,7,3 i 9 „sati“, a kao poslednji plasira se šav na 12 „sati“ (Slika 33). U idealnim uslovima, šavovima bi trebalo obuhvatiti samo mukoza i submukoza dok bi glatki mišići trebalo da ostanu van anastomotskih šavova. Neki autori umesto jednog šava na 12 „sati“ plasiraju dva šava na 1 i 11 „sati“, pri čemu je njihov plasman nešto dublji i podrazumeva angažman i glatkih mišića, što se kosi sa ranije opisanom dogmom. Zagovornici ove tehnike objašnjavaju da šavovi na 1 i 11 „sati“ simuliraju prethodno presečene puboprostatične ligamente, a ovakvom anastomotskom rekonstrukcijom ilustruju bolji i brži oporavak postoperativne kontinencije.

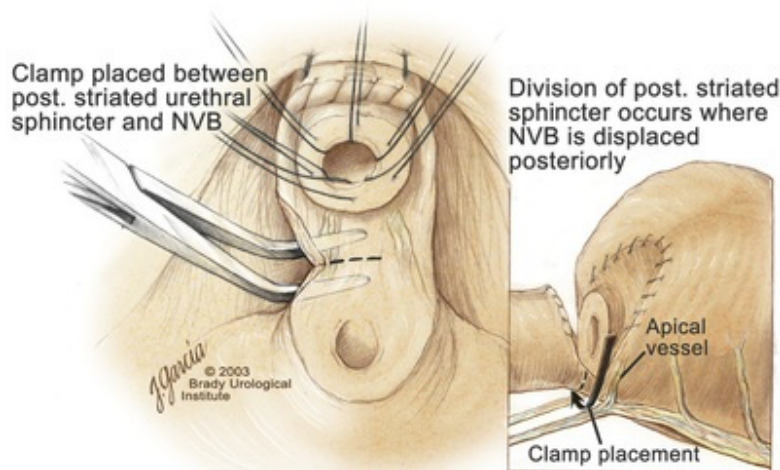
Nakon plasmana inicijalnih šavova za anastomozu, pristupa se disocijaciji i presecanju zadnjeg plana poprečnoprugastog spoljašnjeg sfinktera kojeg na ovom nivou sačinjavaju skeletni mišići karličnog dna i fibrozno tkivo (Slika 33).



Slika 33. Plasman inicijalnih anastomotskih šavova po principu kaptiranja svih slojeva zida uretre na „3,5,7,9 i 12 sati“⁵³

Precizna identifikacija i odvajanje ovog plana je od imperativnog značaja, što argumentuju:

- Jasna onkološka kontrola linije resekcije kod lezija lokalizovanih u apikalnom segmentu prostate,
- Precizna identifikacija slojeva Denovilijerove fascije sa jasnim planom prema prednjem zidu rektuma,
- Izbegavanje traumatizacije NVS na nivou lateroposteriornog toka uz apeks prostate i
- Omogućavanje uspostavljanja brže postoperativne kontinencije urina.



Slika 34. Pristup zadnjoj usni uretre koja leži neposredno na prednjem zidu rektuma uz pomoć „right-angled“ instrumenta⁵³

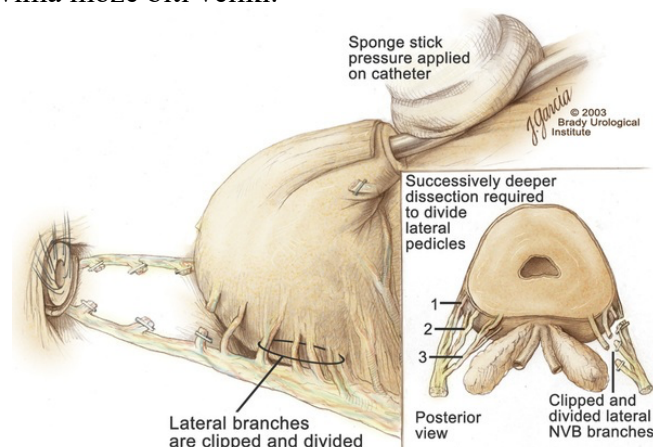
Prilikom ovog delikatnog operativnog manevra iznova može da se iskoristi pomoć „right-angled“ instrumenta kao što slika 34 i ilustruje. Bočnim stranama čeljusti izvodi se jasna diverzija zadnje strane apeksa prostate od dna poprečnoprugastog spoljašnjeg sfinkternog aparata, a konveksitet instrumenta udaljava prednji zid rektuma, čime se izbegava akcidentalna intraoperativna lezija rektuma.

1.5.1.3. Posteriorna disekcija i odvajanje lateralnih snopova prostate

Posteriorno odvajanje zadnje strane prostate od prednje strane rektuma je sledeći korak ove visoko specijalizovane hirurške intervencije. Prilikom ovog akta operacije pristupa se delom oštro, a delom tupo u preciznu diferencijaciju prednje strane rektuma koristeći se manevrom povlačenja proksimalnog dela prethodno presečenog urinarnog katetra prema kranijalno. Na ovakav način, prostata se „an mass“ izdiže od prednje strane rektuma, jasan plan prostatičnih lateralnih veza se prikazuje zajedno sa NVS, što omogućava preciznu disekciju i presecanje lateralnih prostatičnih veza, ostavljajući zadnju stranu prostate diskretno spojenu samo Denovilijerovom fascijom na nivou srednje linije zadnje strane prostate (Slika 35).

Bočne prostatične veze su na ovom nivou relativno debele. Disocijacija istih trebalo bi da se izvodi postepeno, u slojevima, započinjući prvo od površinskih, preko srednjih slojeva, do dubokih, lokalizovanih neposredno uz semene kesice. Na ovakav način ovaj operativni korak postaje znatno precizniji i izbegavaju se nepotrebna vaskularna oštećenja ili disekcija unutar kapsule prostate.

Daljom disekcijom pristupa se kranijalnije prema anetrolateralnom planu prostate sve do nivoa spoja semenih kesica sa dnom mokraćne bešike u nivou vrha semenih kesica. Upravo na ovom nivou zaseca se Denovilijerova fascija i vrhovi semenih kesica postaju slobodni za dalju disekciju. Jedna škola urologa, u ovom segmentu operacije, prvo pristupa identifikaciji i deliberaciji semenovoda. Ovim pristupom semenovodi su vodiči prema vrhovima pripadajućih semenih kesica koje ostaju prisno priljubljene uz ovaj anatomski entitet. Prilikom deliberacije vrhova semenih kesica treba izuzetno voditi računa o arteriji semenih kesica koja ima svoj tok upravo na ovom nivou, a njen kalibar u nekim slučajevima može biti veliki.



Slika 35. Odvajanje apeksa prostate od prednjeg zida rektuma sa incizijom Denovilijerove fascije prilikom retrogradnog pristupa kod RRP⁵³

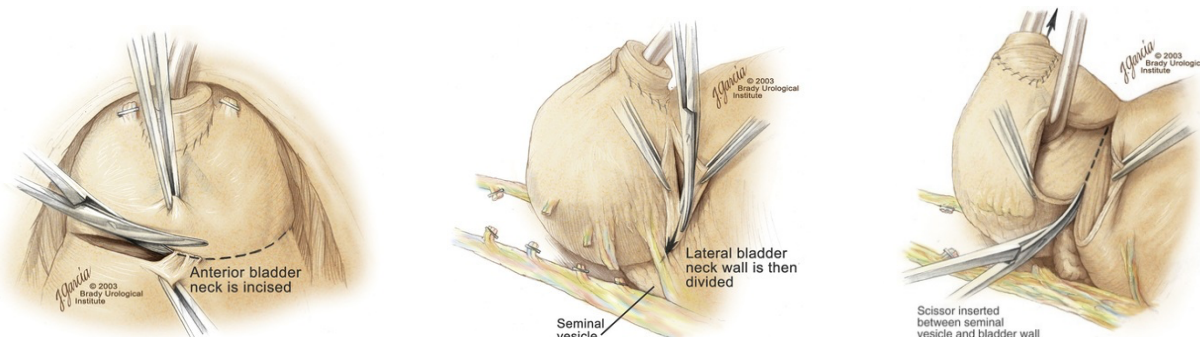
Kod jedne grupe urologa postoji verovanje da na onkološki ishod nema uticaja na agresivnost u deliberaciji vrhova semenih kesica, te pripadnici ovog mišljenja prilikom hirurškog tretmana ostavljaju vrhove semenih kesica nedisocirane i neodstranjene sa ostatkom preparata.

1.5.1.4. Disocijacija vrata mokraćne bešike i oslobađanje semenih kesica

Nakon što se učini disocijacija zadnje strane prostate zajedno sa semenim kesicama jedini kontakt sa mokraćnom bešikom postoji na nivou vrata bešike. U ovom koraku operacije može se dvojako pristupiti oslobađanju baze prostate od vrata mokraćne bešike. Kao dve opcije nameću se:

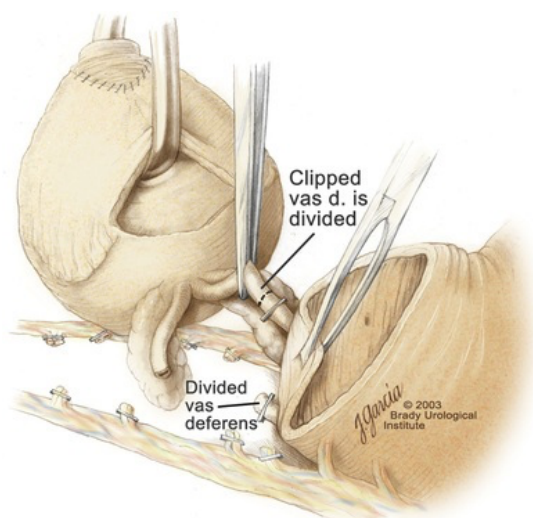
- Incizija vrata mokraćne bešike sa naknadnom rekonstrukcijom ili
- Prezervacija vrata mokraćne bešike.

U prvom slučaju pristupa se zasecanju ventralne strane vrata mokraćne bešike na 12 „sati“, (Slika 36). Daljom incizijom zida mokraćne bešike u ventrolateralnom planu na nivou 5 i 7 „sati“ nailazi se na na vaskularne grane donje vezikalne arterije, (Slika 37). Ove grane se podvezuju i nakon uspostavljanja kontrole hemostaze pristupa se zasecanju zadnjeg zida mokraćne bešike. Prilikom izvođenja ovog koraka imperativna je jasna detekcija orificijuma uretera (Slika 38).



Slika 36,37,38. Incizija vrata mokraćne bešike, identifikacija i ligiranje vaskularnih prostatičnih elemenata (prostatična arterija) i detekcija orificijuma uretera⁵³

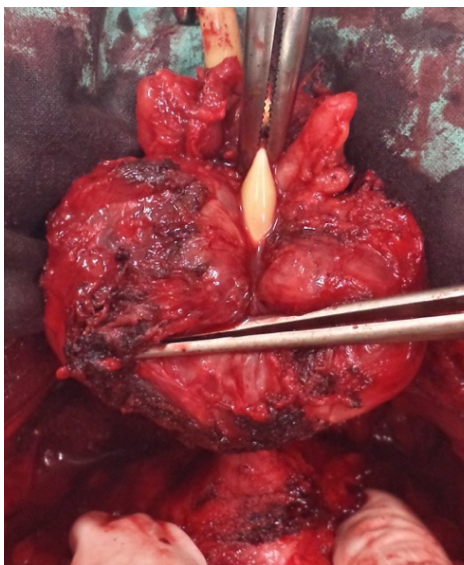
Nakon što se zadnji zid mokraćne bešike oslobodi, preparat prostate se oslobodi od eventulanih rezidualnih veza sa Denovilijerovom fascijom, a pre upućivanja na definitivnu patohistološku analizu makroskopski se eksplorišu linije resekcije prostate (Slika 39).



Slika 39. Oslobađanje semenih kesica nakon presecanja vrata mokraćne bešike⁵³

U slučaju prezervacije vrata mokraćne bešike operativni koraci su nešto drugačiji. Na nivou ventralne strane vrata mokraćne bešike elektroincizijom i tupom disocijacijom pristupi se deliberaciji prevezikalnih vlakana adventicije mokraćne bešike sve do nivoa detruzora. Delom tupom disekcijom, delom elektrokoagulacijom i incizijom postepeno se pristupa do vrata bešike koji se jasno identifikuje kao sloj cirkuralnih vlakana detruzora. Plan između baze prostate i mokraćne bešike postiže se tupom disekcijom bešike od baze prostate. Primarno se pristupa lateralno od identifikovanog vrata bešike u pokušaju da se cela cirkumferencija vrata oslobodi. Kada su ventralna i lateralne strane vrata mokraćne bešike oslobođene prelazi se na zadnju stranu u plan ka bazi prostate. Monopolarnom strujom postepeno se prostata odvaja do dna bešike sve dok se iznova ne identifikuju cirkularna vlakna vrata mokraćne bešike (Slika 40). Nakon toga se pristupa zasecanju vrata, odnosno, najproksimalnijeg dela uretre. Ukoliko nakon odstranjivanja katetera izostaje isticanje urina

kontinentnost vrata mokraćne bešike ostaje očuvana što je po nekim autorima značajan prediktivni faktor brzog uspostavljanja postoperativne kontinencije urina.

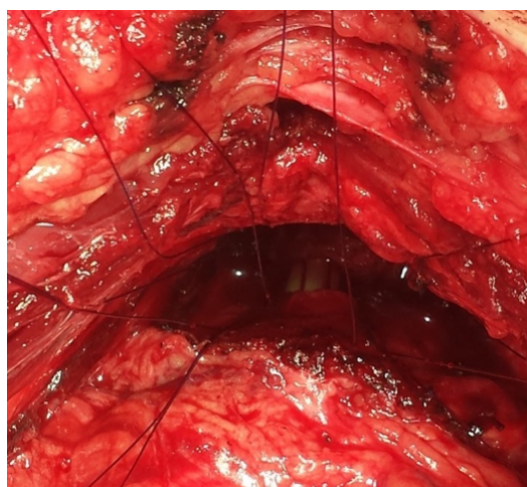


Slika 40. Preparat prostate kod RRP sa prezervacijom vrata mokraćne bešike

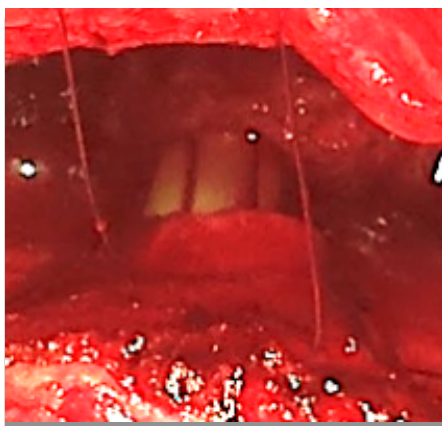
Nakon eksteriorizacije preparata pristupa se kontroli hemostaze. Ukoliko se izvodila „nerve sparing“ hirurgija u smislu poštode NVB imperativno je izbegavanje elektrokauterizacije. Kontrola hemostaze se u tom slučaju izvodi ligiranjem ili klipsovanjem krvarećih struktura. Krvarenje, ukoliko perzistira dovodi do hematoma što izaziva inflamaciju NVB čime se kompromituje postoperativna seksualna funkcija pacijenata.

1.5.1.5. Rekonstrukcija vrata mokraćne bešike i vezikouretralna anastomoza

U slučaju prezervacije vrata mokraćne bešike plasman šavova se izvodi direktno prema principima uretrotomije i direktne anastomoze (Slika 41,42). Pre nego se pristupi vezikouretralnoj anastomozi, ukoliko nije primenjena tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike, izvodi se rekonstrukcija vrata.



Slika 41. Prikaz direktne anastomoze punog sloja vrata mokraćne bešike i uretre pojedinačnim šavovima



Slika 42. Anastomotski šavovi plasirani pro principu „3,5,6,7,9 i 12 sati“

Ciljevi rekonstrukcije vrata mokraćne bešike bili bi:

- Aproksimatizacija otvora vrata mokraćne bešike na dimenzije prilagođene za adekvatnu anastomozu,
- Evertracija sluznice mokraćne bešike i
- Kompetentnost anastomoze.

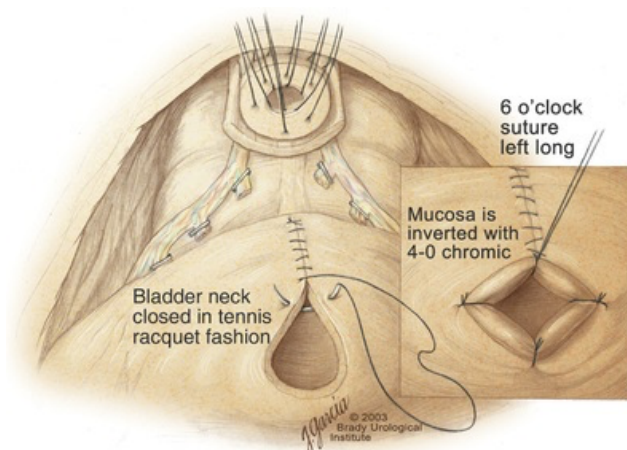
Aproksimatizacijom veličina vrata mokraćne bešike dovodi se na mere koje su približno za trećinu obimom veće od obima uretre. Ovim manevrom izvođenje anastomoze postaje lakše i kompetentnije. Evertracijom sluznice mokraćne bešike zarastanje anastomoze je brže, a postoperativna kontinencija se promptnije uspostavlja. Po nekim autorima evertracija sluznice ne igra bitnu ulogu. Kompetentnost anastomoze je od imperativnog značaja, obzirom da je dokazano da prilikom pojave ranog isticanja urina, u velikom procentu slučajeva, kasnije u toku postoperativnog oporavka dolazi do formiranja striktura na mestu anastomoze što iziskuje dodatnu hiruršku intervenciju sa nepredvidivim efektom za kasniju urinarnu kontinenciju pacijenta.

Opisuju se dve osnovne tehnike rekostrukcije vrata mokraćne bešike:

- Rekonstrukcija vrata po tipu „teniskog reketa“ i
- Rekonstrukcija vrata po tipu „ribljih usta“.

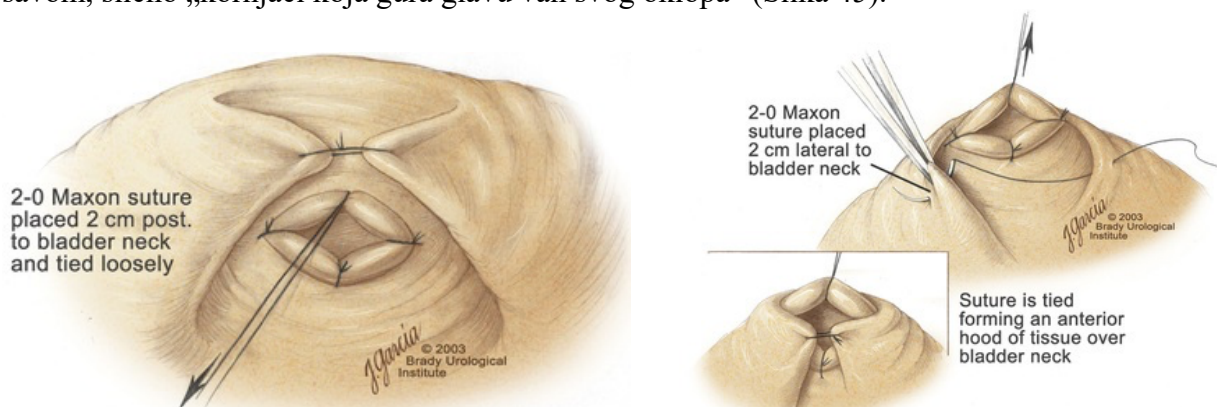
Potonja tehnika je nešto ređe opisivana u dostupnoj literaturi, više se koristi tehnika „teniskog reketa“. Tehnika rekonstrukcije vrata mokraćne bešike po tipu „teniskog reketa“ poštuje principe rekonstrukcije kompletnim šavom svih slojeva bešike. Inkorporacijom sluznice u šavnu liniju, istovremeno se obezbeđuje i kontrola hemostaze manjih krvnih sudova detruzora i sluznice. Rekonstrukcija počinje u srednjoj liniji posteriorno i nastavlja se put napred sve dok se vrat bešike ne suzi približio prečniku uretre, po nekim autorima za trećinu više. Pojedinačni ili kontinurani 4-0 resorptivni šavovi se koristi za ubacivanje sluznice preko detruzora novoformiranog vrata mokraćne bešike. Na ovaj način, rozeta sluzokože pokriva vrat bešike, omogućavajući uretrovezikalnu anastomozu po principu „mukoza-mukoza“ (Slika 43).

U ovom koraku rekonstrukcije, vrat mokraćne bešike se može direktno anastomozirati na uretru, ili se mogu aplikovati potporni šavovi za kaptiranje vrata mokraćne bešike⁸⁷. Ovi šavovi pojačavaju statiku vrata mokraćne bešike i ne dozvoljavaju isticanje urina prilikom prepunjavanja lumena bešike u neposrednim postoperativnim danima. U ovom momentu je dobro navesti da pojedine hirurške škole prezerviraju puboprostatične ligamente sa presecanjem uretre neposredno ispod njih bliže apeksu prostate. Iako ovo može obezbediti veću dužinu uretralnog stampa, što dokazano dovodi do bržeg oporavka kontinencije urina, postoji bojazan da bi to moglo dovesti do pozitivnih hirurških margina, čime bi se mogao kompromitovati onkološki ishod (Slika 44).



Slika 43. Ilustracija rekonstrukcije vrata mokraćne bešike po tipu „tensikog reketa“ sa evertracijom sluznice mokraćne bešike⁵³

Dokazano je da kaptiranjem vrata mokraćne bešike, 80% muškaraca bude kontinentno već nakon tri meseca, a 98% unutar prve godine⁸⁸. Resorptivni 2-0 šav se postavlja na ivice zadnjeg zida mokraćne bešike, gde je bešika prethodno bila fiksirana za prostatu, približno 2cm od rekonstruisanog vrata bešike. Konac se vezuje direktno u srednjoj liniji. Naredni šav se postavlja nešto proksimalnije. Sledeći šav u obliku osmice se plasira približno 2 cm bočno od vrata bešike sa obe strane. U ovom trenutku, vrat mokraćne bešike treba da viri ispod prednje kapuljače tkiva koje je kreirano prednjim šavom, slično „kornjači koja gura glavu van svog oklopa“ (Slika 45).



Slika 44,45. Tehnika evertracija sluznice vrata mokraćne bešike i rekonstrukcija vrata po principu „glave kornjače koja viri iz oklopa“⁵³

Nakon ovakve rekonstrukcije vrata mokraćne bešike pristupa se plasmanu prethodno aplikovanih šavova sa distalnog dela uretre na vrat bešike. Primarni šavovi, na 7,9 „sati“, plasirani su spolja na unutra, dok šavovi plasirani na 5,3 i 12 „sati“ plasirani su iz unutra put spolja. Poslednji šav se plasira na 6 „sati“ i može se izvesti na dva načina, a ne mora nužno da se izvede odmah po presecanju uretre. Ovaj korak se može izvesti nakon što se učini rekonstrukcija vrata mokraćne bešike ili neposredno pred anastomozu ukoliko je vrat mokraćne bešike pošteđen. Prvi način je direktni prolazak spolja na unutra na najnižoj tački distalnog stampa uretre, dok drugi ne podrazumeva plasman kroz zid uretre nego tangencijalnu pasažu tik ispod cirkumferencije uretralnog stampa. Plasman anastomotskih šavova na vrat mokraćne bešike izvodi se po principu obrnutom od plasmana na uretralni stamp. Tako da dva šava na levoj strani, na 7 i 9 „sati“, na vratu prolaze po principu iznutra- spolja, kako bi čvor šava ostao na spoljašnjoj strani anastomoze. U slučaju šavova koji su bili

plasirani na uretru po principu iznutra- spolja, može se iskoristiti igla „udovica“ sa navlačenjem slobodnog kraja konca i plasmanom istog na vrat mokraćne bešike. Po plasiranju svih šavova na vrat bešike, pomoću atraumatske hvatalice bešika se potisne prema distalnoj uretri kako bi se izbegla trakcija šavova prilikom zatezanja. Počinje se sa najniže plasiranim šavom na 6 „sati“, zatim se zatežu lateralni šavovi, a za kraj se ostavlja šav na 12 „sati“ koji se zateže spontano. Ukoliko se tokom zatezanja šavova oseti trakcija na anastomozi neophodno je učiniti dodatnu deliberaciju mokraćne bešike od peritoneuma. Nakon uspostavljanja anastomoze učini se proba insuflacijom 150 ml fiziološkog rastvora. Ukoliko se ne identifikuje ekstravazacija tečnosti anastomoza je kompetentna.

1.5.2. Laparoskopna radikalna prostatektomija

Indikacije za LRP su istovetne kao i kod pacijenata koji se pripremaju za RRP (klinički lokalizovan karcinom prostate). Kandidati za LRP su pacijenti sa patološki potvrđenim karcinomom prostate koji je ograničen unutar prostate kao organa (stadijum T1 ili T2) ili su u pitanju pacijenti sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate (T3 stadijum), pri čemu lokalni nalaz i dalje govori u prilog sigurnoj hirurškoj ekstirpaciji, poštujući široku liniju resekcije⁸⁹. Pacijenti koji su prethodno bili na režimu neoadjuvantne hormonske terapije ili koji su ranije bili podvrgavani komplikovanim operacijama u truhu i/ili karlici, predstavljaju veći izazov u tehničkom smislu zbog postoperativnih anatomskih abnormalnosti i adhezija ali ne mogu da se svrstaju u grupu pacijenata sa kontraindikacijom za LRP. Štaviše, kao alternativa kod ovih pacijenata moguć je ekstraperitonealni pristup za LRP.

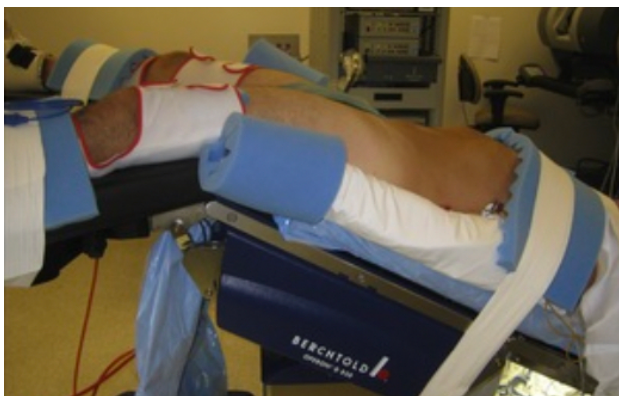
Morbidno gojazni pacijenti predstavljaju izazov za LRP, čak i iskusnim hirurzima. Ovi pacijenti su skloniji kompresivnim neuralgijama prilikom Trendelenburgovog pozicioniranja i u većem su riziku od potencijalnog neželjenog respiratornog dešavanja. Rizik od duboke venske tromboze kod ovih pacijenata je veći te, pored farmakološke i mehaničke tromboprolifakse, postoji imperativna potreba za ranom postoperativnom elevacijom. U tehničkom smislu prilikom izvođenja LRP kod morbidno gojaznih pacijenata mogu da se primene specijalno kreirani duži troakari⁹⁰ ali za iskusne hirurge argument gojaznosti ne predstavlja kontraindikaciju⁹¹.

Pacijenti sa velikim prostatama (>80 g) često predstavljaju tehnički hirurški izazov. Veće prostate, logično, angažuju veći deo karlične šupljine što otežava intraoperativni manevar. Naglašen medijalni lobus dovodi do otežane disekcije i pristupa ispravnom hirurškom planu između baze prostate i dna mokraćne bešike. Prisustvo ovog anatomskog entiteta kompromituje jasnu vizualizaciju orificijuma što može da dovede do povrede istih, a resekcija vrata mokraćne bešike može biti izrazito ekstenzivna čime rekonstrukcija postaje naročiti izazov⁸⁹. Kod ove grupe pacijenata operacija duže traje, veći je intraoperativni gubitak krvi, a postoperativna hospitalizacija prolongirana. I pored svega ovoga nije primećena razlika u odnosu na funkcionalni ishod u odnosu na grupu manje gojaznih ili mršavih pacijenata^{92,93}.

Pacijenti kod kojih je prethodno izvedena transuretralna resekcija prostate (TURP) takođe mogu imati vrlo izmenjenu anatomiju vrata bešike, i tokom intervencije pravi resekcionni plan vrlo često je teško identifikovati što može da ima uticaj i na postoperativni onkološki i funkcionalni ishod⁹⁴. Ukoliko se nakon neuspeha primarnog lečenja karcinoma prostate pristupi „salvage“ hirurgiji, ova vrsta lečenja se pokazala vrlo uspešnom u odabranim slučajevima, a samo izvođenje intervencije mora biti izrazito obazrivo zbog mogućih intraoperativnih povreda usled izrazitih adhezija prostate sa okolnim strukturama, naročito rektumom^{95,96,97,98,99}. Iz navedenih činjenica nameće se zaključak, a sa njim i stroga preporuka da se u koštac hirurgije ovako ozbiljnih pacijenata, naročito onih kojima se preporučuje „salvage“ procedura, hvataju izrazito iskusni hirurzi na polju laparoskopije. Opisani pacijenti ne spadaju u grupu apsolutno kontraindikovanih za minimalno invazivni pristup, LRP^{100,101,97,102,103}.

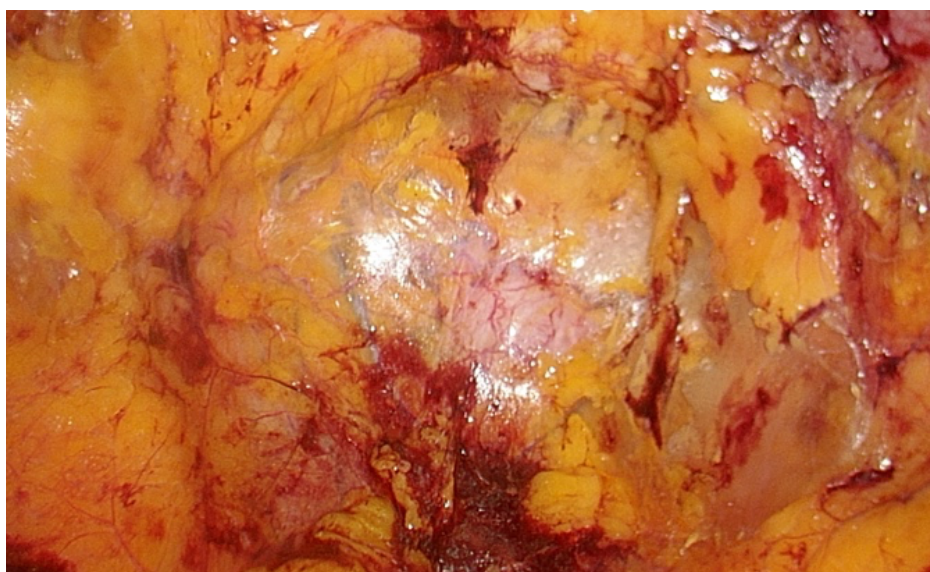
1.5.2.1. Pozicioniranje pacijenta i pristup

Pre samog započinjanja LRP, pacijent se postavlja u klasični supinatorski položaj, uz obezbeđenu Trendelenburgovu poziciju sa nogama raširenim u zglobovima kuka do 30 stepeni (Slika 46). LRP se izvodi pomoću jednog 10 ili 12 mm porta koji služi kao optički port i dodatna dva, tri ili četiri porta što zavisi od operativne škole i broja angažovanih hirurga (Slika 47). Postoje škole koje favorizuju LRP sa dva hirurga, pa čak i one za koje postoje automatizovani držači kamere, tako da su prikazani i slučajevi LRP koje izvodi samo jedan hirurg. Sam pristup može biti ekstraperitonealni ili transperitonealni.



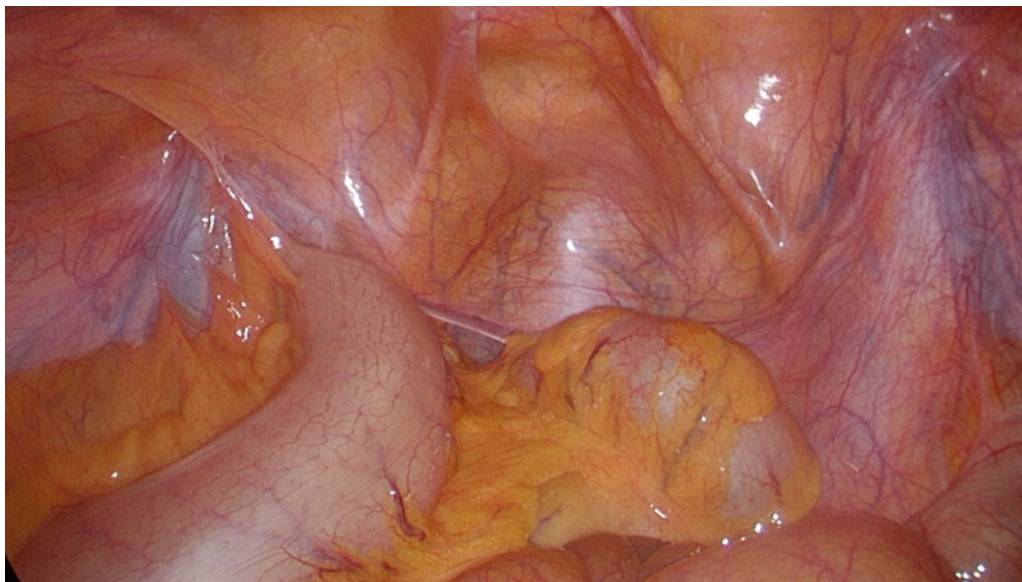
Slika 46,47. Ilustracija Trendelenburgove pozicije⁵³ i standardnog rasporeda portova

Obično se ekstraperitonealno pristupa ukoliko ne postoji potreba za limfadenektomijom kod pacijenta sa „low risk“ definisanom bolešću. Kod pacijenta sa definisanim karcinomom prostate srednjeg ili visokog rizika zbog ekstenzivnosti limfadenektomije komforniji je transperitonealni pristup. U slučaju ekstraperitonealnog pristupa plasman prvog, optičkog porta planira se neposredno ispod umbilikusa na srednjoj liniji, nakon čega se uspostavi prostor operativnog polja za rad u prevezikalnom predelu bilo slepo pomoću digitalne manipulacije sa potiskivanjem lista peritoneuma, bilo pod vizijom kamere (Slika 48).



Slika 48. Ilustracija ekstraperitonealnog pristupa, sa disociranim prevezikalnim prostorom pomoću balon dilatatora.

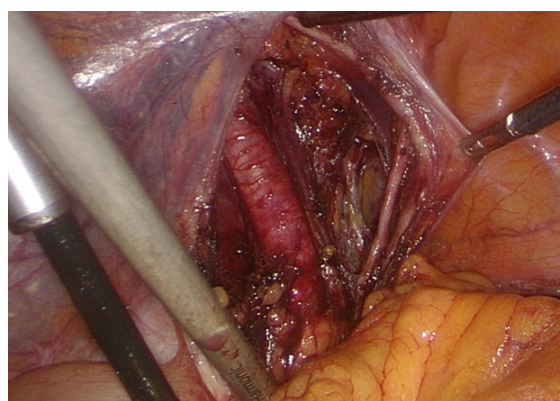
Nakon ovog koraka pristupa se plasmanu radnih portova na tipična mesta pod direktnom kontrolom kamere. Za razliku od opisanog, transperitonealni pristup zahteva plasman optičkog porta ili uz pomoć prethodno formiranog pneumoperitoneuma plasmanom Veres-ove igle ili direktnom metodom po Hasenu, nakon čega se radni portovi plasiraju na uobičajena mesta kao i slučaju prethodno opisane tehnike (Slika 49). Plasman Veres-ove igle i uspostavljanje pneumoperitoneuma je tehnika koja se u modernoj laparoskopskoj urologiji sve više napušta. Razlog tome bio je veliki procent lezija intraperitonealnih organa prilikom plasmata Veres-ove igle.



Slika 49. Prikaz trbušne šupljine prema karličnom prstenu iz intraperitonealnog pristupa.

