

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA din BUCUREȘTI**



TEZĂ DE DOCTORAT

**TEHNICI MODERNE DE ÎNGRIJIRE ȘI MONITORIZARE
A PACIENTULUI CU CANCER DE PROSTATĂ,
DIN PERSPECTIVA ASIGURĂRII
ȘI CREȘTERII CALITĂȚII VIEȚII**

-REZUMAT-

**Coordonator științific:
Prof. Univ. Dr. Petru ARMEAN**

**Doctorand:
Gina Agnes CIUCĂ**

**BUCUREȘTI,
2016**

Mențiune: *Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul numărul. POS DRU 141531.*

Titlul proiectului: **„Dezvoltarea Resurselor Umane-doctoranzi și postdoctoranzi pentru cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”.**

CUPRINS

INTRODUCERE	4
Capitolul 1 NOȚIUNI GENERALE DESPRE CANCERUL DE PROSTATĂ	6
1.1. Anatomia prostatei.....	6
1.2. Epidemiologia și factorii de risc ai cancerului de prostată	7
Capitolul 2 ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT	
ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ	11
2.1. Algoritm de diagnostic în cancerul de prostată.....	11
2.2. Metode de tratament în cancerul de prostată	14
Capitolul 3 STUDIUL PRIVIND EPIDEMIOLOGIA ACTUALĂ	
A CANCERULUI DE PROSTATĂ	19
3.1. Scop și obiective.....	19
3.2. Material și metode.....	19
3.3. Rezultate și discuții	19
3.4. Concluzii parțiale	24
Capitolul 4 EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII	
CU CANCER DE PROSTATĂ	25
4.1. Scop și obiective.....	25
4.2. Material și metode.....	25
4.3. Rezultate și discuții	26
4.4. Concluzii parțiale	35
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.....	36
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	39

Motto:

„Calitatea nu este un proces, este o stare de spirit.”

J.M. Juran

INTRODUCERE

Cancerul de prostată reprezintă una dintre cele mai studiate afecțiuni neoplazice ale medicinei moderne.

Prima atestare documentară a unui cancer de prostată a fost făcută în anul 1817 și aparține medicului londonez George Langstaff (1780-1877), care a descris primul caz de cancer de prostată diagnosticat prin examen histopatologic.

Cancerul de prostată este considerat în prezent una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică din Europa, fiind cel mai frecvent neoplasm solid cu o incidență de 214 cazuri la 100.000 de bărbați, depășind cancerul de plămâni și de colon [1].

Cancerul de prostată este cel mai comun tip de cancer diagnosticat reprezentând a doua cauză de mortalitate neoplazică întâlnită la bărbații americani [2, 3, 4].

Incidența formelor localizate de cancer de prostată este în continuă creștere datorită metodelor de screening prin PSA și a protocoalelor de biopsie prostatică cu puncții multiple. Din acest motiv urologii pot depista cancerul de prostată localizat înainte de a ajunge într-un stadiu avansat [8]. O incidență crescută a cancerului de prostată în Europa poate fi explicată prin activitatea intensă de screening desfășurată în aceste țări.

Primele descrieri de cancer diseminat de prostată sunt în anul 1832 și se datorează lui Benjamin Brodie fiziolog și chirurg englez, care raportează două cazuri clare, primul pacient a avut prostata „nu foarte mare, dar tare ca piatra”, al doilea pacient prezenta dureri severe la nivelul corpului și a devenit paraplegic [8].

Adams consemna că neoplasmul prostatic este „o boală foarte rară” și „despre tratamentul ei din păcate pot fi spuse puține lucruri de natură satisfăcătoare”. La peste 150 de ani de la această descriere se poate afirma contrariul, cancerul de prostată fiind considerat în prezent o problemă de sănătate publică în rândul bărbaților de vârstă a II-a și a III-a.

Istoric vorbind prima formă terapeutică care a fost instituită pentru cancerul de prostată a fost intervenția chirurgicală care inițial a fost realizată în scop paliativ pentru ameliorarea simptomelor de obstrucție urinară. Primul caz de prostatectomie prin abord perineal a fost făcută

în anul 1967 de către chirurgul austriac Theodor Billroth.

În anul 1887 chirurgul britanic Arthur Ferguson McGill (1850-1890) a realizat prima prostatectomie prin abord supra-pubian, iar câțiva ani mai târziu chirurgul american William Belfield (1856-1929) a efectuat prostatectomii prin alte aborduri chirurgicale ajungând în 1890 la 80 de cazuri operate cu o rată scăzută a complicațiilor.

Spre sfârșitul anilor 1980 a fost introdus ca metodă de diagnostic puncția biopsie prostatică ecoghidată care a condus la o creștere dramatică a numărului de prostatectomii la pacienții cu cancer de prostată, rezultatul fiind scăderea ratei mortalității acestei boli [9, 10].

Un progres important a avut loc în anul 1983 când urologul american Patrick Walsh a dezvoltat o tehnică modificată bazată pe o abordare anatomică de prostatectomie radicală retropubică, prin care se poate evita lezarea pachetelor neurovaculare care inervează corpii cavernoși, astfel fiind păstrată funcția erectilă fără a compromite caracterul oncologic al intervenției chirurgicale [9, 10].

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1

NOȚIUNI GENERALE

DESPRE CANCERUL DE PROSTATĂ

1.1. Anatomia prostatei

Prostata este un organ glandular, fibromuscular situată în pelvis, între vezica urinară și diafragma urogenitală, având o greutate de 18 g, care măsoară 3 cm pe verticală, 4 cm în diametru transvers, 2 cm în diametru anteroposterior și este traversată de uretra prostatică.

Prostata prezintă o suprafață anterioară, una posterioară, două fețe laterale, un vârf orientat inferior, denumit apex, și o bază lată superioară, care vine în contact cu baza vezicii urinare. La exterior, prostata este învelită de o capsulă, alcătuită din fibre de colagen, elastină și fibre musculare netezi, cu o grosime de aproximativ 0,5 mm.

Apexul prostatic se continuă cu sfîcterul uretral striat și cu uretra membranoasă, un element important pentru anatomia chirurgicală, deoarece orice lezare a lui duce la incontinența urinară. La nivelul uretrei prostatice, se descrie și sfîcterul neted, care este format dintr-o îngroșare a musculaturii netede circulare.

În uretra prostatică se descrie un verum montanum – o proeminență musculo-erectilă, la nivelul căreia se deschid cele două canale ejaculatoare [5].

La bărbatul tânăr, glanda normală are diametrul de 4/3/2 cm și un volum prostatic de aproximativ 20 cm³. Volumul prostatei crește odată cu vârsta atingând dezvoltarea completă în jurul vârstei de 17-20 de ani, după vârsta de 45-50 de ani prostata fiind supusă unui proces de hiperplazie.

Din punct de vedere clinic, prostata prezintă doi lobi (stâng și drept), despărțiți de un șanț median, care se palpează la tușeul rectal, examenul imagistic (ecografia poate consemna existența unui lob median) ce predomină în vezica urinară.

Acești lobi nu corespund structurilor histologice din prostata normală și cel mai frecvent mărirea lor este în strînsă concordanță cu dezvoltarea patologică a unei zone tranziționale, în cazul lobului median. În urma procesului de hipertrofie benignă a prostatei, poate apărea al treilea lob, lobul median, care se dezvoltă dinspre posterior spre anterior și are amprentă în vezica urinară.

1.2. Epidemiologia și factorii de risc ai cancerului de prostată

Epidemiologia cancerului de prostată a fost din ce în ce mai studiată, cancerul de prostată fiind o boală care afectează în fiecare an, aproximativ 2,6 de milioane de cazuri noi [84] și reprezintă o problemă de sănătate publică.

Etiologia cancerului de prostată nu a fost încă elucidată, existând dovezi care arată că factorii de mediu și cei genetici au cel mai important rol în apariția și evoluția bolii.

Cancerul de prostată reprezintă o afecțiune cu prevalență crescută, fiind cel mai frecvent cancer diagnosticat în rândul populației masculine, a doua cauză de deces prin cancer, în SUA, după cancerul pulmonar, recunoscut ca fiind a șasea principală cauză de deces la nivel mondial.

Factorii de mediu influențează apariția cancerului de prostată, în sensul că bărbații asiatici care locuiesc în țările de origine au un procent mai mic, față de bărbații asiatici care locuiesc în Statele Unite.

Cancerul de prostată afectează bărbații în vârstă mai frecvent, decât pe cei tineri și mai ales în țările dezvoltate unde ponderea persoanelor de vârstă a III-a este considerabil mai ridicată, aproape o treime din cazurile diagnosticate.

O posibilă explicație ar putea fi faptul că testarea PSA are un efect mult mai mare asupra incidenței, decât asupra mortalității, iar numărul mare de decese survenite ca urmare a cancerului de prostată este aproape la fel de mare atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare.

În Europa cancerul de prostată este cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la populația masculină peste 70 de ani reprezentând o problemă de sănătate publică mai ales în țările dezvoltate economic unde populația masculină în vârstă este mai mare.

Cea mai mare incidență o întâlnim în Europa de Nord și de Vest, în timp ce ratele din Europa de Sud și Est sunt în continuă creștere [69].

În România, incidența cancerului de prostată este situată pe locul trei ca frecvență (9,7% - 100.000), după cancerul pulmonar și colorectal.

În prezent, cancerul de prostată este a doua cauză de deces, prin cancer la bărbați, spre deosebire de ratele de incidență la nivel mondial, variația acestei rate de mortalitate fiind considerabil mai mică (de 10 ori) decât variația observată pentru incidență (de 25 de ori) [9].

