

# Kirurško liječenje karcinoma prostate

---

**Petrić, Sofija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:911300>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Sofija Petrić  
KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE  
Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Sofija Petrić  
KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE  
Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Komentor rada: dr.sc. Kristian Krpina, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_, u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
2. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.
3. doc.prim.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 39 stranica, 6 slika, 1 tablicu, 102 literaturna navoda.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE.....	1
1.2. KARCINOM PROSTATE.....	3
1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	4
1.2.2. PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	5
1.2.3. ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA .....	8
1.2.4. KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOZA I PROBIR.....	10
1.3. LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE .....	14
2.SVRHA RADA .....	17
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	18
3.1. Klasična radikalna prostatektomija .....	19
3.1.1. Retropubična radikalna prostatektomija.....	19
3.1.2. Perinealna radikalna prostatektomija.....	20
3.1.3. Radikalna prostatektomija s očuvanjem neurovaskularnog snopa – Nerve - sparing prostatectomy .....	22
3.2. Laparoscopska radikalna prostatektomija .....	22
3.3. Robotski asistirana radikalna prostatektomija.....	25
4. RASPRAVA.....	26
5. ZAKLJUČAK .....	28
6. SAŽETAK.....	29
7. SUMMARY .....	30
8. LITERATURA.....	31
9. ŽIVOTOPIS .....	39

## **Popis skraćenica i akronima:**

BRCA1 = Breast cancer 1 gene (gen tumora dojke 1)

BRCA2 = Breast cancer 2 gene (gen tumora dojke 2)

H&E = Hematoksilin i eozin bojenje

DRP = Digitorektalni pregled

PSA = Prostata specifični antigen

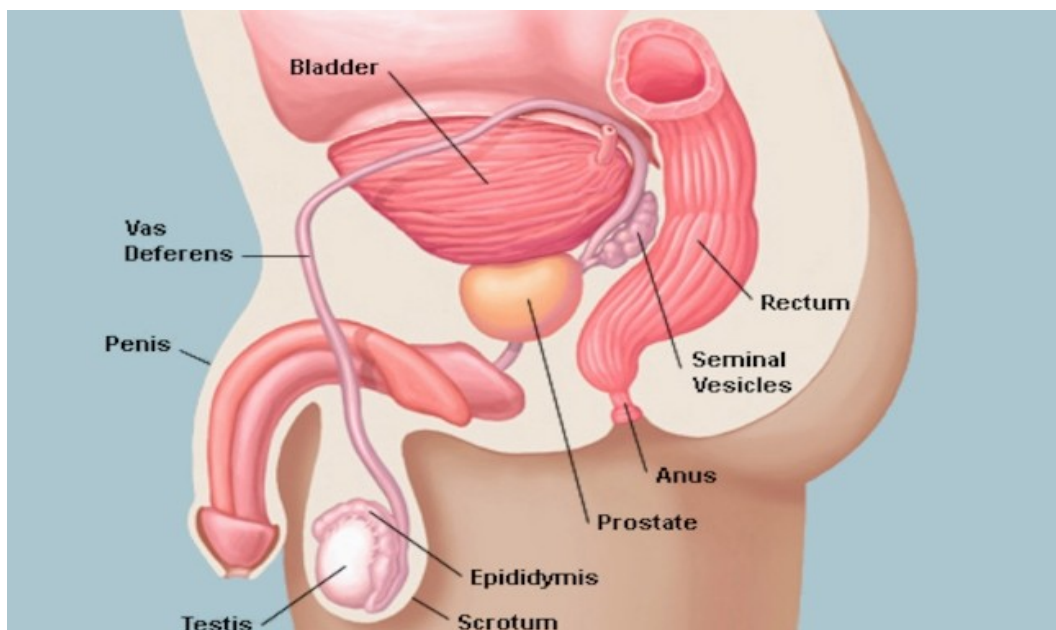
TRUS = Transrektalni ultrazvuk

MRI = Magnetic resonance imaging (magnetska rezonancija)