1.5.2.2. Laparoskopska limfadenektomija

Limfadenektomija započinje potiskivanjem crevnih vijuga put kranijalno radi vizualizacije predela ilijačnih krvnih sudova, nakon čega se zaseca zadnji list peritonealne ovojnice u nivou prelaza uretera preko arterije ilijake komunis. List peritoneuma se zaseca put kaudalno do unutrašnjeg ingvinalnog otvora čime se eksponira retroperitonealni prostor ilijačne regije. Limfadenektomija se izvodi po klasičnom šablonu „an-bloc“, „split and roll“ tehnikom kojom se u jednom preparatu odstranjuju spoljašnje ilijačne, unutrašnje ilijačne i obturatorne limfne žlezde.



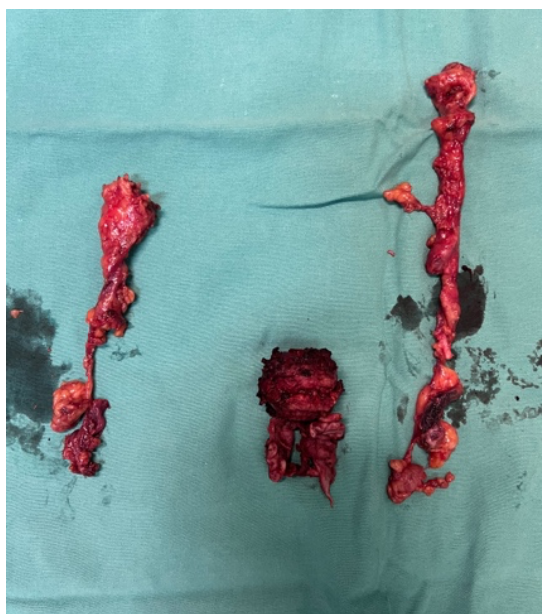
Slika 50,51. Limfadenektomija desno

- Klasičan šablon za standardnu ilijačnu limfadenektomiju poštuje principe sledećih granica:
- Kranijalna granica je nivo prelaza uretera preko arterije ilijake komunis,
 - Kaudalna granica je nivo unutrašnjeg ingvinalnog kanala,
 - Medijalna granica je umbikalni nabor, dok je
 - Lateralna granica nivo genitofemoralnog nerva (Slike 50,51,52).



Slika 52. Obostrano učinjena standardna pelvična limfadenektomija

I dalje ne postoji jasan koncenzus oko toga da li je proširena ili suprastandardna limfadenektomija superiornija u poređenju sa standardnom ali neki autori u slučaju pacijenata sa „high risk“ definisanim karcinomom prostate zagovaraju agresivniji pristup. Ekstenzivna limfadenektomija sa odstranjivanjem većeg broja limfnih žlezda po nekim autorima povećava terapijski benefit u pojedinim slučajevima^{104,105}. Ista procedura, poštujući iste principe, se izvodi kontralateralno^{106,107} (Slike 52 i 53).

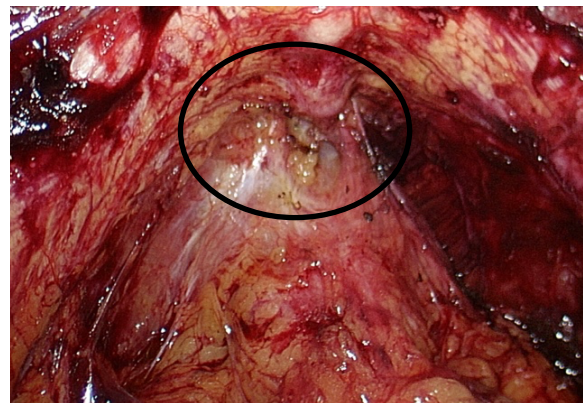
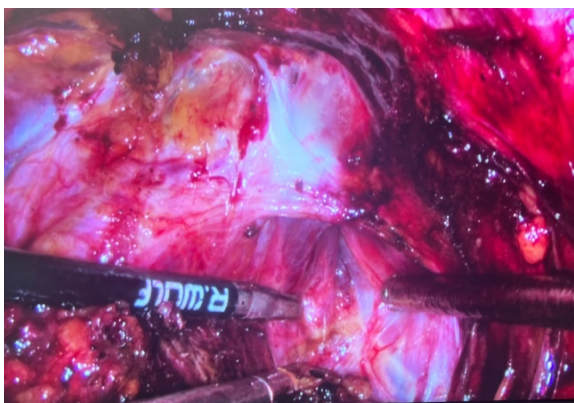


Slika 53. Operativni preparat prostate sa prostatom i en-block odstranjenim paketima limfnih žlezda

Nakon limfadenektomije, prilikom transperitonealnog pristupa moguće je pristupiti deliberaciji semenovoda i semenih kesica sa disocijacijom zadnje strane prostate od prednjeg zida rektuma zasecanjem lista peritoneuma na najnižoj tački Douglasovog prostora.

1.5.2.3. Oslobađanje lateralnog aspekta prostate, identifikacija i prezervacija puboprostatičnih ligamenata

Nakon plasmana optičkog i radnih portova pristupa se „čišćenju“ prednje strane prostate od masnog tkiva. Bitno je u celini odstraniti kompletan prevezikalni masni plan radi bolje vizuelizacije. Neki autori preprostatično masno tkivo upućuju na dodatnu patohistološku verifikaciju. Nakon ovog inicijalnog koraka jasno mogu da se vidi konture prostate u celini, te se započinje sa identifikacijom endopelvične fascije koja se nakon toga zaseca na nivou baze prostate neposredno uz snop prostatične arterije (Slika 54). Medioponiranjem prostate i lateralnim potiskivanjem vlakana m. levatora ani jasno se oslobađa cela lateralna strana prostate sve do apeksa. Na ovom nivou moguća je i dalja, dodatna tupa disekcija lateralne strane uretre, što je neophodno radi naknadnog lakšeg plasmana šava na dorzalni venski kompleks (DVK). Ista procedura se učini i sa kontralateralne strane.



Slika 54,55. Zasecanje endopelvične fascije i ilustracija puboprostatičnih ligamenata

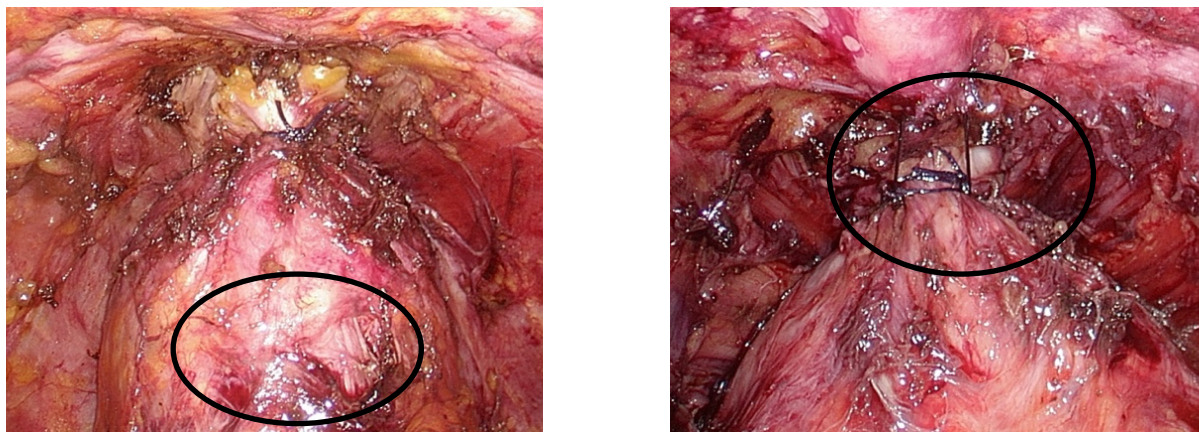
Sada jasno u plan dolaze puboprostatični ligamenti (Slika 55). Ove anatomske strukture predstavljaju nastavke fibroznog tkiva koje fiksiraju prednju stranu prostate za pubičnu kost. Ova fibrozna vlakana pružaju se paralelno sa obe strane DVK. Jasno demarkiranje se uočava nakon zauzdavanja površinskog venskog Santorinijevog spleta. Nakon što se puboprostatični ligamenti spoje sa kapsulom prostate na nivou projekcije apeksa prostate, ova fibrozna vlakana se u obliku latiničnog slova „V“ spajaju proksimalnije. Upravo u projekciji spoja vlakana aproksimativno u dubini nalazi se vrat mokraćne bešike što je bitno prilikom započinjanja disekcije istog. Ova vlakna se moraju pažljivom disekcijom ukloniti sa površine prostate čime se oslobađa DVK i distalna uretra pri samom apeksu prostate. Ovo je bitno zbog dobijanja što veće dužine distalnog uretralnog stampa. Elektroauterizacija se izbegava u cilju minimalizacije termičkih oštećenja karlične muskulature, prvenstveno musculus-a levator-a ani, čime se izbegava oštećenje spoljašnjeg sfinktera i neurovaskularnog snopa (NVS).

Akscesorne pudendalne arterije koje se pružaju longitudinalno duž anteromedijalnog aspekta prostate lako se prepoznaju tokom LRP. Prezervacija ovih arterija je važna za erektilnu funkciju, obzirom da kod određenog procenta pacijenata ove arterije mogu biti dominantan izvor arterijskog snabdevanja krvlju kavernoznog tela¹⁰⁸.

Upravo zbog činjenice da puboprostatični ligamenti, kao osnovnu ulogu, imaju za cilj prednju fiksaciju uretre, neki hirurzi ne insistiraju na presecanju istih. Ovo otežava dalju preparaciju uretre i DVK ali funkcionalni efekat na postoperativnu kontinenciju je prema ovim autorima bolji.

1.5.2.4. Presecanje puboprostatičnih ligamenata, plasman šavova na dorzalni venski kompleks i prednja suspenzija uretre

Obzirom na bliske odnose ovih fibroznih struktura i akcesornih pudendalnih arterija neposredno uz kapsulu prostate, presecanje ovih ligamenata treba učiniti što bliže pubičnim kostima u cilju prezervacije i pudendalnih arterija i NVS. Znak da su puboprostatični ligamenti presečeni jeste vidljivo propadanje prostate u celini prema rektumu već na blagi pritisak prednje strane prostate. Nakon presecanja ovih ligamenata moguća je dalja disekcija lateralnog plana DVK i uretre sa eventualnom prezervacijom NVS.



Slika 56,57. Ilustracija presečenih puboprostatičnih ligamenata sa plasmanom šava na DVK. Levo projekcija vrata mokraćne bešike, desno šav prednje suspenzije uretre za tuberkulum pubične kosti.

Kako bi se izbeglo kontinuirano krvarenje iz DVK, što ume značajno da kompromituje nastavak intervencije, plasira se dvostruki šav na isti (Slika 56). Moguće je, kao što je to slučaj kod RRP plasirati i još jedan istovetni šav proksimalnije.

Nakon ligiranja DVK moguć je plasman podržnog šava kojim se, obzirom da su prethodno puboprostatični ligamenti bili presečeni, iznova omogućava ventralna fiksacija prednje strane uretralnog stampa (Slika 57). Ukoliko je ovaj šav pretegnut postoji mogućnost da kasnija uretrovezikalna anastomoza bude angulirana, što može da dovede do postoperativne retencije urina.

1.5.2.5. Identifikacija vrata mokraćne bešike

Identifikacija vrata mokraćne bešike je krucijalan momenat u LRP, ukoliko se ne insistira na resekciji vrata bešike, nego je plan prezervacija istog. Za preciznu identifikaciju vrata mokraćne bešike koristi se jedan ili sva tri od navedenih intraoperativnih manevara:

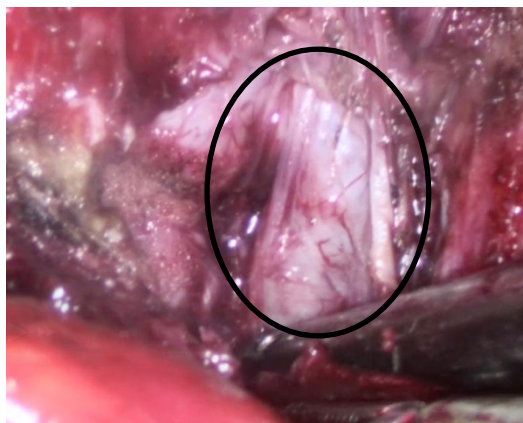
- Prethodno opisana projekcija vrha latiničnog slova „V“ kojeg sačinjavaju nastavci vlakana puboprostatičnih ligamenata,
- Instrumentalna demarkacija konture prostate od lateralnih strana, preko baze prostate, kojom se instrumenti približavaju projekciji vrata mokraćne bešike i
- Pomeranje balona katetera od proksimalno put distalno, gde balon katetera jasno naleže na vrat mokraćne bešike.

1.5.2.6. Prezervacija vrata mokraćne bešike

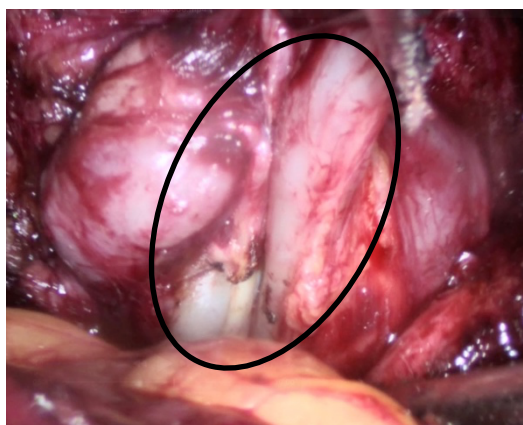
Detaljan opis tehnike prezervacije vrata mokraćne bešike opisan je u posebnom poglavlju.

1.5.2.7. Identifikacija semenovoda i semenih kesica

U slučaju prezervacije vrata bešike, nepogrešiv plan prema duktusima omogućava praćenje vlakana detruzora. Naime, na mestu gde cirkularna vlakna detruzora lepezasto prelaze u longitudinalna, tupom disocijacijom vrlo lako se pristupa prostoru lokalizacije semenovoda (Slika 58). U slučaju resekcije vrata bešike, mora se voditi računa o debljini detruzora. Često se dešava da plan disekcije hirurga može odvesti bilo subkapsularno u tkivo prostate, bilo u sloj detruzora. U prvom slučaju dovodi se direktno u pitanje radikalitet operativnog tretmana i posledično sam onkološki ishod, dok u drugom slučaju vrlo lako može da se desi povreda intramuralnog dela uretera.



Slika 58. Ilustracija semenovoda neposredno nakon disocijacije vrata mokraćne bešike od baze prostate

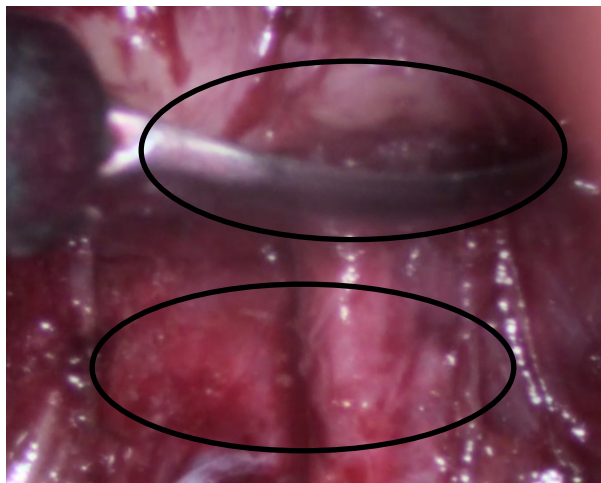


Slika 59. Oslobađanje leve semene kesice (desno)

Nakon identifikacije semenovoda isti se prvo sa jedne a onda i sa druge strane oslobodi put proksimalno. Dužina deliberacije semenovoda u proksimalnom planu ne utiče na onkološki ishod ali vrlo često ukoliko, nakon disekcije, duktusi ostanu duži, mogu kompromitovati dalju intraoperativnu manipulaciju preparatom. Preparacijom i oslobađanjem semenovodi postepeno vode do samog apeksa istostrane semene kesice (Slika 59). Nakon identifikacije vrha semene kesice, primarno je neophodno zbrinuti vezikularnu arteriju, jednu od dve grane prostatične arterije. Njena identifikacija je relativno laka, obzirom da ova arterija jasno prelazi preko zadnje strane vrha semene kesice. Kontrola hemostaze zbrinjavanjem vezikularne arterije je od imperativnog značaja, uzimajući u obzir varijacije u kalibru ovog krvnog suda, a krvarenje ume da bude alarmantno. Tek nakon identifikacije vezikularne arterije, semenovod se može preseći, a dalja deliberacija semene kesice u smeru

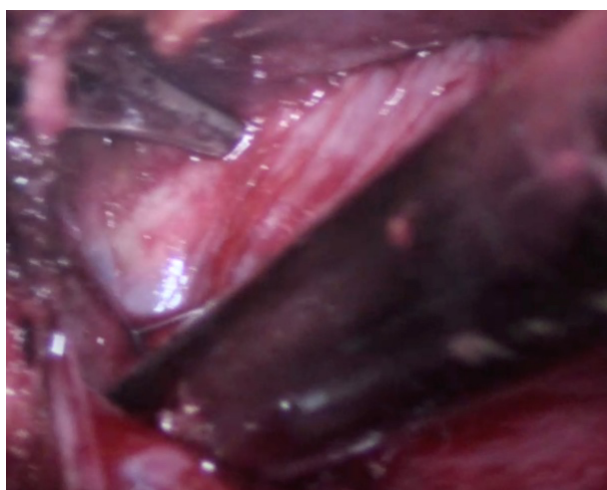
proksimalno put distalno postaje jednostavnija. Oslobođanje semenih kesica mora biti obavljeno do nivoa spoja baze prostate sa Denovilijerovom fascijom. U slučaju izvođenja tehnike prezervacije NVS u smislu očuvanja erektilne funkcije, upotreba elektrokautilera u ovom koraku operacije je kontraindikovana^{109,110}. Pored elektropovrede još tri faktora mogu da dovedu do oštećenja NVS:

- Presecanje NVS,
- Kompromitovanje endoklipom ili šavom i
- Traumatizacija trakcijom NVS.



Slika 60. Disekcija Denovilijerove fascije (gornji segment pokazuje bazu prostate, a donji zategnutu Denovilijerovu fasciju neposredno pred zasecanje)

Nakon kompletnog obostranog oslobađanja semenovoda i semenih kesica do baze prostate, pristupa se zasecanju Denovilijerove fascije (Slika 60). Na ovaj način pristupa se u prisni prostor između zadnje strane prostate i prednje strane rektuma. Tupom disekcijom lako se odvaja prednji zid rektuma, a lateralno prostata ostaje u kontaktu samo sa NVS (Slika 61).

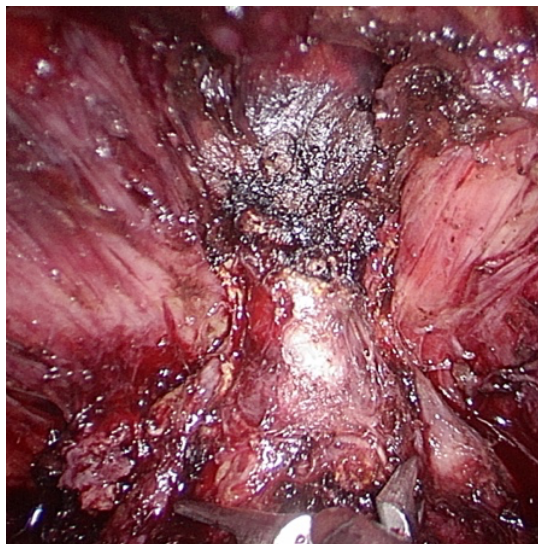


Slika 61. Disocijacija zadnje strane prostate od prednjeg zida rektuma po presecanju Denovilijerove fascije.

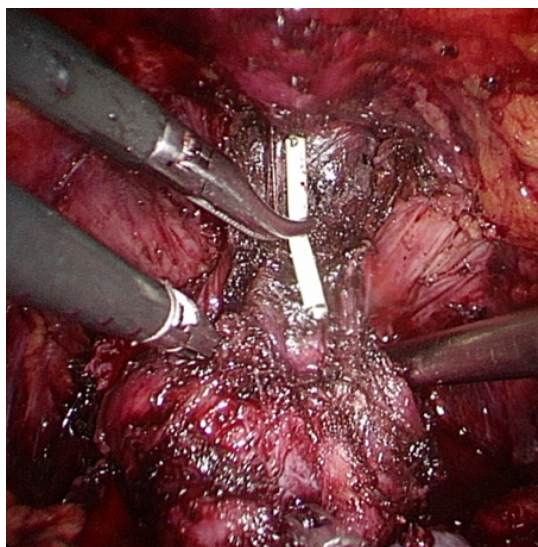
Kod tehnika koje forsiraju postoperativno očuvanje erektilne funkcije, NVS u ovom delu se oštro odvaja od lateralne strane prostate sve do nivoa apeksa. Ukoliko se radi LRP bez prezervacije NVS, elektrokautilerizacijom se isti žrtvuje čime se bočne strane u potpunosti oslobode sve do nivoa apeksa prostate, tako da još jedina veza preparata ostaje uretra u svom distalnom delu.

1.5.2.8. Disekcija apeksa prostate i distalnog dela uretre

Apeks prostate je najčešće mesto lokalizacije karcinoma. Pozitivnost linija resekcije na ovom delu prostate je razlog zbog čega je u ovom delu LRP neophodna izrazita pažnja. Disekcija apeksa prostate zahteva preciznost za očuvanje kako erektilne funkcije, u slučaju tehnika prezervacije NVS, tako i postoperativne urinarne kontinencije.



Slika 62. Ilustracija apeksa prostate, nakon identifikacije, ligiranja i presecanja DVK i periuretralnih veza

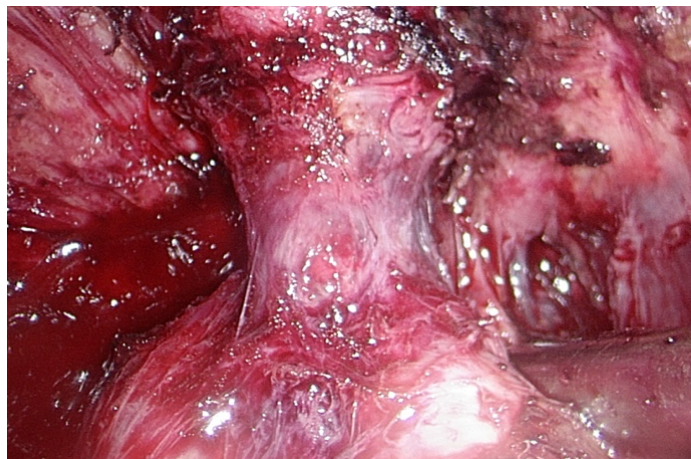


Slika 63. Ilustracija prezervacije dužine dorzalnog uretralnog stampa

Do ove tačke operacije, antegradna disekcija je dovela do potpune mobilizacije baze, zadnje i lateralnih strana prostate. Preparacija apeksa prostate i deliberacija distalnog dela uretre u ovom segmentu operacije odvijaju se retrogradnim pristupom. Prvi korak podrazumeva presecanje, prethodno podvezanog DVS, a nakon toga i kompletne cirkumferencije uretre sa disocijacijom distalne uretre od apeksa prostate. Precizna disekcija je imperativna kako bi se izbegla pozitivnost resekcionih margina preparata prostate. Nakon presecanja DVS prikaz apeksa prostate postaje

konkretniji, a odnosi apeksa sa uretrom konkretniji (Slika 62). Anatomija apeksa prostate je varijabilna i vrlo često otežava preciznu disocijaciju uretre od apeksa prostate. Osnovni cilj ovog segmenta LRP jeste očuvati što je moguće veću dužinu stampana distalne uretre. Pomoću preoperativnog MRI, pokazalo se da dužina membranozne uretre uveliko varira. Studije su pokazale da svaki dodatni milimetar sačuvane dužine membranozne uretre utiče na brzi oporavak kontinencije nakon LRP^{111,112}, (Slika 63).

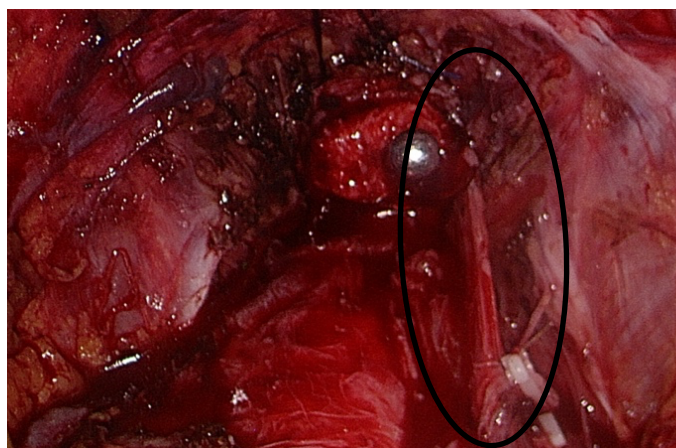
Neki autori se zalažu da je nepotrebno biti suviše radikalni. Poštediti najproksimalnijeg dela uretre, neposredno uz apeks, čak je poželjno. Na ovakav način, izbegava se „hazard“ u smislu pozitivnosti hirurških margina, a opet negativan efekat na skraćivanje dužine stampana distalne uretre ne dovodi do narušavanja postoperativne kontinencije urina¹¹³, (Slika 64).



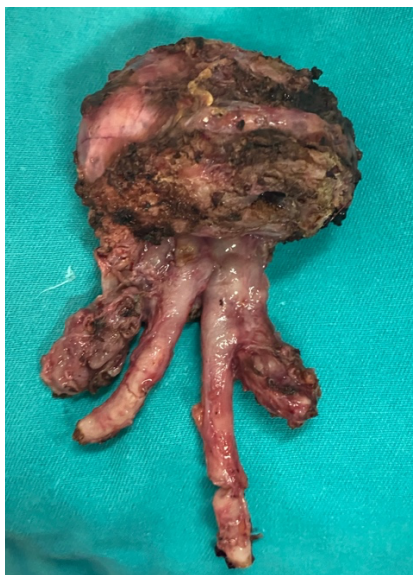
Slika 64. Prezervirana maksimalna dužina stampana distalne uretre neposredno pred zasecanje

Disekcija hladnim makazama sa ograničenom upotrebom elektrokautilera je poželjna tokom disekcije apeksa i disocijacije uretre, u cilju izbegavanja termičke lezije spoljašnjeg sfinktera.

Metalna bužija olakšava postupak preparacije, a ostaje u poziciji i prilikom izvođenja uretrovezikalne anastomoze. Pri zasecanju uretre poštuje se pravilo upravnog zasecanja svih slojeva. Jasna vizualizacija rabdosfinktera i lizosfinktera je imperativna (Slika 65). Po presecanju uretre pristupa se konačnoj disocijaciji veza uretre sa prednjim zidom rektuma. Najčešće intraoperativna lezija rektuma se dešava upravo na ovom segmentu LRP. Ovim korakom odstranjivanje preparata prostate sa semenim kesicama i semenovodima se završava i preparat se eksteriorizuje endobag-om, (Slika 66).



Slika 65. Ilustracija resecirane uretre na nivou apeksa, vidljiv pošteđen NVS sa desne strane



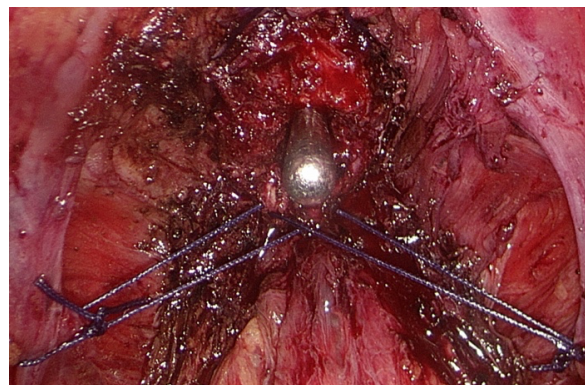
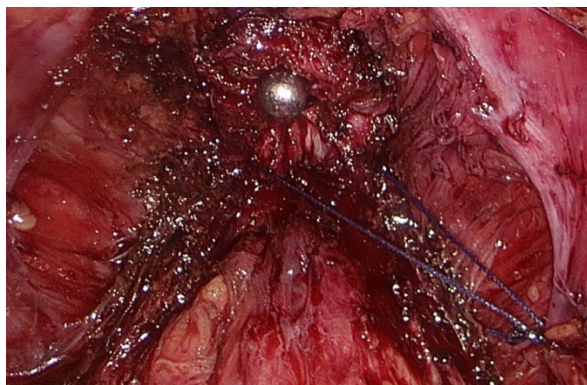
Slika 66. Ilustracija definitivnog preparata, vidljiva prostata sa obe semene kesice i semenovodima

1.5.2.9. Dorzalna fiksacija uretralnog stampa i vezikouretralna anastomoza

Radikalna prostatektomija, dovodi do destrukcije potpornih struktura mokraćne bešike, uključujući Denovilijerovu fasciju i njen spoj sa posteriornim rbdmiosfinkterom. Objavljeni su radovi koji sugeriraju da rekonstrukcija ovih struktura omogućava brži oporavak postoperativne urinarne kontinencije¹¹⁴. Ilustracije nekih autora favorizuju Rocco šav inogurišući ga kao lidera u rekonstrukciji lediranih struktura, iako tačan mehanizam ostaje nejasan. Rocco šav podrazumeva:

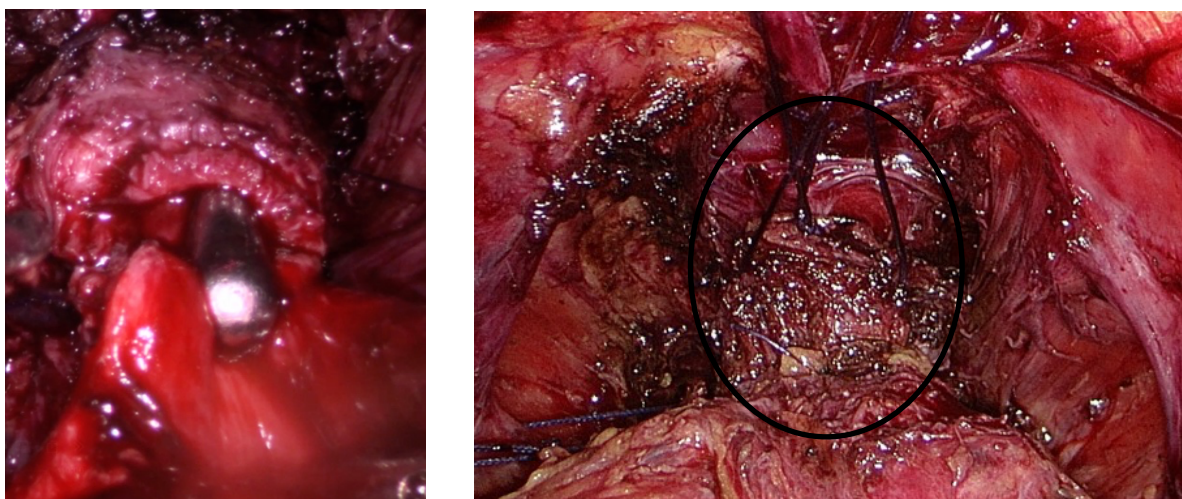
- Ponovno uspostavljanje zadnje anatomske podrške bešike i uretre,
- Poboljšanje koaptacije uretre tokom mikcije,
- Smanjenje nategnutosti vezikouretralne anastomoze i
- Povećanje funkcionalne dužine poprečnoprugastog spoljašnjeg sfinktera.

Slike 67 i 68 ilustruju modifikovani Rocco šav, kojim se vrši fiksacija zadnje strane uretre sa lateralnim ostacima endopelvične fascije sa osnovnim ciljem povećanja dužine poprečnoprugastog spoljašnjeg sfinktera uretra, kao i dodatne fiksacije zadnjeg aspekta uretralnog stampa u cilju sprečavanja retrakcije. Modifikovani Rocco šav predstavljen je od strane robotskih urologa američkog urološkog udruženja kao legitimna alternativa u RARP.



Slika 67,68. Ilustracija modifikovanog Rocco šava na dorzalni svod uretralnog stampa u cilju dorzalne fiksacije i sprečavanja retrakcije stampa uretre

Vezikouretralna anastomoza je kod LRP, u tehničkom smislu, najizazovniji segment čitave operacije. Krivulja učenja laparoskopske radikalne prostatektomije najviše zavisi upravo od ovog koraka operacije. Procenjeno je, da hirurg savladava tehniku laparoskopske anastomoze kod LRP tek nakon pedeset učinjenih operacija. Anastomoza može da se izvede tehnikom pojedinačnih šavova, ali danas većinom se koristi produžni šav¹¹⁵, koji je detenzionog karaktera zbog istovetne raspodele zatezanja. Anastomotski šav se započinje na poziciji koja je što bliža „6 sati“, poštujući dogmu „spolja na unutra“. Ovakvim produžnim šavom izvodi se priljublivanje mukoze uretre na mukozu vrata mokraćne bešike. Pomoću prvih nekoliko šavova projektuje se šavna ploča zadnjeg dela anastomoze kojom se omogućava jasna podrška dna spoja, (Slika 69). Nakon toga šavovi se u kontinuitetu i naizmenično sa obe strane plasiraju u smislu rekonstrukcije lateranih aspekata anastomoze. Anastomoza se završava spajanjem dva kraja šava na „12 sati“. Sve vreme izvođenja uretrovezikalne anastomoze metalna bužija se nalazi intraluminalno u uretri a pri kraju plasmana šavova ista se pozicionira u lumen mokraćne bešike. Neposredno pre fiksiranja šava anastomoze, metalna bužija se odstranjuje i plasira se urinarni kateter, obično Foley Ch 18, ali odluka o dimenziji katetera je isključivo prerogativ hirurga. Po plasiranju katetera anastomotski šav se fiksira na „12 sati“, (Slika 70).



Slika 69,70. Leva slika prikazuje formiranje primarne anastomotske ploče, dok desna ilustruje konačnu anastomozu nakon provere ubrizgavanjem fiziološkog rastvora

Radi procene kompetentnosti vezikouretralne anastomoze, izvodi se test sa instilacijom 120 ml, fiziološkog rastvora u cilju identifikacije eventualnog isticanja tečnosti.

1.6. Prezervacija vrata mokraćne bešike

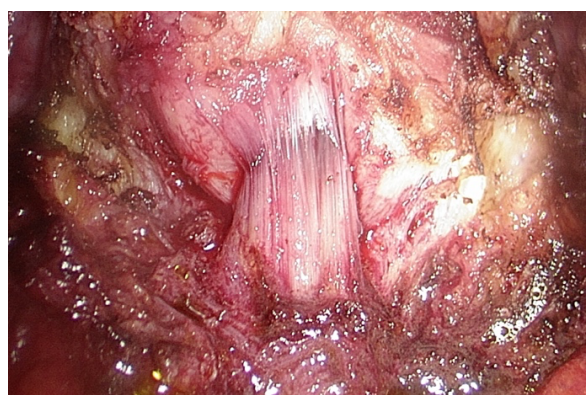
Prezervacija vrata mokraćne bešike predstavlja stalnu kontraverzu u hirurškom lečenju karcinoma prostate. Osnovna dilema zasniva se na pretpostavci da se ovom tehnikom koja za osnovni cilj ima poboljšanje funkcionalnog ishoda intervencije i posledično bolji kvalitet života, dovodi u pitanje onkološki ishod koji bi trebalo da bude fundament radikalne prostatektomije.

Pojedini autori izvode, kao poseban hirurški međukorak evertraciju sluznice vrata mokraćne bešike uspostavljanjem anastomoze po tipu „sluznica na sluznicu“. Cilj ovoga bi bilo izbegavanje postoperativnih striktura na mestu anastomoze. Ova tehnika se, istina, najčešće izvodi kod RRP, znatno manje hirurga ovu tehniku primenjuje u LRP. Međutim, pokazalo se da izvrtnje sluznice vrata mokraćne bešike i anastomoziranje sa kompletnom debljinom zida uretre može da dovede do sporijeg zarastanja mišićnih slojeva zida vrata bešike. Alternativa evertraciji sluznice, bila bi sigurna

anastomoza svih slojeva vrata mokraćne bešike sa svim slojevima uretre. Nerandomizovana studija koja je uključivala analizu 211 pacijenata sa i bez evertracije sluznice vrata mokraćne bešike nije pokazala značajnu razliku u stopi pojave postoperativnih striktura anastomoze¹¹⁶. Najčešći prediktor za pojavu postoperativnih striktura na mestu anastomoze jeste postoperativno isticanje urina¹¹⁷, ali isto tako strikture anastomoze se dokazano češće javljaju kod RRP nego što je to slučaj kod pacijenata podvrgnutim LRP¹¹⁸.