Incidența cancerului de prostată a crescut în ultimele decenii, în special datorită introducerii și folosirii PSA ca screening al bolii, dar și odată cu utilizarea frecventă a puncției biopsie prostatică pentru stabilirea diagnosticului.

Pentru prognosticul cancerului de prostată s-a propus ca factor de predicție scorul Gleason, încă din anul 1966, acesta fiind cel mai exact apreciat pe piesa obținută după postactectomia radicală și nu pe fragmentele obținute prin puncția biopsie prostatică, care determină, uneori, o stadializare eronată a cancerului de prostată.

Principalii factori de risc, al căror rol este bine documentat și recunoscut în literatura de specialitate, sunt: înaintarea în vârstă, originea etnică și ereditatea. Alți factori considerați a fi implicați în patogeneza cancerului de prostată, sunt: factorii de mediu, aportul alimentar, obezitatea, fumatul, consumul de alcool, proceduri chirurgicale (vasectomia), activitatea sexuală și nivelul hormonilor steroizi, deși până la ora actuală rolul concret al acestor factori nu este pe deplin stabilit [9, 15, 17].

Aproximativ 85% dintre cancerurile de prostată se consideră că apar sporadic, în timp ce 15% se estimează ca fiind familiale și/ sau ereditare [19].

Date epidemiologice au arătat că există o puternică relație între cancerul de prostată și numeroși factori de risc, aceștia fiind: modificările genetice și mediul înconjurător sunt implicate direct în apariția și în evoluția cancerului de prostată. Factorii de risc stabiliți în cancerul de prostată sunt vârsta, rasa și istoricul familial [5].

Vârsta, rasa și istoricul familial sunt bine stabilite și sunt citate ca factori de risc pentru incidența cancerului de prostată. Vârsta este un factor de risc foarte important pentru cancerul de prostată incidența acestuia crescând odată cu înaintarea în vârstă, cancerul de prostată este diagnosticat foarte rar înainte de vârsta de 40 de ani, însă riscul de apariție crește după vârsta de 50 de ani [9, 15, 18].

Vârsta medie de diagnosticare a cancerului prostatic este de circa 68 de ani, riscul cumulat de cancer de prostată diagnosticat clinic la nivel mondial fiind cuprins între 0,5 și 20 %. Cu toate acestea pe piesele de autopsie prelevate de la pacienții decedați rata de incidență a cancerului prostatic este considerabil mai mare. Aceasta sugerează că un procent semnificativ din cancerurile de prostată pot rămâne necunoscute mult timp înainte de a trece la manifestările clinice. O posibilă explicație pentru această repartiție pe grupe de vârstă este evoluția naturală, lentă a cancerului de prostată care poate fi precedată mai mulți ani de leziuni displazice. Datele studiilor epidemiologice consideră că dacă bărbații ar trăi mai mult de 100 de ani aproape toți ar avea cancer de prostată [9, 15, 18].

Istoricul familial este de asemenea foarte important, un bărbat cu un istoric de cancer de prostată la o rudă de gradul 1, prezentând de două sau de trei ori riscul de a dezvolta boala față de un

bărbat fără un asemenea istoric familial [21]. Ultimele studii au raportat o prevalență crescută a cancerului de prostată familial la afro-americani față de caucazieni (31% versus 22%) [22].

Originea etnică este un factor de risc foarte important și documentat în apariția cancerului de prostată.

Originea este un factor de risc care confirmă că cea mai mare prevalență a cancerului de prostată este întâlnită la bărbații de origine africană, urmată fiind cu un procent mai mic de bărbații de origine europeană [25].

Demn de remarcat este faptul că populația afro-americană are cea mai mare incidență a cancerului de prostată, fiind de aproximativ 1,6 ori mai mare decât cea a bărbaților caucazieni din SUA. Începând cu anii 1900 s-a constatat că populația afro-americană are o scădere a mortalității prin cancer de prostată în comparație cu populația albă, ratele de deces rămânând cu 2,4 ori mai mari în rândul afro-americanilor decât în cel al caucazienilor. Motivele pentru existența diferențelor rasiale și etnice rămân încă neclare, s-a admis faptul că ar putea exista diferențe de susceptibilitate biologică între populații, dar diferențele legate de boală apar cel mai probabil din cauza expunerii la anumiți factori (factorii de mediu, dieta, stilul de viață), decât din cauza unor diferențe genetice [15].

Schimbarea stilului de viață poate fi o posibilă explicație pentru apariția diferențelor de incidență a cancerului de prostată la populații din aceeași rasă. La populația japoneză care a emigrat spre sudul continentului american s-a observat o incidență crescută a cancerului de prostată în comparație cu populația masculină din Japonia [15]. Susceptibilitatea genetică la schimbarea mediului poate explica aceste diferențe de incidență, însă nu se poate afirma cu certitudine că variația genetică la factorii de mediu ar constitui o explicație solidă privind creșterea prevalenței cancerului de prostată [25].

Ereditatea reprezintă un factor important pentru dezvoltarea cancerului de prostată, istoricul familial fiind ușor de evaluat în practica clinică.

Gradul de rudenie, numărul membrilor de familie afectați și stadiul cât mai timpuriu al diagnosticării bolii influențează apariția cancerului de prostată [15, 26].

Cancerul de prostată ereditar se întâlnește în familiile în care sunt prezente trei cazuri de cancer de prostată de-a lungul a trei generații și în familii în care există doi bărbați cu cancer de prostată înainte de vârsta de 55 ani.

Factorii genetici, unele cancere de prostată pot fi mostenite genetic, astfel bărbații care au avut o rudă de gradul I cu cancer de prostată există riscul de a dezvolta cancer de prostată dublu,

în timp ce dacă în familie au fost deja doi sau trei bărbați cu cancer de prostată riscul crește de 5 ori, respectiv de 11 ori. S-a ajuns la concluzia ca la acești bărbați screening-ul pe baza PSA-ului să înceapă între 30-40 de ani [96], iar dacă boala apare la acești bărbați, au tendința de a o face la vârste tinere.

Pentru practica clinică este foarte importantă identificarea bărbaților cu risc crescut pentru cancerul de prostată, ei putând fi supravegheați și investigați foarte ușor înaintea vârstei de 40 ani mai ales când au o rudă de gradul I care este afectată de această boală.

Alți factori. Diferența mare a incidenței mondiale a cancerului de prostată au determinat cercetătorii să examineze mai mulți factori de risc din mediul înconjurător, care variază în funcție de cultură, dar și de **dietă**. Asocierea dietei cu cancerul de prostată se bazează pe incidența bolii și nu pe progresia bolii și pe mortalitate.

Factorii alimentari au un rol important în apariția cancerului de prostată din cauza consumului excesiv de grăsimi, alimente prelucrate termic, sau alimente care conțin carbohidrați.

Un alt factor cu risc crescut și foarte studiat în ultimii ani îl reprezintă **obezitatea**, fiind considerat în acest moment că atât aportul caloric cât și compoziția alimentelor constituie factori de risc pentru cancerul de prostată.

Diferențele privind dieta au fost explicate prin **regimul alimentar vegetarian** bogat în vitamina A și C cu efect protector. S-a constatat că o dietă bogată în carne și în grăsimi animale duce la alterarea metabolismului colesterolic contribuind la apariția cancerului de prostată [30]. Aportul crescut de calciu are un rol favorizant în apariția cancerului de prostată, în timp ce vitamina A și seleniul diminuează apariția. Studiile din 2008 arată că aportul crescut de vitamina E a fost asociat cu scăderea riscului de apariție a cancerului de prostată [31].

De asemenea, un rol important în scăderea incidenței cancerului de prostată îl au și alte elemente cu rolul de a preveni apariția cancerului de prostată sunt isoflavonele din soia și ceaiul verde[98].

Studile efectuate asupra acțiunii Seleniului asupra organismului au descoperit faptul că seleniu ca supliment alimentar scade incidența cancerului de prostată de 3 ori[99].

Dintre factorii comportamentali care au legătură cu apariția cancerului de prostată sunt: activitatea sexuală (datorită infecției cu HPV), tutunul și consumul de alcool, care au o legătură strânsă cu apariția cancerului de prostată [100].

Capitolul 2

ALGORITM DE DIAGNOSTIC și TRATAMENT ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ

2.1. Algoritm de diagnostic în cancerul de prostată

Cancerul de prostată este caracterizat prin absența manifestărilor clinice evidente în stadiul localizat. Simptomatologia urinară apare de obicei în stadiul local avansat sau metastatic.

În cancerul de prostată local avansat cele mai reprezentative simptome urinare sunt: disuria, polakiuria (care pot fi urmate de retenție acută de urină), hematuria macroscopică, hematospermia, sau chiar impotența. În cancerul de prostată metastatic pot apărea manifestări paraneoplazice reprezentate de: anemie, fibroză retroperitoneală, edeme ale membrelor inferioare, cât și manifestări metastatice: dureri osoase, fracturi patologice [32, 33].

Diagnosticul cancerului de prostată se pune pe baza tușeului rectal, a valorii (PSA) și este confirmat prin puncție-biopsie prostatică ghidată ecografic cu examen anatomopatologic [15, 24, 25].

Deși cancerul de prostată este o patologie intens studiată pentru diagnostic și monitorizarea eficienței tratamentului se folosesc relativ puțini markeri de diagnostic.