# 1. UVOD

## 1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE

Prostata je neparna egzokrina žlijezda muškog spolnog sustava. Drugi nazivi za prostatu jesu predstojna žlijezda ili kestenjača. Naziv kestenjača potječe od samog oblika prostate nalik kestenu. Prostata je oblika izvrnute piramide, a smještena je ispod mokraćnog mjehura, iza simfize stidne kosti, ispred rektuma, a iznad perinealne membrane. Vrh prostate okrenut je prema dolje i naslanja se na gornju fasciju urogenitalne dijafragme. Baza prostate se nastavlja na mokraćni mjehur dok apeks predstavlja završetak prostate te prelazi u poprečno prugasti vanjski uretralni sfinkter. Volumen prostate iznosi oko 20 ml, a dimenzije prostate su približno: 3 cm duljine, 4 cm širine i 2 cm debljine. Kroz prostatu prolazi mokraćna cijev. U mokraćnu cijev se u prostatičnom dijelu otvara sjemenovod i otvori prostatičnih žlijezda. Sjemeni mjehurići smješteni su iznad prostate, ispod baze mokraćnog mjehura i obično su dugački oko 6 centimetara. Svaki sjemeni mjehurić spaja se s pripadajućim sjemenovodom prije ulaska u prostatu.(1)



**Slika 1.** Smještaj prostate unutar muškog reproduktivnog sustava (preuzeto s web stranice: <https://www.webmd.com/urinary-incontinence-oab/picture-of-the-prostate#1>)

Histološki građena je od žljezdanog i glatkomišićnog dijela odnosno strome. Veći dio, oko 70% žlijezde čini žljezdano tkivo, dok je manji dio građen od strome koja čini oko 30% tkiva prostate. Prostata je prekrivena vezivnom ovojnicom koja je gusta i sadrži prostatični venski i živčani pleksus. Okružena je visceralnim slojem pelvične fascije koja tvori vezivnu ovojnicu koja je sprijeda tanka, a sa strane se nastavlja u puboprostatični ligament, a sa stražnje strane je deblja i stapa se sa retrovezikalnim septumom.

Podjela prostate temelji se na podjeli prema McNealu koja razlikuje pet zona s obzirom na embrionalni razvoj žlijezde. Podijeljena je na prednju fibromuskularnu zonu, periuretralnu zonu, centralnu, prijelaznu te perifernu zonu. (2) Druga podjela je podjela na režnjeve, pa stoga razlikujemo pet režnjeva prostate, a to su: prednji režanj, stražnji režanj, lijevi lateralni, desni lateralni i medijalni režanj.

Krvna opskrba prostate osigurana je preko prostatičnih arterija koje su ogranci arterije ilijake interne. Alternativni načini krvne opskrbe su preko unutarnje pudendalne arterije, gornje vezikalne arterije, opturatorne i srednje rektalne arterije.(3) Prostatične arterije se dalje granaju na manje ogranke koje dovode krv do svih dijelova prostate. Venska krv odlazi iz prostate u prostatički i vezikalni pleksus te dalje u unutrašnje ilijakalne vene.

Limfa se iz prostate odvodi u limfne čvorove koji se nalaze uz zajedničku i unutarnju arteriju ilijaku te u obturatorne i sakralne limfne čvorove. Prostata je autonomno inervirana živcima iz pelvičnog pleksusa i ganglijskih stanica koje se nalaze uz prostatu. Iz kralježnične moždine izlaze simpatička vlakna na razini L1-L2, a parasimpatička preganglijska vlakna izlaze iz kralježnične moždine na razini S2-S4.(2)

Prostata kao egzokrina žlijezda proizvodi tekućinu koja je blago alkalna i koja je dio sperme. Sekret iz prostate je važan za funkciju spermija, a samim time i za mušku plodnost. Sekret je mliječan, rijedak i sadrži velik broj enzima među kojima je i prostata specifični antigen (PSA). Uloga prostate tijekom ejakulacije je u tome što zatvara uretru čime onemogućuje prolaz sperme u mokraćni mjehur. Tijekom mokrenja dolazi do kontrakcije glatkog mišićja centralne



zone prostate čime se zatvara prostatični kanal i onemogućuje prolaz urina prema prostati. Važna je hormonska uloga prostate s obzirom da u prostati muški spolni hormon testosteron prelazi u aktivni oblik, a to je dihidrotestosteron.(4)