Naravno, i dalje se smatra da je glavni „krivac“ za pojavu postoperativne strikture na mestu anastomoze, neuspostavljanje „waterproof“ anastomoze sa posledičnim postoperativnim curenjem urina¹¹⁷.

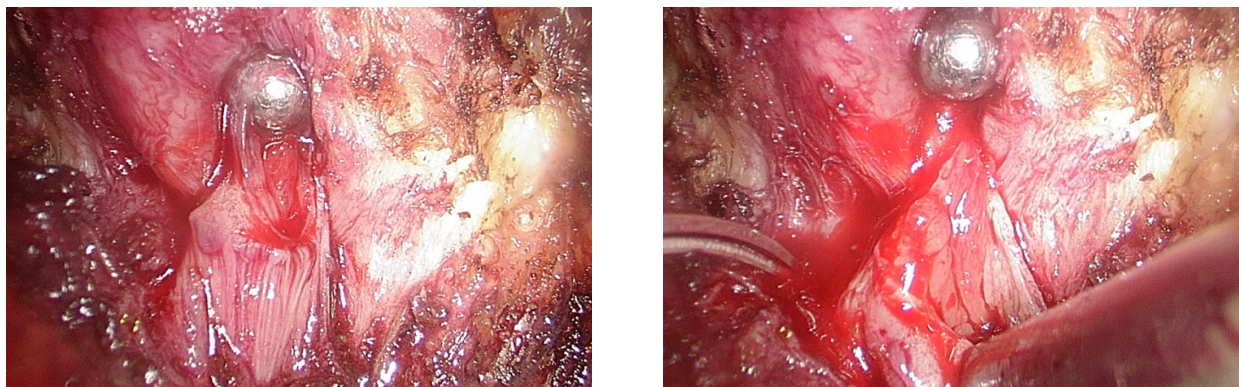
Tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike bazira se na teoriji uticaja unutrašnjeg lizosfinktera vrata mokraćne bešike na postoperativni oporavak kontinencije urina. Dobro je poznato da spoljašnji uretralni sfinkter na nivou membranozne uretre igra značajnu ulogu u očuvanju kontinencije urina. Uloga unutrašnjeg lizosfinktera je izrazito ograničena ali ipak prisutna¹¹⁹. Na osnovu ove činjenice, postavljena je pretpostavka da prezervacija vrata mokraćne bešike može da ubrza rehabilitaciju postoperativne kontinencije nakon RP. Tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike (BNP) prvi put je predstavljena 1992. godine sa ciljem dokaza da unutrašnji uretralni sfinkter pospešuje oporavak kako rane tako i dugoročne postoperativne urinarnе kontinencije kod pacijenata koji su bili lečeni radikalnom prostatektomijom¹²⁰. Brojne studije su pokazale vezu BNP sa signifikantno većim stepenom postoperativne kontinencije urina i posledično boljim kvalitetom života, a istovremeno bez uticaja na onkološki ishod pacijenata lečenih RP^{121,122,123}. Tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike poslednjih decenija dobija široku primenu u svim tipovima radikalne prostatektomije (RRP, LRP, RARP). Ipak, i dalje, glavna bojazan ostaje da li se ovom tehnikom hirurzi „igraju“ sa onkološkim ishodom, naročito u slučaju lokalizacije tumora na bazi prostate. Rezultat te „igre“ bile bi pozitivne hirurške margine^{124,125}.



Slika 71,72. Identifikacija ventralne i lateralne strane vrata mokraćne bešike sa jasno vidljivim cirkularnim vlaknima

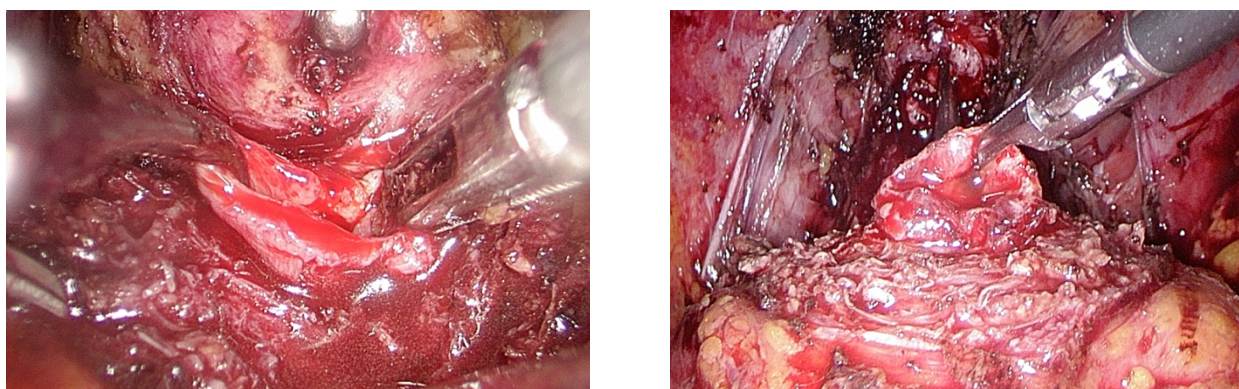
Nakon identifikacije projekcije vrata mokraćne bešike, pristupa se delom tupom, delom oštrom deliberacijom planu između baze prostate i mokraćne bešike pomoću elokrokoagulacije. Zalazeći disekcijom u perivezikalno masno tkivo, a nakon toga i u detruzor, prati se jasan plan delineacije baze prostate. Tupa disekcija omogućava jasno raslojavanje detruzora od kapsule prostate lateralno od vrata mokraćne bešike. Tokom disekcije primarni je cilj identifikovati ventralnu stranu vrata mokraćne bešike koja je u praktičnom smislu najproksimalniji deo uretre (Slika 71 i 72). Pažljivom manipulacijom moguće je disocirati ventralnu i lateralne strane vrata mokraćne bešike, vodeći se sve vreme pozicijom urinarnog katetera. Po oslobađanju svih strana vrata mokraćne bešike urinarni kateter se odstranjuje i plasira se metalna bužija kao vodilja u nastupajućim koracima oslobađanja vrata bešike (Slike 73 i 74). Kako bi se obezbedila jasna cirkumferencija vrata bešike

zadnja usna se zaseca upravno u pravcu prostate, a tek nakon toga smer incizije se rotira prema planu semenih kesica (Slika 73 i 74).



Slika 73,74. Ilustracija incizije dorzalne strane vrata u okomitom pravcu prema bazi prostate

U ovom koraku jasno mogu da se identifikuju cirkularna vlakna vrata mokraćne bešike. Disekcija prati ova vlakna upravno sve do nivoa kada cirkularna vlakna počinju u vidu lepeze da se transformišu u longitudinalna. Identifikacija longitudinalnih vlakana su mesto gde prestaje detruzor mokraćne bešike, a plan prema prostati ostaje slobodan i vrlo često avaskularan (Slika 75). Daljom disekcijom longitudinalnih vlakana, delom tupo, a delom oštro, i manipulacijom prostate naviše uz pomoć metalne bužije, postepeno se dolazi do nivoa ivice baze prostate gde se već mogu videti semenovodi u prisnoj vezi sa semenim kesicama. Ovim manevrom baza prostate se u potpunosti odvaja od vrata mokraćne bešike koji ostaje u celini sačuvan (Slika 76). Vrlo često ovakav vrat, tokom nastavka operacije pokazuje kompletnu kontinentnost, što se pokazuje činjenicom da urin ne ističe van lumena bešike, a operativno polje ostaje suvo u narednim koracima operacije.



Slika 75,76. Identifikacija longitudinalnih vlakana na mestu gde prestaje detruzor bešike (levo). Odvojena baza prostate od vrata mokraćne bešike (desno).

Prilikom odvajanja dna mokraćne bešike od baze prostate, naročito u prvim koracima disekcije donje usne vrata bešike, neophodno je obratiti izuzetnu pažnju kako ne bi došlo do akcidentalnog raslojavanja detruzora ili čak do reseciranja orificijuma uretera. Neki autori insistiraju na plasmanu ureteralnih stentova, sigurnosti radi. U cilju izbegavanja ove intraoperativne komplikacije pomaže preoperativno ultrasonografsko merenje debljine detruzora na vratu mokraćne bešike. Takođe, intraoperativno, intraluminalna vizualizacija orificijuma trebala bi da bude obavezan korak u konkretnijoj orijentaciji i planiranju operativnog plana disekcije donje strane vrata mokraćne

beške. Ovakvom ilustracijom dobija se uvid koliko agresivno se prilikom preparacije može nastupiti bez bojazni za intraoperativnim akcidentom u vidu preterane resekcije vrata ili lezije uretera.

Onog momenta kada se identifikuje plan prema semenovodima i semenim kesicama, disekcija vrata mokraćne beške je završena, a očuvan vrat mokraćne beške spreman je za anastomozu sa distalnim stampom uretre po principu uretrorafije.

1.7. Postoperativni tok i komplikacije radikalne prostatektomije

1.7.1. Radikalna retropubična prostatektomija

1.7.1.1. Postoperativni tok radikalne retropubične prostatektomije

Postoperativni oporavak pacijenata podvrgnutih RRP uglavnom protiče uredno. Stope komplikacija nakon RRP su se tokom decenija evolucije ove tehnike minimalizovale. Analiza različitih studija je pokazala značajno smanjenje dužine hospitalizacije (prosečno 1,7 dana), niže stope postoperativnog isticanja urina (0,17%), manju potrebu za transfuzijom (0,13%), nižu stopu postoperativnog ileusa (0,6%) i nižu stopu ponovne eksploracije zbog krvarenja (0,08%)¹²⁶. Kada je reč o peroralnoj ishrani, preoperativno pacijenti dobijaju bistru tečnu ishranu uveče pred operaciju, ali već sledećeg, nultog operativnog dana administrira se ishrana sa niskim sadržajem masti.

Operativni dren ostaje u poziciji do momenta evidencije drenaže manje od 50 ml dnevno. Preporuka je da pacijenti nose urinarni kateter 7 do 10 dana postoperativno¹²⁷ što predstavlja izvor značajnih smetnji u komforu života, ograničavajući redovan povratak svakodnevnim aktivnostima i radu⁸⁴. Upravo iz tog razloga bi urinarni kateter trebalo ukloniti što je pre moguće bez ugrožavanja ishoda (npr. retencija uriana). Većina urologa bi se složila da bi uklanjanje urinarnog katetera u prisustvu značajne ekstravazacije urina bilo nerazumno. Iako 80% vezikouretralnih anastomoz ne pokazuje dokaze cistografske ekstravazacije urina do četvrtog postoperativnog dana, uklanjanje urinarnog katetera u ovom trenutku se ne preporučuje zbog visoke stope akutne retencije urina nakon odstranjivanja katetera¹²⁸. Približno 10% pacijenata ima umerenu ekstravazaciju na postoperativnoj cistografiji učinjenoj sedmog dana od operacije. Rutinsko izvođenje cistografije nakon 1 nedelje omogućava „rano“ uklanjanje urinarnog katetera, a istovremeno identifikuje malu podgrupu muškaraca kod kojih bi duža drenaža mokraćne beške bila od koristi.

1.7.1.2. Komplikacije radikalne retropubične prostatektomije

Obazirući se na komplikacije RRP pokazuje minimalni morbiditet i nisku stopu mortaliteta (< 0,2%). Komplikacije RRP se mogu podeliti na one koje se javljaju intraoperativno i one koje se manifestuju postoperativno.

Najčešća intraoperativna komplikacija je krvarenje, koje obično nastaje iz venskih struktura dorzalnog venskog spleta. Ako intraoperativno u bilo kom trenutku postoji alarmantno krvarenje iz dorzalnog venskog kompleksa, imperativna je kontrola istog, obzirom da ovakvo krvarenje izrazito može da kompromituje dalji tok intervencije. Manje uobičajene intraoperativne komplikacije uključuju povredu obturatornog nerva tokom disekcije karličnih limfnih čvorova, povredu rektuma i uretera.

Glavne postoperativne komplikacije bile bi:

- Tromboembolija,
- Striktura na uretrovezikanoj anastomozi (striktura vrata mokraćne beške),
- Postoperativna inkontinencija i
- Eretilna disfunkcija.

1.7.2. Laparoskopska radikalna prostatektomija

1.7.2.1. Postoperativni tok laparoskopske radikalne prostatektomije

Preporuka za postoperativnu kontrolu bola je parenteralna aplikacija analgetika tokom prva 24 sata nakon operacije. Naravno, upotreba analgetika mora biti kontrolisana i restriktivna. Nakon LRP može da dođe do paralitičkog ileusa koji se često povlači u roku od 24 do 48 sati. Većina pacijenata može da se vrati normalnom unosu tečnosti i ishrani per os u roku do 12 sati nakon operacije. U slučaju urednog postoperativnog toka kompresivne čarape se primenjuju preoperativno i nastavljaju da se koriste do trećeg postoperativnog dana. Profilaktička primena niskomolekularnog heparina može da se nastavi sve dok pacijent ne počne sa spontanom kretanjem. Ukoliko ne postoji postoperativno isticanje urina na dren, isti može da se odstrani unutra prvih 24 sata. Dužina kateterizacije mokraćne bešike varira u različitim studijama (od tri do sedam dana) i zavisi uglavnom od obima rekonstrukcije vrata mokraćne bešike. Izuzetak je, međutim, kada je neophodna opsežna rekonstrukcija vrata mokraćne bešike (npr. veoma veliki volumen prostate, naglašen medijalni lobus, stanje nakon transuretralne resekcije prostate - TURP) ili ako postoji sumnja u kompetentnost vezikouretralne anastomoze. U ovim okolnostima, bilo bi pametnije ostaviti urinarni kateter najmanje 10 dana. Tek nakon potvrde izostanka isticanja urina na cistografiji kateter može da se odstrani. U slučajevima ekstravazacije, potrebna je duža kateterizacija da bi se omogućilo bezbedno spontano zarastanje. Iako ovo može produžiti vreme do postizanja potpune urinarne kontinencije, verovatno je da to neće uticati na konačni ishod kontrole mokrenja u smislu kontinencije urina¹²⁹. Većina studija se zalaže da je sedam dana dovoljno vreme za postoperativnu kateterizaciju¹²⁷. Većina pacijenata je u stanju da se vrati svojoj normalnoj aktivnosti za 4 do 6 nedelja.

1.7.2.2. Komplikacije laparoskopske radikalne prostatektomije

Od komplikacija tokom laparoskopske prostatektomije bitno je navesti sledeće:

- Neuralgija izazvana pozicijom pacijenta (produženo vreme rada u Trendelenburgovoj poziciji, 22⁰ do 25⁰ može izazvati povećanje očnog pritiska)¹³⁰,
- Gubitak krvi (Potreba za transfuzijom iznosi od 1% do 2% nakon LRP. Ranija istraživanja su pokazala da je prosečan gubitak krvi kod RRP iznosio i do 1400 ml, u poređenju sa prosečnim gubitkom od 300 ml u laparoskopskoj/robotskoj prostatektomiji^{131,132}),
- Povrede creva (Povrede rektuma, sigmoidnog kolona i tankog creva se retko javljaju ali kada se dese spadaju u ozbiljne komplikacije nakon LRP¹³³. Ukoliko se iste prepoznaju na vreme, moguća je rana rekonstrukcija, a procenat komplikacija postaje znatno manji¹³⁴),
- Povreda uretera (Povrede ovog organa, najčešće nastaju na nivou orificijuma, odnosno trigonuma¹³⁵. Prilikom izvođenja limfadenektomije tokom disekcije proksimalnog paketa limfnih čvorova na bifurkaciji ilijačnih sudova, upotrebu elektrokautera treba svesti na minimum zbog mogućnosti termičkih povreda uretera).

1.8. Postoperativni kvalitet života kod pacijenata lečenih radikalnom prostatektomijom

U poslednjih nešto više od četrdeset godina evidentan je dramatičan evolutivni napredak na polju hirurškog lečenja karcinoma prostate. Kako je Walsh, 1980. godine ilustrovao prvu anatomsku radikalnu retropubičnu prostatektomiju, stalni pratilac ove procedure bio je izrazito veliki intra- i perioperativni morbiditet. Potrebe za transfuzijom su bile neminovne, tronedeljna hospitalizacija i isto toliko vreme nošenja urinarnog katetera kao i gotovo sigurna postoperativna erektilna disfunkcija

i vrlo verovatna urinarna inkontinencija postali su neminovni pratioci ove procedure. Prva robot asistirana radikalna prostatektomija (RARP) izvedena je 2000. godine i u narednih sedam godina postala je rutinska intervencija u lečenju karcinoma prostate. Uprkos tehnološkim benefitima koje ova procedura pruža, u početnim godinama primene nije se mogla utvrditi kurabilna superiornost ove nove tehnologije sa do tada sigurno ustoličenom otvorenom procedurom. Sa druge strane kamen spoticanja za RARP bila je i visoka cena koja je onemogućavala većini centara primenu. Od same pojave minimalno invazivne hirurgije u lečenju karcinoma prostate, definitivni benefit se ogledao u manjem intraoperativnom gubitku krvi (samim tim i manjom potrebom za transfuzijom), bržem povratku svakodnevnim aktivnostima pacijenta i većem stepenu očuvane erektilne funkcije¹³⁶. U samim počecima, u prvoj deceniji funkcionisanja RARP bilo je teško izvesti adekvatne randomizovane kontrolisane studije u cilju provere rezultata ove dve metode lečenja. Fokus interesovanja bio je u onkološkom (procenat pozitivnosti hirurških margina) i funkcionalnom ishodu u smislu brzine uspostavljanja postoperativne kontinencije urina i erektilne funkcije. Ono malo studija koje se bavilo ovom problematikom favorizovalo je rezultate RARP¹³⁷.

Mnoge studije su publikovane na iskustvu „jednog hirurga“, bez multicentričnog pristupa, sa superiornijim rezultatima poređenja RARP u odnosu na otvorenu proceduru¹³⁸. Tako su se ilustrovale i tvrdnje o 90 % postoperativnoj erektilnoj funkcionalnosti pojedinačnih centara koje nisu bile komparabilne sa rezultatima drugih. Laparoscopic Prostatectomy Robot Open (LAPPRO) studija predstavljala je prvu veću multicentričnu studiju izvedenu od strane skandinavskih centara. Ova studija bavila se poređenjem procenta uspešnosti u smislu postoperativne kontinencije i erektilne funkcije u prospektivnom smislu, kao kontrolisana nerandomizirana studija. Obuhvatala je rezultate četrnaest centara sa 2625 pacijenata koji su bili lečeni ili sa RRP ili sa LRP/RARP. Ovom studijom nije bila utvrđena superiornost u efektu na postoperativnu kontinenciju i onkološku kontrolu bolesti poredeći otvorenu i minimalno invazivnu proceduru ali je minimalno invazivna procedura bila učinkovitija u smislu očuvanja postoperativne erektilne funkcije¹³⁷. Sa druge strane objavljeni su izveštaji pojedinačnih hirurga i centara na rezultatima dugoročne krivulje učenja, čiji su rezultati govorili nedvojbeno u korist minimalno invazivnih procedura, naročito ukoliko je iskustvo hirurga bilo veće¹²⁹.

Nepobitna prednost RARP odnosi se na značajno manji intraoperativni gubitak krvi u poređenju sa otvorenom operacijom, manjim brojem dana hospitalizacije (pacijenti se otpuštaju kući već sledećeg dana) i ranijim povratkom normalnim aktivnostima. Pored toga, mnogi pacijenti za koje se ranije smatralo da nisu pogodni za otvorenu radikalnu prostatektomiju (prethodne abdominalne operacije, prisustvo komorbiditeta ili morbidna gojaznost), sada su mogli biti tretirani ovim modalitetom lečenja.

1.8.1. Funkcionalni ishod

1.8.1.1. Postoperativna urinarna kontinencija

Za postizanje optimalnog ishoda postoperativne urinarne kontinencije nakon minimalno invazivne hirurgije, važno je dobro poznavanje i razumevanje anatomije poprečnoprugastog sfinktera i fizioloških mehanizama urinarne kontinencije¹³⁹. Kada se govori o ishodu u smislu postoperativne kontinencije urina osnovni problem predstavlja definisanje same kontinencije, odnosno način na koji se ona kvantifikuje¹⁴⁰. Komparativne studije nisu našle razliku u brzini uspostavljanja postoperativne kontinencije između otvorene i minimalno invazivne hirurške procedure na nivou dvanaest meseci. Takođe se mora uzeti u obzir činjenica da pojedini muškarci pre radikalne prostatektomije imaju probleme sa kontinencijom uzrokovane simptomima opstrukcije donjeg urinarnog trakta, što u takvim slučajevima procenu stepena postoperativne kontinencije u velikoj meri čini neadekvatnom. Brojne studije su pokazale da nakon radikalne prostatektomije do 21% pacijenata ima neki od oblika urinarne inkontinencije. Upravo ovakav izveštaj iznose i rezultati LAPPRO studije, koja pored informacije o

ukupnoj postoperativnoj inkontinenciji od 21% navodi precizniju analizu. Tako, od ukupnog procenta inkontinentnih, 13% je imalo potrebu za korišćenjem jednog uloška dok je 8% pacijenata ove studije inkontinenciju kupiralo sa dva uloška tokom 24 sata. Naravno, postavlja se pitanje kako tretirati ovaj vid inkontinencije kod pacijenta kod kojih se manifestovao. Obično odluka ostaje na pacijentu u zavisnosti koliko inkontinencija narušava komfor života. Kod pacijenata sa blažim oblikom inkontinencije, do dva uloška tokom dana, mogući način rešavanja je plasman „suburetralnog slinga“¹⁴¹. Kod 2% slučajeva, sa postoperativnom inkontinencijom većeg stepena moguća je primena arteficialnog uretralnog sfinktera kao vid rešavanja ove komplikacije¹⁴².

1.8.1.2. Postoperativna erektilna disfunkcija

Prezervacija erektilne funkcije nakon radikalne prostatektomije predstavlja i u modernoj urologiji najizazovniji aspekt kod radikalne prostatektomije, bilo da se radi klasičnim otvorenim pristupom ili su u pitanju minimalno invazivne procedure. Većina pacijenata koji se podvrgavaju radikalnoj prostatektomiji, naročito onih starijih od 60 godina, ima neki stepen erektilne disfunkcije. Vrlo često je, zbog „golicljivosti teme“, ilustracija erektilne funkcije koju pacijenti navode kako preoperativno tako i postoperativno upitna. Upravo iz tog razloga pravu procenu erektilne funkcije je jako teško kvantifikovati. Činjenica stoji da mladi pacijenti, oni u svojim četrdesetim i pedesetim godinama, imaju bolju erektilnu funkciju preoperativno, a sam postoperativni oporavak iste je znatno bolji i brži¹⁴³. LAPPRO studija navodi da prezervacija NVS u velikom zavisi od stručnosti i iskustva hirurga, a procenat potentnosti prikazuje od 30 do 50%¹⁴⁴. Na koncu, prezervacija postoperativne erektilne funkcije je veća ukoliko se operacija izvodi robot asistiranom tehnikom, naročito u „high volume“ centrima za ovu hirurgiju¹⁴⁵.

1.8.2. Onkološki ishod

Glavni cilj radikalne prostatektomije jeste pozitivan onkološki ishod lečenja. Informacija o resekcionim linijama na konačnom operativnom preparatu, kao i determinisanje postoperativnog biohemijskog relapsa bolesti sa elevacijom vrednosti PSA su osnovni parametri onkološkog praćenja pacijenta. Analiza rezultata na pulu pacijenata operisanih robot asistiranom tehnikom nije pokazala razliku u pozitivnosti hirurških margina u odnosu na RRP. Biohemijski „recurrence-free survival rate“ iznosio je na sedmogodišnjem nivou praćenja posle RARP oko 80 %^{146,147}.

Što se tiče pozitivnosti hirurških margina, pokazalo se da je ovaj parametar ilustracija hirurškog iskustva. Jasno je da je u centrima u kojima se izvodi veći broj radikalnih prostatektomija stepen postoperativnih pozitivnosti hirurških margina manji. Ali i u ovakvim velikim centrima sa velikim brojem izvedenih operacija na godišnjem nivou detektuje se razlika u analizi ovog onkološkog parametra od hirurga do hirurga¹³⁷. Viši Gleason skor i stadijum tumora ključni su faktori za pozitivnost hirurških margina. Karakteristike tumora kao što su Gleason skor 7 ili više, perineuralna invazija i viši stadijum bolesti povezani su sa većim procentom pojave pozitivnosti hirurških margina. Isto tako, gojaznost, veće dimenzije prostate i prethodna abdominalna hirurgija nemaju uticaj na pozitivnost hirurških margina^{146,147}.

2. Ciljevi istraživanja

U skladu sa prethodno iznesenim, formulisani su sledeći ciljevi istraživanja ove doktorske disertacije:

1. Ispitati da li postoji povezanost prisustva pozitivnih hirurških margina i pojave progresije bolesti kod pacijenata kod kojih je urađena radikalna prostatektomija u odnosu na vrstu operativnog pristupa (radikalna retropubična prostatektomija ili laparoskopna radikalna prostatektomija).
2. Ispitati da li postoji povezanost prisustva pozitivnih hirurških margina i pojave progresije bolesti kod pacijenata u odnosu na tehniku prezervacije vrata mokraćne bešike.
3. Ispitati da li postoji razlika u kvalitetu života i brzini uspostavljanja urinarne kontinencije kod pacijenata kod kojih je urađena radikalna prostatektomija u odnosu na primenjenu prezervaciju vrata mokraćne bešike.
4. Ispitati razlike u kvalitetu života kod pacijenata kod kojih je urađena radikalna prostatektomija prema vrsti operativnog pristupa (radikalna retropubična prostatektomija ili laparoskopna radikalna prostatektomija).
5. Ispitati i definisati faktore koji su značajno povezani sa postoperativnom kontinencijom urina kod pacijenata kod kojih je urađena radikalna prostatektomija.

3. Materijal i metode

3.1. Dizajn istraživanja

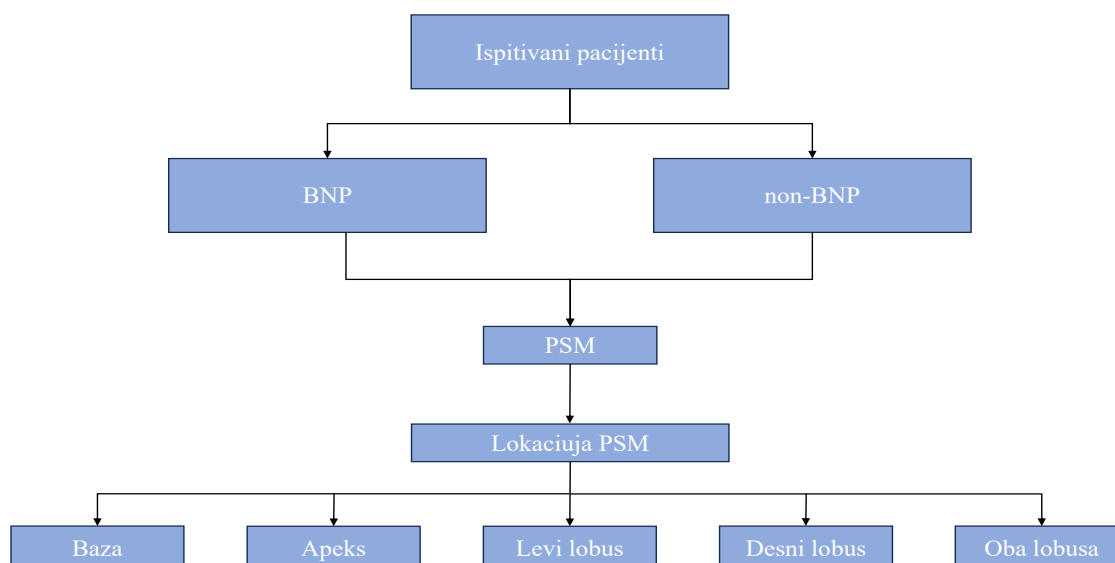
Uzimajući u obzir definisane ciljeve ove doktorske disertacije kao i formulisanje hipoteza istraživanja formiran je dizajn studije opisan u nastavku teksta. Ovim istraživanjem sprovedena je prospektivna kohortna studija koja je obuhvatala pacijente podvrgnute radikalnoj prostatektomiji zbog karcinoma prostate.

Istraživanje je podeljeno u dva segmenta:

- Ispitivanje onkološkog ishoda i
- Ispitivanje funkcionalnog ishoda kod pacijenata kod kojih je kao modalitet lečenja učinjena radikalna prostatektomija (RRP ili LRP).

3.1.1. Dizajn ispitivanja onkološkog ishoda

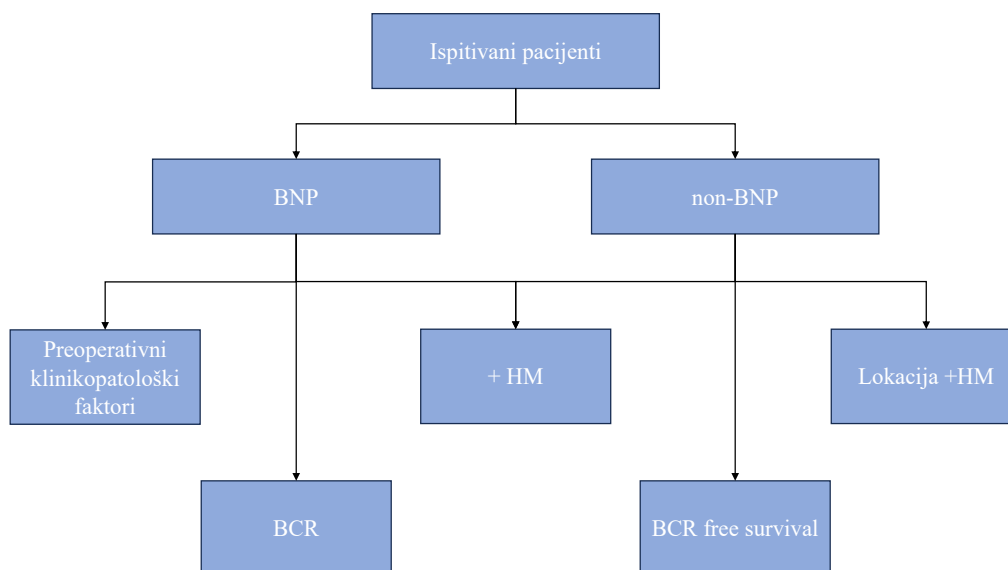
Pacijenti koji su uključeni u ovu fazu istraživanja podeljeni su u dve grupe prema tome da li je tokom radikalne prostatektomije bila izvođena prezervacija vrata mokraćne bešike ili ne. Naknadno smo analizirali postojanje pozitivnosti hirurških margina (PSM) evidentiranih na konačnom preparatu od strane patohistologa. Posebno je analizirana lokalizacija tumora i mesto pozitivne hirurške margine sa posebnim osvrtom na bazu prostate. Ideja je bila da se istraži u kojoj meri se pozitivnost hirurških margina javlja kod pacijenata sa lokalizacijom tumora na bazi prostate prilikom izvođenja prezervacije vrata mokraćne bešike (Slika 77).



Slika 77. Ilustracija dizajna ispitivanja pozitivnosti hirurških margina na preparatu prostate kod pacijenata kod kojih je učinjena prezervacija ili resekcija vrata mokraćne bešike

Drugi deo ispitivanja onkološkog ishoda je bio projektovan u smislu analize određenih onkoloških parametara u grupama pacijenata sa i bez prezervacije vrata mokraćne bešike. Projektovana je analiza preoperativnih kliničko-patoloških parametara, stope pozitivnosti hirurških margina, lokalizacije PSM-a, stope biohemijskog relapsa bolesti (BCR) i stope BCR free survival između ove dve kohorte (Slika 78).

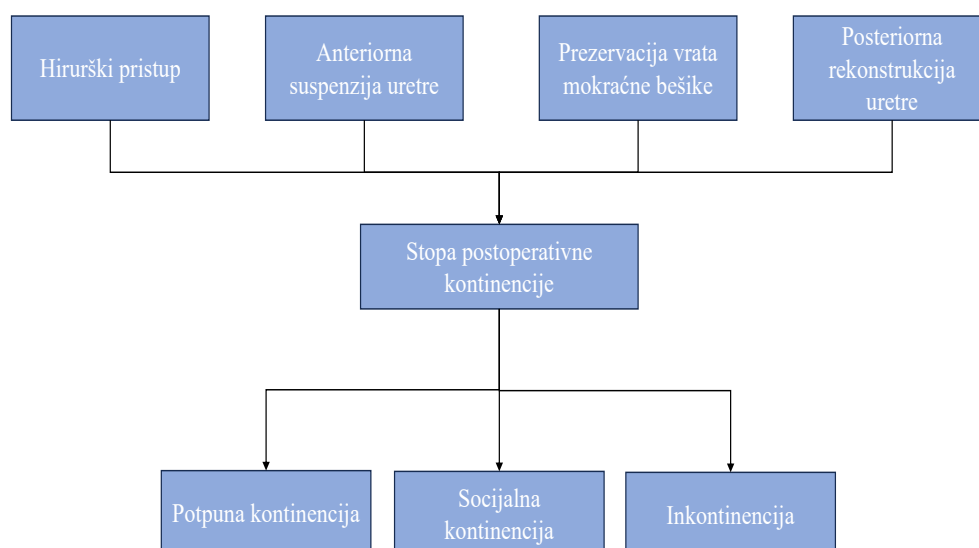
U dizajn studije ispitivanja onkološkog ishoda nije projektovana analiza prema vrsti hirurškog pristupa, radikalna retropubična prostatektomija u odnosu na minimalnoinvazivnu laproskopsku radikalnu prostatektomiju.



Slika 78. Ilustracija dizajna ispitivanja preoperativnih kliničko-patoloških parametara, verifikacije i lokacije PSM, BCR i stope „BCR free survival“

3.1.2. Dizajn ispitivanja funkcionalnog ishoda

Svi pacijenti koji su obuhvaćeni ovom fazom istraživanja ispitivani su u smislu procene stepena uspostavljanja postoperativne kontinencije urina analizom intraoperativnih parametara za koje se očekivalo da imaju uticaj na funkcionalni ishod radikalne prostatektomije (Slika 79).



Slika 79. Ilustracija dizajna ispitivanja stope postoperativne kontinencije urina prema intraoperativnim parametrima.

Dizajn ovog aspekta istraživanja podrazumevao je ispitivanje uticaja hirurškog pristupa (RRP ili LRP), prezervacije vrata mokraćne bešike, plasmana anteriornog suspenzornog šava radi fiksacije

prednje strane uretre simulacijom puboprostatičnih ligamenata (anteriorna suspenzija uretre) i plasmana šavova za posteriornu fiksaciju uretre modifikovanom Rocco tehnikom (posteriorna suspenzija/rekonstrukcija uretre).

3.2. Ispitivana populacija

Studijsku populaciju sačinjavaju pacijenti sa lokalizovanim karcinomom prostate kojima je učinjena radikalna prostatektomija kao terapijski modalitet lečenja (radikalna retropubična prostatektomija, odnosno laparoscopska radikalna prostatektomija). Istraživanje je sprovedeno na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od decembra 2014. do januara 2020.

Svim pacijentima koji su učestvovali u istraživanju predočeni su i objašnjeni svi modaliteti lečenja za konkretan stadijum bolesti. Nakon svojevoljne odluke o terapijskom modalitetu lečenja, svi pacijenti su bili upoznati sa primarnom ulogom operativnog lečenja (eradikacija bolesti uz što bolje očuvanje postoperativne kontinencije urina)¹⁴⁸. Obzirom da nije izvođena “*nerve sparing*” procedura, pacijentima je preoperativno naglašeno da nakon operacije erektilna sposobnost neće biti očuvana. Uslov očekivanog prosečnog preživljavanja od deset godina u momentu postavljanja dijagnoze morao je biti zadovoljen kod svih učesnika¹⁴⁹. Procena očekivanog prosečnog preživljavanja bila je determinisana nomogramima predikcije¹⁵⁰.