Având în vedere că tot mai multe linii de tratament sunt disponibile, este importantă găsirea corespondenței corecte pacient-metodă terapeutică. În stabilirea acestei corespondențe, un rol important îl are evaluarea principalilor markeri de diagnostic. În prezent, cei mai utilizați markeri sunt:

- PSA -seric total;
- scorul Gleason;
- stadiul T (TNM – în special varianta pT are un impact important asupra prognosticului, în stadiile T1-2.

Tușeul rectal

Tușeul rectal reprezintă o manevră de rutină în examinarea urologică curentă care poate oferi informații prețioase privind diagnosticul cancerului de prostată, datorită faptului că majoritatea formațiunilor tumorale sunt localizate în zona tranzițională. În 18% dintre cazuri tușeul rectal poate fi suficient pentru stabilirea diagnosticului de cancer de prostată. În aproximativ 40% dintre cazurile care au un tușeu rectal sugestiv, dar care au valoarea PSA sub

2ng/ml, se poate stabili diagnosticul de cancer de prostată [15, 34].

Valoarea PSA

PSA-ul este considerat un marker specific de organ, dar fără specificitate în diagnosticul cancerului de prostată, nivelul acestuia fiind crescut și în alte afecțiuni prostatice precum hipertrofia benignă de prostată, prostatita (acută sau cronică), după tușeu rectal, sau alte instrumentări ale tractului inferior digestiv [15, 32, 34].

Valoarea PSA normală este cuprinsă între 0 și 4 ng/ml, o valoare cuprinsă între 4 și 10 ng/ml nu reprezintă cu certitudine un cancer de prostată, dar prezintă o rată de probabilitate de 15%, iar o valoare mai mare de 10 ng/ml, reprezintă o probabilitate de cancer de prostată de peste 50% [15, 33, 35].

Inițial valoarea maximă stabilită a PSA a fost de 4 ng/ml, dar s-a constatat că și la valori mai mici ale PSA-ului incidența cancerului de prostată este semnificativă (la valori ale PSA cuprinse între 2,1 și 3 ng/ml incidența este de 23,9 % cancere de prostată, iar pentru valori cuprinse între 3,1 și 4 ng/ml incidența este de 26,9%) [38].

Aceste valori au semnificație diagnostică mai ales la pacienții tineri cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani, aceștia fiind diagnosticați în stadii precoce, iar tratamentul având viză curativă.

Rata de detecție a cancerului de prostată la un PSA de 3-4 ng/ml la pacienții cu vârste cuprinse între 50 și 66 de ani este practic clinic semnificativă 13,2% [13].

Nivelele de referință PSA sunt ajustate cu vârsta. Oesterling a publicat, în 1993, nivelele normale ale PSA, ajustate cu vârsta [101].

Tabel nr. 1

Vârsta (ani)	Valori normale ale PSA
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Puncția biopsie prostatică

Puncția biopsie prostatică este o procedură chirurgicală minim invazivă prin care se prelevează țesut prostatic cu scopul stabilirii diagnosticului de certitudine a unui cancer de prostată. Este indicată la bărbații care prezintă modificări sugestive pentru cancerul de prostată și anume valoarea PSA crescută și tușeu rectal sugestiv [15, 34].

Puncția de prostată se efectuează sub ghidaj ecografic pentru a vizualiza posibilele zone

neoplazice cu anestezie locală sau în anumite cazuri cu anestezie intravenoasă. În general se recomandă un număr standard de puncții minim 10, dar nu mai mult de 18 fragmente, pentru puncția biopsie inițială recoltarea mai multor fragmente fiind indicată în cazul unui volum prostatic peste 50 cm [40].

Locul de prelevare este lateral, pentru fiecare lob prostatic, puncționarea zonei tranziționale nefiind recomandată inițial.

Pentru a reduce riscul infecției postprocedură înaintea puncției se administrează antibiotic cu spectru larg timp de 2-3 zile [15,34].

Puncția biopsie prostatică poate oferi rezultate ambigue și fals negative, în aceste cazuri indicându-se repetarea puncției sau efectuarea unei puncții de saturație [15, 34,50].

Investigații imagistice în cancerul de prostată

Investigațiile imagistice au un rol foarte important în completarea diagnosticului cancerului de prostată, pentru stadializarea corectă și pentru planificarea strategiei de tratament.

Ecografia transrectală –TRUS reprezintă o tehnică ultrasonografică cu ajutorul căreia se pot vizualiza glandele seminale și țesuturile adiacente. Ea prezintă avantajul că este ușor de utilizat, nu radiază bolnavul, iar acuratețea imaginilor obținute este foarte clară.

Cu ajutorul ecografiei transrectale se poate vizualiza zona periferică a prostatei, care are o consistență ecogenă, spre deosebire de zona centrală și zona de tranziție, altfel fiind dificil de realizat distincția clară între zona centrală și zona de tranziție.

Există cazuri de cancer care la tușeul rectal sunt palpabile, iar la ecografia transrectală nu sunt vizibile și cazuri care la ecografia transrectală sunt vizibile ecografic, iar la tușeul rectal nu pot fi palpate.

TRUS cu Doppler color poate pune în evidență modificări până la nivelul microvascularizației pachetelor neurovasculare și al arterelor pericapsulare și periuretrale prostatice din cancerul de prostată.

Rezonanța magnetică - RMN este investigația imagistică care poate oferi informații funcționale și anatomice despre prostată și despre țesutul tumoral, pe baza rezonanței magnetice produse de ionii de hidrogen.

Odată cu înaintarea în vârstă și a apariției HBP, pot apărea modificări de dimensiune și de intensitate a semnalului zonei de tranziție, producând comprimarea zonelor centrale și periferice,

astfel putând apărea dificultăți în identificarea și în investigarea focarelor canceroase mici din aceste regiuni.

Tomografia computerizată - CT nu are un rol semnificativ pentru diagnosticul cancerului de prostată, în privința stadializării rolul acesteia fiind limitat, din cauza rezoluției slabe a contrastului țesuturilor moi, care împiedică identificarea exactă a delimitării marginilor prostatei de structurile adiacente [46].

Examinarea CT poate fi utilă în evaluarea extensiei limfatice și la distanță a cancerului prostatic, aceasta fiind eficientă în identificarea ganglionilor limfatici pelvini, care pot fi invadați. De asemenea, examinarea CT poate fi utilă și în determinarea metastazelor osoase.

CT-ul a devenit o investigație de rutină pentru diagnosticul, stadializarea, precum și pentru planificarea tratamentului în cancerul de prostată.

Scintigrafia osoasă este cea mai des folosită metodă imagistică pentru detectarea metastazelor osoase ale cancerului de prostată, aceste focare pot fi vizualizate sub forma unor leziuni osoase sclerotice atât pe radiografii simple, cât și pe CT.

Scintigrafia osoasă are o sensibilitate cuprinsă între 62 și 89% în detectarea metastazelor osoase.

Nu toți pacienții cu cancer de prostată au recomandarea de a efectua scintigrafia osoasă, indicația pentru scintigrafie osoasă o au pacienții cu cancer de prostată metastatic.

2.2. Metode de tratament în cancerul de prostată

În cancerul de prostată există mai multe opțiuni terapeutice, în funcție de mai multe variabile și anume: valoarea PSA, vârsta bolnavului, speranța de viață, patologia asociată, dar cel mai important aspect este stadiul în care este diagnosticată boala.

Variantele terapeutice în cancerul de prostată în stadiul localizat (stadiul T1-T2, Nx, M0), sunt următoarele:

- supravegherea activă;
- watchfull waiting;
- prostatectomia radicală care poate fi: clasică, laparoscopică sau asistată robotic;
- radioterapia externă, brahiterapia;
- terapia hormonală.

În țara noastră, în ciuda modernizării din punct de vedere tehnic al serviciilor medicale de diagnostic și tratament, există un deficit important al diagnosticului cancerului de prostată într-o

fază care să permită abordul terapeutic cu viză radicală.

Supravegherea activă (Active surveillance) reprezintă urmărirea activă a progresiei tumorale, tratamentul fiind implementat în momentul în care boala avansează. Supravegherea activă rămâne prima opțiune terapeutică în cancerul de prostată localizat și reprezintă și o urmărire activă a progresiei tumorale, tratamentul fiind implementat în momentul avansării bolii neoplazice ținând cont și de speranța de viață a acestora, acest tip de terapie este folosit la pacienții cu cancer de prostată cu scor Gleason mic. Pacienții din această categorie sunt pacienții tineri, activi profesional, social și sexual care nu doresc să-și asume rata complicațiilor postoperatorii. Acești pacienți sunt monitorizați din trei în trei luni, prin măsurarea PSA, tușeu rectal, iar dacă PSA-ul crește se repetă puncția biopsie prostatică.

Watchfull waiting reprezintă o opțiune terapeutică în cancerul de prostată, în care pacientul este urmărit, iar în momentul în care apar manifestările clinice atunci se implementează tratamentul paliativ pentru asigurarea unui flux urinar normal, acest tip de tratament fiind indicat pacienților care au o speranță de viață mai mică de 10 ani [15, 56, 58].

Aceasta reprezintă opțiunea de tratament conservator până când boala progresează, la pacienții care au riscuri operatorii, apoi pacienții fiind tratați paliativ prin alte proceduri și anume: dezobstrucția tractului urinar, hormonoterapia, radioterapia la pacienții cu speranță de viață mai mică de 10 ani.