## **1.2. KARCINOM PROSTATE**

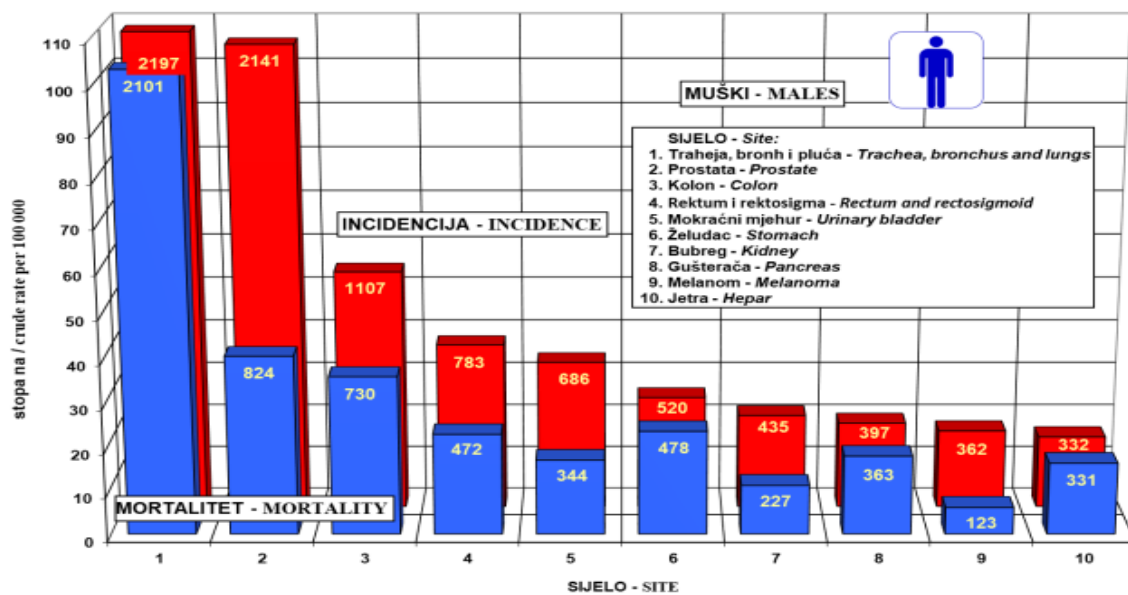
Karcinom prostate drugi je najčešće dijagnosticirani karcinom među muškarcima u svijetu prema podacima iz 2018. godine.(5) Prema podacima iz 2012. godine karcinom prostate je isto tako bio drugi najčešće dijagnosticirani karcinom među muškarcima, a peti po smrtnosti.(6)

Ulazak prostata specifičnog antigena u kliničku praksu doveo je do velikih promjena u dijagnostici i liječenju karcinoma prostate. Primarna uloga prostata specifičnog antigena je u detekciji karcinoma prostate kada je on još u ranoj fazi, ali isto tako ima i ulogu u praćenju rezultata liječenja kao i u otkrivanju recidiva.(7) Dostupnost određivanja PSA u svakodnevnoj praksi i povećana medijska pažnja usmjerena na PSA dovela je do detekcije velikog broja karcinoma u početnim stadijima u kojima ih nije moguće otkriti kliničkim pretragama.(8)

Prilikom odabira liječenja karcinoma prostate važna je procjena čimbenika među koje ubrajamo: proširenost bolesti, patohistološki nalaz, razina PSA u krvi, procjenu ishoda obzirom na različite metode liječenja, prijeteće komplikacije i opće stanje bolesnika u koje ubrajamo dob, prateće komorbiditete, medikamentoznu terapiju i stav pacijenta prema određenim oblicima liječenja.(9)

### 1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom prostate je drugi najčešći karcinom u muškaraca u svijetu dok se na prvom mjestu nalazi karcinom pluća. Iako je karcinom pluća najčešći karcinom u muškaraca u svijetu, karcinom prostate je među muškarcima u razvijenim zemljama prvi po učestalosti.(10) Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine rak prostate je prema broju novih slučajeva drugi po redu, iza karcinoma traheje, bronha i pluća. Najveća učestalost je među muškarcima u dobi od 65 do 74 godine. Broj slučajeva karcinoma prostate koji se pojavljuje u toj dobnoj skupini čini gotovo polovicu ukupnog broja novooboljelih muškaraca.(11) Medijan dobi u kojoj je otkriven karcinom prostate u 2016. godini je 66 godina. Najveći broj smrti od karcinoma prostate je u dobi između 75 i 84 godine, a medijan smrtnosti je 80 godina. (12) Najveći broj otkrivenih slučajeva karcinoma prostate otkriven je u stadiju u kojem je karcinom još bio lokaliziran. Manji postotak je otkriven u stadiju u kojem je stadij bolesti bio nepoznat.(11) Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz Izvješća o umrlim osobama u 2017. godini među 10 vodećih uzroka smrti među muškarcima karcinom prostate se nalazi na sedmom mjestu.(13)



**Slika 2.** Najčešća sijela raka u Hrvatskoj u 2015. godini po spolu (Bilten br.40, 2015. godina, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018.)