Uključujući faktori za učešće u istraživanju:

- Pacijenti stariji od 18 godina,
- Pacijenti sa klinički verifikovanim lokalizovanim karcinomom prostate u momentu postavljanja dijagnoze,
- Pacijenti koji su svojevoljno, nakon upoznavanja sa terapijskim modalitetom lečenja doneli odluku o istom.

Isključujući faktori za učešće u istraživanju:

- Prethodni opsežniji hirurški zahvati na organima u maloj karlici i/ili abdomenu,
- Prethodno tretiranje benignog uvećanja prostate transuretralnom resekcijom prostate (TURP),
- Prethodna administracija drugih terapijskih modaliteta u lečenju karcinoma prostate (zračenje i/ili hormonska terapija),
- Prisustvo pridruženih bolesti koje su bile kontraindikovane za planirani hirurški modalitet lečenja.

Iz istraživanja su isključeni pacijenti koji su nakon određenog vremena odbili dalje učešće u istraživanju, kao i pacijenti koji nisu dolazili na kontrole ili oni sa kojima se nije mogao uspostaviti kontakt (lični ili telefonski).

3.3. Etičko odobrenje sprovođenja istraživanja

Na zahtev kandidata, a nakon uvida u priloženu dokumentaciju, saglasnost za sprovođenje svih faza naučnoistraživačkog rada u okviru izrade doktorske disertacije dali su Stručni kolegijum Klinike za urologiju i Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (evidencioni broj 717/9).

Studija je realizovana u skladu sa postulatima Helsinške deklaracije i standardima Svetske zdravstvene organizacije za istraživanja koja se sprovode na ljudima¹⁵¹.

Obzirom da se nije izlazilo iz okvira standardnog lečenja ispitivanih pacijenata i nije se uzorkovalo dodatno tkivo pacijenata za analizu, potpisan informisani pristanak dobijen je od svih pacijenata koji su učestvovali u istraživanju u vidu standardnog protokola Klinike za Urologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

3.4. Materijal i metode

Počevši od decembra 2014. godine, svi pacijenti su bili praćeni do 24 meseca od momenta operacije. Analizirani su podaci prikupljeni u neposrednom postoperativnom periodu, te kasnom postoperativnom periodu u kojem su svi pacijenti bili evaluirani kontrolama na tromesečnom nivou.

Podaci o demografskim i kliničkim karakteristikama pacijenata prikupljeni su iz istorija bolesti tokom bolničke pripreme za operativni tretman. Intraoperativni podaci prikupljeni su na licu mesta i evidentirani su neposredno postoperativno, na dan operacije, dok su ostali podaci evidentirani ili u perioperativnom intrahospitalnom periodu ili prilikom kontrola na tromesečnom nivou. Svim pacijentima je učinjena klasična prehospitarna ambulantna dijagnostika prema dijagnostičkom algoritmu za karcinom prostate.

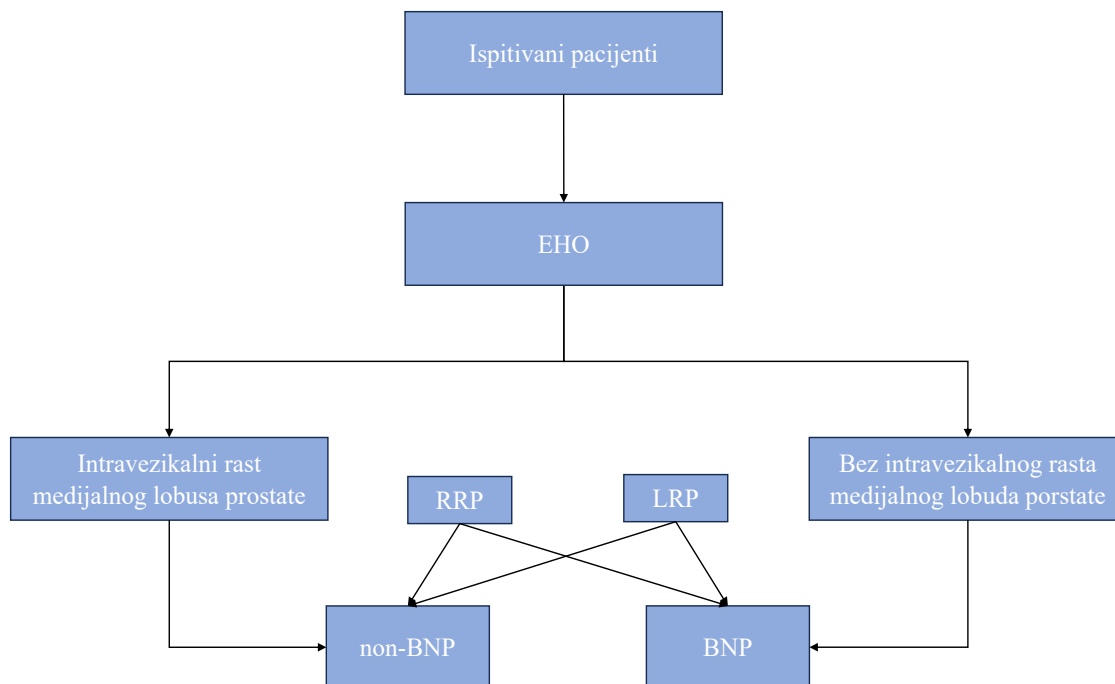
Preoperativni dijagnostički algoritam sastojao je od:

- Prostata specifični antigen (PSA), Free PSA, Indeks f/T PSA,
- Laboratorijske analize - krvna slika sa leukocitarnom formulom, koagulacioni status, kompletne biohemijske analize, sediment urina, urinokultura sa antibiogramom,
- Digitorektalni pregled (DRE/RT),
- Ultrasonografski pregled urotrakta (EHO),
- Transrektalno vođena biopsija prostate (TRUS Bx prostate) sa transrektalnom ehosonografskom eksploracijom tokom procedure,
- Patohistološka verifikacija karcinoma prostate na uzorcima dobijenim TRUS Bx prostate,
- Scintigrafija skeleta,
- Kompjuterizovana tomografija (MDCT) abdomena i male karlice, i
- Magnetna rezonanca male karlice sa osvrtom na prostatu (NMR).

U slučajevima kada se nije sumnjalo na diseminaciju bolesti na osnovu vrednosti PSA, scintigrafija skeleta, MDCT i NMR nisu bili rađeni. Dodatno, NMR nije bio standard u prehospitalnoj dijagnostici pacijenata, obzirom na otežano izvođenje multiparametrijskog NMR-a u praktičnom smislu. Na osnovu informacija o apsolutnoj vrednosti PSA, kliničkom stadijumu bolesti, Gleason i/ili ISUP skor u patohistološkom stadijumu bolesti svi pacijenti su svrstavani u jednu od tri grupe:

- Niskog rizika,
- Intermedijarnog rizika i,
- Visokog rizika.

Svi pacijenti su bili podeljeni u dve studijske grupe. Kod prve je tokom intervencije bila učinjena prezervacija vrata mokraćne bešike, dok su drugu grupu predstavljali pacijenti kod kojih to nije bilo učinjeno. Glavni faktor koji je determinisao odluku o prezervaciji vrata mokraćne bešike bilo je ultrazvučnim pregledom verifikovano prisustvo intravezikalnog rasta medijalnog lobusa prostate. U slučaju prisustva medijalnog lobusa prostate sa intravezikalnim rastom nije se izvodila tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike. Takođe, pored analize ukupnog broja pacijenata, u obe studijske grupe analizirane su bile i dve subpopulacije. Prvu subpopulaciju sačinjavali su pacijenti kojima je učinjena radikalna retropubična prostatektomija, dok su drugu činili pacijenti koji su operisani laparoskopskim pristupom (Slika 80). Obe hirurške tehnike, sa svim svojim benefitima i hendikepima, bile su detaljno objašnjene pacijentima. LRP nije predlagana ili rađena u slučajevima postojanja apsolutnih i nekada relativnih kontraindikacija kod pacijenata ili ukoliko su postojali tehnički razlozi iz kojih LRP nije mogla da se izvede. Svi pacijenti koji su bili planirani za laparoskopiku radikalnu prostatektomiju bili su detaljno upućeni u mogućnost konverzije laparoskopске operacije u RRP, bilo zbog kompleksnosti laparoskopskog pristupa bilo zbog tehničkih nemogućnosti po pacijenta bezbednog sprovođenja iste. U slučajevima kada je morala da se učini konverzija operacije iz laparoskopске u otvorenu RRP, pacijenti kod kojih je došlo do konverzije su stratifikovani u grupu pacijenta koji su operisani otvorenim procedurom.



Slika 80. Ilustracija podele ispitivanih grupa prema prezervaciji vrata mokraćne bešike i prema vrsti primenjene tehnike.

Limfadenektomija je rađena prema etabliranom protokolu. Izvođena je standardna pelvična limfadenektomija poštujući plan odstranjivanja spoljašnjih, unutrašnjih ilijačnih i obturatornih limfnih žlezda. Proširena limfadenektomija (presakralna i retroperitonealna) nije bila rađena kod pacijenata koji su ispitivani tokom ovog istraživanja. U slučaju laparoskopske operacije pristup za limfadenektomiju je bio isključivo transperitonealni.

3.4.1. Opis primenjene hirurške tehnike

3.4.1.1. Laparoskopska radikalna prostatektomija

U produžetku teksta navodi se opis tehnike laparoskopske radikalne prostatektomije kojom su lečeni pacijenti iz ovog istraživanja.

Intervencija se izvodila plasmanom pet portova, jednim 12 mm optičkim portom, jednim 10 mm i tri 5 mm radna porta. U slučajevima kada se izvodila limfadenektomija pristup je bio transperitonealni, u suprotnom primenjivan je ekstraperitonealni pristupni put. Obzirom da tema ove doktorske disertacije nije limfadenektomija opisan će biti ekstraperitonealni pristup. Operacija je počinjala disekcijom Reciusovog prostora i uklanjanjem prednjeg „masnog jastučića“ prostate, te deliberacijom prevezikalnog masnog tkiva. Nakon bilateralne incizije endopelvične fascije i zasecanja puboprostatičnih ligamenata, kao i odvajanja vlakana m. levator ani od apeksa prostate, pristupalo se identifikaciji kompleksa dorzalne vene (DVK) i membranozne uretre. Podvezivanje DVK-a je izvođeno resorptivnim polifilamentnim šavom (2-0 Vicril), u maniru horizontalnog „Z“ šava. Po ligiranju DVK, izvršena je suspenzija prednje strane uretre fiksiranjem DVK šavom za donji deo periosta pubične kosti na nivou pubičnog tuberkuluma. Suspenzija prednje uretre je izvođena samo kod pacijenata sa intraoperativno procenjenom dužinom membranozne uretre ispod 10 mm (Slika 63). Nakon identifikacije projekcije vrata mokraćne bešike, tehnici prezervacije vrata mokraćne bešike pristupalo se kod pacijenata koji nisu imali ultrazvučno detektabilni intravezikalni

rast medijalnog lobusa prostate. Suprotno tome, verifikovano postojanje intravezikalnog rasta medijalnog lobusa prostate zahtevalo je resekciju vrata sa uklanjanjem medijalnog lobusa prostate i naknadnom rekonstrukcijom vrata beške. Vrat mokraćne beške je rekonstruisan ili tehnikom „ribljih usta“ ili je primenjivana tehnika „teniskog reketa“ u zavisnosti od opsežnosti resekcije vrata beške. Nakon disekcije semenovoda i semenskih kesica obostrano te incizije Denonvillierove fascije, vaskularne peteljke prostate su bile podvezane obostrano. Tehnika „nerve sparing“ nije izvođena na pacijentima ove studije. Nakon incizije apeksa prostate i naknadnog uklanjanja iste, izvršena je zadnja rekonstrukcija primenom modifikovanog Rocco šava (Slika 67,68). Tehnika je uključivala upotrebu simetričnih šavova koji su integrisali zadnji deo membranozne uretre i presečene lateralne ivice endopelvične fascije. Posteriorna rekonstrukcija je izvođena isključivo kod pacijenata koji su imali zapreminu prostate (PV) preko 60 g, što je bilo verifikovano preoperativnim ultrazvučnim pregledom. Vezikouretralna anastomoza je sprovedena produžnim 3-0 monokril šavom, po metodi koju je opisao Van Velthoven sa autorima¹⁵². Nakon izvođenja anastomoze i dodatne provere hemostaze usledio je test punjenja beške fiziološkim rastvorom radi provere integriteta anastomoze. Na kraju operacije plasiran je dren paravezikalno sa desne na levu stranu. Dren je obično uklanjn dan nakon procedure, pod uslovom da je količina dreniranog sadržaja bila manja od 100 ml. Urinarni kateter je odstranjivan dvanaestog postoperativnog dana, a pre odstranjivanja katetera nije rađena kontrola anastomoze cistografijom.

3.4.1.2. Radikalna retropubična prostatektomija

Tekst u produžetku navodi opis tehnike otvorene retropubične radikalne prostatektomije kojom su lečeni pacijenti iz ovog istraživanja.

RRP je izvođena po klasičnim principima za ovu proceduru koji se primenjuju na Klinici za urologiju, UKCS. Nakon infraumbilikalne incizije kože, presecanja potkožnog masnog tkiva, incizije fascije i disocijacije mišića, pristupalo se prevezikalnom Reciusom prostoru. Prevezikalni i preprostatični prostor je oslobođen od masnog tkiva. Identifikovana je endopelvična fascija koja je tupo disocirana, čime su se lateralne strane prostate oslobodile celom svojom dužinom do nivoa apeksa prostate. Identifikovani su puboprostatični ligamenti kao i DVK. Puboprostatični ligamenti su presečeni, plasiran je šav za ligiranje DVK. Vođeno intraoperativnom ilustracijom dužine membranozne uretre, a po istim indikacijama kao što je opisano u laparoskopskoj tehnici učinjena je anteriorna fiksacija membranozne uretre (Slika 32). Od ovog momenta RRP je rađena retrogradnim pristupom išavši od apeksa prema bazi prostate. Učinjena je incizija uretre do polovine cirkumferencije na nivou apeksa prostate. Plasirani su anastomotski šavovi 3-0 Vicril, svi sem šava na šest sati. Uretra je presečena celom cirkumferencijom, nakon čega se pristupilo delom oštro, delom tupom deliberaciji apeksa prostate od prednje strane rektuma. Nije rađena prezervacija NVS. Bočne veze prostate i vaskularna peteljka su ligirani, presečena je Denovilijerova fascija i pristupilo se planu prema semenovodima i semenim kesicama. Odvajanje baze prostate od dna i vrata mokraćne beške izvodilo se elektrokauterizacijom i postepenom tupom disekcijom (Slika 40). Na kraju se sam vrat sa najproksimalnijim delom uretre prezervirao i izvodila se direktna anastomoza sa uretrom uz prethodni plasman poslednjeg anastomotskog šava na „šest sati“ (Slika 41,42). Ovim poslednjim šavom, plasiranim na „6 sati“ nije se prolazilo kroz sve zidove uretre i vrata nego se plasman šava izvodio tangencijalno neposredno ispod dorzalne strane uretre i vrata beške. Indikacija za prezervaciju vrata mokraćne beške je bila ista kao što je opisano pri laparoskopskoj tehnici izvođenja. U slučaju resekcije vrata mokraćne beške rađena je bila rekonstrukcija vrata po tipu „teniskog reketa“ ili „ribljih usta“ upotrebom Vicril 2-0 šava. Nakon anastomoze usledio je test punjenja beške fiziološkim rastvorom radi provere integriteta anastomoze. Strategija odstranjivanja drena i katetera je bila istovetna kao što je opisano u laparoskopskoj tehnici.

3.4.2. Postoperativno praćenje pacijenata

Istraživanjem kod svih pacijenata analizirani su onkološki i funkcionalni aspekti primarno prezervacije vrata mokraćne bešike, a sekundarno i pojedinačni prediktivni faktori za postoperativnu kontinenciju urina.

3.4.2.1. Praćenje onkoloških parametara operisanih pacijenata

Prvi segment istraživanja podrazumevao je analizu onkološkog ishoda pacijenata podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji.

Studija je sprovedena na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u Beogradu, u periodu od decembra 2014. do januara 2020. godine. Studija je imala prospektivni kohortni dizajn. Klinički i patološki podaci prikupljeni su od 170 uzastopnih pacijenata sa dijagnozom karcinoma prostate, koji su lečeni RRP i LRP operativnim tehnikama u našoj ustanovi.

Od ukupno 170 pacijenata koji su učestvovali u ovom istraživanju kod 63 pacijenata je učinjena RRP, dok je ostatak (107 pacijenata) podvrgnut LRP. BNP je urađen kod 85 pacijenata. Pacijenti su redom ulazili u studiju i bili su stratifikovani sve dok se nije dobio adekvatan podjednak broj za obe grupe, po 85 pacijenata.

Nakon operacije, iskusan uropatolog je izvršio sve makroskopske i mikroskopske preglede upućenog operativnog preparata prostate. Uzorak prostate je podvrgnut standardnoj fiksaciji formalinom po Stanfordskom protokolu¹⁵³. Prikupljene informacije su uključivale:

- patološki stadijum tumora,
- Gleason skor,
- prisustvo PSM-a i
- invaziju limfnih čvorova (pN) u slučajevima kada je limfadenektomija bila primenjena.

Uzorci su konzervirani natapanjem najmanje 24 sata u puferovanom formalinu, pre sečenja. Ubrizgavanjem formalina i presecanjem dan kasnije, postignuta je homogenija fiksacija. U svakom preparatu posebno su analizirani vrh i baza (vrat bešike) prostate i naknadno su podeljeni na parasagitalne ili radijalne preseke. Ostatak materijala kalupiran je na poprečne preseke od 3–4 mm koji su isečeni okomito prateći osovinu uretre. Nakon sečenja kvadranta, rezultujući rezovi su implantirani i obrađeni kao kompletni nosači¹⁵⁴. Hirurške ivice su smatrane pozitivnim u slučajevima kada su ćelije karcinoma bile na ivici kontakta sa površinom preparata sa radikalne prostatektomije. Takođe, PSM smo podelili na pet lokalizacija: baza prostate, levi i desni režanj, oba režnja i apeks.

Analiza intraoperativne onkološke kontrole bolesti podrazumevala je praćenje prisustva pozitivne hirurške margine (prisustvo tumora na liniji resekcije) na patohistološkom izveštaju konačnog operativnog preparata prostate.

Postoperativno praćenje podrazumevalo je:

- klinički pregled i
- merenje vrednosti postoperativnog PSA.

Detekcija dva uzastopna skoka vrednosti serumskog PSA iznad 0,2 ng/ml nakon radikalne prostatektomije definisana je kao biohemijski relaps (BCR)^{155,156}. U slučaju progresije bolesti, u cilju procene stadijuma, rađene su dodatne dijagnostičke procedure, scintigrafija skeleta, nuklearna magnetna rezonanca (NMR) i kompjuterizovana tomografija (CT). Pacijenti sa progresijom bolesti su stratifikovani u tri grupe. Prvu grupu činili su pacijenti sa biohemijskim relapsom (PSA > 0.2 [ng/ml] bez NMR-om verifikovanog lokalnog recidiva i bez MSCT-om i scintigrafijom skeleta viđenih udaljenih metastaza). Pacijenti sa lokalnim recidivom (PSA > 0.2 ng/ml uz pozitivan nalaz lokalnog recidiva na NMR-u i negativan nalaz udaljenih metastaza-MSCT) predstavljali su drugu ispitanu grupu. Treću grupu sačinjavali su pacijenti sa detektabilnim udaljenim metastazama sa ili

bez prisustva lokalnog recidiva. U slučaju verifikacije progresije bolesti pacijentima je bio predložen jedan od ustaljenih modaliteta lečenja: iradijacija prostatične lože, hormonska terapija/LHRH, a u nekim slučajevima i "wait and see" protokol¹⁵⁶.

U istraživanju su poređene BNP i ne-BNP grupe pacijenata. Prisustvo PSM je analizirano u obe grupe. Nakon patološke verifikacije PSM-a i njihovih lokalizacija, identifikovani su pacijenti sa PSM-om na bazi prostate. Analizirani su preoperativni kliničko- patološki parametri, stope PSM-a, lokalizacije PSM-a, stope BCR-a i stope „BCR free survival“ između BNP i ne-BNP kohorti.

3.4.2.2. Praćenje funkcionalnih parametara operisanih pacijenata

Drugi segment istraživanja podrazumevao je analizu funkcionalnog ishoda kod pacijenata nakon radikalne prostatektomije. Pod funkcionalnim ishodom podrazumevao se kvalitet i brzina uspostavljanja postoperativne kontinencije urina, kao i opšti kvalitet života ispitivanih pacijenta nakon operacije.

Ovaj segment istraživanja je sproveden na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od decembra 2014. do januara 2020. godine, primenom prospektivnog, nerandomizovanog komparativnog dizajna. Podaci su prikupljeni od 192 uzastopna pacijenta sa dijagnozom karcinoma prostate koji su bili podvrgnuti RRP i LRP u našoj ustanovi. Od 192 učesnika, 68 pacijenata je podvrgnuto RRP, dok je LRP urađena kod 124 pacijenta.

Procena postoperativne kontinencije je sprovedena nakon hirurške procedure. Ovu fazu je karakterisala proaktivna rehabilitacija pacijenata. Da bi se pojačao proces oporavka urinarnе kontinencije jačanjem mišića karličnog dna, pacijentima je dato uputstvo o izvođenju Kegelovih vežbi. Savetovane su Kegelove vežbe tri puta dnevno u trajanju od po deset minuta u sva tri položaja (ležeći, stojeći i sedeći). Urinarni kateter je odstranjivan dvanaestog postoperativnog dana. Cistografija se nije koristila pre uklanjanja katetera u cilju provere funkcionalnosti vezikouretralne anastomoze. Proces postoperativnog uspostavljanja kontinencije je pažljivo praćen u intervalima od 1, 3, 6, 12 i 24 meseca nakon operacije. Glavni kriterijum za procenu stepena oporavka urinarnе kontinencije bio je broj uložaka koji se koristio dnevno, prema ličnoj proceni od strane pacijenata. U proceni statusa kontinencije pacijenata, upotrebljavan je poseban kriterijum na osnovu njihovih odgovora na sledeće pitanje: „Koliko uložaka ste obično koristili svakog dana?“ Pacijenti koji su prijavili da koriste do dva uložka dnevno bili su kategorisani kao „kontinentni“. Unutar ove grupe, oni pacijenti koji su prijavili da nemaju nekontrolisani gubitak urina i nikakvu upotrebu uložaka su označeni kao „potpuno kontinentni“. Nasuprot tome, oni koji su iskusili sporadično curenje urina zbog čega je bila neophodna upotreba 1-2 uložka tokom dana označeni su kao "socijalno kontinentni". Pacijenti koji su naveli dnevnu upotrebu više od dva uložka klasifikovani su kao „inkontinentni“¹⁵⁷.

Dodatno u studiji je učinjena i analiza subjektivne procene postoperativne kontinencije pomoću upitnika. Korišćena je modifikovana forma standardnog „*ICIQ-UI short form* upitnika“ (Slika 81)¹⁵⁸. Upitnik je bio sastavljen iz dve grupe pitanja. Prva grupa pitanja bila je rezervisana za kvalitet kontinencije i bila je gradirana numerički 0-16. Numerički zbir odgovora na pitanja u upitniku gradirao je stepen kontinencije na potpunu, delimičnu kontinenciju i inkontinenciju (0-5 potpuna kontinencija, 6-11 delimična kontinencija, 12-16 inkontinencija). Delimična kontinencija se definisala kao socijalna kontinencija. Druga grupa pitanja bila je usmerena ka proceni opšteg kvaliteta života pacijenta nakon operacije. Analizirana je lična procena jačine postoperativnog bola, te opšti utisak o kvalitetu života pacijenata nakon radikalne prostatektomije. Procena postoperativnog bola i opšteg kvaliteta života gradirana je od 0-10. U slučaju procene stepena postoperativnog bola, nula je podrazumevala nepostojanje bola, dok je deset označavala najjači mogući bol. Anketa o proceni postoperativnog bola izvođena je prvog, petog i dvanaestog postoperativnog dana (ovo poslednje ili u bolničkim uslovima ili ukoliko je pacijent bio otpušten na kućno lečenje telefonski). U slučaju procene kvaliteta života nula je podrazumevala najlošiji dok je ocena deset predstavljala

najbolji kvalitet života. Anketa pacijenta obavljena je ili lično u bolničkim uslovima ili prilikom kontrolnih pregleda ili telefonskim putem.

Upitnik o kvalitetu života nakon radikalne prostatektomije

Vreme operacije: _____

Inkontinencija

1. Koliko često imate nevoljni gubitak mokraće

a. Ne gubim mokraću nevoljno (0)
 b. Jednom nedeljno ili ređe (1)
 c. Dva do tri puta nedeljno (2)
 d. Jednom dnevno (3)
 e. Nekoliko puta dnevno (4)
 f. Stalno (5)

2. Koliko **Vi** mislite da izgubite urina nevoljno?

a. Ne gubim urin nevoljno (0)
 b. Malu količinu (1)
 c. Srednju količinu (2)
 d. Veliku količinu (3)

3. U kojim situacijama gubite urin?

a. Nikada ne gubim urin nevoljno (0)
 b. Pre nego što stignem do toaleta (1)
 c. Kada se nakašljem ili kijam (2)
 d. Kada sam fizički aktivan (3)
 e. U toku sna (4)
 f. Bez nekog konkretnog razloga (5)
 g. U svim situacijama (6)

4. Koliko Vam nevoljni gubitak urina utiče na svakodnevne aktivnosti?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(1 do 3) - 0
 (4 do 7) - 1
 (8 do 10) - 2

Maksimalan zbir 16

OD 0 DO 5 POTPUNA KONTINENCIJA
 OD 6 DO 11 DELIMIČNA KONTINENCIJA
 OD 12 DO 16 INKONTINENCIJA

Kvalitet života

5. Kako biste ocenili svoje zadovoljstvo kvalitetom života nakon operacije?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Kako biste ocenili svoje zadovoljstvo kvalitetom života nakon operacije u odnosu na kvalitet života pre operacije?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Poslednji PSA:
 _____ ng/ml

Datum: __/__/____

Slika 81. Ilustracija prikazuje upitnik o kvalitetu života pacijenta postoperativno nakon radikalne prostatektomije (RRP ili LRP).

Pored ova dva glavna segmenta, u istraživanju su analizirani i prediktivni faktori za postoperativnu kontinenciju urina. Analizirani su sledeći prediktivni faktori:

- godine starosti,
- fizička aktivnost pacijenta tokom života (laka, umereno teška i teška),
- prezervacija vrata mokraćne bešike,
- vrsta hirurškog pristupa (RRP/LRP),
- vežbe mišića karličnog dna (pre operacije, posle operacije, i pre i posle operacije, ni pre ni posle operacije),
- postojanje postoperativnog isticanja urina na mestu anastomoze,
- revizije operacije.

3.5. Statistička analiza podataka

U delu istraživanja koji se bavio onkološkim ishodom, upoređene su demografske karakteristike, klinički i patološki parametri između BNP i ne-BNP grupa u cilju procene homogenosti grupa koje se porede. Numerički parametri među grupama komparirani su sa Studentovim t-testom, dok su nominalni podaci analizirani Pirsonovim Hi-kvadrat testom i Fišerovim testom. Za izračunavanje „BCR-free survival“ parametra primenjena je Kaplan-Majerova analiza i log-rank test. Potencijalni prediktori pozitivnih hirurških margina i biohemijskog relapsa određeni su pomoću Cox regression modela.

U delu studije koji se bavio funkcionalnim ishodom izvedeno je poređenje intraoperativnih parametara sa stopom kontinencije na 1, 3, 6, 12 i 24 meseca posle operacije. Za poređenje numeričkih parametara korišćen je Studentov t-test, dok su za pristup diskretnim varijablama korišćeni Fišerov i Pirsonov hi-kvadrat test. Za određivanje potencijalnih prediktora uspostavljanja postoperativne kontinencije, primenjena je multivarijantna logistička regresiona analiza.

U delu studije koji se bavio ispitivanjem postoperativnog kvaliteta života upotrebljavan je Fridmanov test u poređenju postoperativnog bola prvog, petog i dvanaestog dana. Poređenje stepena postoperativnog bola između grupa pacijenata operisanih LRP i RRP tehnikom izvedeno je pomoću Man Witney testa za analizu nezavisnih numeričkih podataka koji nemaju normalnu raspodelu. Za upoređivanje objektivnog kvaliteta života vezanog za kontinenciju urina (analizirani podaci o broju uložaka za kontinenciju koje pacijenti koriste tokom dana) sa subjektivnim kvalitetom života (analizirani podaci dobijeni iz upitnika) upotrebljavan je Wilcoxon Signed Ranks test.

Statistička obrada podataka, deskriptivna i diferencijalna, izvedena je pomoću Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Nivo statističke značajnosti je postavljen na $p < 0,05$.

4. Rezultati istraživanja

4.1. Ilustracija rezultata istraživanja

Ispitivana populacija u ovom istraživanju je 197 pacijenata operisanih na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

U prvom delu prikazuje se statistička analiza svih pacijenata baze podataka. Ovaj deo podrazumeva statističku evaluaciju pacijenata preoperativno akcentujući godine starosti, vrstu hirurškog pristupa, stepen fizičke aktivnosti, vrednosti PSA, ultrasonografski izmerenu veličinu prostate, klinički i patohistološki stadijum bolesti kao i svrstavanje pacijenata prema grupi rizika bolesti.

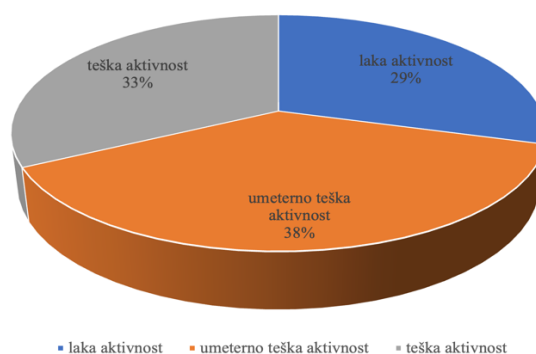
Drugi segment prikazuje statističku analizu onkoloških parametara (prisutnost pozitivnih hirurških margina i detekcija biohemijskog relapsa) prema vrsti hirurškog pristupa, patohistološkom stadijumu i Gleason skor u cilju analize tehnike prezervacije vrata mokraćne bešike.

Treći deo prikazuje statističku analizu i rezultate funkcionalnog ishoda (uspostavljanje kontinencije urina) prema preoperativnim demografskim karakteristikama, intraoperativnim faktorima, vrsti hirurškog pristupa, tehnici prednje suspenzije uretre, BNP tehnici, tehnici posteriorne fiksacije modifikovanim Rocco šavom, godinama starosti pacijenata, primeni vežbi mišića dna karlice (Kegelove vežbe) i stepenu fizičke aktivnosti pacijenata tokom života.

U četvrtom segmentu prikazuje se statistička analiza i rezultati kvaliteta života pacijenata koji su učestvovali u istraživanju, kako perioperativno ispitivanjem stepena bola, tako i u kasnom postoperativnom periodu gde se analizirao kvalitet života vezan za kontinenciju urina.

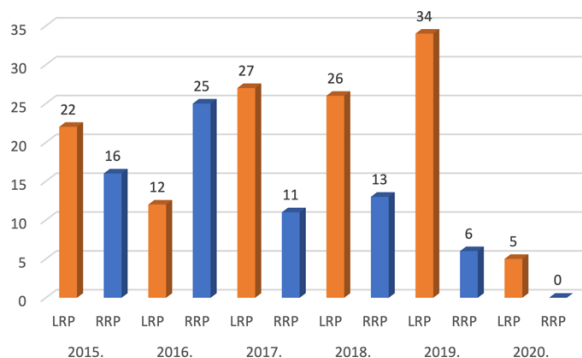
4.1.1. Opšte demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije

Analizom vrste fizičke aktivnosti koju su pacijenti imali tokom života, svi ispitanici su bili podeljeni u tri grupe: teška, umereno teška i laka fizička aktivnost. Prvenstveno se pod fizičkom aktivnošću podrazumevala profesionalna aktivnost tako, ilustracije radi, aktivnost terenskih radnika (zemljoradnici i sl.) je klasifikovana kao teška, dok su pacijenti čiji se posao zasnivao na sedenju definisani kao laka fizička aktivnost. Sve između je definisano kao umerena fizička aktivnost (Slika 82).



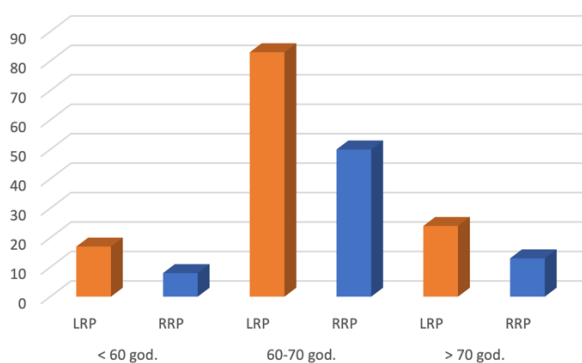
Slika 82. Ilustracija distribucije pacijenata po stepenu fizičke aktivnosti koju su obavljali tokom života

U šest uzastopnih godina, koliko je bilo vreme regrutacije pacijenata koji su ušli u istraživanje analizirana je distribucija prema vrsti hirurškog pristupa, LRP/RRP. Pacijenti operisani u prvoj godini ispitivanja bili su podjednako zastupljeni bez statističke značajnosti, dok je druga godina ispitivanja pokazala dominantno veći broj pacijenata kojima je učinjena RRP. U preostale četiri godine više je bila rađena LRP u ispitivanoj populaciji (Slika 83).



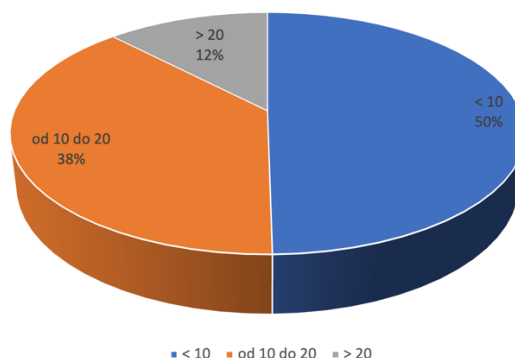
Slika 83. Ilustracija broja izvedenih operacija prema načinu pristupa (LRP/RRP) po godinama

Analizirajući godine starosti u ispitivanoj populaciji, najviše je bilo pacijenata u šestoj deceniji života, njih 135, dok su druge dve analizirane decenije života dominantno manje bile zastupljene u ovom istraživanju. Do šestdesete godine života bilo je 25 pacijenata, dok je 37 pacijenata bilo starije od 70 godina (Slika 84).



Slika 84. Ilustracija distribucije pacijenata prema starosnim grupama i vrsti hirurškog pristupa

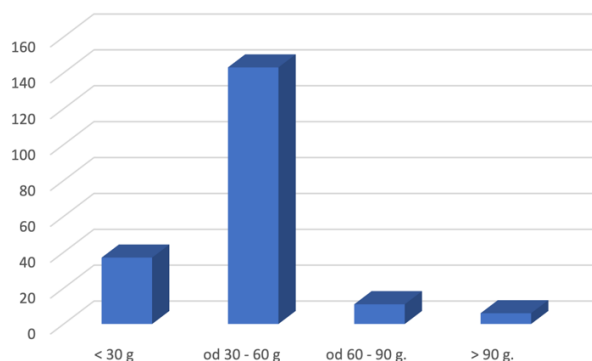
Najniža zabeležena vrednost PSA iznosila je 2,47 ng/ml, dok je najviša bila 53,51 ng/ml. Najveći broj pacijenata imao je vrednost PSA manju od 10 (98 ispitanika), dok je najmanje pacijenata imalo vrednosti PSA veće od 20 ng/ml, 24 ispitivana pacijenta (Slika 85).