Prostatectomia radicală reprezintă tratamentul chirurgical cu viză de radicalitate indicat pentru adenocarcinoamele în stadiile T1a și T1b cu grad înalt de anaplazie, indicație pentru prostatectomie au și adenocarcinoamele în stadiul T1c și T2a la pacienții cu speranță de viață peste 10 ani, o indicație similară există și pentru stadiul T2b și T2c din cauza riscului crescut de progresie tumorală [15, 34, 56, 58, 59].

Cel mai frecvent stadiu de boală propus intervenției chirurgicale radicale este T1c, deoarece nu există metode clinice certe de apreciere a volumului tumoral, ca și criteriu de stabilire a indicației de tratament activ sau de urmărire activă, stadiul T1c este actuală indicația de principiu de prostatectomie radicală la pacienții cu speranță lungă de viață [103].

Prostatectomia radicală reprezintă una dintre cele mai complexe intervenții chirurgicale din urologie, obiectivul principal reprezentându-l îndepărtarea completă a tumorii prostatice cu margini chirurgicale de rezecție negativă, sângerare minimă, lipsa complicațiilor perioperatorii, precum și recuperarea completă a continenței urinare și a potenței sexuale. Succesul intervenției depinde, în mare parte, de pacient, de stadiul bolii și, nu în ultimul rând, de experiența urologului.

Efectele procedurii afectează major viața pacienților cu cancer de prostată care sunt supuși prostatectomie radicale, dar nu foarte mult și calitatea vieții.

Dezvoltată în ultimii ani laparoscopia a câștigat teren în abordul prostatectomiei radicale, se poate utiliza calea transperitoneală și retroperitoneală [105].

Abordarea laparoscopică, sau asistată robotic reduce riscul morbidității operatorii, o recuperare mai rapidă și o acuratețe crescută a procedurii [65].

Un alt avantaj al prostatectomiei radicale pentru cancerul de prostată îl reprezintă îndepărtarea chirurgicală a prostatei ceea ce conferă pacienților reducerea complicațiilor. Evitarea apariției complicațiilor poate îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților cu cancer de prostată și poate preveni necesitatea efectuării unor proceduri secundare de tratament.

Înainte de operație pacientul trebuie să fie informat cu privire la complicațiile postoperatorii, mai ales la cele privitoare la potență.

Cele mai importante aspecte postoperatorii ale prostatectomiei radicale sunt: beneficiul oncologic, păstrarea continenței și funcției sexuale.

Incontinența apare la majoritatea pacienților după suprimarea sondei și se remite treptat până la 6 luni postoperator la 5-10% dintre pacienți.

Complicațiile tardive ale prostatectomiei radicale au impactul cel mai mare asupra calității vieții pacientului, iar stabilirea tipului de tratament pentru cancerul de prostată necesită un lung dialog între medicul urolog și pacient. Așteptările pacientului preoperator constituie un element al satisfacției postoperatorii, astfel educarea pacientului preoperator impune parcurgerea tuturor variantelor terapeutice și alegerea celei mai eficiente opțiune terapeutică din punct de vedere al beneficiului postoperator.

Incontinența urinară poate să persiste până la cinci ani postoperator, unii pacienți pot pierde urină și în timpul actului sexual. Se consideră că incontinența urinară este o complicație normală, pe termen scurt, până la 90% din pacienți revenind la normal în 30 de zile până la un an.

Radioterapia externă și brahiterapia

Radioterapia externă și brahiterapia reprezintă o alternativă a tratamentului chirurgical pentru cancerul de prostată în stadiul localizat, ocupând un rol important în terapia cancerului de prostată avansat sau metastatic.

Tehnica 3D conformațională utilizează doze radioactive care se administrează timp de șapte săptămâni și care reduc volumul prostatic până la 50%, în comparație cu radioterapia convențională.

Complicațiile radioterapiei sunt în concordanță cu doza de radiații, cu volumul prostatei, cu distribuția dozelor și cu fracționarea schemelor de radioterapie. Cele mai frecvente sunt: diaree, tenesme rectale și vezicale, polakiurie care se remit la o lună după terminarea tratamentului. Complicațiile tardive sunt: gastrointestinale și anume: diaree, scaune mucoase, ocluzie intestinală, incontinență anală, rectoragie și complicații urologice: cistită radică, hematurie, stricturi uretrale, edeme ale membrelor și impotență.

Brahiterapia este o formă de radioterapie în care este plasată o sursă radioactivă în interiorul organului afectat neoplazic, izotopul folosit este Iridiu 92 (Ir-92) [103].

Rezultatele sunt superioare radioterapiei externe clasice, indicația optimă fiind pentru pacienții în stadiul T3 [109].

Brahiterapia este contraindicată la pacienți în stadii avansate de boală, la pacienții cu risc înalt, la pacienții cu speranță de viață mai mică de cinci ani, la pacienții cu rezecție trasuretrală recentă, afecțiuni cu risc hemoragic.

Studiile legate de calitatea vieții pacienților tratați prin brahiterapie au arătat avantaje nete în privința funcției erectile și a simptomelor urinare.

Terapia hormonală - hormonoterapia este o metodă de tratament a cancerului de prostată, care are ca scop stoparea creșterii tumorale prin blocarea acțiunii testosteronului asupra celulelor prostatice.

Se știe că neoplazia prostatică are nevoie de hormoni androgeni pentru a se dezvolta, dacă deprivăm țesutul neoplazic de acest factor vital ne așteptăm să se producă procesul de apoptoză.

Răspunsul cancerului de prostată la ablația androgenică este printre cele mai reproductibile, durabile și profunde terapii sistemice pentru o tumoră solidă. Tratamentul hormonal în cancerul de prostată local avansat și metastazat a devenit o necesitate unanim acceptată, chiar dacă suntem în faza de căutare a soluții terapeutice ideale pentru fiecare pacient în parte [8].

Aceasta se realizează prin suprimarea secreției testiculare de androgeni sau prin inhibarea acțiunii androgenilor circulanți la nivelul receptorilor utilizând compuși cu acțiune antiandrogenică. Evoluția cancerului de prostată este dependentă de hormonii androgeni, decesul survenind din cauza apariției leziunilor metastatice.

O altă terapie hormonală de data acesta fiind vorba despre castrarea chirurgicală – orhiectomia bilaterală – se referă la reducerea valorii testosteronului prin procedură chirurgicală [68].

Castrarea chirurgicală este o metodă de tratament utilizată cât mai limitat în general la pacienții în stadii tardive, la cei cu metastaze osoase și risc de fracturi pe os patologic, este o metodă care are un impact psihologic negativ asupra pacientului, de aceea trebuie să i se explice clar pe înțelesul lui în ce constă manevra cât și efectul acesteia.

Scăzând nivelul de hormoni androgeni sau oprind androgenii să intre în celula tumorală, de cele mai multe ori, determină cancerul de prostată să se micșoreze sau să crească într-un ritm mai lent, însă trebuie menționat un lucru important că **tratamentul hormonal nu vindecă cancerul de prostată**.

Tratamentul hormonal este cunoscut pentru creșterea riscului de evenimente cardiovasculare, și anume: evenimente trombotice cardiovasculare, infarct miocardic, accident vascular cerebral și risc crescut pentru diabet.

Este cunoscut faptul că adenocarcinomul de prostată este hormono-depedent în 70-80% dintre cazurile care răspund la tratamentul de deprivare androgenică [83].

În fața unei boli atât de necruțătoare, cum este cancerul de prostată, pacientul trebuie să beneficieze de toate opțiunile terapeutice care există, cu scopul de a vindeca și ameliora simptomatologia, pentru creșterea supraviețuirii și pentru o calitate a vieții cât mai bună.

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 3

STUDIUL PRIVIND EPIDEMIOLOGIA ACTUALĂ A CANCERULUI DE PROSTATĂ

3.1. Scop și obiective

După cum am arătat la începutul tezei, epidemiologia și factorii de risc ai cancerului de prostată nu sunt suficient de bine cunoscuți cu toate studiile de până acum. Stabilirea și analiza unor corelații între expresia acestora și statusul clinico-morfologic al pacientului cu cancer de prostată și anume: mod de viață, factorii de mediu, vârstă, consumul de alcool și tutun, valoarea PSA și scorul Gleason precum și prezența comorbidităților asociate și anume: HTA,DZ,IM în apariția și dezvoltarea cancerului de prostată.

3.2. Material și metode

În prezenta cercetare am efectuat un studiu prospectiv, care a cuprins un lot de 50 de pacienți cu vârste cuprinse între 47 și 77 de ani cu diagnosticul de adenocarcinom prostatic (ADKP) privind datele demografice și factorii de risc cum ar fi: vârsta, mediul de proveniență, statusul de consumator de alcool și tutun, precum și prezența comorbidităților.

Metoda de diagnostic a lotului de pacienți s-a bazat pe valoarea PSA, tușeul rectal, iar puncția biopsie prostatică a fost manevra chirurgicală principală pe baza careia au fost recoltate fragmente de țesut prostatic pentru confirmarea diagnosticului anatomopatologic.

La acești pacienți s-au analizat următoarele variabile: datele demografice, mediul de proveniență, nivelul educației și presupuși factori de risc precum: alcool, tutun, dietă, obezitate și diverse comorbidități.

3.3. Rezultate și discuții

În urma analizei statistice a datelor obținute din foile de observație au rezultat următoarele aspecte epidemiologice pe care le prezentăm mai jos.

La nivelul grupului de pacienți cea mai mare incidență a pacienților cu cancer de prostată este întâlnită la persoanele peste 65 de ani, studiul demonstrează că vârsta pacienților peste 65 de ani din lot se asociază semnificativ statistic cu cancerul de prostată.