### 1.2.2. PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Adenokarcinom prostate je najčešći patohistološki oblik karcinoma prostate. Dva su osnovna oblika adenokarcinoma: acinarni i duktalni, s time da je acinarni najčešći i čini gotovo 90% svih tipova karcinoma. Nozološki moguće je podijeliti karcinom prostate u dvije karakteristične skupine. Prvu skupinu čine morfološke varijante acinarnog adenokarcinoma, dok drugu skupinu obuhvaćaju karcinomi čija je histološka slika atipična za prostatu.(14) Morfološke varijante acinarnog adenokarcinoma su atrofična, pseudohiperplastična, mikrocistična, mucinozna, velikostanična pleomorfna, sarkomatoidna, *signet ring-like* varijanta i *foamy-gland* varijanta. Atipični oblici karcinoma obuhvaćaju rijetke oblike karcinoma, a tu spadaju duktalni karcinom, mucinozni karcinom, karcinom malih stanica, skvamozni karcinom i karcinom prijelaznih stanica.(15) Razlikovanje acinarnog od duktalnog tipa adenokarcinoma moguće je na temelju imunohistokemijskih metoda i primjenom patohistološke analize.(16) Histološki uzorak prostate za analizu može biti dobiven biopsijom, transuretralnom resekcijom prostate ili prostatektomijom sa ili bez zdjeljene limfadenektomije.(17)

Najveći broj karcinoma smješten je u perifernoj zoni, potom u prijelaznoj, a najmanji dio karcinoma nastaje u centralnoj zoni iako je prisutnost karcinoma u prostati izrazito često multifokalna.(18)

Kod svakog pacijenta važno je ocijeniti histološki gradus tumora i klinički stadij bolesti. Sustav koji je u kliničkoj praksi pri procjeni gradusa adenokarcinoma najzastupljeniji je Gleasonov sustav. Drugi sustav koji se primjenjuje u manjoj mjeri je sustav Svjetske zdravstvene organizacije.(19) Oba sustava procjene se temelje na preparatima obojenima H&E. Razlika je u tome što se Gleasonov sustav temelji na arhitekturnim obrascima rasta karcinoma prostate, dok sustav Svjetske zdravstvene organizacije obuhvaća anaplastičnost stanica i sposobnost stvaranja žlijezda.(20) Prema Gleasonovom sustavu postoji 5 osnovnih

razreda odnosno gradusa. Gradus se ustanovljuje na temelju zbroja dva najčešća uzorka u pregledanom preparatu. Prvi uzorak je onaj koji je najzastupljeniji u gledanom preparatu, a drugi broj je onaj koji predstavlja uzorak koji je drugi po učestalosti.(21) Postupak određivanja Gleasonovog zbroja je jedinstvena pojava među stupnjevanjima humanih karcinoma, s obzirom da je kod ostalih humanih karcinoma upravo najlošiji uzorak onaj koji određuje pacijentov ishod.(20) Pacijent sa karcinomom prostate koji ima u bioptatu kombinaciju dva uzorka ima ishod koji je kombinacija ishoda koje imaju pacijenti koji imaju prisutan karcinom sa samo jednim oblikom svakog od ta dva uzorka.(21)

Od 2016. prema Gleasonovu zbroju određuju se gradusne skupine odnosno stupanj diferenciranosti karcinoma te se u nalazu dopisuje uz postojeći Gleasonov zbroj.(22) Prema Gleasonovom zbroju razlikujemo dobro diferencirani karcinom sa zbrojem manjim i jednakim 6, umjereno diferencirani sa zbrojem 7 i slabo diferencirani karcinom sa Gleasonovim zbrojem od 8 do 10.(17) Važno je i određivanje prognostičke skupine u okviru određivanja prognoze bolesti koja se statistički značajno razlikuje između pojedinih skupina. (23) Postojanje 5 prognostičkih skupina temelji se na različitim rezultatima Gleasonovog zbroja, tako u skupinu 1 spadaju svi sa zbrojem manjim od 7, skupinu 2 čini zbroj  $3+4=7$ , skupini 3 pripadaju osobe sa zbrojem  $4+3=7$ , skupina 4 obuhvaća osobe sa zbrojem 8, a skupina 5 osobe čiji je zbroj 9 i 10.(24)