Slika 85. Ilustracija distribucije vrednosti PSA u ispitivanoj populaciji pacijenata, vrednosti PSA za rangiranje pacijenata definisane su prema grupama rizika (Tabela 2)

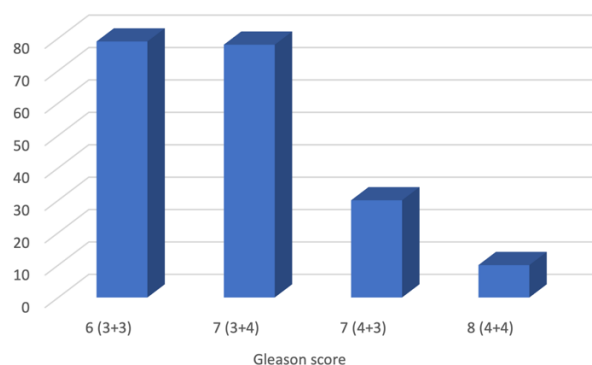
Preoperativna evaluacija dimenzija prostate je u ovom istraživanju bila jedan od determinišućih faktora za odluku o izvođenju dorzalne suspenzije stampa membranozne uretre. Parametar kojim smo se vodili je približna veličina od oko 50 grama gde smo svakom pacijentu koji je imao prostatu težu od ove vrednosti navedenu suspenzornu tehniku primenjivali. Najmanja prostata je imala težinu od 15 grama, dok je najteža/najveća iznosila 125 grama. U ispitivanoj populaciji

najzastupljeniji su bili pacijenti čije su dimenzije prostate iznosile između 30 i 60 grama (143 pacijenta), dok je najmanje bilo pacijenata sa prostatom težom od 90 grama, 6 ispitivanih pacijenata, (Slika 86).



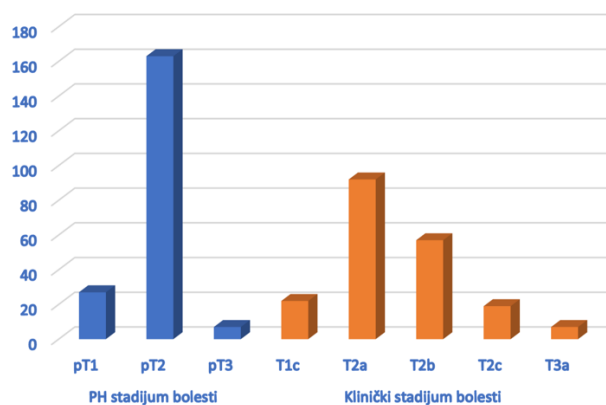
Slika 86. Ilustracija preoperativno ultrasonografski evidentiranih dimenzija prostate

Analizom preoperativnog Gleason skora dobijenog na TRUS biopsiji prostate, evidentiran je najveći broj ispitivanih pacijenata sa vrednostima ovog skora 6 (3+3) i 7 (3+4), 78% ispitanika. Manjina pacijenata, njih 40 imalo je veće vrednosti ovog patološkog parametra (Slika 87).



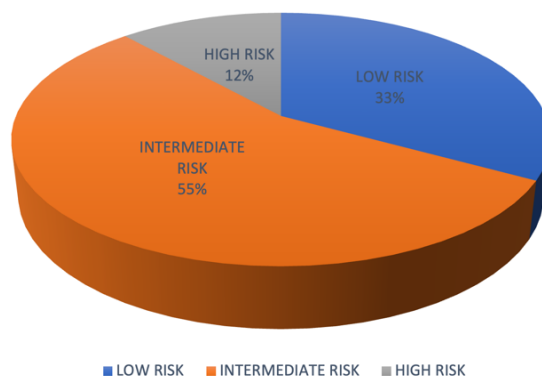
Slika 87. Ilustracija vrednosti Gleason skora nakon TRUS Bx prostate

Analizom podataka o patohistološkom i kliničkom stadijumu bolesti uočeno je da je dominantan broj pacijenata nakon biopsije karakterisan pT2 stadijumom (163 pacijenata), dok je distribucija prema kliničkom stadijumu bolesti bila nešto razuđenija (Slika 88). U T2 stadijumu je bilo 168 pacijenata, posmatrano pojedinačno njih 92 u T2a, 57 u T2b i 19 u T2c stadijumu bolesti. Broj pacijenata sa patohistološki i klinički verifikovanom lokalno uznapredovalom bolešću iznosio je po sedam.



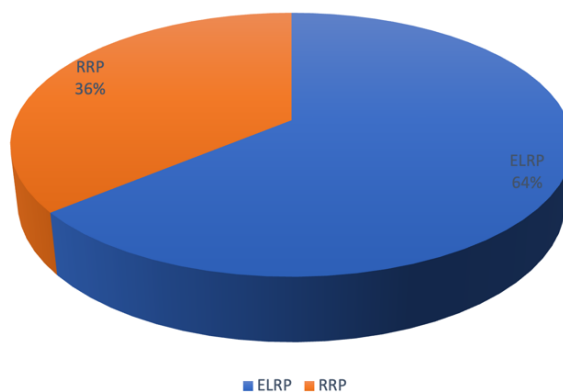
Slika 88. Ilustracija patohistološkog i kliničkog stadijuma bolesti

Svi pacijenti su bili stratifikovani u tri grupe rizika prema EAU grupama rizika za BCR lokalizovanog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate (Tabela 2,3). Najveći broj pacijenata, 55% njih imalo je bolest srednjeg rizika, trećina ispitivanih pacijenata je svrstana u grupu bolesti niskog rizika, dok su 23 pacijenta ove studije (12%) imali bolest visokog rizika (Slika 89).



Slika 89. Ilustracija stratifikacije pacijenata prema riziku bolesti

U okviru ovog istraživanja analizirani su pacijenti lečeni hirurškim modalitetom lečenja, RRP ili LRP (Slika 90). Skoro dve trećine pacijenata je bilo tretirano laparoskopskim pristupom, njih 126 (64%).



Slika 90. Ilustracija distribucije pacijenata prema vrsti hirurškog pristupa LRP/ RRP

4.1.2. Rezultati ispitivanja onkološkog ishoda

Rezultati ispitivanja onkološkog ishoda bazirali su se na analizi dve grupe pacijenata, onih kod kojih je primenjivana BNP tehnika i ispitanike kod kojih to nije bilo učinjeno. Formirane su grupe redom svrstavajući pacijente od početka ispitivanja (od prvog pacijenta nadalje) dok nije bila uspostavljena populacija od po 85 ispitivanih pacijenata obe analizirane grupe. Ovakav dizajn je formiran radi što veće homogenosti među ispitivanim grupama pacijenata i bolje komparabilnosti.

Analizirane su demografske, kliničke i patohistološke karakteristike obe grupe pacijenta što je prikazano u tabelama (Tabela 4,5). Obe grupe ispitanika su prosečno imale približne godine starosti u momentu lečenja. Prosečna starost pacijenata BNP (grupa sa prezerviranim vratom mokraćne bešike) grupe iznosila je 65,5 godina dok je starost non-BNP (grupa sa rekonstruisanim vratom mokraćne bešike) bila 65,7 godina. Distribucija kliničkog stadijuma bolesti nije imala odstupanja u poređenim BNP i non-BNP grupama. Homogenost obe ispitivane grupe ogleda se i komparacijom stratifikacije rizika bolesti kao i analizom primenjene tehnike (LRP/RRP). Statistički značajna razlika među grupama nije bila potvrđena ni analizom konačnog patohistoškog nalaza i stadijuma bolesti (Tabela 5).

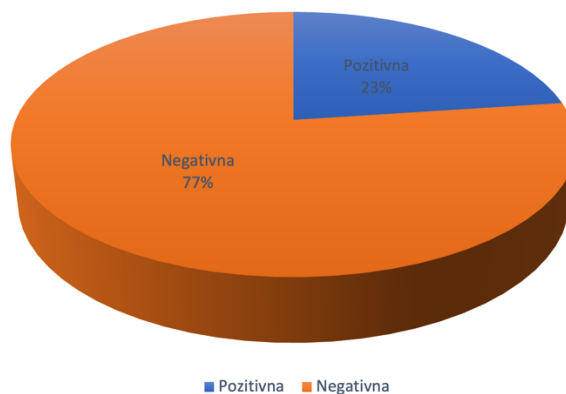
Tabela 4. Prikaz kliničkih i demografskih podataka ispitivanih pacijenata

| | BNP | non-BNP | p |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Godine, mean (SD) | 65.5 ± 5.04 | 65.7 ± 5.15 | 0.752 |
| Klinički stadijum bolesti | | | |
| T1c | 10 (11.8%) | 5 (5.9%) | 0.078 |
| T2a | 42 (49.4%) | 37 (43.5%) | |
| T2b | 23 (27.1%) | 29 (34.1%) | |
| T2c | 8 (9.4%) | 10 (11.8%) | |
| T3a | 2 (2.4%) | 4 (4.7%) | |
| Klasifikacija rizika (%) | | | |
| Low risk | 24 (28.2%) | 26 (30.6%) | 0.878 |
| Intermediate risk | 50 (58.8%) | 47 (55.3%) | |
| High risk | 11 (12.9%) | 12 (14.1%) | |
| Hirurški pristup | | | |
| LRP | 56 (65.9%) | 51 (60%) | 0.427 |
| RRP | 29 (34.1%) | 34 (40%) | |

Tabela 5. Prikaz patohistoloških nalaza ispitivanih pacijenata

| | BNP | non-BNP | p |
|------------------------------|------------|------------|-------|
| Konačni Gleason skor: | | | |
| 6 (3+3) | 8 (9.4%) | 12 (14.1%) | / |
| 7 (3+4) | 46 (54.1%) | 36 (42.4%) | |
| 7 (4+3) | 23 (27.1%) | 32 (37.6%) | |
| 8 (4+4) | 7 (8.2%) | 3 (3.5%) | |
| 9 (4+5) | 1 (1.2%) | 2 (2.4%) | |
| Konačni PH stadijum: | | | |
| pT1 | 0 (0%) | 1 (1.2%) | 0.845 |
| pT2 | 60 (70.5%) | 57 (67%) | |
| pT3 | 24 (28.2%) | 27 (31.8%) | |
| pT4 | 1 (1.2%) | 0 (0%) | |

BNP i non-BNP grupe su poređene i analizirane prema svojim kliničkim i patološkim karakteristikama. Od ukupno 170 pacijenata prisustvo pozitivnih hirurških margina (PSM) je bilo verifikovano kod 42 pacijenta, 24,7%. Dodatnom analizom grupa u odnosu na ispitivanu BNP tehniku, PSM su bile evidentirane kod 19 (22,4%) pacijenata (Slika 91). Daljom analizom nije uočena statistički signifikantna razlika u prisustvu PSM između pacijenata BNP i non-BNP grupe ($p=0.477$).



Slika 91. Ilustracija prikazuje distribuciju ispitanika prema prisustvu pozitivne hirurške margine.

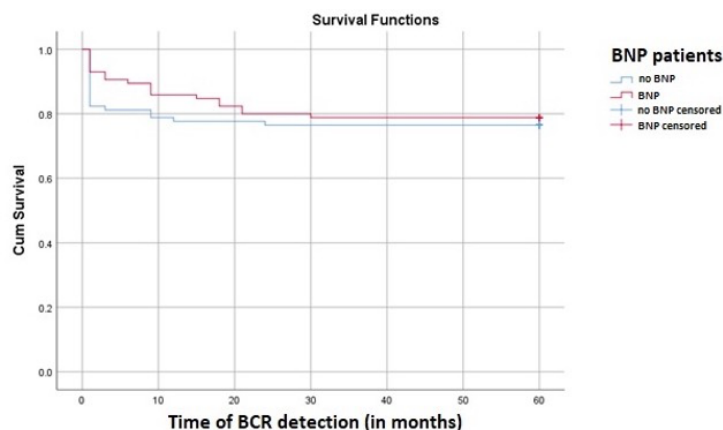
PSM su podeljene na pet ispitivanih lokalizacija: baza prostate, levi i desni lobus prostate, oba lobusa prostate i apeks. Za ovo istraživanje od najvećeg značaja je bila lokalizacija PSM na bazi prostate. PSM na bazi prostate su bile verifikovane kod osam pacijenata (9,4%) iz BNP grupe i kod pet pacijenata (5,9%) iz non-BNP grupe. Statističkom analizom nije uočeno postojanje statistički značajne razlike detekcije PSM na bazi prostate ali ni na drugim ispitivanim lokalizacijama kod pacijenata BNP i non-BNP grupe (Fischer's exact test $p=0.256$).

Dalje ispitivanje bilo je usmereno u komparacije dve grupe pacijenata, PSM grupa i non-PSM grupa. Primenom univarijantne analize preoperativnog PSA ($p<0.0001$), Gleason skora dobijenog na TRUS Bx prostate ($p=0.007$) i kliničkog stadijuma bolesti ($p<0.0001$) dobijena je statistički značajna korelacija sa nalazom PSM, (Tabela 6). Uočena je značajna razlika u raspodeli pT3 stadijuma između PSM i non-PSM grupa ($p<0,0001$). Multivarijantna logička regresiona analiza je pokazala da je od svih preoperativnih parametara samo vrednost inicijalnog PSA statistički značajan prediktor PSM na konačnom preparatu ($p=0.025$, OR=1.06, 95% CI 1.01-1.1).

Tabela 6. Kliničko- patološki parametri i status hirurških margina ispitivanih pacijenata

| | PSM | no-PSM | p - value |
|---|-------------------|-----------------|-----------|
| Godine, mean (SD) | 65.8 ± 4.94 | 65.6 ± 5.13 | 0.819 |
| Preoperativni PSA(ng/ml), median (IQR) | 14.2 (4.59 -53.5) | 8.9 (2.47-35.0) | <0.0001 |
| TRUS Bx Gleason skor | | | |
| 6 (3+3) | 9 (21.4%) | 57 (44.5%) | 0.007 |
| 7 (3+4) | 20 (47.6%) | 47 (36.7%) | |
| 7 (4+3) | 9 (21.4%) | 18(14.1%) | |
| 8 (4+4) | 4 (9.5%) | 6 (4.7%) | |
| Klinički stadijum | | | |
| T1c | 1 (2.4%) | 14 (10.9%) | <0.0001 |
| T2a | 12 (28.6%) | 67 (52.3%) | |
| T2b | 20 (47.6%) | 32 (25.0%) | |
| T2c | 6 (14.3%) | 12 (9.4%) | |
| T3a | 3(7.1%) | 3 (2.3%) | |
| Konačni patohistološki stadijum | | | |
| pT1 | 0 (0.0%) | 3 (2.4%) | <0.0001 |
| pT2 | 12 (28.6%) | 103 (80.5%) | |
| pT3 | 29 (69.0%) | 22(17.2%) | |
| pT4 | 1 (2.4%) | 0 (0.0%) | |
| Hirurški pristup | | | |
| LRP | 29 (69.0%) | 78 (60.9%) | 0.345 |
| ORP | 13 (31.0%) | 50 (39.1%) | |

Nadalje, u ovom segmentu istraživanja onkološkog ishoda ispitivana je pojava biohemijskog relapsa bolesti (BCR). Srednje vreme praćenja pacijenta iznosilo je 48 meseci (IQR, 44,6-51,4). Od kompletnog broja pacijenta kod 38 pacijenata je verifikovan BCR, 22,4%. BCR se češće javljao kod pacijenata iz BNP grupe (23,5%) u poređenju sa non-BNP grupom (21,2%), ($p=0,713$). „BCR-free survival“ je u BNP grupi iznosio 49,2 meseca (95% CI 44,8-53,8), dok je u non-BNP grupi ovaj parametar iznosio 46,7 meseci (95% CI 44,8-53,8), (Log Rank, $p=0,643$), (Slika 92). U multivarijantnom modelu sa BCR kao jedinom zavisnom varijablom, jedini uočeni statistički značajan prediktor za BCR je bio PSM ($p<0,001$).



Slika 92. Kaplan-Meier kriva preživljavanja ilustruje stopu „BCR- free survival“ u odnosu na BNP

U ovom istraživanju analizirani su vreme od progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje bolesti (OS). Dvadesetčetvoromesečni PFS iznosio je 81,3%, dok je OS bio 97,9%.

4.1.3. Rezultati ispitivanja funkcionalnog ishoda

Rezultati ispitivanja funkcionalnog ishoda bazirali su se na analizi 192 uzastopna pacijenta od početka izvođenja istraživanja, koji su bili podeljeni na one kod kojih je primenjena BNP tehnika i one kod kojih to nije bilo učinjeno. Demografske i preoperativne karakteristike prikazane su u Tabeli 7, dok su intraoperativne karakteristike sumirane u Tabeli 8.

Tabela 7. Demografske i preoperativne karakteristike ispitivanih pacijenata

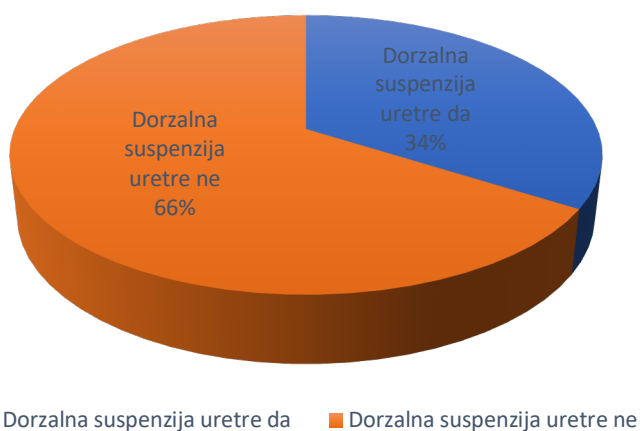
| | |
|--|--------------------|
| Godine, mean ± SD | 65.56 ± 5.13 |
| PSA, median (IQR) | 11.78 (2.47-31.13) |
| Volumen prostate (ml), median (IQR) | 40.94 (15-125) |
| Klinički stadijum, n (%) | |
| T1c | 18 (9) |
| T2a | 91 (47) |
| T2b | 57 (30) |
| T2c | 19 (10) |
| T3a | 7 (4) |
| Gleason skor TRUS Bx, n (%) | |
| 6 (3+3) | 76 (40) |
| 7 (3+4) | 75 (39) |
| 7 (4+3) | 31 (16) |
| 8 (4+4) | 10 (5) |
| EAU klasifikacija rizika, n (%) | |
| Low risk | 60 (31) |
| Intermediate risk | 108 (56) |
| High risk | 24 (13) |

Tabela 8. Intraoperativne karakteristike ispitivanih pacijenata

| Hirurški pristup, n (%) | |
|--|------------------------|
| RRP | 68 (35) |
| LRP | 124 (65) |
| Prednja fiksacija uretre, n (%) | |
| Da | 124 (65) |
| Ne | 68 (35) |
| Prezervacija vrata mokraćne bešike, n (%) | |
| Da | 105 (55) |
| Ne | 87 (45) |
| Posteriorna rekonstrukcija, n (%) | |
| Da | 66 (34) |
| Ne | 126 (66) |
| Vreme trajanja operacije (min), mean ± SD | 161.45 ± 42.50 |
| Intraoperativno krvarenje (ml), mean ± SD | 154.27 ± 149.65 |



Slika 93. Ilustracija distribucije pacijenata kojima je učinjena prednje suspenzije uretre



Slika 94. Ilustracija distribucije pacijenata sa dorzalnom suspenzijom membranozne uretre za lateralne strane zasečene endopelvične fascije modifikovanim Rocco šavom

Analizom kompletne ispitivane populacije ukupna stopa postoperativne kontinencije na 1,3,6,12 i 24 meseci iznosila je 58%, 74%, 79%, 85% i 88%. Procenat kompletne postoperativne kontinencije koja je bila definisana izostankom potrebe za upotrebom uložaka za inkontinenciju na 1,3,6,12 i 24 meseci iznosio je 19%, 36,5%, 49%, 59% i 67 %.

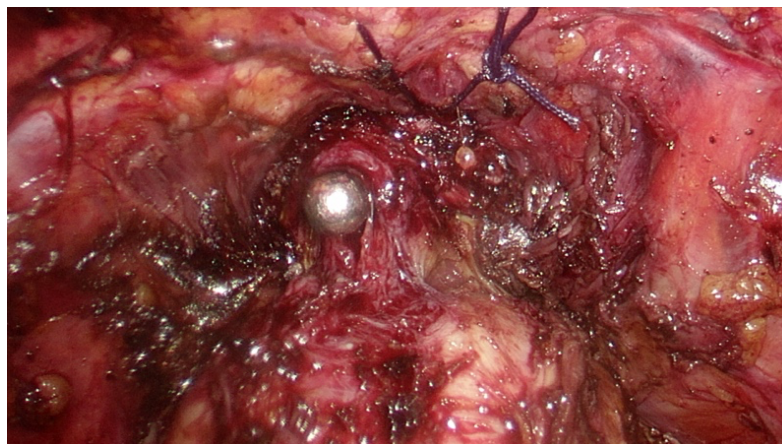
Tabela 9. Analiza stope postoperativne kontinencije prema tehnici primenjenog hirurškog pristupa (LRP, RRP)

| Stopa kontinencije, n (%) | LRP | RRP | p |
|---------------------------|----------|---------|-------|
| 1 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 72 (58) | 39 (57) | 0.924 |
| Potpuna kontinencija | 26 (21) | 11 (16) | |
| Socijalna kontinencija | 46 (37) | 28 (41) | 0.698 |
| Inkontinencija | 52 (42) | 29 (43) | |
| 3 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 92 (74) | 50 (73) | 0.920 |
| Potpuna kontinencija | 51 (41) | 19 (28) | |
| Socijalna kontinencija | 41 (33) | 31 (46) | 0.140 |
| Inkontinencija | 32 (26) | 18 (26) | |
| 6 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 101 (81) | 51 (75) | 0.292 |
| Potpuna kontinencija | 68 (55) | 26 (38) | |
| Socijalna kontinencija | 33 (27) | 25 (37) | 0.089 |
| Inkontinencija | 23 (18) | 17 (25) | |
| 12 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 112 (90) | 58 (85) | 0.295 |
| Potpuna kontinencija | 90 (73) | 37 (54) | |
| Socijalna kontinencija | 22 (18) | 21 (31) | 0.038 |
| Inkontinencija | 12 (10) | 10 (15) | |
| 24 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 110 (89) | 59 (89) | 0.886 |
| Potpuna kontinencija | 89 (72) | 39 (57) | |
| Socijalna kontinencija | 21 (17) | 21 (31) | 0.071 |
| Inkontinencija | 14 (11) | 8 (12) | |

Tabela 9 prikazuje rezultate odnosa kontinencije prema hirurškom tipu pristupa u lečenju ispitivanih pacijenata. Nije uočena signifikantna statistička razlika u distribuciji EAU grupa rizika za BCR između pacijenata ispitivane dve tehnike - LRP, RRP, ($p=0,57$). Takođe, nije bila uočena statistički značajna razlika analiziranih hirurških pristupa i stope kontinencije na 1,3 i 6 meseci nakon operacije. Analizom stope kontinencije 12. postoperativnog meseca praćenja, iako nije bila uočena statistički značajna razlika u ukupnoj kontinenciji između dve tehnike, verifikovana je statistički značajna razlika u analizi potpune (kompletne) kontinencije koja je bila veća u grupi pacijenata operisanih minimalno invazivnom tehnikom - LRP (73% vs 54%, $p<0,038$). Daljnom analizom ova razlika u kompletnej kontinenciji kao ni u ukupnoj kontinenciji nije bila verifikovana na 24 meseca od hirurškog tretmana.

Tabela 10 pokazuje rezultate kontinencije u odnosu na primenu tehnike prednje suspenzije uretre za tuberkulum pubične kosti (Slika 93). Pacijenti kojima je prednja suspenzija bila učinjena pokazali su značajno veću stopu ukupne postoperativne kontinencije tokom kompletnog vremena praćenja u poređenju sa pacijentima kojima to nije bilo učinjeno (p vrednost na 1,3,6 i 12 meseci iznosila je <0.0001 i 0.0007 na 24 meseca praćenja). Sličan rezultat detektovan je i analizom

pacijenata koji su uspostavili kompletnu kontinenciju koja je podrazumevala nepostojanje potrebe za korišćenjem uložaka za inkontinenciju. Značajno veći broj pacijenata sa potpunom kontinencijom je detektovan tokom praćenja u grupi pacijenata kojima je bila učinjena prednja suspenzija uretre (<0,0001).



Slika 95. Ilustracija intraoperativnog prikaza anteriorne suspenzije stampana distalne uretre (membranozna uretra)

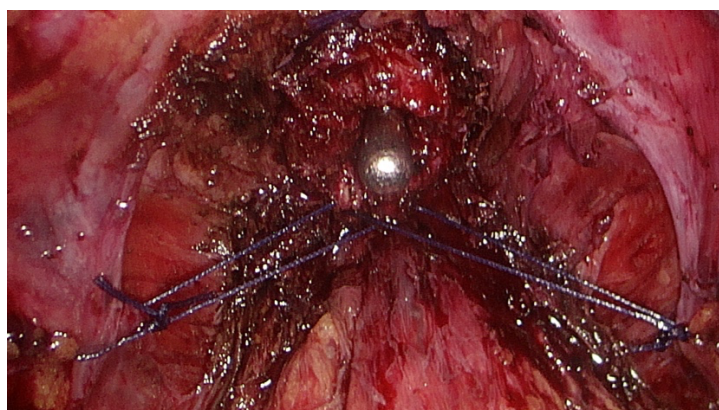
Tabela 10. Analiza stope postoperativne kontinencije prema tehnici primene anteriorne fiksacije membranozne uretre

| Stopa kontinencije, n (%) Anteriorna suspenzija | Da | Ne | p |
|--|----------|---------|---------|
| 1 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 91 (73) | 20 (29) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 36 (29) | 1 (1) | |
| Socijalna kontinencija | 55 (44) | 19 (28) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 33 (27) | 48 (71) | |
| 3 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 106 (85) | 36 (53) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 65 (52) | 5 (7) | |
| Socijalna kontinencija | 41 (33) | 31 (46) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 18 (15) | 32 (47) | |
| 6 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 110 (89) | 42 (62) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 82 (66) | 12 (18) | |
| Socijalna kontinencija | 28 (23) | 30 (44) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 14 (11) | 26 (38) | |
| 12 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 118 (95) | 52 (76) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 105 (85) | 22 (32) | |
| Socijalna kontinencija | 13 (10) | 30 (44) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 6 (5) | 16 (24) | |
| 24 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 115 (93) | 54 (81) | 0.007 |
| Potpuna kontinencija | 104 (84) | 24 (35) | |
| Socijalna kontinencija | 12 (10) | 30 (44) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 8 (6) | 14 (21) | |

Analizom tehnike prezervacije vrata mokraćne bešike uočena je statistički značajna povezanost između pacijenata kod kojih je tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike bila učinjena i ukupne stope uspostavljanja postoperativne kontinencije na 1, 3, 6, 12 i 24 meseci nakon operacije tokom vremena praćenja pacijenata. Istom analizom, primećeno je da je BNP grupa pokazala značajno veći procenat pacijenata koji su bili kompletno kontinentni u poređenju sa grupom bez BNP tokom celog perioda praćenja (Tabela 11).

Tabela 11. Analiza stope postoperativne kontinencije prema tehnici primene prezervacija vrata mokraćne bešike

| Stepen kontinencije, n (%) BNP | Da | Ne | p |
|--------------------------------|---------|-----------|---------|
| 1 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 72 (69) | 39 (49) | 0.001 |
| Potpuna kontinencija | 30 (29) | 7 (8) | |
| Socijalna kontinencija | 42 (40) | 32 (37) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 33 (31) | 48 (55) | |
| 3 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 90 (86) | 52 (60) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 52 (49) | 18 (21) | |
| Socijalna kontinencija | 38 (36) | 34 (39) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 15 (14) | 35 (40) | |
| 6 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 94 (89) | 58 (67) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 65 (62) | 29 (33.3) | |
| Socijalna kontinencija | 29 (28) | 29 (33.3) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 11 (10) | 29 (33.3) | |
| 12 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 98 (93) | 72 (83) | 0.022 |
| Potpuna kontinencija | 82 (78) | 45 (52) | |
| Socijalna kontinencija | 16 (15) | 27 (31) | 0.001 |
| Inkontinencija | 7 (7) | 15 (17) | |
| 24 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 97 (94) | 72 (89) | 0.012 |
| Potpuna kontinencija | 81 (77) | 47 (54) | |
| Socijalna kontinencija | 17 (16) | 25 (29) | 0.003 |
| Inkontinencija | 7 (7) | 15 (17) | |



Slika 96. Ilustracija intraoperativnog prikaza podrške dna uretre modifikovanim Rocco šavom

Rezultati analize stope postoperativne kontinencije urina i posteriorne fiksacije uretre Rocco šavom sumirani su u Tabeli 12. Pacijenti koji su bili podvrgnuti tehnici posteriorne fiksacije uretre su pokazali statistički značajno veću ukupnu stopu kontinencije u poređenju sa pacijentima koji nisu bili podvrgnuti ovoj metodi na 1, 3, 6 i 12 meseci nakon operacije. Na 24-mesečnom postoperativnom preseku, nije primećena statistički značajna razlika u ukupnoj stopi kontinencije između pacijenata koji su bili podvrgnuti posteriornoj fiksaciji uretre i onih koji nisu. Analizom je utvrđeno je da je udeo pacijenata koji su bili potpuno kontinentni značajno viši u grupi sa posteriornom rekonstrukcijom u poređenju sa grupom bez posteriorne rekonstrukcije uretre modifikovanim Rocco šavom tokom celog perioda praćenja od 24 meseca.

Tabela 12. Analiza stope postoperativne kontinencije prema tehnici primene posteriorne suspenzije uretre Rocco šavom

| Stopa kontinencije, n (%) Rocco šav | Da | Ne | p |
|--|---------|-----------|---------|
| 1 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 54 (84) | 56 (45) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 24 (37) | 13 (10) | |
| Socijalna kontinencija | 30 (47) | 43 (34) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 10 (16) | 69 (55) | |
| 3 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 60 (94) | 80 (64) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 42 (66) | 27 (22) | |
| Socijalna kontinencija | 18 (28) | 53 (42) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 4 (6) | 45 (36) | |
| 6 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 62 (97) | 88 (70.4) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 51 (80) | 42 (34) | |
| Socijalna kontinencija | 11 (17) | 46 (36) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 2 (3) | 37 (30) | |
| 12 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 62 (97) | 105 (84) | 0.009 |
| Potpuna kontinencija | 59 (92) | 67 (54) | |
| Socijalna kontinencija | 3 (5) | 38 (30) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 2 (3) | 20 (16) | |
| 24 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 59 (92) | 107 (87) | 0.286 |
| Potpuna kontinencija | 57 (90) | 69 (55) | |
| Socijalna kontinencija | 2 (3) | 39 (31) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 5 (7) | 17 (14) | |

Tabela 13. Multivarijantna logistička regresiona analiza za prognostičke faktore postoperativne kontinencije utrina na 12 meseci

| Variable | OR (95% CI) |
|----------------------------|---------------------|
| Hirurški pristup | 0.75 (0.278-2.044) |
| Prednja suspenzija uretre | 4.08 (1.312-12.711) |
| BNP | 1.91 (0.704-5.197) |
| Posteriorna rekonstrukcija | 2.64 (0.49-14.198) |

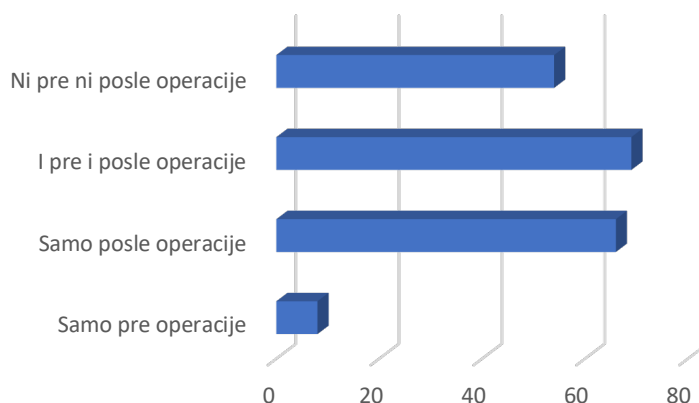
Multivarijantna logistička regresiona analiza je služila za identifikaciju mogućih intraoperativnih prognostičkih faktora kontinencije tokom 12 meseci praćenja (Tabela 13). Varijable koje su bile uključene u model podrazumevale su vrstu hirurškog pristupa, tehniku suspenzije uretre za tuberkulum pubične kosti, prezervaciju vrata mokraćne bešike i zadnju fiksaciju uretre modifikovanim Rocco šavom. Od svih analiziranih varijabli utvrđeno je da je samo prednja fiksacija uretre za tuberkulum pubične kosti pokazala statistički značaj kao prediktor kontinencije u 12-mesečnom postoperativnom preseku (OR 4,52; 95% interval poverenja (CI) 1,42-14,40, $p=0,011$).

Analizom starosnih grupa ispitivane populacije nije se došlo do dokaza o statističkoj razlici u stepenu uspostavljanja postoperativne kontinencije, iako bi bilo očekivano da se veći stepen kontinencije ilustruje u mlađoj populaciji (Tabela 14).

Tabela 14. Ilustracija povezanosti godina starosti ispitivanih pacijenata i kontinencije

| Stopa kontinencije, n (%) | ≤60 godina | 61-70 godina | ≥71 godina | p |
|---------------------------|------------|--------------|------------|-------|
| 1 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 13 (54) | 78 (59) | 20 (54) | 0.778 |
| Potpuna kontinencija | 5 (21) | 26 (20) | 6 (16) | |
| Socijalna kontinencija | 8 (33) | 52 (39) | 14 (38) | 0.946 |
| Inkontinencija | 11 (46) | 53 (41) | 17 (46) | |
| 3 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 15 (62) | 99 (76) | 28 (76) | 0.393 |
| Potpuna kontinencija | 9 (37.5) | 50 (38) | 11 (30) | |
| Socijalna kontinencija | 6 (20) | 49 (38) | 17 (46) | 0.454 |
| Inkontinencija | 9 (37.5) | 32 (24) | 9 (24) | |
| 6 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 18 (75) | 104 (79) | 30 (81) | 0.844 |
| Potpuna kontinencija | 9 (37.5) | 66 (50) | 19 (51) | |
| Socijalna kontinencija | 9 (37.5) | 38 (29) | 11 (30) | 0.827 |
| Inkontinencija | 6 (25) | 27 (21) | 7 (19) | |
| 12 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 21 (87.5) | 117 (89) | 32 (86.5) | 0.880 |
| Potpuna kontinencija | 15 (62.5) | 87 (66) | 25 (67.5) | |
| Socijalna kontinencija | 6 (25) | 30 (23) | 7 (19) | 0.966 |
| Inkontinencija | 3 (12.5) | 14 (11) | 5 (13.5) | |
| 24 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 20 (83) | 120 (92) | 30 (82) | 0.255 |
| Potpuna kontinencija | 14 (58) | 89 (68) | 25 (68) | |
| Socijalna kontinencija | 6 (25) | 31 (24) | 15 (14) | 0.267 |
| Inkontinencija | 4 (17) | 11 (8) | 7 (15) | |

Analizom parametra Kegellovih vežbi, u vremenu, tokom godina ispitivanja uočen je znatan trend porasta broja pacijenata koji su izvodili vežbe i pre i nakon operacije (Slika 97). Uočeno je da su pacijenti koji su bili regrutovani u prvim godinama ispitivanja, u značajno višem procentu radili preoperativne vežbe mišića dna karlice. U kasnijim godinama taj trend je bio u padu. Verovatno objašnjenje za ovu činjenicu leži u podatku da su kasnijih godina regrutovani pacijenti koji su bili dijagnostikovani u drugim urološkim centrima gde im, verovatno, nije bio objašnjen dokazan uticaj Kegellovih vežbi na uspostavljanje postoperativne kontinencije urina. Statističkom analizom potvrđeno je da su pacijenti koji su postoperativno izvodili vežbe mišića dna karlice imali višu stopu postoperativne kontinencije u odnosu na one koji to nisu radili što je dokazano analizom podataka tokom praćenja na 12 i 24 meseca od operacije, Tabela 15.