Tabel nr. 3 Caracterizarea lotului, din punct de vedere al vârstei

Statistici		
Vârsta pacienților incluși în studiu		
	Prezenți	50
	Absenți	0
Media		66.08
Abaterea standard		5.602
Vârsta minimă		47
Vârsta Maximă		77
Percentile.	Percentila 25-Cuartila 1	62.00
	Percentila 50-Mediana	66.00
	Pecentila 75-Cuartila 3	70.00

Astfel, pacienții incluși în studiu au avut valoarea PSA cuprinsă între 6.00 ng/ml și 26.00 ng/ml, media fiind de 12.72 și deviația standard de 5.550 iar după efectuarea puncției și examenului histopatologic s-a stabilit diagnosticul de ADKP și scorul Gleason fiind între 4 și 9 cu o medie de 6.20 și deviația standard de 1.143.

Tabel nr. 4 Valoarea PSA și scorul Gleason în grupul studiat

	N	Min	Max	Media	Deviația standard
Valoare PSA	50	6.00	26.00	12.72	5.550
Scor Gleason	50	4.00	9.00	6.20	1.143

Pacienții înrolați în studiu au avut vârste cuprinse între 47 și 77 de ani cu o medie de 66.08 ani (SD=5,602) dintre aceștia 50% dintre ei aveau vârsta sub 66 de ani după cum se poate observa din Fig. nr. 1.

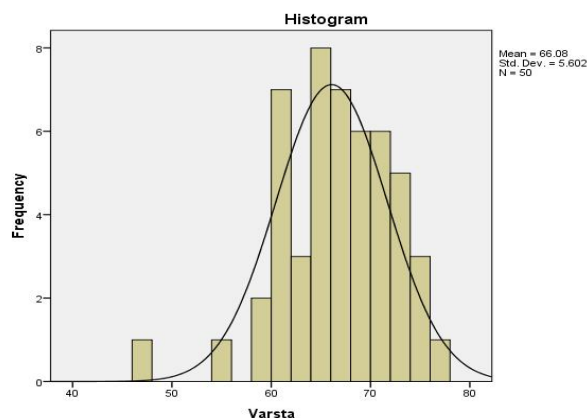


Fig. nr. 1 Histograma repartiției pacienților în funcție de vârstă

Tabel nr. 5 Distribuția comorbidităților în grupul studiat

Varsta>65	28/50 (56.0%)
Mediu=Urban	39/50 (78.0%)
HTA	42/50 (84.0%)
DZ	13/50 (26.0%)
IM	5/50 (10.0%)
Alte comorbidități	41/50 (82.0%)
Alcool	29/50 (58.0%)
Fumat	40/50 (80.0%)

În ceea ce privește existența comorbidităților la pacienții cu vârsta peste 65 de ani diagnosticați cu cancer de prostată a fost întâlnită la 56%(28) dintre ei.

HTA fiind întâlnită la 84.0%, DZ 26.0%, IM 10.0%, alcoolul la 58.0%, fumatul la 80.0%, iar alte comorbidități, cum ar fi: AVC, fibrilație atrială, astm bronșic, cardiopatie ischemică, la 82.0%.

Cel mai frecvent factor de risc a fost HTA 84.0%, asociată cu fumatul 80.0% și consumul de alcool 58.0%, iar cel mai puțin întâlnit a fost prezența IM 10.0% în antecedente; de aici putem spune ca HTA, fumatul și alcoolul sunt cei mai importanți factori de risc în apariția cancerului de prostată.

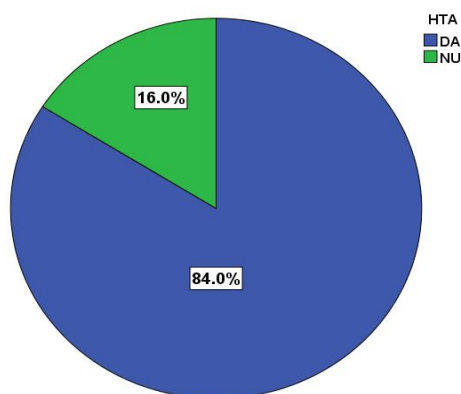


Fig. nr. 2 Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de prezența HTA

HTA este întâlnită la 84% din pacienții cu cancer de prostată, 16% dintre pacienții cu cancer de prostată nu prezentau HTA, concluzia fiind că HTA reprezintă un factor de risc important pentru cancerul de prostată.

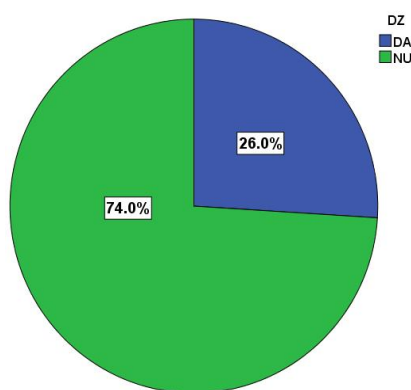


Fig. nr.4 Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de prezența DZ

În lotul studiat prezența DZ a fost întâlnită la 26% din cazuri, comparativ cu cei 74% care nu aveau DZ, concluzia fiind că DZ nu reprezintă un factor important de risc pentru apariția cancerului de prostată.

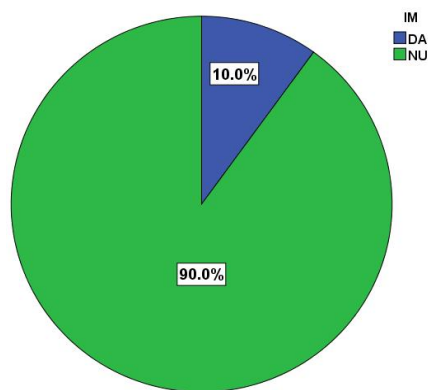


Fig. nr. 5 Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de prezența IM în antecedente

Din lotul studiat 90.0% dintre pacienți nu a avut IM, doar 10.0% dintre pacienți au avut în antecedente IM; de aici concluzia ca IM nu reprezintă un factor de risc pentru apariția cancerului de prostată

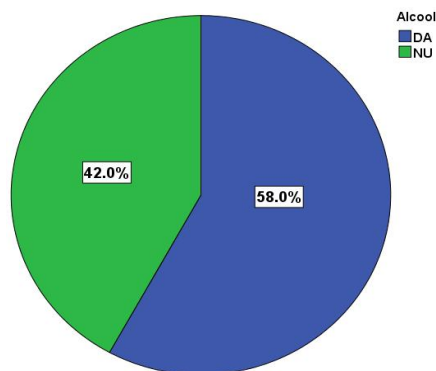


Fig. nr. 6 Distribuția procentuală a cazurilor, în funcție de consumul de alcool

Dintre cei 50 de pacienți incluși în studiu 42.0% neagă consumul de alcool, în timp ce 58.0% dintre pacienți au afirmat că au consumat alcool zilnic în ultimii 10 ani.

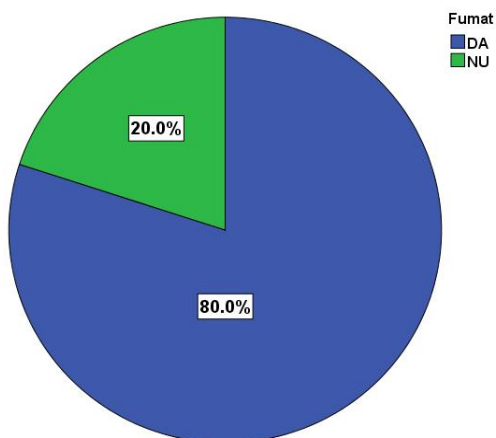


Fig. nr. 7 Distribuția procentuală a cazurilor, în funcție de fumat.

În privința tutunului 20.0% dintre pacienți au afirmat că nu sunt fumători, iar 80.0% că fumează zilnic un pachet de țigări, concluzia fiind că fumatul reprezintă un factor de risc pentru apariția cancerului de prostată, dar nu un factor important care să influențeze calitatea vieții pacienților cu cancer de prostată.

3.4. Concluzii parțiale

1. La pacienții cu cancer de prostată din studiul nostru predomină semnificativ statistic vârsta peste 65 de ani.

2. Se constată o asocierie frecventă a cancerului de prostată cu alcoolul și cu fumatul; în proporție de 93,1% dintre pacienți erau consumatori de alcool și tutun.

3. Am constatat prezența semnificativă a comorbidităților asociate cu cancerul de prostată și anume: HTA în proporție de 84% dintre pacienți, DZ 26%, și alte comorbidități, și anume: obezitatea, AVC, fibrilație, astm bronșic și cardiopatie ischemică la 82,0% dintre pacienții cu cancer de prostată.

4. Rezultatele obținute în urma acestui studiu s-au concretizat prin identificarea de noi factori ce sunt asociați cu cancerul de prostată, având semnificație statistică.

Capitolul 4

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ

Am pornit în realizarea studiului nostru având în vedere următoarele **ipoteze**:

- există o diferență semnificativă statistic a stării generale de sănătate în funcție de vârstă, de mediul de proveniență, consumul de alcool, fumat, PSA, Scorul Gleason înainte și după prostatectomie;
- calitatea vieții diferă semnificativ înainte și după prostatectomie, în raport cu funcționalitatea fizică, emoțională, cognitivă, socială și simptomatică;
- funcționalitatea simptomatică urinară, digestivă, hormonală și sexuală sunt semnificative statistic înainte și după prostatectomie.

4.1. Scop și obiective

Scopul studiului a fost de a evalua calitatea vieții la pacienții cu cancer de prostată, studiu care s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București pentru a emite ipoteze științifice pe baza rezultatelor obținute și transferul datelor în sprijinul terapiei cancerului de prostată, focalizând toate eforturile către pacient având ca scop creșterea calității vieții pacienților cu cancer de prostată.

Am avut ca **obiectiv** evaluarea calității vieții pacienților cu cancer de prostată pre și postoperator, prin intermediul celor două chestionare QLQ C30 și QLQ PR25, de a identifica modificările semnificative ale calității vieții privind anumite aspecte.

4.2. Material și metode

În cadrul acestui studiu am evaluat modul în care pacienții cu cancer de prostată din România care au fost supuși intervenției chirurgicale și care percep calitatea vieții și impactul pe care îl are afecțiunea asupra vieții lor, în vederea îmbunătățirii strategiilor și a schemelor de tratament pentru a asigurarea unei vieții cât mai aproape de normal.

Pacienții selectați cu cancer de prostată aveau diagnosticul confirmat de cancer de prostată prin examen anatomopatologic, scorul Gleason cuprins între 4 și 9 cu o medie de 6,20 și PSA cu valori între 6 și 26 media fiind de 12,72.

Variabile dependente:

- Calitatea vieții.

Variabile independente:

- vârstă;
- mediu de proveniență;
- consum de alcool.
- fumat;
- PSA;
- Scor Gleason.

4.3. Rezultate și discuții

În cazul chestionarului QLQ C30, s-a analizat calitatea vieții, în funcție de următoarele scale raportat la fiecare variabilă independentă.

Lotul de studiu de pacienți cu cancer de prostată au fost evaluați pre și postoperator privind **starea generală de sănătate**, iar în urma analizării și interpretării datelor au rezultat următoarele diferențe semnificative, în ceea ce privește starea generală de sănătate pre și postoperator.

Conform statisticilor privind starea generală de sănătate a pacienților înainte și după prostatectomie **în medie pacienții au avut o stare de sănătate generală mai proastă decât înainte, însă acceptabilă.**

Conform statisticilor privind **calitatea generală a vieții** pacienților înainte și după prostatectomie, se observă că **după prostatectomie** în medie pacienții au avut o calitate a vieții mai proastă decât înainte însă acceptabilă (semnificația empirică a statisticii testului e mai mică decât 0,05).

**Tabel nr. 12 Statistici privind calitatea generală a vieții pacienților
înainte și după prostatectomie.**

	Medie	Număr pacienți	Deviația standard	Eroarea standard a mediei
Calitatea generală a vieții înainte	5,76	50	0,797	0,113
Calitatea generală a vieții după	4,64	50	1,191	0,168

Tabel nr. 15 Asocierea dintre starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și vârsta pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	91,140	72	0,063
Raportul de verosimilitate	58,096	72	0,882
Asociație liniară	23,068	1	0,000
Număr pacienți	50		
Măsuri simetrice			
	Valoare	Semnificația empirică	
Coeficientul Phi	1,350	0,063	
Coeficientul V al lui Cramer	0,675	0,063	
Număr pacienți	50		

Conform testelor hi-pătrat pentru coeficientul Pearson și testului raportului de verosimilitate, semnificația asimptotică este mai mare decât pragul fixat de 0,05, ceea ce indică faptul că **nu există o asociere semnificativă statistic între starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și vârsta pacienților.**

Cu alte cuvinte, **pe măsură înaintării în vârstă și starea generală de sănătate înainte de prostatectomie tinde să fie mai rea.**

Tabel nr. 16 Asocierea dintre starea generală de sănătate după prostatectomie și vârsta pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	137,867	90	0,001
Raportul de verosimilitate	81,662	90	0,723
Asociație liniară	18,295	1	0,000
Număr pacienți	50		
Măsuri simetrice			
	Valoare	Semnificația empirică	
Coeficientul Phi	1,661	0,001	
Coeficientul V al lui Cramer	0,743	0,001	
Număr pacienți	50		

Conform testelor hi-pătrat pentru coeficientul Pearson și testului de asociere liniară, semnificația asimptotică este mai mică decât pragul fixat de 0,05 ceea ce indică faptul că **există o asociere semnificativă statistic de tip liniar între starea generală de sănătate după prostatectomie și vârsta pacienților.**

Tabel nr. 18 Asocierea dintre starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și mediul de proveniență al pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	4,373	4	0,358
Raportul de verosimilitate	4,310	4	0,366
Asociație liniară	0,713	1	0,398
Număr pacienți	50		

Măsuri simetrice		
	Valoare	Semnificația empirică
Coeficientul Phi	0,296	0,358
Coeficientul V al lui Cramer	0,296	0,358
Număr pacienți	50	

Numai 2,6% din pacienții care locuiesc în mediul urban au avut o stare generală de sănătate excelentă după prostatectomie, 12,8% dintre pacienții din mediul urban respectiv 9,1% din cei care locuiesc în mediul rural au avut o stare generală de sănătate foarte bună. Niciunul dintre pacienți nu a avut o stare generală de sănătate foarte proastă înainte de prostatectomie.

Tabel nr. 22 Asocierea dintre starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și consumul de alcool

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	5,014	4	0,286
Raportul de verosimilitate	6,030	4	0,197
Asociație liniară	0,255	1	0,614
Număr pacienți	50		
Măsuri simetrice			
	Valoare	Semnificația empirică	
Coeficientul Phi	0,317	0,286	
Coeficientul V al lui Cramer	0,317	0,286	
Număr pacienți	50		

53,3% dintre cei care consumă alcool, respectiv 50% din pacienții care nu consumă alcool au avut o stare generală de sănătate acceptabilă. Nici unul dintre pacienții consumatori de alcool nu a avut o stare excelentă de sănătate înainte de operație, pe când 10% din pacienții care nu consumă alcool au declarat că au o stare excelentă de sănătate.

Niciunul dintre pacienții consumatori de alcool nu a avut o stare excelentă de sănătate după operație, ca și înainte de intervenție, pe când doar 5% din pacienții care nu consumă alcool au declarat că au o stare excelentă de sănătate, față de 10% câți erau înainte de prostatectomie.

52,5% dintre pacienții care fumează, respectiv 50% din pacienții care nu fumează au avut o stare generală de sănătate acceptabilă. 2,5% dintre pacienții fumători au avut o stare excelentă de sănătate înainte de operație, pe când 10% din pacienții care nu fumează au avut o stare excelentă de sănătate.

30% din pacienții care nu fumează au avut o stare de sănătate foarte bună și 10% din ei o stare de sănătate generală excelentă înainte de prostatectomie.

Tabel nr. 26 Asocierea dintre starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și consumul de tutun

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	6,902	4	0,141
Raportul de verosimilitate	7,263	4	0,123
Asociație liniară	0,281	1	0,596
Număr pacienți	50		
Măsuri simetrice			
	Valoare	Semnificația empirică	
Coeficientul Phi	0,372	0,141	
Coeficientul V al lui Cramer	0,372	0,141	
Număr pacienți	50		

12,5% din pacienții care fumează au avut o stare de sănătate foarte bună și 2,5% din ei o stare de sănătate generală excelentă după prostatectomie, 10% din pacienții care nu fumează au avut o stare de sănătate foarte bună și nici unul din ei o stare de sănătate generală excelentă după prostatectomie.

Tabel nr. 35 Asocierea dintre calitatea generală a vieții înainte de prostatectomie și vârsta pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	75,965	54	0,026
Raportul de verosimilitate	70,048	54	0,070
Asociație liniară	18,673	1	0,000
Număr pacienți	50		
Măsuri simetrice			
	Valoare	Semnificația empirică	
Coeficientul Phi	1,233	0,026	
Coeficientul V al lui Cramer	0,712	0,026	
Număr pacienți	50		

Conform testelor hi-pătrat pentru coeficientul Pearson și testului asocierii liniare, semnificația asimptotică este mai mică decât pragul fixat de 0,05, ceea ce indică faptul că există o asociere semnificativă statistic între calitatea generală a vieții după prostatectomie și vârsta pacienților.

Coeficienții de asociere Phi și V al lui Cramer sunt semnificativ diferiți de 0, întrucât semnificația empirică este 0,003 mai mare decât 0,05. **Prin urmare asocierea dintre calitatea generală a vieții după prostatectomie și vârsta pacienților este semnificativă la un nivel de semnificație de 5%.**

51,3% dintre pacienții din mediul urban au declarat că au avut o calitate generală a vieții foarte bună înainte de prostatectomie, iar 20,5% dintre cei din mediul urban au avut o calitate

excelentă a vieții, 45,5% dintre pacienții din mediul rural au declarat că au avut o calitate generală a vieții foarte bună înainte de prostatectomie, în schimb nici unul dintre cei din mediul rural nu au avut o calitate excelentă a vieții.

Tabel nr.38 Asocierea dintre calitatea generală a vieții înainte de prostatectomie și mediul de proveniență al pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	4,074	3	0,254
Raportul de verosimilitate	5,602	3	0,133
Asociație liniară	3,489	1	0,062
Număr pacienți	50		

Măsuri simetrice		
	Valoare	Semnificația empirică
Coeficientul Phi	0,285	0,254
Coeficientul V al lui Cramer	0,285	0,254
Număr pacienți	50	

23,1% dintre pacienții din mediul urban au declarat că au avut o calitate generală a vieții foarte bună după prostatectomie, iar 7,7% dintre cei din mediul urban au avut o calitate excelentă a vieții, 18,2% dintre pacienții din mediul rural au declarat că au avut o calitate generală a vieții foarte bună după prostatectomie, în schimb nici unul dintre cei din mediul rural nu au avut o calitate excelentă a vieții.