Slika 97. Ilustracija distribucije pacijenata prema analizi faktora izvođenja vežbi mišića dna karlice (Kegelove vežbe)

Tabela 15. Ilustracija povezanosti postoperativnog izvođenja vežbi mišića dna karlice i kontinencije

| Stopa kontinencije, n (%) Kegelove vežbe | Da | Ne | p |
|---|---------|----------|-------|
| 1 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 49 (64) | 62 (53) | 0.130 |
| Potpuna kontinencija | 20 (26) | 17 (15) | |
| Socijalna kontinencija | 29 (38) | 45 (38) | 0.102 |
| Inkontinencija | 27 (36) | 54 (47) | |
| 3 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 60 (79) | 82 (71) | 0.202 |
| Potpuna kontinencija | 33 (43) | 37 (32) | |
| Socijalna kontinencija | 27 (36) | 45 (39) | 0.222 |
| Inkontinencija | 16 (21) | 43 (29) | |
| 6 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 64 (84) | 88 (76) | 0.164 |
| Potpuna kontinencija | 54 (59) | 49 (42) | |
| Socijalna kontinencija | 19 (25) | 39 (34) | 0.068 |
| Inkontinencija | 12 (16) | 28 (24) | |
| 12 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 68 (89) | 102 (88) | 0.743 |
| Potpuna kontinencija | 59 (78) | 68 (59) | |
| Socijalna kontinencija | 9 (11) | 34 (29) | 0.012 |
| Inkontinencija | 8 (11) | 14 (12) | |
| 24 month | | | |
| Ukupna kontinencija | 68 (89) | 103 (88) | 0.883 |
| Potpuna kontinencija | 59 (78) | 69 (60) | |
| Socijalna kontinencija | 9 (11) | 34 (28) | 0.017 |
| Inkontinencija | 8 (11) | 14 (12) | |

Analizom podataka utvrđeno je da pacijenti koji su tokom života imali veću fizičku aktivnost imaju statistički značajno veću stopu postoperativne kontinencije, kako ukupne tako i kompletne, u odnosu na ispitivane pacijente sa umerenim i niskim stepenom fizičke aktivnosti. Razlike su prvenstveno bile uočene između dve terminale ispitivane populacije. Statistička značajnost u brzini uspostavljanja kontinencije je pokazana između grupa koje su imale težu u odnosu na grupu sa lakom fizičkom aktivnošću. Ovo je evidentirano tokom čitavog perioda praćenja ispitivanih pacijenata ovog istraživanja (Tabela 16).

Tabela 16. Ilustracija povezanosti stepena fizičke aktivnosti tokom života ispitanika i kontinencije

| Stopa kontinencije, n (%) Fizička aktivnost | Laka | Umerena | Teška | p |
|--|---------|---------|---------|---------|
| 1 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 19 (33) | 44 (62) | 46 (74) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 8 (14) | 14 (20) | 15 (24) | |
| Socijalna kontinencija | 11 (19) | 30 (42) | 31 (50) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 35 (67) | 27 (38) | 16 (26) | |
| 3 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 34 (60) | 52 (73) | 54 (87) | 0.003 |
| Potpuna kontinencija | 17 (30) | 25 (35) | 28 (45) | |
| Socijalna kontinencija | 17 (30) | 27 (38) | 26 (42) | 0.02 |
| Inkontinencija | 23 (40) | 19 (27) | 8 (13) | |
| 6 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 34 (60) | 59 (83) | 57 (92) | <0.0001 |
| Potpuna kontinencija | 20 (35) | 35 (50) | 38 (61) | |
| Socijalna kontinencija | 14 (25) | 24 (33) | 19 (31) | <0.0001 |
| Inkontinencija | 23 (40) | 12 (17) | 5 (8) | |
| 12 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 44 (77) | 64 (90) | 60 (97) | 0.003 |
| Potpuna kontinencija | 27 (47) | 49 (69) | 49 (79) | |
| Socijalna kontinencija | 17 (30) | 15 (21) | 11 (18) | 0.002 |
| Inkontinencija | 13 (23) | 7 (10) | 2 (3) | |
| 24 month | | | | |
| Ukupna kontinencija | 46 (79) | 64 (90) | 59 (95) | 0.043 |
| Potpuna kontinencija | 28 (49) | 49 (69) | 49 (79) | |
| Socijalna kontinencija | 17 (30) | 15 (21) | 10 (16) | 0.08 |
| Inkontinencija | 12 (21) | 7 (10) | 3 (5) | |

4.1.4. Rezultati ispitivanja postoperativnog kvaliteta života

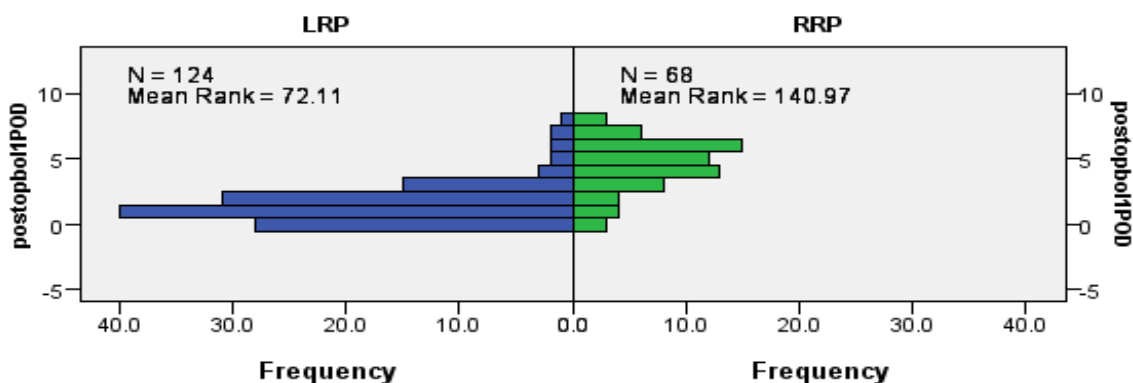
Analizom podataka 192 uzastopna pacijenata ispitivan je intenzitet postoperativnog bola (ukupno i prema hirurškim tehnikama), ukupni kvalitet života kao i poređenje subjektivnog osećaja ovog parametra u odnosu na objektivnu ilustraciju.

Upotrebom Fridmanovog testa učinjeno je poređenje postoperativnog bola prvog, petog i dvanaestog dana (dan odstranjivanja katetera). Na ovaj način analiziran je stepen bola u ukupnoj ispitivanoj populaciji ne praveći razliku u tehnici hirurškog pristupa, Tabela 17. Statističkom analizom utvrđena je statistički značajna razlika u stepenu bola u ispitivanim perioperativnim danima ($p < 0.0001$).

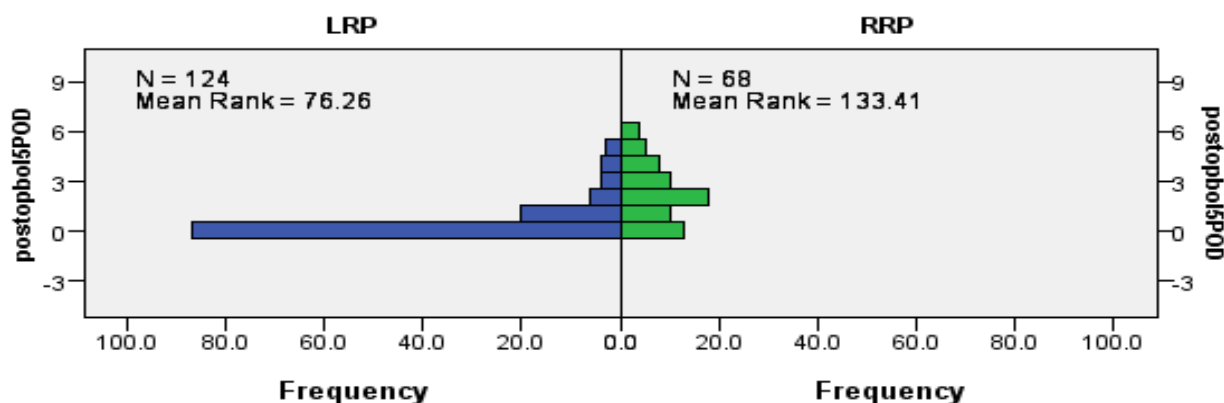
Tabela 17. Ilustracija analize intenziteta bola ukupne populacije ispitivanih pacijenata

| Test Statistics ^a | |
|------------------------------|---------|
| n | 192 |
| Chi-Square | 268.791 |
| df | 2 |
| Asymp. Sig. | .000 |
| a. Friedman Test | |

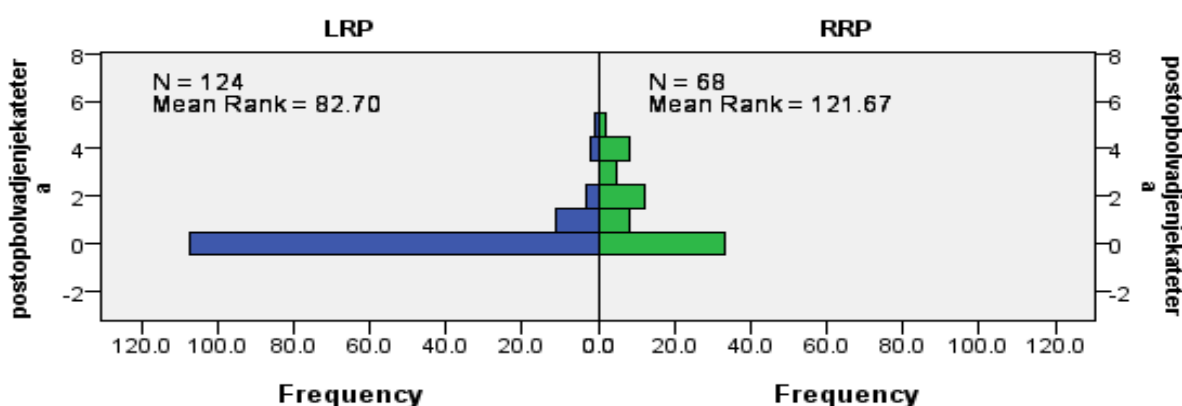
Poređenje stepena postoperativnog bola između dve grupe pacijenata (LRP grupa i RRP grupa) izvedeno je pomoću Man Witney testa koji se koristi za analizu nezavisnih numeričkih podataka koji nemaju normalnu raspodelu. Prikazana je ilustracija jačine postoperativnog bola prvog, petog i dvanaestog postoperativnog dana (Slike 98,99 i 100).



Slika 98. Ilustracija intenziteta bola prvog postoperativnog dana između LRP i RRP grupe



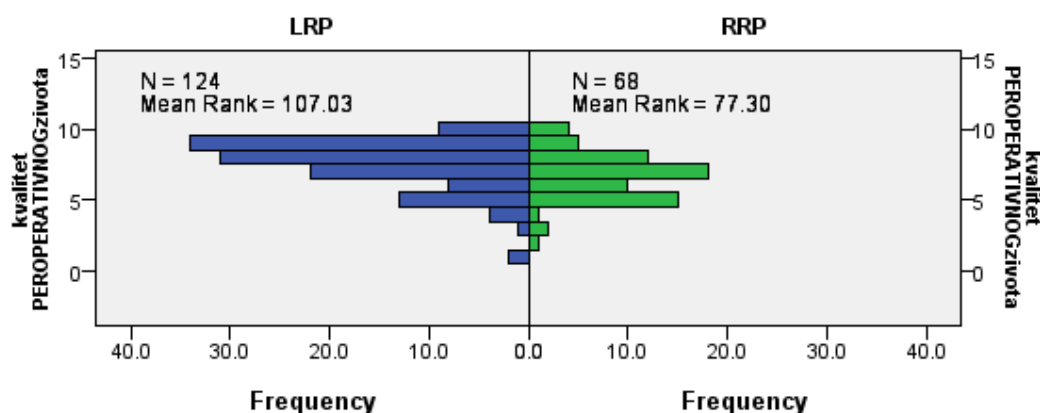
Slika 99. Ilustracija intenziteta bola petog postoperativnog dana između LRP i RRP grupe



Slika 100. Ilustracija intenziteta bola dvanaestog postoperativnog dana između LRP i RRP grupe

Pacijenti kojima je bila primenjena LRP hirurška tehnika imali su statistički značajno niži stepen postoperativnog bola ($p < 0.0001$) u sva tri ispitivana vremenska domena (prvog, petog i dvanaestog postoperativnog dana).

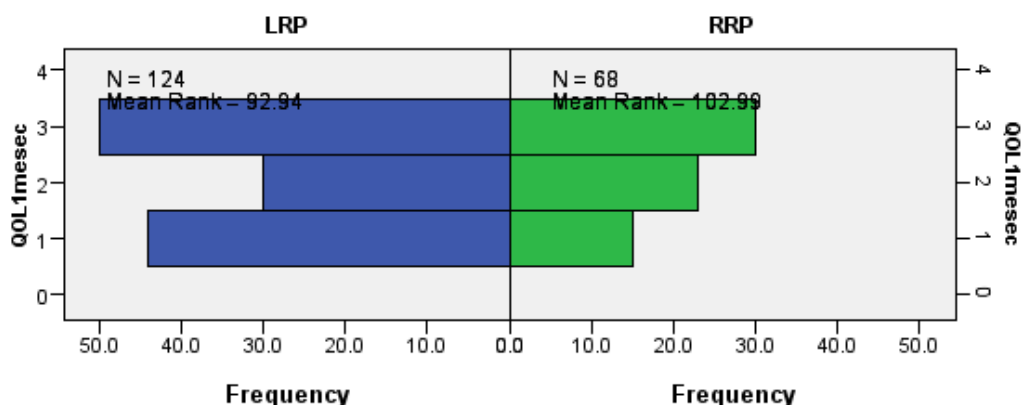
Analizom rezultata prikupljenih podataka ukupnog kvaliteta života ispitivanih pacijenata na kraju vremena praćenja u okviru ovog istraživanja verifikovano je da su pacijenti kojima je bila učinjena LRP imali statistički značajno bolji kvalitet života u odnosu na pacijente kod kojih je bila primenjena RRP tehnika ($p < 0.0001$), (Slika 101).



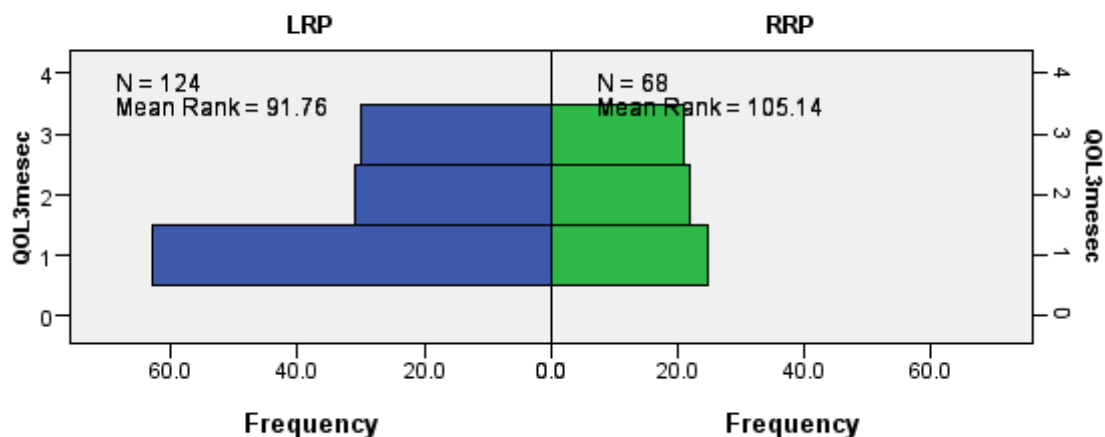
Slika 101. Ilustracija ukupnog kvaliteta života na kraju vremena praćenja između LRP i RRP grupe

Analizom ukupnog kvaliteta života pacijenata obe ispitivane grupe prema mesecima praćenja dobijeni su sledeći rezultati.

Analizom rezultata nije bila uočena statistički značajna razlika u ukupnom kvalitetu života u prvom mesecu nakon operacije između pacijenata kojima je bila učinjena LRP i onih sa RRP ($p = 0.201$), (Slika 102).



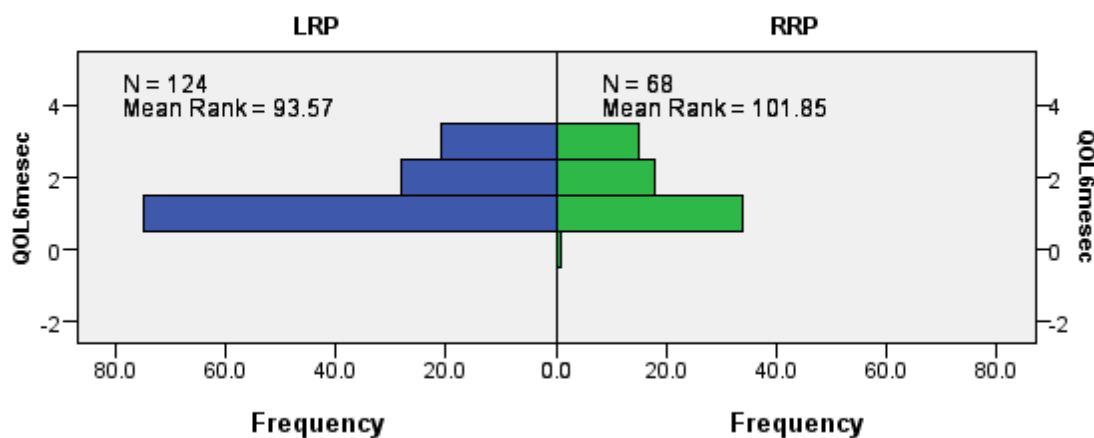
Slika 102. Ilustracija ukupnog kvaliteta života prvog meseca praćenja između LRP i RRP grupe



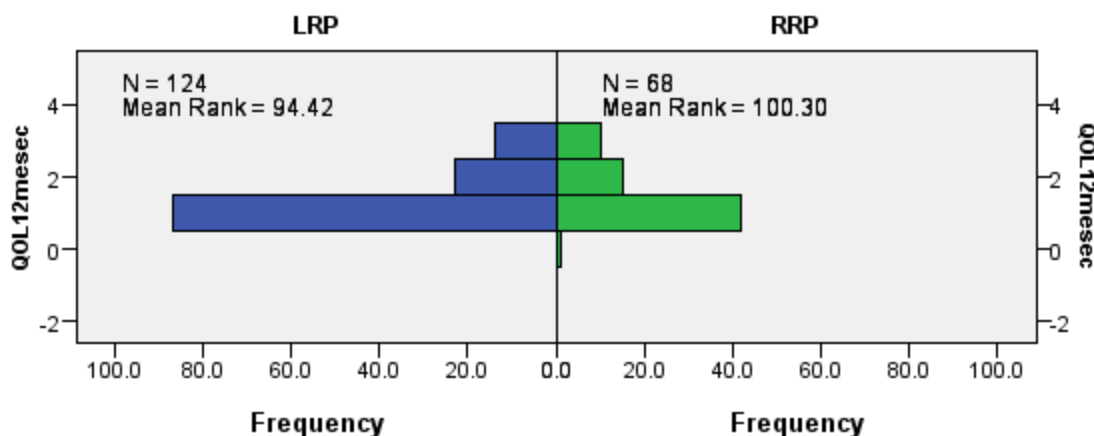
Slika 103. Ilustracija ukupnog kvaliteta života trećeg meseca praćenja između LRP i RRP grupe

Isti rezultat je utvrđen i analizom ukupnog kvaliteta života u trećem mesecu nakon operacije između pacijenata LRP i RRP grupe ($p=0.086$), (Slika 103).

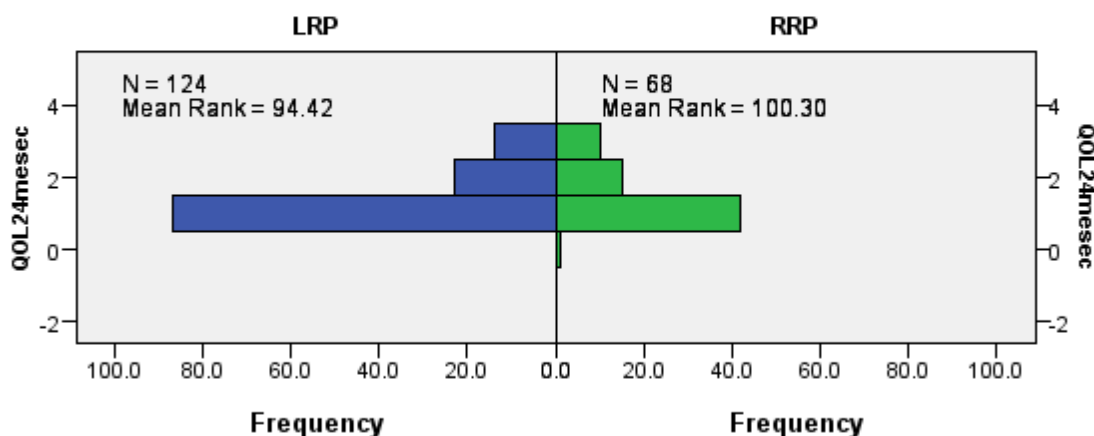
Kao i u prethodne dve analize statistička značajnost u ukupnom kvalitetu života ispitanika šest meseci od operacije nije bila uočena ($p=0.269$), (Slika 104).



Slika 104. Ilustracija ukupnog kvaliteta života šestog meseca praćenja između LRP i RRP grupe



Slika 105. Ilustracija ukupnog kvaliteta života 12. meseca praćenja između LRP i RRP grupe



Slika 106. Ilustracija ukupnog kvaliteta života 24. meseca praćenja između LRP i RRP grupe

Analizom ukupnog kvaliteta života pacijenata obe ispitivane grupe na 12 i 24 meseca (Slike 105,106) evidentiran je identičan ukupni kvalitet života ($p=0,397$ i $p=0.397$), i nije bilo statističke značajnosti.

Za upoređivanje objektivnog kvaliteta života vezanog za kontinenciju urina (analizirani podaci o broju uložaka za kontinenciju koje pacijenti koriste tokom dana) sa subjektivnim kvalitetom života (analizirani podaci dobijeni iz upitnika) upotrebljavan je Wilcoxon Signed Ranks test. Analizom podataka utvrđeno je da je objektivni kvalitet života (meren brojem uložaka) bio statistički značajno viši u odnosu na subjektivni kvalitet života (meren upitnikom) nakon prvog, trećeg i šestog meseca od izvedenog operativnog tretmana ($p < 0.0001$, $p < 0.002$, $p < 0,001$), dok se analizom podataka iz dvanaestog i dvadeset i četvrtog meseca postoperativnog praćenja ovaj parametar nije razlikovao ($p = 0,819$ i $p = 0,784$).

5. Diskusija

Jedan od ključnih problema radikalne prostatektomije (RP), kao hirurškog modaliteta lečenja karcinoma prostate, jeste prezervacija postoperativne kontrole mokrenja bez dovodenja u pitanje onkološkog efekta kao glavnog cilja ovog vida hirurškog lečenja. Podaci iz literature navode različite rezultate ali prema većini autora različitih „škola“, stopa postoperativne kontinencije može da varira između 85% i 100%¹⁵⁹. Decenije istraživanja su potrošene na polju anatomije, histologije i fiziologije prostate i karličnih struktura u svrhu boljeg razumevanja urinarne kontinencije. Kao rezultat ovih saznanja razvijene su brojne hirurške tehnike i metode u cilju poboljšanja oporavka postoperativne kontinencije nakon RP. Najpopularnije tehnike za koje je dokazano da dovode do boljeg i bržeg postoperativnog oporavka urinarne kontinencije bi bile:

- Što veća dužina distalnog segmenta uretre prema apeksu prostate,
- Prezervacija puboprostatičnih ligamenata,
- Prezervacija neurovaskularnog snopa,
- Prezervacija posteriornog radosfinktera i
- Očuvanje vrata mokraćne bešike^{159,160}.

Prva prezentovana tehnika prezervacije vrata mokraćne (BNP) bešike izvedena je od strane Klein-a 1992. godine¹²⁰. Ova tehnika je predstavljena na osnovu saznanja koja su dobijena na osnovu istraživanja i boljeg razumevanja kompleksnosti problema anatomije uretralnog sfinktera. Uretralni sfinkter u anatomsko - histološkom aspektu se sastoji iz dva izolovana sloja, unutrašnjeg koji se zove lizosfinkter i koji je građen od glatkih mišićnih vlakana i spoljašnjeg sloja kojeg čine poprečno prugasta mišićna vlakna. Koraitim tvrdi da svaki od ova dva sloja ima posebnu ulogu u okviru spoljašnjeg uretralnog sfinktera u smislu kontinencije urina. Unutrašnji sloj, lizosfinkter svojim glatkim mišićnim vlaknima učestvuje u održavanju kontinencije toničkom kontrakcijom uretralnog sfinktera u nesvesnom stanju (san), dok funkcija radosfinktera stupa na scenu u momentima fizičkog stresa ili u situacijama kada naglo dolazi do porasta intraabdominalnog pritiska¹³⁹. Dokazano je da već na nivou vrata mokraćne bešike dolazi do formiranja anatomskog entiteta lizosfinktera (što je bila početna tačka ideje da BNP može uticati na brzinu uspostavljanja postoperativne kontinencije). Upravo zbog ove činjenice, uloga BNP bila bi očuvanje lizosfinkternog mehanizma na nivou vrata mokraćne bešike, putem disekcije i prezervacije cirkularnih vlakana vrata bešike prilikom disekcije baze prostate. Poštedom vrata mokraćne bešike (vlakana lizosfinktera) duž čitave njene cirkumferencije, moguće je sprovesti direktnu anastomozu istih sa stampom distalne uretre po tipu uretrorafije izbegavajući mutilantnu resekciju vrata bešike sa naknadnom rekonstrukcijom^{120,161}. Nadalje, ovom tehnikom dokazan je znatno manji procenat postoperativnih striktura uretre na mestu uretrovezikalne anastomoze.

Rezultati jedna meta-analize i dva pregledna sistematska rada potvrdili su da je BNP povezan sa statistički značajnim poboljšanjem u brzini i dugotrajnoj stopi uspostavljanja postoperativne kontinencije. Istovremeno, ove studije su pokazale znatno nižu stopu striktura na mestu vezikouretralne anastomoze kod pacijenata kod kojih je bila primenjena BNP u poređenju sa pacijentima kod kojih to nije bilo učinjeno^{120,162,163}.

Fokus ovog segmenta istraživanja bio je analiza hirurškog i patohistološkog ishoda BNP kod pacijenata lečenih RP, bilo da se radilo o minimalno invazivnoj proceduri LRP, ili je u pitanju bila klasična RRP. Činjenica postojanja jasne i neposredne opasnosti u smislu onkološkog rizika kod tehnike BNP je detaljno istraživana, a i dalje je veoma kontroverzna tema.

Čuvanje vrata mokraćne bešike tokom operacije može biti povezano sa većim rizikom od detekcije pozitivnih hirurških margina (PSM), a sve kao posledica potencijalno nepotpune ekscizije tumora. Neki autori navode da BNP, definitivno, utiče na veći procenat PSM na konačnom operativnom preparatu, naročito na planu prema bazi prostate. Srougi sa saradnicima je u svojoj randomizovanoj prospektivnoj studiji u kojoj je bila planirana regrutacija 120 ispitanika evaluirao

stopu PSM kod pacijenta koji su bili podvrgnuti BNP tehnici u odnosu na one kod kojih je učinjena resekcija sa naknadnom rekonstrukcijom vrata mokraćne bešike prilikom RP. U rezultatima, ovaj autor je prikazao postojanje 10% pacijenata u BNP grupi kod kojih je bila detektovana PSM (isključivo na nivou baze prostate prema vratu bešike), dok istovremeno u grupi sa resekcijom vrata ni u jednom slučaju PSM nije bila uočena na konačnom patohistološkom preparatu. Zbog ovog, relativno lošeg nalaza, studija je bila prekinuta nakon uključivanja 70 pacijenata¹²⁴. Vođen ovom činjenicom, Katz je postavio hipotezu da bi izbegavanje tehnike BNP kod LRP smanjilo stopu PSM na bazi prostate i postao time jedan od najjačih oponenta tehnike prezervacije vrata mokraćne bešike¹²⁵. Analiza sistemskog pregleda iz 2017. godine je pokazala da srednja vrednost procenta pojave PSM na konačnom preparatu RP kod BNP tehnike iznosi 4,9%, dok je u samo 1,85% PSM detektovana kod pacijenata operisanih tehnikom resekcije vrata mokraćne bešike¹¹⁹.

Sa druge strane posmatrano, brojni autori i dalje insistiraju na stavu na BNP tehnika ne dovodi do kompromitovanja onkološkog ishoda i nema efekat na dalju onkološku kontrolu bolesti.

Smolski je sistemskim pregledom literature došao do zaključka da BNP tehnika malo verovatno utiče na lošiju onkološku kontrolu bolesti ili na veću incidencu pojave PSM¹⁶². Rezultati jedne metaanalize iz 2016. godine ne pokazuju značajnu razliku u procentu pojave PSM u grupama pacijenta sa i bez BNP tehnike¹⁶³. Do sličnih rezultata se došlo i u studiji koja je ovu tematiku istraživala na robot asistiranom hirurškom lečenju, a bila je prospektivno koncipirana na populaciji od 1057 pacijenata¹⁶⁴. U dostupnoj objavljenj literaturi detektovana stopa PSM nakon radikalne prostatektomije, u bilo kom obliku, pokazuje veliku varijabilnost. Procenat detekcije u publikacijama kretao se između 6% i 32%. Ovako velika varijabilnost bi se primarno mogla objasniti različitom učestalošću ekstrakapsularne lokalizacije bolesti (lokalno uznapredovala bolest) u različitim studijama. Nadalje, krivac za visoku varijabilnost moglo bi biti različito hirurško iskustvo kao i veliki broj patologa sa varijabilnim iskustvom u patološkoj interpretaciji PSM¹⁶².

Analizom ispitivane populacije ovog istraživanja, PSM su bile detektovane u 24,7% konačnih patohistoloških preparata. Ovakav rezultat ulazi u domen između 16,6% i 39,4% koji je bio prezentovan u rezultatima slično koncipiranih studija^{165,166}. Ukupna stopa PSM u ovom istraživanju je bila relativno visoka, što bi se dalo objasniti činjenicom postojanja velikog broja ispitivanih pacijenata sa detektovanom ekstrakapsularnom bolešću (52 od 170 pacijenata je bilo detektovano sa lokalno uznapredovalom bolešću, 30,6%). Stopa PSM u BNP grupi ispitivanih pacijenata ovog istraživanja iznosila je 22,4%, dok je stopa PSM u non-BNP grupi ispitivane populacije bila 27,1%. Statistički signifikantna razlika u stopama PSM između ove dve ispitivane populacije pacijenata ovog istraživanja nije bila evidentirana ($p=0,477$).

Nakon analize ukupne stope PSM, u ovom istraživanju pristupilo se posebnoj analizi očekivane lokalizacije za PSM, sa posebnim osvrtom na BNP grupu ispitanika.

Pregledom dostupne literature vidi se da stopa PSM na bazi operativnog preparata prostate iznosi između 0% i 16,3%^{167,168}. U retrospektivnoj studiji izvedenoj od strane Shelfo i saradnika na 365 ispitivanih pacijenata lečenih klasičnim hirurškim modalitetom lečenja (RRP) sa primenjenom BNP tehnikom, stopa PSM na bazi prostate iznosila je 7%¹⁶⁹. Sa druge strane posmatrano, analizom rezultata prospektivno dizajnirane studije na ispitivanoj populaciji od 555 pacijenata tretiranih istim hirurškim pristupom kao što je bio slučaj u prethodno opisanoj studiji, Bianco prijavljuje stopu detekcije PSM na bazi prostate od 2%¹⁷⁰. U istraživanju publikovanom 2009. godine na populaciji od 619 ispitivanih pacijenata lečenih robot asistiranom radikalnom prostatektomijom, Freire sa saradnicima poredi stope pozitivnih hirurških margina na bazi definitivnog operativnog preparata prostate između grupa ispitanika kojima je bila primenjena tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike i onih kod kojih to nije bilo učinjeno (pacijenti tretirani standardnom tehnikom resekcije i rekonstrukcije vrata bešike). U prvoj, BNP grupi, prijavljena je stopa PSM od 1,4%, dok je u drugoj grupi stopa PSM iznosila 2,2%. Rezultatima Freire-ovo istraživanja nije pokazalo statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa u pogledu stope PSM ($p=0,547$)¹⁷¹. Friedlander sa saradnicima prijavljuje slične rezultate u kojim je stopa PSM na bazi prostate kod pacijenata kod kojih je izvođena

BNP tehnika iznosila 1,1% u poređenju sa stopom PSM na bazi prostate kontrolne grupe, 1,3% (standardna tehnika)¹⁷⁰.

Rezultati ovog istraživanja ilustruju ukupnu stopu PSM na bazi prostate od 7,6 %, što bi bio prosek u poređenju sa dostupnom literaturom^{167,168}. U ovoj studiji ispitivani pacijenti kod kojih je bila primenjena BNP tehnika imali su stopu PSM na bazi prostate od 9,4%, dok je stopa PSM na istoj lokalizaciji bila 5,9% u grupi pacijenata kod kojih je učinjena resekcija sa naknadnom rekonstrukcijom vrata mokraćne bešike. Ovo istraživanje je pokazalo da primena tehnike BNP kod radikalne prostatektomije nije značajno povezana sa incidencom pozitivnih hirurških margina na bazi prostate. Sličan rezultat se dobio i analizom drugih lokalizacija detekcije PSM ($p=0,256$).

Identifikacijom preoperativnih prediktivnih faktora za PSM nakon radikalne prostatektomije moguće je dobiti moćno oružje za što precizniju procenu rizika za pacijente kao i formulisati personalizovanu strategiju lečenja. U novijoj objavljenoj metaanalizi iz 2021. godine identifikovani su bili sledeći prediktivni faktori rizika za PSM nakon RP:

- Preoperativni PSA i
- Gleason skor na TRUS biopsiji prostate¹⁷².

Takođe, više studija je identifikovalo PSA i klinički (T) stadijum bolesti kao nezavisne preoperativne faktore koji utiču na status pozitivnih hirurških margina^{121,168}. Preciznija procena rizika za pacijente i personalizovane strategije lečenja mogu se postići identifikovanjem preoperativnih prediktora PSM-a nakon RP. Preoperativni PSA i bioptički Gleasonov skor su identifikovani kao preoperativni faktori rizika za PSM posle RP u jednoj meta-analizi iz 2021. godine¹⁷². S druge strane, više studija je identifikovalo PSA i klinički T stadijum kao nezavisne preoperativne faktore koji utiču na PSM status^{121,168}.

Univarijantna analiza rezultata ovog istraživanja potvrdila je deo gore navedenih rezultata. Gleason skor na TRUS biopsiji prostate pokazao se kao prediktor za PSM. Međutim, multivarijantnom analizom rezultata istraživanja, od svih analiziranih parametara jedino vrednost preoperativnog PSA se pokazala kao statistički signifikantan prediktor za status PSM ($B=0,057$, $p=0,025$, $OR=1,16$, 95% CI 1,01-1,1). Sumiranjem ovih činjenica može se reći da su viši preoperativni PSA, TRUS biopsiom verifikovan viši stepen Gleason skora i veći klinički (T) stadijum direktno povezani sa značajno većom stopom pojave PSM na konačnom preparatu prostate. Upravo ovo direktno može pomoći u proceni da li je izvodljivost tehnike BNP sigurna za konkretan slučaj.

Pozitivne hirurške margine detektovane na preparatu nakon RP mogu biti u korelaciji sa povišenim rizikom od pojave biohemijskog relapsa bolesti (BCR)¹⁷³⁻¹⁷⁵. BCR povezan sa PSM-om može da implicira na pojavu postoperativnog lokalnog recidiva (u nekim slučajevima detektor inkompletne hirurške onkološke kontrole operacijom – rest bolesti), kao i potencijalnu pojavu diseminovane bolesti. Analizom rezultata prosečnog postoperativnog praćenja pacijenata od 79 meseci, Alkhateeb sa saradnicima je ustanovio da su pacijenti sa PSM imali „BCR free survival“ stopu od 79,9%, dok je procenat ove stope kod pacijenata bez verifikovane postoperativne PSM iznosio 93,8%, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ove studije¹⁷⁶.