Tabel nr.40 Asocierea dintre calitatea generală a vieții după prostatectomie și mediul de proveniență al pacienților

Teste hi-pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptotică (bilateral)
Hi-pătrat Pearson	2,997 ^a	4	0,558
Raportul de verosimilitate	3,704	4	0,448
Asociație liniară	2,087	1	0,149
Număr pacienți	50		

Măsuri simetrice		
	Valoare	Semnificația empirică
Coeficientul Phi	0,245	0,558
Coeficientul V al lui Cramer	0,245	0,558
Număr pacienți	50	

Următoarea analiză statistică a fost privind **funcționalitatea fizică**—din cadrul chestionarului QLQ C30 unde am analizat calitatea vieții raportat la fiecare variabilă independentă.

Corelația dintre indicatorii **funcționalității fizice** înainte și după prostatectomie este una medie și semnificativă statistic cu excepția ajutorului solicitat de pacienți pentru îmbrăcare,

spălare, hrănire unde corelația este slabă, însă semnificativă statistic la un nivel de semnificație de 5%.

Următoarea analiză a fost tot din chestionarul QLQ C30 unde am analizat calitatea vieții privind **funcționalitatea emoțională** raportat la fiecare variabilă independentă.

Conform statisticilor privind funcționalitatea emoțională a pacienților înainte și după prostatectomie s-a constatat că după prostatectomie în medie, pacienții:

- s-au simțit mai puțin încordați decât înainte de prostatectomie, însă nivelul de încordare este mic în ambele cazuri;

- nu și-au făcut semnificativ mai multe griji decât înainte de prostatectomie, însă nivelul de îngrijorare este destul de mare în ambele cazuri;

- s-au simțit mai irascibili decât înainte, însă irascibilitatea nu a fost mare.

- au fost mult mai deprimați.

În ceea ce privesc corelațiile dintre indicatorii **funcționalității emoționale** înainte și după prostatectomie, se observă că doar **deprimarea a fost semnificativ mai mare după intervenție** comparativ cu perioada anterioară, restul indicatorilor nefiind corelați în cele două perioade analizate.

Analiza priviind **funcționalitatea cognitivă** raportat la fiecare variabilă independentă.

După prostatectomie pacienții au avut în medie dificultăți mai mari de concentrare și în a-și aminti unele lucruri.

Conform statisticilor privind **funcționalitatea socială** a pacienților înainte și după prostatectomie se observă că după prostatectomie în medie comparativ cu situația anterioară:

- starea de sănătate a pacienților le-a limitat mai mult capacitatea acestora de a-și realiza activitățile profesionale sau alte activități zilnice;

- starea de sănătate a pacienților le-a limitat mai mult capacitatea acestora de a se ocupa de pasiunile lor, sau de a realiza alte activități din timpul liber;

- starea fizică a pacienților și tratamentul medical urmat au interferat mai mult cu viața lor de familie;

- starea fizică a pacienților și tratamentul medical urmat au interferat mai mult cu activitățile lor sociale.

Se observă o corelație destul de puternică și semnificativă statistic între limitarea capacității de a realiza activitățile profesionale și alte activități curente înainte și după prostatectomie. Corelațiile dintre ceilalți indicatori ai funcționalității sociale sunt semnificative, dar de intensitate mică.

Rezultatele priviind **scala simptomatică** din cadrul chestionarului QLQ C30 .

S-au observat corelații semnificative statistic doar la câțiva dintre indicatori înainte și după prostatectomie:

- probleme cu respirația;
- dureri;
- odihnă mai multă;
- senzația de slăbiciune;
- interferența durerii cu activitățile curente;
- greutăți financiare din cauza stării fizice și a medicației.

Exceptând greutățile financiare cauzate de starea fizică a pacienților, toți ceilalți indicatori ai funcționalității simptomatice au suferit modificări semnificative în detrimentul pacienților așa cum sugerează testul t.

Am analizat **calității vieții** din cadrul celui de-al **doilea chestionar QLQ-PR25** în funcție de următoarele scale raportat la fiecare variabilă independentă:

În urma analizei statistice priviind **scala simptomatică urinară** s-au observat corelații semnificative statistic între următorii indicatori înainte și după prostatectomie:

Tabel nr.70 Corelația între funcționalitatea simptomatică urinară a pacienților înainte de prostatectomie și după prostatectomie

	Nr. pacienti	Corelația	Semnificația empirică
Ati urinat frecvent în timpul zilei înainte și după	50	0,691	0,000
Ati urinat frecvent noaptea înainte & după	50	0,713	0,000
Cand ati simtit nevoia de a urina a trebuit sa va grabiti la toaleta înainte și după	50	0,732	0,000
A fost dificil sa dormiti noaptea din cauza urinarilor dese înainte și după	50	0,544	0,000
A fost dificil sa iesiti din casa pentru ca trebuia sa fiti aproape de o toaleta înainte și după	50	0,595	0,000
Ati avut pierderi neintentionate de urina înainte și după	50	0,447	0,001
Ati avut dureri cand urinati înainte și după	50	0,274	0,054
V-a deranjat purtarea produselor pentru incontinența înainte și după	43	-0,069	0,658
Activitățile zilnice v-au fost limitate de problemele urinare înainte și după	50	0,508	0,000

Conform testului t există diferențe semnificative între starea dinainte de prostatectomie și după în privința urinării frecvente pe timpul zilei și nopții, dificultății de a dormi în timpul nopții din cauza urinării frecvente, grabei pentru a ajunge la toaletă pentru urinare, dureri la urinare, dificultății de a ieși din casă pentru a ajunge la toaletă și pierderilor necontrolate de urină. Toate aceste probleme s-au redus după prostatectomie.

Rezultatele analizei statistice referitoare la scala privind răspunsul la tratament în funcție

de modificari hormonale:

Conform testului t există o diferență semnificativă între anumiți indicatori înainte și după prostatectomie: bufeuri, dureri sau mărimi de sfârcuri și sâni, picioare sau glezne umflate, simțirea mai puțin bărbat în sensul că aceste probleme s-au ameliorat după prostatectomie.

Scala funcționalității sexuale:

Corelațiile între indicatorii de funcționalitate sexuală înainte și după prostatectomie au fost semnificative statistic, însă au avut o intensitate mică.

S-a calculat un scor general pentru toți itemii de la 31 la 51 înainte și după prostatectomie, s-a testat dacă există diferențe semnificative între scorul general înainte și după prostatectomie, scorurile generale după prostatectomie sunt în medie mai mici decât cele înainte de prostatectomie, ceea ce arată o înrăutățire a calității vieții după intervenție.

4.4. Concluzii parțiale

În urma analizei rezultatelor obținute ca urmare a celor două studii efectuate de noi în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Univeritar de Urgență Militar Central „Dr.Carol Davila” București, emitem următoarele concluzii:

1. Incidența cea mai mare a cancerului de prostată s-a constatat la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

2. Se constată o asociere semnificativ statistic a cancerului de prostată la pacienții consumatori de alcool, fumători și la cei care prezintă asociate următoarele comorbidități: hipertensiune arterială, diabet zahar, infarct miocardic și obezitate.

3. Interpretarea corectă a valorii PSA în context clinic, în asociere cu urmărirea activă a multiplelor valori ale PSA-ului, la pacienții cu boală infecțioasă a prostatei, permit o identificare mai precisă a pacienților care necesită biopsie de prostată.

4. Conform rezultatelor **obținute privind starea generală de sănătate și calitatea generală a vieții** pacienților **după prostatectomie**, în medie a fost mai proastă decât înainte, însă acceptabilă.

5. Asocierea între **vârsta** pacienților cu cancer de prostată și **starea generală de sănătate**, există o semnificație statistică mai mare decât pragul fixat de 0,05, ceea ce indică faptul că nu există semnificație statistică între starea generală de sănătate înainte de prostatectomie și vârsta pacienților. Cu alte cuvinte, pe măsura înaintării în vârstă și starea generală de sănătate înainte de prostatectomie tinde să fie mai rea.

6. O altă asociere importantă între **starea generală de sănătate, calitatea generală a vieții** înainte și după prostatectomie privind **mediul de proveniență, consumul de alcool, de**

tutun, valoarea PSA și scorul Gleason, la pacienți cu cancer de prostată nu este semnificativă statistic.

7. Prin urmare, asocierea dintre **calitatea generală a vieții înainte de prostatectomie și vârsta pacienților** este semnificativă, în schimb asocierea dintre **calitatea generală a vieții după prostatectomie și vârsta** pacienților este semnificativă, la un nivel de semnificație de 5%.

8. **Funcționalitatea fizică** a pacienților înainte și imediat după prostatectomie este una semnificativă statistic, în sensul că pacienții au depus mai mult efort pentru activitățile cotidiene, au avut nevoie de mai mult ajutor din partea altor persoane și au avut nevoie de mai multă odihnă pentru refacere.

9. **Funcționalitatea emoțională.** Înainte și imediat după prostatectomie se observă că doar deprimarea a fost semnificativ mai mare după intervenție, comparativ cu perioada anterioară, restul indicatorilor nefiind corelați în cele două perioade analizate; nivelul de deprimare s-a modificat semnificativ după prostatectomie.

10. **Funcționalitatea socială** a pacienților înainte și după prostatectomie. Se observă că după prostatectomie, în medie comparativ cu situația anterioară s-a înrăutățit considerabil.

11. Referitor la rezultatele privind **scala simptomatică urinară din cadrul chestionarului QLQ PR25**, s-au observat următoarele corelații, semnificative statistic, între următorii indicatori, înainte și după prostatectomie:

- diferențe semnificative între starea dinainte de prostatectomie și după în privința: urinării frecvente pe timpul zilei și al nopții, dificultăți de a dormi în timpul nopții din cauza urinării frecvente, a grabei pentru a ajunge la toaletă pentru urinare, a durerilor la urinare, dificultăți de a ieși din casă pentru a ajunge la toaletă și a pierderilor necontrolate de urină, toate aceste probleme reducându-se după prostatectomie.

- există o diferență semnificativă între anumiți indicatori înainte și după prostatectomie: bufeuri, dureri sau mărimi de sfârcuri și sâni, picioare sau glezne umflate, simțirea mai puțin bărbat, în sensul că aceste probleme s-au ameliorat după prostatectomie.

12. Indicatorii de **funcționalitate sexuală** înainte și după prostatectomie au fost semnificative statistic însă au avut o intensitate mică, în sensul că după intervenție pacienții au fost mai puțin interesați de sex, mai puțin activi sexual și au avut un sex mai puțin agreabil, au crescut problemele de erecție, ejaculare și gradul de disconfort în relațiile intime a fost mai mare.

Recomandări

Pe măsură ce calitatea vieții va deveni un indicator major în evaluarea pacienților cu cancer de prostată cercetările viitoare ar trebui direcționate către evaluarea calității vieții asociată

cu tratamentul privind cancerul de prostată.

În ceea ce privesc limitele cercetării rezultatele obținute nu pot fi generalizate pentru toți pacienții cu cancer de prostată, în primul rând din cauza numărului destul de mic al pacienților din studiu care au fost chestionați.

O primă direcție în continuarea studiilor de cercetare ar consta în colectarea datelor de la un număr cât mai mare de pacienți din cât mai multe centre universitare din țară.

Apreciez că rezultatele obținute ca urmare a acestei cercetări științifice, precum și nenumăratele posibilități de continuare a acesteia o fac să fie una valoroasă și de interes pentru lumea medicală.

Se impune o mai bună educație sanitară a populației privind modul de viață și implicarea factorilor de risc în apariția și dezvoltarea cancerului de prostată.

Prezenta cercetare științifică dovedește faptul că extinderea cercetărilor în domeniu este necesară, iar o nouă abordare a pacientului cu cancer de prostată, din perspectiva calității vieții, duce la îmbunătățirea și creșterea șanselor de reintegrare socială, prin dezvoltarea la nivel național a unui program de evaluare a calității vieții pacienților cu afecțiuni oncologice la nivelul prostatei.

Originalitate și inovație

Caracteristicile de noutate și de originalitate semnificativă și practică ale acestei cercetări constau în:

- teza de doctorat atrage atenția asupra importanței screeningului precoce pentru depistarea cancerului de prostată care depistat și tratat corespunzător poate avea viză de radicalitate;

- este necesară o educație medicală în rândul populației masculine ca după vârsta de 50 de ani să efectueze odată pe an PSA-ul;

- conform rezultatelor obținute se consideră că testarea PSA ca metodă de screening pentru cancerul de prostată trebuie indicată pentru toți pacienți cu vârsta peste 45 de ani, iar inițierea unei campanii la nivel național pentru screeningul de prostată poate reduce semnificativ numărul pacienților cu cancer de prostată detectat în stadiile avansate;

- aplicarea tratamentului pentru cancerul de prostată în stadii incipiente va duce la creșterea calității vieții, creșterea integrării sociale, scăderea costurilor patologiei asociate și scăderea incidenței comorbidităților, de asemenea, beneficiile pot continua la scară largă cu creșterea eficienței actului medical dar și reducerea costurilor medicale;

Rezultatele tezei de doctorat prezintă utilitate științifică, aplicativă și social.

Din punct de vedere științific aceasta aduce un aport deosebit în domeniul urologiei prin

dezvoltarea și aprofundarea cercetărilor referitoare la monitorizarea și evaluarea calității vieții pacienților cu cancer de prostată.

Din punct de vedere aplicativ, cercetările oferă rezultatele studiilor privind calitatea vieții pacienților cu cancer de prostată putând îmbunătăți calitatea vieții ținând cont de cercetările din domeniu.

Din punct de vedere social, rezultatele științifice obținute ca urmare a cercetării efectuate în teza de doctorat conduc la creșterea nivelului de sănătate și la creșterea calității vieții pacienților cu cancer de prostată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Boylet P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality în Europe,2004. Ann Oncol 2005; 16(3): 481-488
- Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and paterns of prostate cancer incidence and mortality.Int J Cancer 2000; 85:60-67.
- Jemal A, Siegel R , Ward E, et al. Cancer statistics, 2007.CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
- Hsing AW, Devesa SS Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol Rev2001; 23:3-13.
- Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biopsy 2006; 11: 1388-1413.
- C. Pricop, D. Mischianu, O. Martha, Cancerul de prostată local avansat și metastazat, Editura PIM, 2015, p. 17-29.
- Cordeiro E. R. Tombal B, de Reijke T.M.-Cap. 2 Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer, în Kovacs G, Hoskin P- Interstitial Prostate Brachytherapy, Springer-Verlag 2013, doi:10.1007/978-3-642-36499-0.
- Samuel R. Denmeade and John T. Isaacs-A History of prostate cancer treat-ment, Nat Rev Cancer 2002; 2 (5:389-396).
- American Cancer Society.Cancer facts and figures -2002.Atlanta (GA):American Cancer Society;2002.III.1.Epidemiologie,Etiologie 5.
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, April 2014.
- Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, et al. Epidemiological study of prostate cancer (Epicap): a population- based case- control study în France. B M C Cancer 2014; 14: 106. 2:10.1186/1471-2407-14-106.
- Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clinical Epidemiology 2012: 1-11.
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Kilds B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1992. 89: 3367- 3371.
- Cotter MP, Gern RW, Ho GY, Chang RY, Burk RD. Role of family history and ethnicity on the mode and age of prostate cancer presentation. Prostate 2002; 50: 216-221.
- Rebbeck TR, Haas GP- Temporal trends and racial disparities în global prostate cancer prevalence, Can J Urol (2014), 21(5): 7496-7506.

- Madersbacher S, Alcaraz A, Emberton M, Hammerer P, Ponholzer A, Schroder FH, Tubaro A - The influence of family history on prostate cancer risk: implications for clinical management, BJU Int. 2011; 107(5): 716-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10024.x.
- Ambert V. Diagnosticul Cancerului de Prostată. Ed. Univ „Carol Davila”, 2011, 10-14.
- Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, Cerhan J, Correa R, Elly JW, Gilliland F, Hankey B, Kolonel LN, Kosary C, Ross R, Severson R, West D, Prostate Cancer Trends 1973-1995, SEER Program, National Cancer Institute. NIH. Pub. No. 99-4543.
- Loeb S., Carter H.B.. Sect. XVI, Ch. 99-Early detection, diagnosis and staging of prostate cancer în Campbell-Walsh Urology, 10th ed., Saunders -Elsevier, 2011.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - update 2013. Eur. Urol. 2014; 65(1): 124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer Update 2010. 2010. doi: 10.3322/caac.20066. Available.
- Thompson IM, Pauller DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. N. Engl J Med. 2004 May 27; 350(22): 2239-46.
- Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freeland SJ, Montironi R, Montorsi F, Shariat SF, Schroder FH, Scattoni V. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2010; 58:851-64.
- Carey B.M. Cap. 3 Imaging Localised Prostate Carcinoma, în Kovacs G, Hoskin P - Interstitial Prostate Brachytherapy, Springer-Verlag 2013, doi: 10.1007/978-3-642-36499-0.
- Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Lopez -Beltran A., „Pathological” reflection on European urology: extending, saturation, and systematic prostate biopsies. Eur. Urol. 2008; 53(6): 1111-4. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.029;
- Isebaert S VAC. Evaluating a Decision Aid for Patients with Localized Prostate Cancer în Clinical. 2008: 338. doi: 10.1159/000167833.
- Coull N, Thompson A. Treatment of early prostate cancer: radical prostatectomy. Trends Urol. Gynaecol. Sex. Heal. 2009; 14(4): 10-15. doi: 10.1002/tre.118.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, et al. Prostate Cancer în European

Association of Urology Guidelines. 2013. ISBN/EAN: 978-90-79754-71-7.

- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1998: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer 2015; 51(9): 1164-87.
- Denis L., J. Carnelro De Moura J.L. Bono A, Sylvester R., Whelan p., Newling D., Depauw M. Goserelin acetate flutamide versus bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. Urology 1993; 42: 119-129, discussion 129-130. Tratement 92.
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002; 38(1): 166-169.
- Bagshaw M.A., Cox R.S., Ray G.R. Status of radiation therapy of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr. 1988; 7: 47-60.
- Benson RC, Clark WR, Farrow GM: Carcinoma of the seminal vesicle. J. Urol, 1984, 132: 483-485.
- Bangma CH, Hop WCJ, Schroder FH. Serial prostate specific antigen measurements and progression in untreated confined (stages T0 to 3NxM0, grades 1 to 3) carcinoma of the prostate. J Urol 1995; 154: 1403-6.
- Aboseif S. et al: the significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. Br. J. Urol. 1995; 76: 335.
- Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Geographical and temporal patterns of incidence and mortality from prostate cancer. Urology. 1995; 46: 47-55.