Istraživanjem dostupne literature primećeno je da se mali broj studija bavio poređenjem „BCR free survival“ stope u odnosu na primenjenu tehniku BNP. Hendikepi ovih studija su bili nedosledno definisanje BCR, prilikom poređenja ovog parametra između BNP populacije i populacije pacijenata kod kojih BNP nije bio učinjen. Friedlander sa saradnicima je u svojoj studiji pokazao da su „BCR free survival“ stope kod analiziranih BNP i non-BNP grupa pacijenata podjednake. Do ovog zaključka, autor je došao uzimajući u obzir analizu postoperativnog patohistološkog stadijuma, gradusa, preoperativnog PSA kao i statusa pozitivnih hirurških margina. BCR u ovoj studiji je jasno bio definisan vrednostima postoperativnog PSA iznad 0.1 ng/ml¹⁶⁴. U studiji izvedenoj od strane Bianco-a i saradnika, sa prosečnim periodom praćenja od sedam godina, navedeni su rezultati koji su ilustrovali da „disease-free-survival“ (DFS) nije zavisio od tehnike prezervacije vrata mokraćne bešike. U istoj studiji, upotrebom univarijantne i multivarijantne analize PSM kod pacijenata kojima je rađena BNP tehnika nije pokazan statistički značajan uticaj na DFS¹¹⁹. Prema Gaker-u i

saradnicima gotovo svi pacijenti kojima je bila primenjena BNP tehnika prilikom radikalne prostatektomije (90%) imali su vrednosti postoperativnog PSA manje od 0,2 ng/ml, dok je prilikom praćenja od 12,5 godina postoperativna vrednost PSA manja od 0,2 ng/ml bila utvrđena kod 80% ispitanika koji su bili tretirani resekcijom i rekonstrukcijom vrata mokraćne bešike¹⁶⁸.

U ovom istraživanju, srednje vreme praćenja pacijenata iznosilo je 48 meseci (IQR, 44,6-51,4). Ukupna stopa biohemijskog relapsa uočena u ovoj studiji iznosila je 22,4%, što je komparabilno sa sličnim rezultatima iz dostupne literature^{164,173}. Poredeći dve grupe analiziranih pacijenata, onih kod kojih je tehnika BNP bila primenjena i onih kod kojih se to nije desilo, nije uočena statistički značajna razlika kako u incidenci BCR (21,2% vs. 23,5%, $p=0,713$), tako ni u ispitivanoj „BCR-free survival“ stopi (49,2 vs. 46,7 meseci, $p=0,643$). U Cox regresionoj analizi, jedini statistički signifikantan prediktor BCR bila je PSM na konačnom postoperativnom patohistološkom preparatu ($p<0,001$). Za PSM na bazi prostate kao prediktoru nije pokazana statistička značajnost prema BCR u poređenju sa ostalim lokalizacijama detekcije PSA ($p=1,00$). Rezultati ove studije indiciraju da BNP tehnika kod radikalne prostatektomije, bilo RRP ili LRP, nije u korelaciji sa lošijom onkološkom kontrolom bolesti.

U ovom segmentu diskusije koji se bavi rezultatima istraživanja vezanim za onkološki ishod, neophodno je navesti i neke od limitacija ali i prednosti studije.

Mali broj pacijenata uključenih u istraživanje bi predstavljalo glavnu limitaciju ove studije. Upravo ova činjenica može biti hendikep za zaključak zbog ograničenog statističkog potencijala i relativno kratkog perioda praćenja pacijenata. Drugo ograničenje ove studije je pristrasnost selekcije, budući da je dizajn studije podrazumevao selekciju pacijenata prema metodu prezervacije vrata bešike determinisanog u odnosu na prisustvo intravezikalnog rasta medijalnog lobusa prostate. Još jedno ograničenje ovog istraživanja je činjenica da multiparametrijska magnetna rezonanca nije bila rutinski primenjena kod svih pacijenata, kao rezultat ograničene dostupnosti ove procedure (tehničke i finansijske). Nasumično kliničko ispitivanje među pacijentima koji nemaju intravezikalni rast medijalnog režnja prostate, kao determinišući faktor, bilo bi bolji dizajn studije.

Prednost ovog istraživanja bila bi prvenstveno prospektivan dizajn studije od strane jednog hirurga i patohistološke evaluacije jednog patologa. S druge strane, neophodno je uzeti u obzir činjenicu krive učenja hirurga tokom vremena izvođenja ovog istraživanja. Takođe, prednost ovog istraživanja jesu rezultati preživljavanja bez BCR-a u BNP i ne-BNP grupama.

Pored pozitivnog onkološkog ishoda radikalne prostatektomije kao terapijskog modaliteta lečenja karcinoma prostate, neophodnost omogućavanja što boljeg postoperativnog kvaliteta života u smislu uspostavljanja što brže kontinencije urina predstavlja drugu ali ništa manje bitnu varijablu ovog vida lečenja.

Na oporavak urinarnu kontinencije posle RP može uticati više preoperativnih, intraoperativnih ali i postoperativnih faktora¹⁷⁷. Velika meta-analiza iz 2021. godine, koja je ispitivala i upoređivala rezultate ukupno 114 različitih studija identifikovala je preoperativne prediktore sa značajnim uticajem na postoperativnu urinarnu kontinenciju kod pacijenata unutar tri meseca od radikalne prostatektomije. Identifikovani su sledeći prediktori:

- Godine starosti pacijenta,
- Dužina membranozne uretre (MUL),
- Volumen prostate (VP) i
- Charlson comorbidity indeks (CCI).

Isti prognostički faktori, analizirani navedenom meta-analizom, izuzimajući CCI, ostali su po svojoj predikciji statistički signifikantni za postoperativnu urinarnu kontinenciju i nakon dvanaest meseci praćenja pacijenata od operacije¹⁷⁸. Ekspanzija praktične primene mpNMR-a omogućila je znatno precizniju preoperativnu evaluaciju morfometrijskih parametara prostate kao mogućih prediktora

oporavka postoperativne urinarne kontinencije. Odnos apeks-dubina prostate (Prostate apex depth ratio - PADR), dužina intravezikalne protruzije prostate (intravesical prostatic protrusion length - IPPL) i MUL-a identifikovani su kao značajni prognostički mpNMR parametri u nekoliko preoperativnih prediktivnih modela koji procenjuju rizik od urinarne inkontinencije nakon prostatektomije (post-prostatectomy urinary incontinence – PPUI)¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Prepoznavanje gore navedenih preoperativnih prognostičkih faktora može biti od velike važnosti u procesu pravilnog odabira pacijenata kojima će radikalna prostatektomija biti predložena kao vid lečenja.

Detaljno poznavanje i razumevanje anatomije neurovaskularnih snopova prostate, DVK, puboprostatičnih ligamenata, vrata mokraćne bešike, oblika prostate i urinarnog sfinktera stvorilo je ideju i omogućilo pojavu nekoliko hirurških tehnika koje imaju za osnovni cilj ubrzavanje oporavka urinarne kontinencije kao bitnog faktora kvaliteta postoperativnog života nakon RP¹⁸². Pored već uobičajenih i etabliranih procedura, kao što su „nerve sparing“ hirurgija, posteriorna rekonstrukcija, prezervacija vrata mokraćne bešike i puboprostatičnih ligamenata kao i „Retzius-sparing“ hirurgija, neki autori su istraživali i alternativne tehnike.

Kako bi se izbegla moguća povreda radosfinktera, nekoliko studija je procenjivalo efekat zauzdavanja DVK u odnosu na tehniku u kojoj se ligiranje DVK ne izvodi. Ovim studijama je pokazano da iako je tehnika prezervacije DVK bez ligiranja i termičke kontrole brža i uspešnija na nivou uspostavljanja rane postoperativne kontinencije urina, bitnija razlika ove i klasične tehnike ligiranja DVK u pogledu uspostavljene urinarne kontinencije na 12 meseci od operacije nije bila evidentirana^{183,184}. Rezultati studije Feng-a i saradnika iz 2020. godine su pokazali statistički signifikantno veći stepen postoperativne kontinencije kod pacijenata koji su tretirani suturom DVK u kombinaciji sa prednjom suspenzijom za perioist tuberkuluma stidne kosti u odnosu na grupu pacijenata kod kojih to nije bilo rađeno¹⁸⁵.

Nadalje brojne studije su se bavile poređenjem rezultata postoperativne kontinencije u odnosu na tehniku izvođenja uretrovezikalne anastomoze (pojedinačni ili kontinuirani šav), vrstu šavnog materijala („bodljikavi“ - Virlock ili monofilamentni konac). Niti jedna od studija nije pokazala značajnu razliku u ispitivanju pomenutih faktora^{186,187}.

Puboprostatični ligamenti (PPL), su u prisnoj vezi sa endopelvičnom fascijom, i kao takvi služe kao suštinski deo mehanizma anterione potpore stampa uretre, omogućavajući stabilizaciju spoljašnjeg sfinktera uretre i njegovo „sidrenje“ za pubičnu kost¹⁸⁸. Rezultati nekolicine randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) manjeg obima pacijenata pokazalo su da je prezervacija puboprostatičnih ligamenata tokom RP povezana sa višim stopama postoperativne kontinencije u poređenju sa tehnikom koja zagovara žrtvovanje PPL u cilju dobijanja što veće dužine uretralnog stampa¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Poslednjih godina nekoliko nerandomizovanih i randomizovanih kontrolisanih studija su se bavili upoređivanjem rezultata skora funkcije mokrenja i stope postoperativne kontinencije između RARP i RRP i dosledno su nalazili slične ishode za obe ispitivane tehnike hirurškog pristupa^{192,193}. Nasuprot tome, nedavni sistemski pregled je kao zaključak naveo da je RARP tehnika imala bolje rezultate u pogledu postoperativne kontinencije urina u poređenju sa LRP¹⁹⁴. U današnjici, troškovi povezani sa sistemima robot asistiranje hirurgije u većini slučajeva su preskupi za značajan broj regiona širom sveta, što značajno ograničava upotrebu robotske hirurgije. Shodno tome, LRP i RRP u ovim regionima i dalje preostaju u potpunosti konkurentne alternative robot asistiranoj hirurgiji.

Trenutno se raspolaže sa relativno malo podataka u literaturi koji poredi LRP sa RRP u smislu postoperativne urinarne kontinencije, što dodatno otežava poređenje rezultata ovog istraživanja sa istraživanjima sličnog dizajna.

U ovom prospektivnom, nerandomiziranom istraživanju, 69 pacijenata je bilo lečeno klasično RRP tehnikom, dok je ostatak pacijenata (n=128) bio tretiran minimalno invazivnom LRP. Uprkos ograničenjima ove studije, kao što su nedostatak randomizacije i mogućnost pristrasnosti u selekciji ispitivane populacije, konačna statistička analiza istraživanja je pokazala da ne postoji značajna razlika u distribuciji EAU rizičnih grupa za biohemijski relaps između pacijenata lečenih LRP i onih

koji su bili tretirani klasičnom RRP tehnikom. Ovakav argument može da govori u prilog smanjenja uticaja gore navedenog ograničenja ovog istraživanja. U konačnoj analizi rezultata, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u stopama postoperativne kontinencije između hirurških pristupa (LRP vs. RRP) u bilo kom trenutku tromesečnog praćenja ispitanika tokom istraživanja. Od ovog odudara nešto veći procenat potpuno kontinentnih pacijenata u LRP grupi u poređenju sa RRP grupom na dvanaestom mesecu postoperativnog praćenja (73% naspram 54%, $p < 0,038$). Međutim, ovakva statistička značajnost nije bila primećena u 24. mesecu praćenja ispitanika, nakon operacije. Na osnovu rezultata multivarijabilne logističke regresione analize, važno je napomenuti da hirurški pristup nije bio statistički značajan prediktor oporavka kontinencije nakon 12 meseci.

Pretpostavlja se da je jedan od osnovnih krivaca za pojavu urinarne inkontinencije nakon radikalne prostatektomije (PPUI) smanjenje dužine uretralnog sfinktera, odnosno smanjenje dužine stampa distalne uretre kao i narušavanje integriteta dorzalne potpore mokraćne bešike i uretre¹⁵⁷. Da bi se sprečilo kaudalno pomeranje uretralnog sfinktera, retrakcija stampa uretre u mišićni kompleks dna karlice, vrši se rekonstrukcija zadnje muskulofascijalne ploče pričvršćivanjem zadnje površine uretralnog sfinktera na preostalu Denovilijerovu fasciju i zadnji zid bešike¹⁵⁷. Dva RCT ispitivanja koja su istraživala efekat posteriorne rekonstrukciju kod pacijenta operisanih robot asistiranom radikalnom prostatektomijom nisu uspela da otkriju bilo kakvo statistički značajno poboljšanje u uspostavljanju postoperativne kontinencije, dok je rezultat trećeg ispitivanja, formulisanog na istom principu, pokazao da su pacijenti kod kojih je ova tehnika bila primenjena imali brže vreme uspostavljanja postoperativne kontinencije koja je bila definisana upotrebom od jednog uložka dnevno¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Bez obzira na ilustrovane činjenice iz gore navedenih randomizovanih kontrolisanih studija, nalazi iz dve meta-analize pokazuju da je, u poređenju sa kontrolnim grupama, kod pacijenata kod kojih je bila izvedena tehnika posteriorne rekonstrukcije uočena viša stopa uspostavljene urinarne kontinencije, posebno u smislu postoperativne kontinencije tokom ranih faza postoperativnog praćenja i oporavka^{194,198}.

Rezultati ovog istraživanja ilustruju da pacijenti kod kojih je bila primenjena tehnika posteriorne rekonstrukcije modifikovanim Rocco šavom pokazuju statistički signifikantno višu stopu ukupne kontinencije u poređenju sa grupom pacijenata kod kojih to nije bilo učinjeno. Ovo je bilo detektovano u prvih dvanaest meseci postoperativnog praćenja ispitanika. Vodeći se postavljenim definisanjem kontinencije (izostanak potrebe za upotrebom uložaka za inkontinenciju), postoperativna kontinencija je bila uspostavljena kod 37%, 66%, 80% i 92% pacijenata kod kojih je bila primenjena tehnika posteriorne rekonstrukcije i to u 1, 3, 6 i 12 mesecu praćenja, tim redom. Sa druge strane rezultati su ilustrovali da je u grupi pacijenata kod kojih posteriorna rekonstrukcija nije bila učinjena (10%, 22%, 34% i 54% u 1, 3, 6 i 12 mesecu praćenja) stopa ovako definisane kontinencije bila statistički značajno niža ($p < 0,0001$). Ovo istraživanje je pokazalo znatno niže procenat pacijenata sa punim kontinencijom nakon 1. i 3. meseca postoperativno, u poređenju sa rezultatima Rocco-ve studije (37% prema 72%, odnosno 66% prema 79%). Ipak, poređenjem rezultata nakon 6 i 12 meseci od operacije, stope kontinencije su bile uporedive (80% prema 86%, odnosno 92% prema 95%)¹⁵⁷. Što se tiče ranog oporavka kontinencije (tri meseca od operacije), rezultati ovog istraživanja su bili sličniji rezultatima koje su objavili Joshi i saradnici i Saterlend i saradnici. U ove dve studije primećena je stopa kontinencije od 49% i 63% 3 meseca od operacije^{195,196}. Multivarijantnom logičkom regresionom analizom, pokazalo se da kod pacijenata kod kojih je bila učinjena posteriorna rekonstrukcija postoji veća verovatnoća uspostavljanja postoperativne kontinencije. Ipak, opisana povezanost nije analizom dostigla statističku značajnost (OR= 2.64, 95% confidence interval [CI] 0.49-14.198, $p = 0.259$).

U cilju podsticanja oporavka kontinencije nakon RP, nekoliko studija je sugerisalo da prednja suspenzija periuretralnog kompleksa podržnim šavom za tuberkulum stidne kosti (nekada definisana i kao prednja suspenzija vezikouretralne anastomoze) može poboljšati stabilnost rabdosfinktera¹⁹⁸⁻²⁰³. Ipak, značajna varijabilnost u tehnikama prednje suspenzije i odsustvo univerzalno prihvaćenog pristupa otežavaju upoređivanje nalaza ovih studija. U maloj studiji iz 2001. godine, Sugimura je sa

saradnicima opisao tehniku endopelvičnog prednjeg šava uretre (endopelvic anterior urethral stich - EAUS), plasiranog u m. levator ani između presečenih ivica endopelvične fascije i prednje uretre. Ovom studijom autori su prijavili značajno brži oporavak kontinencije u grupi pacijenata sa EAUS¹⁹⁹. Dve prospektivne, „single-blind“, randomizovane kliničke studije su izvestile o ranijem oporavku kontinencije kod pacijenata koji su bili podvrgnuti suspenziji vezikouretralne anastomoze na nivou DVK i puboprostatičnim ligamentima²⁰⁰. Na koncu, interesantno je spomenuti i rezultate studija nekoliko autora koje su se bavile tehnikom suspenzije prednjeg aspekta membranozne uretre za periost tuberkuluma pubične kosti. Nalazi ovih studija su dosledno ukazivali da su pacijenti koji su bili podvrgnuti prednjoj suspenziji imali značajno više stope kontinencije 3 ili 6 meseci postoperativno u poređenju sa kontrolnim grupama²⁰¹⁻²⁰³.

Da bi se obezbedila dodatna podrška rabdosfinkteru uretre, primenjena je tehnika suspenzije uretre za pubičnu kost kod pacijenata sa intraoperativno izmerenom dužinom membranozne uretre <10mm. Pacijenti koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre pokazali su značajno više stope ukupne kontinencije nakon 1 mesec (73% prema 29%, $p < 0,0001$), 3 meseca (85% naspram 53%, $p < 0,001$), 6 meseci (89% prema 62% , $p < 0,0001$), 12 meseci (95% prema 76%, $p < 0,0001$) i 24 meseca (93% naspram 81%, $p = 0,007$) u poređenju sa pacijentima bez suspenzije uretre. Slično, pokazalo se da je procenat pacijenata koji su postigli punu kontinenciju (0 uložaka za inkontinenciju dnevno) značajno veći među onima koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre tokom celog perioda praćenja ($p < 0,0001$). Prijavljene stope kontinencije nakon suspenzije uretre za pubičnu kost pokazuju značajnu varijabilnost u trenutno dostupnoj literaturi. Primenom gore definisane kontinencije od 0 uložaka na dnevnom nivou, u rezultatima je primećena mnogo veća stopa kontinencije posle 3 meseca u poređenju sa studijom koju su sproveli Campeni sa saradnicima²⁰¹ (52% prema 32%). Ipak, stope kontinencije u ovoj studiji bile su značajno niže u poređenju sa stopama kontinencije koje su bile prijavljene u studiji Patela i saradnika²⁰² tokom čitavog perioda praćenja. U ovom istraživanju, kada se koristi kriterijum 0 potrebe za ulošcima za inkontinenciju, stope kontinencije u grupi pacijenata sa suspenzijom uretre bile su na 1, 3, 6 i 12 meseci 29%, 52%, 66% i 85%, tim redom. Patel i saradnici su, sa druge strane, prijavili stope kontinencije od 40%, 93%, 98% i 98%, i primetili su statistički značajno veće stope kontinencije samo na trećem postoperativnom mesecu nakon operacije. Naravno, bitno je navesti da se rezultati Patel-ove studije baziraju na pulu pacijenata koji su bili lečeni robot asistiranom radikalnom prostatektomijom. Rezultati ovog istraživanja bliže se podudaraju sa nalazima Hurtes-a i njegovih kolega²⁰³, koji su izneli zaključak da su pacijenti koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre postigli stopu kontinencije od 26,5%, 42% i 65% na 1, 3 i 6 meseci. Konačno, ova studija je pokazala da je od svih varijabli uključenih u multivarijantnu logističku regresionu analizu, samo prednja suspenzija uretre pokazala statistički značajnu povezanost sa boljim oporavkom kontinencije 12 meseci nakon RP. U poređenju sa pacijentima bez suspenzije uretre, pacijenti koji su bili podvrgnuti suspenziji uretre imali su četiri puta veću verovatnoću postoperativnog oporavka kontinencije (OR=4,08, 95% CI:1,312-12,711, $p = 0,015$).

Vrlo bitna komponenta ovog istraživanja bila je i procena mogućeg uticaja BNP na restauraciju kontinencije. Meta-analiza iz 2016. godine, koja je obuhvatila 13 studija, pokazala je da BNP povećava stopu kontinencije na 6 meseci i 12 meseci postoperativno, bez povećanja detekcije pozitivnih hirurških margina²⁰⁴. Štaviše, BNP može biti povezan sa smanjenim rizikom od kontrakture vrata mokraćne bešike, povrede uretera i postoperativnog isticanja urina iz uretrovezikalne anastomoze²⁰⁵.

Tokom ovog istraživanja, pacijenti koji su bili podobni za BNP bili su oni bez ultrazvučno detektabilnog intravezikalnog rasta medijalnog lobusa prostate. U poređenju sa grupom kojoj nije bila primenjena tehnika BNP, pacijenti koji su bili podvrgnuti BNP imali su statistički značajno više stope ukupne i potpune kontinencije tokom celog perioda praćenja od 24 meseca. Distribucija ukupnih stopa kontinencije u BNP grupi pacijenata u odnosu na grupu pacijenata bez BNP u 3, 6 i 12 meseci bila je 86% naspram 60% ($p < 0,0001$), 89% naspram 67% ($p < 0,0001$), 93% vs. 83% ($p = 0,022$). Rezultati koje su primećeni u istraživanju odgovaraju stopama kontinencije prijavljenim

u RCT iz 2013. koji su sproveli Niarangi-Dik sa saradnicima¹²¹. U svojoj studiji, Niarangi-Dik otkrili su da su stope postoperativne kontinencije kod pacijenata sa BNP bile 87,4%, 88,4% i 91,6% na 3, 6 i 12 meseci. Dok su rezultati ovog istraživanja govorili u prilog statistički značajne povezanosti između grupa pacijenata kojima je bila primenjena BNP tehnika i poboljšane stope postoperativne kontinencije u univarijantnoj analizi, ova veza nije bila detektovana u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

U navedenoj meta-analizi iz 2016. godine koja je sistematizovala rezultate 13 studija koje su se bavile BNP tehnikom nisu detektovani rezultati uticaja godina starosti i stepena fizičke aktivnosti na stopu postoperativne kontinencije²⁰⁴.

Slično se utvrdilo prilikom analize prediktivnih parametara fizičke aktivnosti koju su pacijenti imali tokom života. Hipoteza se bazirala na pretpostavci da je kod fizički aktivnih ljudi jačina mišića dna karlice veća. Na osnovu toga postavljena je pretpostavka da bi i postoperativni oporavak u smislu kontinencije urina trebalo da bude bolji.

Tokom ovog istraživanja učinjena je analiza starosnih grupa ispitanika, koji su bili klasifikovani u tri uzrasne populacije, grupa mladih od 60 godina, grupa starijih od 70 godina i grupa pacijenta starosnog uzrasta između ova dva domena. Analizom starosnih grupa ispitivane populacije nije se došlo do dokaza o statističkoj razlici u stepenu uspostavljanja postoperativne kontinencije, iako bi bilo očekivano da se veći stepen kontinencije ilustruje u mlađoj populaciji. Nadalje, analizom podataka utvrđeno je da pacijenti koji su tokom života imali veću fizičku aktivnost imaju statistički značajno veću stopu postoperativne kontinencije kako ukupne tako i kompletne u odnosu na ispitivane pacijente sa umerenim i niskim stepenom fizičke aktivnosti. Razlike su prvenstveno bile uočene između dve terminale ispitivane populacije, statistička značajnost u brzini uspostavljanja kontinencije između grupa koje su imale težu u odnosu na grupu sa lakom fizičkom aktivnošću. Ovo je evidentirano tokom čitavog perioda praćenja ispitivanih pacijenata ovog istraživanja, ali znatno veća razlika se uočila u prve dve kontrole na tri i šest meseci od operacije gde se pokazalo da je procenat ukupne i kompletne kontinencije bio statistički visoko značajno veći kod pacijenata koji su tokom života imali veću fizičku aktivnost ($p < 0,0001$).

U trenutno dostupnoj literaturi podaci i rezultati vezani za navedena dva analizirana parametra ovog istraživanja su insuficijentni. Iz ovog razloga komparacija rezultata ovih prediktivnih faktora za kontinenciju urina ne može da ima bitnu značajnost ali dodatno istraživanje, sa većim brojem pacijenata bi moglo biti znatno ilustrativnije.

Brojne studije su se bavile i ilustrovale rezultate povezanosti izvođenja vežbi mišića dna karlice na postoperativnu urinarnu kontinenciju²⁰⁶⁻²¹¹. Neke od njih su se bavile i vezom kontinencije i tehnike hirurškog pristupa u kombinaciji sa vežbama mišića dna karlice. Kohler i saradnici ispitivali su rezultate vezane za hirurški pristup i izvođenje Kegelovih vežbi u studiji iz 2012. godine gde su izneli rezultate koji su ilustrovali da 44% njihovih ispitanika kojima je učinjena LRP bilo potpuno kontinentno u trećem postoperativnom mesecu²⁰⁷. Studija iz 2007. godine analizirala je pacijente operisane RRP i ilustrovala je 66,7% pacijenata nije koristilo uloške za inkontinenciju, u poređenju sa ispitanicima iz LRP grupe²⁰⁸. Uticaj Kegelovih vežbi ove studije je bio glavni nedostatak jer nije u potpunosti bio definisan, a rezultat istih je bila samo delimično iznesen.

Analizom parametra Kegelovih vežbi, u vremenu, tokom godina ispitivanja uočen je znatan trend porasta broja pacijenata koji su izvodili vežbe i pre i nakon operacije (Slika 97). Uočeno je da su pacijenti koji su bili regrutovani u prvim godinama ispitivanja, u značajno većem procentu radili preoperativne vežbe mišića dna karlice. U kasnijim godinama taj trend je bio u padu. Verovatno objašnjenje za ovu činjenicu leži u podatku da su kasnijih godina regrutovani pacijenti koji su bili dijagnostikovani u drugim urološkim centrima gde im, verovatno, nije bio objašnjen dokazan uticaj Kegelovih vežbi na uspostavljanje postoperativne kontinencije urina. Statističkom analizom potvrđeno je da su pacijenti koji su postoperativno izvodili vežbe mišića dna karlice imali višu stopu postoperativne kontinencije u odnosu na one koji to nisu radili što je uočeno analizom podataka tokom praćenja na 12 i 24 meseca od operacije, Tabela 15. Rezultati ovog istraživanja se ne poklapaju sa

ranijsim gdje je rehabilitacija vežbama imala najviše uticaja u prvim mesecima nakon operacije^{211,212}, ali se poklapaju sa rezultatima drugih koje argumentuju porast postoperativne kontinentnosti u vremenu, naročito u kasnijim mesecima praćenja pacijenata²¹⁰. Cilj Kegellovih vežbi je povećanje mišićne snage i poboljšanje voljne kontrole mišića karličnog dna. Vremenom ovo dovodi do jačanja skeletnih mišića dna karlice koji povećavaju pritisak na zatvaranje uretre²¹². Mogući razlog za odstupanje rezultata ovog istraživanja leži u veličini ispitivane populacije.

U ovom segmentu diskusije koji se bavi rezultatima istraživanja vezanim za funkcionalni ishod, neophodno je navesti i neke od limitacija ali i prednosti studije.

Prvo, nedostatak randomizacije ove studije mogao bi biti povezan sa prisustvom zbunjujućeg, možda i kontraverznog efekta dobijenih rezultata različitih intraoperativnih tehnika na oporavak kontinencije. U cilju rešavanja ovog nedostatka, u istraživanju je upotrebljavana multivarijantna logistička regresija kako bismo se prilagodili potencijalnim zbunjujućim faktorima.

Drugo, u istraživanju nisu korišćeni validirani upitnici za procenu statusa kontinencije nakon RP. Međutim, kako bi se poboljšalo prikupljanje podataka, informacije o korišćenju uložaka prikupljene su putem direktnih intervju sa pacijentima „licem u lice“ u ambulanti, ili u nekim slučajevima telefonskim putem, ukoliko bi ispitanik bio sprečen za direktan fizički kontakt.

Značajne prednosti ovog istraživanja uključuju prospektivni dizajn i dug period praćenja pacijenata postoperativno. Pored toga, istraživanje se bavilo procenom uticaja klasičnog (RRP) i minimalno invazivnog laparoskopskog pristupa na oporavak postoperativne kontinencije urina, oblasti za koju trenutno nema dovoljno podataka u dostupnoj literaturi.

Važan parametar u ovom istraživanju bila je procena postoperativnog kvaliteta života. Ovaj parametar analiziran je u smislu:

- Procene stepena postoperativnog bola u prvim postoperativnim danima,
- Procene ukupnog kvaliteta života pacijenata uzimajući pored navedenog parametra i parametar urinarne kontinencije subjektivno posmatrane i,
- Poređenje subjektivnog osećaja pacijenta za kvalitet postoperativnog života u odnosu na objektivnu verifikaciju vezano za kontinenciju urina.

U prvim godinama nakon upoznavanja urološke javnosti sa minimalno invazivnom radikalnom prostatektomijom (LRP) kao glavna prednost ove tehnike navođena je impresija manjeg postoperativnog bola kod pacijenata. Studija koju je izveo Bickert još 2002. godine analizirala je kupiranje perioperativnog bola nakon RRP i LRP (14 vs. 40 pacijenata) i pokazala da je kod RRP grupe tokom prvog postoperativnog dana 100 % pacijenata zahtevalo neki vid terapije za olakšavanje bola, dok je LRP grupa imala 14 pacijenata koji nisu imali potrebu za anegezijom. Drugog postoperativnog dana, ispitivani pacijenti koji su bili podvrgnuti LRP puštani su na kućno lečenje bez imperativne potrebe za analgezijom dok je u RRP grupi 86 % i dalje zahtevalo analgeziju²¹². Nasuprot prethodno ilustrovanom argumentu, Smith sa saradnicima je analizirao fenomen postojanja incizionog bola kao jednog od značajnih parametara ranog postoperativnog kvaliteta života, gde je pokazao da nije postojala bitnija razlika u ovom aspektu kvaliteta života između pacijenta operisanih klasičnom RRP u odnosu na LRP²¹³. Menon je u svojoj studiji iz 2002. godine analizirao pacijente operisane klasičnom operativnom tehnikom sa onima koji su bio podvrgnuti RARP. Jedna od analiza bila je vezana za jačinu postoperativnog bola kod pojedinih grupa koja je bila rangirana skorom od 1 do 10. Dizajn studije je bio prospektivan, nerandomizovan i pokazao je srednje detektovan intenzitet bola prvog postoperativnog dana od 7 kod grupe RRP dok je ovaj parametar kod robot asistiranijih pacijenata iznosio 4 ($p=0.05$)²¹⁴. Pacijenti iz ove studije koji su osećali manji intenzitet bola bili su ranije otpušteni na kućno lečenje.

U ovom istraživanju korišćenjem Fridmanovog testa analiziran je intenzitet postoperativnog bola prvog, petog i dvanaestog dana, na dan odstranjivanja urinarnog katetera u ukupnoj populaciji

ispitanika. Utvrđena je statistički značajna razlika u stepenu bola u ispitivanim perioperativnim danima ($p < 0.0001$). Ovom analizom nije bila ispitivana hirurška tehnika tako da je ovo ilustracija generalizovanog kvaliteta postoperativnog bola i u potpunosti je logična.

Na osnovu ove činjenice, dalje u ovom istraživanju ispitivana je jačina postoperativnog bola perioperativno prema primenjenoj hirurškoj tehnici. Utvrđeno je da su pacijenti kojima je bila primenjena LRP hirurška tehnika imali statistički značajno niži stepen postoperativnog bola ($p < 0.0001$) u sva tri ispitivana vremenska domena (prvog, petog i dvanaestog postoperativnog dana). Ovakav rezultat slagao se sa rezultatom Bickert-ove studije.

U okviru ovog istraživanja učinjeno je ispitivanje ukupnog kvaliteta života kod svih pacijenata na kraju vremena praćenja, a dodatnom analizom i ispitivanje ukupnog kvaliteta života prema mesecima praćenja.

Analizom rezultata prikupljenih podataka ukupnog kvaliteta života ispitivanih pacijenata u perioperativnom periodu u okviru ovog istraživanja verifikovano je da su pacijenti kojima je bila učinjena LRP imali statistički značajno bolji kvalitet života u odnosu na pacijente kod kojih je bila primenjena RRP tehnika ($p < 0.0001$), u objektivnom smislu.

Analizom ukupnog kvaliteta života pacijenata u obe ispitivane grupe prema mesecima praćenja nisu bile evidentirane razlike u ovom parametru, čak je ustanovljeno da je nakon godinu dana ukupni kvalitet života obe grupe ispitanika bio istovetan ($p = 0.201$, $p = 0.086$, $p = 0.269$, $p = 0.397$ i $p = 0.397$).

Analizom podataka utvrđeno je da je objektivni kvalitet života (meren brojem uložaka) bio statistički značajno viši u odnosu na subjektivni kvalitet života (meren upitnikom) nakon prvog, trećeg i šestog meseca od izvedenog operativnog tretmana ($p < 0.0001$, $p < 0.002$, $p < 0.001$), dok se analizom podataka iz dvanaestog i dvadeset i četvrtog meseca postoperativnog praćenja, ovaj parametar nije razlikovao ($p = 0.819$ i $p = 0.784$).

6. Zaključci

U skladu sa definisanim ciljevima ove doktorske disertacije, a na osnovu sprovedenih istraživanja, predstavljenih rezultata i iznete diskusije, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Status hirurških margina posle radikalne prostatektomije je povezan sa onkološkim ishodom lečenja (biohemijski relaps, vreme do pojave biohemijskog relapsa).
 - Postojanje pozitivnih hirurških margina posle radikalne prostatektomije je povezano sa lošijim onkološkim ishodom lečenja.
 - Vrsta hirurškog pristupa nije povezana sa statusom pozitivnih hirurških margina posle radikalne prostatektomije.
 - Primenjena tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike nije povezana sa postojanjem pozitivnih hirurških margina posle radikalne prostatektomije.
 - Preoperativni faktori koji su povezani sa postojanjem pozitivnih hirurških margina posle radikalne prostatektomije, bez obzira na vrstu hirurškog pristupa i primenjenu tehniku prezervacije vrata mokraćne bešike su: preoperativna vrednost PSA, Gleason skor procenjen na uzorku biopsije i klinički stadijum bolesti.
 - Preoperativna vrednost PSA je najznačajniji preoperativni prediktivni faktor povezan sa postojanjem pozitivnih hirurških margina posle radikalne prostatektomije.

2. Vrsta hirurškog pristupa je povezana sa kompletnim oporavkom kontinencije posle radikalne prostatektomije.
 - Laparoskopska radikalna prostatektomija je povezana sa boljim oporavkom kompletne kontinencije godinu dana od operacije.
 - Intraoperativni faktori koji su povezani sa boljim oporavkom ukupne kontinencije posle radikalne prostatektomije, nevezano za vrstu hirurškog pristupa su: prednja suspenzija uretre za pubičnu kost, tehnika prezervacije vrata mokraćne bešike i zadnja suspenzija uretre modifikovanim Rocco šavom.
 - Prednja suspenzija uretre je najznačajniji intraoperativni faktor povezan sa boljim oporavkom kompletne kontinencije posle radikalne prostatektomije, nevezano za vrstu hirurškog pristupa.
 - Preoperativni faktor koji je povezan sa boljim oporavkom ukupne kontinencije posle radikalne prostatektomije, nevezano za vrstu hirurškog pristupa je fizička aktivnost tokom života.
 - Postoperativno izvođenje Kegelovih vežbi je povezano sa boljim oporavkom ukupne kontinencije posle radikalne prostatektomije, nevezano za vrstu hirurškog pristupa

3. Kvalitet života pacijenata posle radikalne prostatektomije je povezan sa vrstom hirurškog pristupa.
 - Nakon laparoskopske radikalne prostatektomije pacijenti imaju manji stepen perioperativnog bola.
 - Kvalitet života pacijenata posle laparoskopske radikalne prostatektomije je bolji unutar prvih godinu dana od operacije.

7. Literatura

1. Hatzinger M, Hubmann R. Das Prostata karzinom zur Geschichte der Prostatektomie. Urologie in Deutschland. Bilanz und Perspektiven. Springer Heidelberg 2007; 129–132.
2. Voelcker F, Wossidlo E. Urologische Operationslehre. Thieme Leipzig 1924; 206–247 3 Hubmann R. Die historische Entwicklung der Prostatachirurgie Teil 2. Urologe (B) 1998; 38: 42–47.
3. Billroth T. Chirurgische Erfahrungen Zürich 1860–1867. Langenbeck`s Arch Klin Chir 1870; 10: 548–554.
4. <https://www.wikidata.org/w/index.php?title=Q77242&oldid=2051495867>.
5. <https://www.sciencesource.com/2277071-hugh-h-young-american-surgeon.html>
6. Leisrink H, Ahlsberg A. Tumor prostatae: totale Exstirpation der Prostata. Arch klin Chir 1882; 28:578–580.
7. Zuckerkandl O. Chirurgische Operationslehre, Bd. 16, 4. Auflage. Lehmann München 1909.
8. Engel RM. Hugh Hampton Young (1870–1945), Begründer der modernen Urologie in Nordamerika. aus: Wegbereiter der Urologie. Springer Berlin-Heidelberg-New York 2002; S. 103–120.
9. Young HH. Conservative perineal prostatectomy, a presentation of new instruments and technique. JAMA 1903; 41: 999–1009.
10. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Bull Johns Hopkins Hospital 1905; 16: 315.
11. Albarran Y, Domingues JM. Operative Chirurgie der Harnwege. Kämpfe Jena 1909; 709–914.
12. Memmelaar J. Total prostatovesiculectomy- retropubic approach. J Urol 1949 ; 62: 340–345.
13. Flocks RH, Culp D, Porto R. Lymphatic spread from prostatic cancer. J Urol 1959; 81: 194–196.
14. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982; 128: 492–497.
15. Walsh PC, Lepor H, Egglestone, TC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 1983; 4: 473–485.
16. <http://ihm.nlm.nih.gov/images/B01641>
17. <https://proust-personnages.fr/temoignages/robert-proust/>
18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2005.05712.x>
19. Schuessler W, Schulam P, Clayman R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997; 50: 854–857.
20. Guilloneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assesment of 40 operations. Eur Urol 1999; 36: 14–20.
21. <http://rassweiler.de/en-index.php>
22. <http://www.challengesinlaparoscopy.it/cil/faculty/>
23. Rassweiler J, Frede T, Seemann O, Stock C, Sentker L. Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy - initial experience. Eur Urol 2001; 40: 75–83.
24. Türk I, Deger IS, Winkelmann B, Roigas J, Budach V, Loenning SA. Laparoscopic radical prostatectomy. Experiences with 145 interventions. Urologe A 2001; 40: 199–206.
25. Bollens R, Vanden Bosche M, Roumequere T, Damoun A, Ekane S, Hoffmann P, Zlotta A, Schulman C. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. Eur Urol 2001; 40: 65–69.
26. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Tannapfel A, Truss M, Liatsicos M. Nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: university of leipzig technique. J Endourol 2006; 20: 925–929.
27. <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/urologie/en>

28. <https://www.uroviva.ch/en/find-a-doctor/doctor/jochen-binder>
29. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408.
30. <https://w.wiki/93Pu>
31. <https://www.pamsm.org/post/the-invention-of-the-laparoscopy-1901>
32. Kelling G (1923) Zur Colioskopie. *Arch Clin Chir* 126:226.
33. <https://www.ucihealth.org/find-a-doctor/c/ralph-clayman>
34. Clayman RV, Kavoussi LR, Sopper NJ et al (1991) Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 146:278.
35. Nakada SY, Moon TD, Gist M et al (1997) Use of a Pneumo Sleeve as an adjunct in laparoscopic nephrectomy. *Urology* 49:612.
36. Raboy A, Ferzli G, Albert P (1997) Initial experience with extraperitoneal endoscope radical retropubic prostatectomy. *Urology* 50:849–853.
37. <https://www.northwell.edu/find-care/find-a-doctor/dr-adley-raboy-md-11364023>
38. <https://www.researchgate.net/profile/Bertrand-Guillonnet>
39. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt: *Color atlas of histology*, 5th ed. 2009, 400, Figure 4; 448, Figure 4.
40. Velasquez EF, Barreto JE, Cold CJ, Cubilla AL et al. Penis and distal urethra. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologist*, vol. 3 Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 983-97.
41. Myers RP: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 1991 May;18(2):211-27.
42. Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartch G. Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. *J Urol.* 1998 Jan;159(1):100-4; discussion 104-5.
43. Frenk H. *Netter: Atlas of human anatomy*. 5th ed. 2010. 363.
44. Steiner MS. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study. *Urology* 1994 Oct;44(4):530-4.
45. Raz S, Caine M, Zeigler M. The vascular component in the production of intraurethral pressure. *J Urol* 1972 Jul; 108(1):93-6.
46. Zvara P, Carrier S, Kour NW, Tanagho EA. The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter. *Be J Urol.* 1994 Aug;74(2):182-7.
47. Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Steiner MS. Neuroanatomy of the male rhabdosphincter. *Urology.* 1997 Mar;49(3):426-34.
48. Dixon J, Gosling J. Structure and innervation of human bladder. In Torens M. Morrison JFB (eds): *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin, Springer-Verlag. 1987, pp 3-22.
49. Padykula HA, Gauthier GF. The ultrastructure of the neuromuscular junctions of mammalian red, white and intermediate skeletal muscle fibers. *J Cell Biol.* 1970 Jul;46(1):27-41.
50. Ho KM, KcMurray G, Brading AF, Noble JG, Ny L, Andersson KE. Nitric oxide synthase in the heterogeneous population of intramural striated muscle fibres of the human membranous urethral sphincter. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):1091-6.
51. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol.* 1979;121(2):198–200.
52. Flocks RH. Arterial distribution within prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *J Urol.* 1937;37:524–548.
53. © Brady Urological Institute.
54. Breza J, Abuseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol.* 1989;141(2):437–443.
55. Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol.* 1995;154(1):150–152.

56. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology*. 2004;64(1):148–151.
57. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol*. 1985;133(2):207–212.
58. Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, et al. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. *J Urol*. 1984;131(2):273–280.
59. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987;138(6):1402–1406.
60. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2007;177(5):1632–1635.
61. Stedman's medical dictionary. ed 27. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA; 2000:257.
62. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int*. 2004;94(7):1071–1076.
63. Takenaka A, Murakami G, Matsubara A, et al. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: histologic study using male cadavers. *Urology*. 2005;65(1):136–142.
64. Myers RP. Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 1991;18(2):211–227.
65. Myers RP. Radical prostatectomy: pertinent surgical anatomy. *Atlas Urol Clin North Am*. 1994;2:1–18.
66. Johann de Bono, Silke Gillessen, Niven Mehra, Yohann Lorient. ESMO, *Genitourinary Tract Tumours Essentials for Clinicians, Second edition*. Anatomy of the genitourinary tract and histology of genitourinary tumours. 2023: 4 ISBN: 978-88-944465-0-0
67. Johann de Bono, Silke Gillessen, Niven Mehra, Yohann Lorient. ESMO, *Genitourinary Tract Tumours Essentials for Clinicians, Second edition*. Anatomy of the genitourinary tract and histology of genitourinary tumours. 2023: 7 ISBN: 978-88-944465-0-0
68. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228–1242.
69. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:244–252.
70. American Urological Association Guidelines. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines> (date last accessed 24 April 2020).
71. European Association of Urology Guidelines. Available at: www.uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/ (date last accessed 24 April 2020).
72. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233–245.
73. Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, et al. Defining the incremental utility of prostate multiparametric magnetic resonance imaging at standard and specialized read in predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;70(2):211–213.
74. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, et al. Multiparametric MRI improves accuracy of clinical nomograms for predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Urology*. 2015;86(2):332–337.
75. Morlacco A, Sharma V, Viers BR, et al. The incremental role of magnetic resonance imaging for prostate cancer staging before radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2017;71(5):701–704.

76. Radtke JP, Hadaschik BA, Wolf MB, et al. The impact of magnetic resonance imaging on prediction of extraprostatic extension and prostatectomy outcome in patients with low-, intermediate- and high-risk prostate cancer: try to find a standard. *J Endourol.* 2015;29(12):1396–1405.
77. Rud E, Baco E, Klotz D, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol.* 2015;68(3):487–496.
78. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. MRI displays the prostatic cancer anatomy and improves the bundles management before robot assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2018;32(4):315–321.
79. EAU, European Association of Urology; GS, Gleason score; ISUP, International Society of Urological Pathology; PSA, prostate-specific antigen.
80. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2008;179(4):1379–1390.
81. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103(15):1967–1971.
82. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society of Surgeons and American Dental Association with representatives from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):734–739.
83. Rosenblum N, Levine MA, Handler T, et al. The role of preoperative epoetin alpha in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2000;163(3):829–833.
84. Sultan R, Slova D, Thiel B, et al. Time to return to work and physical activities following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1420–1423.
85. Davies BJ, Chung SY, Nelson JB. Delayed intraoperative hydration limits blood loss during radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004;64(4):712–716.
86. Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol.* 1998;160(4):1301–1306.
87. Walsh PC, Marschke PL. Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence following radical prostatectomy. *Urology.* 2002;59(6):934–938.
88. Parsons JK, Marschke P, Maples P, et al. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004;64(5):987–990.
89. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol.* 2018;199(3):683–690.
90. Ganapathi HP, Ogaya-Pinies G, Mouraviev V, et al. Robotic radical prostatectomy: complex case management. Su L-M. *Atlas of robotic urologic surgery.* ed 2. Springer: Switzerland; 2017:297–308.
91. Abdul-Muhsin H, Giedelman C, Samavedi S, et al. Perioperative and early oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in morbidly obese patients: a propensity score-matched study. *BJU Int.* 2014;113(1):84–91.
92. Levinson AW, Bagga HS, Pavlovich CP, et al. The impact of prostate size on urinary quality of life indexes following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2008;179(5):1818–1822.
93. Link BA, Nelson R, Josephson DY, et al. The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2008;180(3):928–932.
94. Gupta NP, Singh P, Nayyar R. Outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in men with previous transurethral resection of prostate. *BJU Int.* 2011;108(9):1501–1505.

95. Boris RS, Bhandari A, Krane LS, et al. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: initial results and early report of outcomes. *BJU Int.* 2009;103(7):952–956.
96. Chauhan S, Patel MB, Coelho R, et al. Preliminary analysis of the feasibility and safety of salvage robot-assisted radical prostatectomy after radiation failure: multi-institutional perioperative and short-term functional outcomes. *J Endourol.* 2011;25(6):1013–1019.
97. Kaffenberger SD, Keegan KA, Bansal NK, et al. Salvage robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a single institution, 5-year experience. *J Urol.* 2013;189(2):507–513.
98. Kaouk JH, Hafron J, Goel R, et al. Robotic salvage retropubic prostatectomy after radiation/brachytherapy: initial results. *BJU Int.* 2008;102(1):93–96.
99. Yuh B, Ruel N, Muldrew S, et al. Complications and outcomes of salvage robot-assisted radical prostatectomy: a single- institution experience. *BJU Int.* 2014;113(5):769–776.
100. Brown JA, Rodin DM, Lee B, et al. Laparoscopic radical prostatectomy and body mass index: an assessment of 151 sequential cases. *J Urol.* 2005;173(2):442–445.
101. Erdogru T, Teber D, Frede T, et al. The effect of previous transperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy on transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(3):769–772.
102. Singh A, Fagin R, Shah G, et al. Impact of prostate size and body mass index on perioperative morbidity after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(2):552–554.
103. Stolzenburg JU, Ho KM, Do M, et al. Impact of previous surgery on endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology.* 2005;65(2):325–331.
104. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1840–1844.
105. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, et al. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1860–1864.
106. Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI, et al. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology.* 1997;50(2):251–255.
107. Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994;152(4):1077–1081.
108. Nehra A, Kumar R, Ramakumar S, et al. Pharmacoangiographic evidence of the presence and anatomical dominance of accessory pudendal artery(s). *J Urol.* 2008;179(6):2317–2320.
109. Ahlering TE, Eichel L, Chou D, et al. Feasibility study for robotic radical prostatectomy cautery-free neurovascular bundle preservation. *Urology.* 2005;65(5):994–997.
110. Ong AM, Su LM, Varkarakis I, et al. Nerve sparing radical prostatectomy: effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1318–1322.
111. Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017. 71:368.
112. Lardas, M., et al. Patient-and Tumour-related Prognostic Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy for Nonmetastatic Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022. 8: 674.
113. Borin JF, Skarecky DW, Narula N, et al. Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology.* 2007;70(1):173–177.

114. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol.* 2007;52(2):376–383.
115. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology.* 2003;61(4):699–702.
116. Schoeppler, G.N., et al. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. *Int Uro Nephrol.* 2012. 44: 1403.
117. Borboroglu, P.G., et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology.* 2000. 56: 96.
118. Modig, K.K., et al. Vesicourethral Anastomotic Stenosis After Open or Roboti-assisted Laparoscopic Retropubic Prostatectomy-Results from the Laparoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol Focus.* 2021. 7: 317.
119. Bellangino, M.; Verrill, C.; Leslie, T.; Bell, R.W.; Hamdy, F.C.; Lamb, A.D. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. *Curr. Urol. Rep.* 2017, 18, 99, doi:10.1007/s11934-017-0745-0.
120. Klein, E.A. Early Continence after Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 1992, 148, 92–95, doi:10.1016/s0022-5347(17)36519-9.
121. Nyarangi-Dix, J.N.; Radtke, J.P.; Hadaschik, B.; Pahernik, S.; Hohenfellner, M. Impact of Complete Bladder Neck Preservation on Urinary Continence, Quality of Life and Surgical Margins after Radical Prostatectomy: A Randomized, Controlled, Single Blind Trial. *J. Urol.* 2013, 189, 891–898, doi:10.1016/j.juro.2012.09.082.
122. Nyarangi-Dix, J.N., et al. Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. *World J Urol.* 2018. 36: 349. , 624.
123. Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016. 7: 67463.
124. Srougi, M.; Nesrallah, L.J.; Kauffmann, J.R.; Nesrallah, A.; Leite, K.R. Urinary Continence and Pathological Outcome after Bladder Neck Preservation during Radical Retropubic Prostatectomy: A Randomized Prospective Trial. *J. Urol.* 2001, 165, 815–818.
125. Katz, R.; Salomon, L.; Hoznek, A.; de la Taille, A.; Antiphon, P.; Abbou, C.C. Positive Surgical Margins in Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Impact of Apical Dissection, Bladder Neck Remodeling and Nerve Preservation. *J. Urol.* 2003, 169, 2049–2052, doi:10.1097/01.ju.0000065822.15012.b7.
126. Dasgupta P, Kirby RS. Outcomes of robotic assisted radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2009;16(3):244–248.
127. Lepor H, Niede AM, Fraiman MC. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology.* 2001;58(3):425–429.
128. Patel R, Lepor H. Removal of the urinary catheter on postoperative days 3 or 4 following radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2003;61(1):156–160.
129. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702–707.
130. Awad H, Santilli S, Ohr M, et al. The effects of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth Analg.*
131. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, et al. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2006;67(2):360–363.

132. 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):405–417.
133. Kheterpal E, Bhandari A, Siddiqui S, et al. Management of rectal injury during robotic radical prostatectomy. *Urology.* 2011;77(4):976–979.
134. Wedmid A, Mendoza P, Sharma S, et al. Rectal injury during robot-assisted radical prostatectomy: incidence and management. *J Urol.* 2011;186(5):1928–1933.
135. Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2006;175(2):541–546 [discussion 546].
136. Costello AJ. Beyond marketing: the real value of robotic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2005;96(1):1–2.
137. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol.* 2015;68(2):216–225.
138. Menon M, Kaul S, Bhandari A, et al. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *J Urol.* 2005;174(6):2291–2296 [discussion 2296].
139. Koraitim MM. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. *J Urol.* 2008;179(5):1683–1689.
140. Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, et al. Identifying candidates for super-extended staging pelvic lymph node dissection among patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2018;121(3):421–427.
141. Bauer RM, Mayer ME, Gratzke C, et al. Prospective evaluation of the functional sling suspension for male postprostatectomy stress urinary incontinence: results after 1 year. *Eur Urol.* 2009;56(6):928–933.
142. Van der Aa F, Drake MJ, Kasyan GR, et al. Young Academic Urologists Functional Urology Group. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol.* 2013;63(4):681–689.
143. 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;62(3):418–430.
144. Carlsson S, Jaderling F, Wallerstedt A, et al. Oncological and functional outcomes 1 year after radical prostatectomy for very-low-risk prostate cancer: results from the prospective LAPPRO trial. *BJU Int.* 2016;118(2):205–212.
145. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382–404.
146. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol.* 2010;24(12):2003–2015.
147. Khaira HS, Bruyere F, O'Malley PJ, et al. Does obesity influence the operative course or complications of robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int.* 2006;98(6):1275–1278 [discussion 1278].
148. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008. 102: 10.
149. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994. 330:242.

150. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Graefen M, Bénard F, McCormack M, Valiquette L, Karakiewicz PI. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20; 25(24): 3576-81.
151. World Health Organization Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants 2011.
152. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, Skarecky DW, Clayman RV. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology*. 2003 Apr; 61(4):699-702. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02543-8. PMID: 12670546.
153. McNeal JE, Haillet O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *Prostate*. 2001 Sep 15; 49(1):48-57.
154. Gill PS, Roberts IS, Browning L, Perera R, Warren AY, Hamdy FC, Verrill C. The handling and sampling of radical prostatectomy specimens for reporting and research: the Oxford approach. *J Clin Pathol*. 2012 Dec; 65(12):1057-61.
155. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281:1591.
156. Boorijan, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*. 2011. 59: 893.
157. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, Bozzini G, Gazzano G, Morabito A. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006 Jun; 175(6):2201-6. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00262-X. PMID: 16697841.
158. ICIQ-UI short form (https://www.baus.org.uk/_userfiles/pages/files/Patients/Leaflets/ICIQ-UI.pdf).
159. Deliveliotis C, Protogerou V, Alargof E, Varkarakis J. Radical prostatectomy: bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing--effects on continence and positive margins. *Urology*. 2002 Nov; 60(5):855-8. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01956-8. PMID: 12429315.
160. Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, Patel VR. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011 Jan; 59(1):72-80. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.025. Epub 2010 Aug 20. Erratum in: *Eur Urol*. 2018 May 19; PMID: 20801579.
161. Zakri RH, Vedanayagam M, John B, Hearnden B, Simpson P, Eddy B. Bladder neck sparing (BNS) robot assisted laparoscopic prostatectomy (RALP): Does it improve continence? *Eur Urol, Suppl*. 2016; 15:eV20.
162. Smolski, M.; Esler, R.C.; Turo, R.; Collins, G.N.; Oakley, N.; Brough, R. Bladder Neck Sparing in Radical Prostatectomy. *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India* 2013, 29, 338–344, doi:10.4103/0970-1591.120118.
163. Ma, X.; Tang, K.; Yang, C.; Wu, G.; Xu, N.; Wang, M.; Zeng, X.; Hu, Z.; Song, R.; Yuh, B.; et al. Bladder Neck Preservation Improves Time to Continence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* 2016, 7, 67463–67475, doi:10.18632/oncotarget.11997.
164. Friedlander, D.F.; Alemozaffar, M.; Hevelone, N.D.; Lipsitz, S.R.; Hu, J.C. Stepwise Description and Outcomes of Bladder Neck Sparing during Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J. Urol*. 2012, 188, 1754–1760, doi:10.1016/j.juro.2012.07.045.
165. Jurczok, A.; Zacharias, M.; Wagner, S.; Hamza, A.; Fornara, P. Prospective Non-Randomized Evaluation of Four Mediators of the Systemic Response after Extraperitoneal

- Laparoscopic and Open Retropubic Radical Prostatectomy. *BJU Int.* 2007, 99, 1461–1466, doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06849.x.
166. Terakawa, T.; Miyake, H.; Tanaka, K.; Takenaka, A.; Inoue, T.; Fujisawa, M. Surgical Margin Status of Open versus Laparoscopic Radical Prostatectomy Specimens. *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.* 2008, 15, 704–707; discussion 708, doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02057.x.
167. Chłosta, P.L.; Drewa, T.; Jaskulski, J.; Dobruch, J.; Varkarakis, J.; Borówka, A. Bladder Neck Preservation during Classic Laparoscopic Radical Prostatectomy - Point of Technique and Preliminary Results. *Wideochirurgia Inne Tech. Maloinwazyjne Videosurgery Miniinvasive Tech.* 2012, 7, 89–95, doi:10.5114/wiitm.2011.25981.
168. Golabek, T.; Jaskulski, J.; Jarecki, P.; Dudek, P.; Szopiński, T.; Chłosta, P. Laparoscopic Radical Prostatectomy with Bladder Neck Preservation: Positive Surgical Margin and Urinary Continence Status. *Wideochirurgia Inne Tech. Maloinwazyjne Videosurgery Miniinvasive Tech.* 2014, 9, 362–370, doi:10.5114/wiitm.2014.45085.
169. Shelfo, S.W.; Obek, C.; Soloway, M.S. Update on Bladder Neck Preservation during Radical Retropubic Prostatectomy: Impact on Pathologic Outcome, Anastomotic Strictures, and Continence. *Urology* 1998, 51, 73–78, doi:10.1016/s0090-4295(97)00463-9.
170. Bianco, F.J.; Grignon, D.J.; Sakr, W.A.; Shekarriz, B.; Upadhyay, J.; Dornelles, E.; Pontes, J.E. Radical Prostatectomy with Bladder Neck Preservation: Impact of a Positive Margin. *Eur. Urol.* 2003, 43, 461–466, doi:10.1016/s0302-2838(03)00103-9.
171. Freire, M.P.; Weinberg, A.C.; Lei, Y.; Soukup, J.R.; Lipsitz, S.R.; Prasad, S.M.; Korke, F.; Lin, T.; Hu, J.C. Anatomic Bladder Neck Preservation during Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Description of Technique and Outcomes. *Eur. Urol.* 2009, 56, 972–980, doi:10.1016/j.eururo.2009.09.017.
172. Zhang L, Zhao H, Wu B, Zha Z, Yuan J, Feng Y. Predictive Factors for Positive Surgical Margins in Patients With Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Feb 8;10:539592. doi: 10.3389/fonc.2020.539592. PMID: 33628724; PMCID: PMC7897672
173. Wright, J.L.; Dalkin, B.L.; True, L.D.; Ellis, W.J.; Stanford, J.L.; Lange, P.H.; Lin, D.W. Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy Predict Prostate Cancer Specific Mortality. *J. Urol.* 2010, 183, 2213–2218, doi:10.1016/j.juro.2010.02.017.
174. Boorjian, S.A.; Karnes, R.J.; Crispen, P.L.; Carlson, R.E.; Rangel, L.J.; Bergstralh, E.J.; Blute, M.L. The Impact of Positive Surgical Margins on Mortality Following Radical Prostatectomy during the Prostate Specific Antigen Era. *J. Urol.* 2010, 183, 1003–1009, doi:10.1016/j.juro.2009.11.039.
175. Sooriakumaran, P.; Dev, H.S.; Skarecky, D.; Ahlering, T. The Importance of Surgical Margins in Prostate Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2016, 113, 310–315, doi:10.1002/jso.24109.
176. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, Nesbitt M, Lockwood G, Trachtenberg J. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol.* 2010 Jan;183(1):145-50. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.132. PMID: 19913824.
177. Averbek MA, Marcelissen T, Anding R, Rahnama'i MS, Sahai A, Tubaro A. How can we prevent postprostatectomy urinary incontinence by patient selection, and by preoperative, peroperative, and postoperative measures? International Consultation on Incontinence-Research Society 2018. *Neurourol Urodyn.* 2019 Dec;38 Suppl 5:S119-S126. doi: 10.1002/nau.23972. PMID: 31821626.
178. Lardas M, Grivas N, Debray TPA, Zattoni F, Berridge C, Cumberbatch M, Van den Broeck T, Briers E, De Santis M, Farolfi A, Fossati N, Gandaglia G, Gillissen S, O'Hanlon S, Henry A, Liew M, Mason M, Moris L, Oprea-Lager D, Ploussard G, Rouviere O, Schoots IG, van der Kwast T, van der Poel H, Wiegel T, Willemsse PP, Yuan CY, Grummet JP, Tilki

- D, van den Bergh RCN, Lam TB, Cornford P, Mottet N. Patient- and Tumour-related Prognostic Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022 May;8(3):674-689. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.020. Epub 2021 May 6. PMID: 33967010.
179. Yang B, Zhang F, Xiao C, Lu J, Ma L, Huang Y. Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging Anatomic Features on Urinary Continence Recovery after Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2020;104(3-4):239-246. doi: 10.1159/000506021. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155646.
180. van Dijk-de Haan MC, Boellaard TN, Tissier R, Heijmink SWTPJ, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Schoots IG. Value of Different Magnetic Resonance Imaging-based Measurements of Anatomical Structures on Preoperative Prostate Imaging in Predicting Urinary Continence After Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep;8(5):1211-1225. doi: 10.1016/j.euf.2022.01.015. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35181284.
181. Zhang F, Chu H, Hao Y, Yang B, Yan Y, Zhang Y, Liu C, Ma L, Huang Y. Preoperative predictive model of early urinary continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol*. 2023 Jan;41(1):59-65. doi: 10.1007/s00345-022-04198-7. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36484818.
182. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep 1;62(3):405-17.
183. Lei Y, Alemozaffar M, Williams SB, Hevelone N, Lipsitz SR, Plaster BA, Amarasekera CA, Ulmer WD, Huang AC, Kowalczyk KJ, Hu JC. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol*. 2011 Feb;59(2):235-43. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.043. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20863611.
184. Carter SC, Konijeti R, Hu J. Selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2012 Dec;26(12):1576-7. doi: 10.1089/end.2012.0415. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23146080.
185. Feng T, Heulitt G, Lee JJ, Liao M, Li HF, Porter JR. Randomised comparison of techniques for control of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2020 Nov;126(5):586-594. doi: 10.1111/bju.15133. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32521115.
186. Kowalewski KF, Tapking C, Hetjens S, Nickel F, Mandel P, Nuhn P, Ritter M, Moul JW, Thüroff JW, Kriegmair MC. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2019 Nov;5(6):980-991. doi: 10.1016/j.euf.2018.05.009. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29907547.
187. Sammon J, Kim TK, Trinh QD, Bhandari A, Kaul S, Sukumar S, Rogers CG, Peabody JO. Anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy: randomized controlled trial comparing barbed and standard monofilament suture. *Urology*. 2011 Sep;78(3):572-9. doi: 10.1016/j.urology.2011.03.069. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21782218.
188. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Aug 3];71(6):936-44.
189. Assem A, Abou Youssif T, Hamdy SM, Beltagy AM, Gozen AS. Role of sparing of puboprostatic ligaments on continence recovery after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Scand J Urol*. 2021 Feb;55(1):22-26. doi: 10.1080/21681805.2020.1849389. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33241757.

190. Gaona J, Zuluaga MM, Flórez DH, Muñoz FM, Rueda R, Ortiz J, Sánchez DE, Gonzalez C, Gonzalez F, Rueda AM, Ortiz S. Dorsal Vascular Complex Nonligation Method and Preservation of Puboprostatic Ligaments and Endopelvic Fascia During Laparoscopic Radical Prostatectomy: Effect on Continence. *Turk J Urol.* 2022 Sep;48(5):331-338. doi: 10.5152/tud.2022.22113. PMID: 36197140; PMCID: PMC9623387.
191. Ratanapornsompong W, Pacharatakul S, Sangkum P, Leenanupan C, Kongcharoensombat W. Effect of puboprostatic ligament preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy on early continence: Randomized controlled trial. *Asian J Urol.* 2021 Jul;8(3):260-268. doi: 10.1016/j.ajur.2020.11.002. Epub 2020 Nov 7. PMID: 34401332; PMCID: PMC8356058.
192. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G. LAPPRO steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770484.
193. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dungleison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1051-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30017351.
194. Ippoliti S, Colalillo G, Egbury G, Orecchia L, Fletcher P, Piechaud T, Gaston R, Finazzi-Agrò E, Miano R, Asimakopoulos AD. Continence-Sparing Techniques in Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Endourol.* 2023 Oct;37(10):1088-1104. doi: 10.1089/end.2023.0188. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37597197.
195. Joshi N, de Blok W, van Muilekom E, van der Poel H. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):84-9. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.028. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20362386.
196. Sutherland DE, Linder B, Guzman AM, Hong M, Frazier HA 2nd, Engel JD, Bianco FJ Jr. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol.* 2011 Apr;185(4):1262-7. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.085. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21334025.
197. Jeong CW, Lee JK, Oh JJ, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Effects of new 1-step posterior reconstruction method on recovery of continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a prospective, single-blind, parallel group, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):935-42. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.023. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25315960.
198. Cui J, Guo H, Li Y, Chen S, Zhu Y, Wang S, Wang Y, Liu X, Wang W, Han J, Chen P, Nie S, Yin G, Shi B. Pelvic Floor Reconstruction After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Surgical Techniques. *Sci Rep.* 2017 Jun 2;7(1):2737. doi: 10.1038/s41598-017-02991-8. PMID: 28578433; PMCID: PMC5457408.
199. Sugimura Y, Hioki T, Yamada Y, Fumino M, Inoue T. An anterior urethral stitch improves urinary incontinence following radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2001 Apr;8(4):153-7. doi: 10.1046/j.1442-2042.2001.00273.x. PMID: 11260346.
200. Noguchi M, Kakuma T, Suekane S, Nakashima O, Mohamed ER, Matsuoka K. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2008 Sep;102(8):958-63. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07759.x. Epub 2008 May 15. PMID: 18485031.

201. Campenni MA, Harmon JD, Ginsberg PC, Harkaway RC. Improved continence after radical retropubic prostatectomy using two pubo-urethral suspension stitches. *Urol Int.* 2002;68(2):109-12. doi: 10.1159/000048429. PMID: 11834901.
202. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):472-8. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.007. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19560260.
203. Hurtes X, Rouprêt M, Vaessen C, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Cormier L, Bruyère F. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. *BJU Int.* 2012 Sep;110(6):875-83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10849.x. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22260307.
204. Ma X, Tang K, Yang C, Wu G, Xu N, Wang M, Zeng X, Hu Z, Song R, Yuh B, Wang Z, Ye Z. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Oct 11;7(41):67463-67475. doi: 10.18632/oncotarget.11997. PMID: 27634899; PMCID: PMC5341889.
205. Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, Soukup JR, Lipsitz SR, Prasad SM, Korkes F, Lin T, Hu JC. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):972-80. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.017. Epub 2009 Sep 12. PMID: 19781848.
206. Hunter KF, Moore KN, Cody Dj, Glazener CM. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *The Cochrane database Syst Rev.* 2004 (2):1-37.
207. Koehler et al. Early continence in patients with localized prostate cancer. A comparison between open retropubic (RRPE) and endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 30 2012 798–803.
208. Nikolaus Schmeller, Hansjörg Keller and Günter Janetschek. Head-to-head comparison of retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy. *International Journal of Urology* 2007 14, 402–405.
209. Springer et al. Laparoscopic versus open bilateral intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy after TUR-P for incidental prostate cancer: surgical outcomes and effect on postoperative urinary continence and sexual potency. *World J Urol* 2013 16, 1505-10
210. Van Kampen M, De Weerd W, Van Poppel H, De Ridder D, Feys H, Baert L. Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:98–102.
211. Filocamo et al. Effectiveness of Early Pelvic Floor Rehabilitation Treatment for Post-Prostatectomy Incontinence. *European Urology* 48 2005 734–738.
212. Denis Bickert, Deborah Frickel. Laparoscopic radical prostatectomy. *AORN J* 2002 Apr;75(4):762-6. doi: 10.1016/s0001-2092(06)61633-5.
213. Smith JA., Jr. Robotically assisted laparoscopic prostatectomy: an assessment of its contemporary role in the surgical management of localized prostate cancer. *Am J Surg.* 2004;188:63S–67S.
214. Mani Menon, Ashutosh Tewari, Brad Baize, Bertrand Guillonneau, Guy Vallancien. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002 Nov;60(5):864-8. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01881-2.

Objavljeni rad koji je proizašao iz istraživanja koja su realizovana u okviru doktorske disertacije:

Boris M. Kajmakovic, Milos Petrovic, Petar Bulat, Uros Bumbasirevic, Bogomir Milojevic, Zoran Bukumiric, Djordje Cvijanovic, Daniel Skrijelj, Aleksandar Jovanovic, Adi Hadzibegovic, Sanja Ratkovic and Zoran Dzamic. Correlation between Bladder Neck Preservation, Positive Surgical Margins, and Biochemical Recurrence in Laparoscopic and Open Radical Prostatectomy: A Prospective Cohort Study. Appl. Sci. 2022, 12, 8304. <http://doi.org/10.3390/app12168304>.

Boris M. Kajmaković. Treatment of localized prostate cancer. Medicinski pomladak. 2026, Vol 77, Br. 3. DOI 10.5937/mp77-50307.

Biografija kandidata

Boris M. Kajmaković je rođen u Trbovlju, Slovenija, 1976. godine. Diplomirao je 2001. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 8,68. Od 2002. godine radi na Klinici za urologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, dok je specijalistički ispit iz urologije položio sa odličnim uspehom u oktobru 2007. godine. U martu 2013. godine je uspešno odbranio završni rad specijalističkih akademskih studija na temu „Procena bubrežne funkcije u odnosu na tip ureterointestinalne anastomoze kod ilealnog konduita (IC) kao vida supravezikalne derivacije urina“. Za kliničkog asistenta, na katedri za hirurgiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, izabran je u julu 2015. godine.

Dr Kajmaković je boravio na stručnom usavršavanju iz područja laparoskopske hirurgije:

- Opštoj bolnici Slovenj Gradec, Slovenija,
- Univerzitetskoj bolnici u Inzbruku, Austrija,
- Centru za internacionalnu medicine, Salzburg, Austria,
- IRCAD – Univerzitet u Strazburu, Francuska,
- Expert Training in Innovations in 3D Imaging Technology, Barcelona, Spain,
- Hospital Novy Jicin, Czech Republic i
- Edukacionom programu za specijalizante organizovanom od strane Evropske asocijacije urologa u Pragu.
-

Učestvovao je na većem broju kongresa u zemlji i inostranstvu. Takođe je u nekoliko navrata bio tutor na European School of Urology Hands-on Training kursu: ESU Boot Camp.

Član je:

- Srpskog lekarskog društva (SLD),
- Udruženja urologa Srbije (UUS),
- Evropske asocijacije urologa (EAU),
- Evropskog udruženja endoskopskih hirurga (EAES),
- Scientific Board of IAMS (International Academy of Minimal Surgery).

Dr Kajmaković je autor i koautor 60 radova, 17 radova iz izvoda predstavljenih na međunarodnim naučnim skupovima, kao i autor tri poglavlja u stručnim knjigama.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: **Boris M. Kajmaković**

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Procena onkoloških i funkcionalnih karakteristika prezervacije vrata mokraćne bešike
kod pacijenata lečenih laparoskopskom i retropubičnom radikalnom
prostatektomijom**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskograda

Ime i prezime autora: **Boris M. Kajmaković**

Naslov rada: Procena onkoloških i funkcionalnih karakteristika prezervacije vrata mokraćne bešike kod pacijenata lečenih laparoskopskom i retropubičnom radikalnom prostatektomijom

Mentori: prof. dr Zoran Džamić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva 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 autora

U Beogradu, _____

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena onkoloških i funkcionalnih karakteristika prezervacije vrata mokraćne bešike kod pacijenata lečenih laparoskopskom i retropubičnom radikalnom prostatektomijom

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje. Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA) (Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, _____

1. Autorstvo. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.