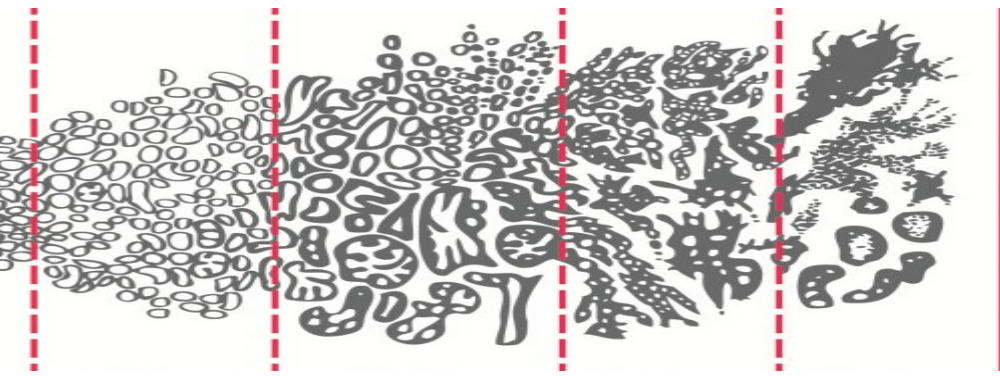
1

2

3

4

5



**Slika 3.** Stupnjevanje po Gleasonu (preuzeto s web stranice: <https://orchid-cancer.org.uk/prostate-cancer/diagnosis-2/2000-2/>)

Klinički stadij bolesti određuje se prema TNM klasifikaciji. Klinička TNM klasifikacija temelji se na digitorektalnom pregledu i slikovnim metodama. TNM-sustav predstavlja skraćenicu pri čemu T označava vrednovanje proširenosti primarnog tumora. Slovo N služi za opisivanje zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova karcinomom prostate, dok slovom M obilježava postojanje metastaza na udaljenim dijelovima tijela.(25)

**Tablica 1.** TNM klasifikacije prostate (Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, 2013.)

	STADIJ	OBILJEŽJA
Klinički primarni tumor (cT)	TX	Primarni se tumor ne može procijeniti
	T0	Nema dokaza primarnog tumora
	T1	Klinički nedetektabilan tumor
	T1a	Slučajan nalaz i nalaz tumora u <5% reseciranog tkiva
	T1b	Slučajan nalaz tumora u >5% reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektiran biopsijom (zbog povišenog PSA)
	T2	Tumor palpabilan unutar prostate
	T2a	Tumorom zahvaćena polovica jednog lobusa prostate ili manje
	T2b	Tumorom zahvaćeno više od polovice jednog lobusa prostate, ali ne oba
	T2c	Tumorom zahvaćena oba lobusa prostate
	T3	Tumor proširen ekstrakapsularno
	T3a	Unilateralno ili bilateralno ekstrakapsularno širenje tumora s mikroskopskim širenjem na vrat mokraćnog mjehura
	T3b	Tumor zahvaća seminalne vezikule
Patološki primarni tumor (pT)	T4	Tumor fiksiran ili invadira oklone organe osim seminalnih vezikula, npr. rektum, vanjski sfinkter, levatore i/ili pelvični zid
	pT2	Tumor lokaliziran unutar prostate
	pT2a	Unilateralno lokaliziran tumor, zahvaća polovicu jednog lobusa
	pT2b	Bilateralno zahvaćena prostata
	pT3	Ekstraprostatična proširenost
	pT3a	Ekstraprostatična proširenost/mikroskopska invazija vrata mokraćnog mjehura
	pT3b	Invadirane seminalne vezikule
Metastaze u regionalnim limfnim	pT4	Invadiran mokraćni mjehur ili rektum
	NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
	N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
Udaljene metastaze (M)	N1	Prisutne regionalne metastaze
	MX	Udaljene metastaze se ne mogu procijeniti
	M0	Bez udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze u kosti
	M1c	Metastaze u ostala sijela

### 1.2.3. ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Najistaknutiji čimbenici rizika za nastanak karcinoma prostate kod muškaraca su starija životna dob, pripadnost rasi i pozitivna obiteljska anamneza.(26)

Incidencija karcinoma prostate je usko povezana sa dobi te najčešće zahvaća starije muškarce. Prema podacima iz Velike Britanije svake je godine više od trećine novih slučajeva zahvaćalo muškarce starije od 75 godina. Dobno-specifična incidencija raste postepeno od 50-

54 godina starosti, vrhunac je u rasponu od 75-79 godina, a pada u starosnoj grupi od 80-84 godine da bi se ponovno popela i najvišu razinu dosegla u muškaraca starijih od 90 godina.(27)

Prema podacima američkog Nacionalnog instituta za rak učestalost je značajno veća među pripadnicima afroameričke rase nego među bijelcima. Podaci iz 2016. pokazuju da je učestalost karcinoma prostate među pripadnicima afroameričke rase gotovo dvostruko veća nego među pripadnicima bjelačke i azijske rase. Povećana incidencija među pripadnicima afroameričke rase prenosi se i na podatke o mortalitetu koji je također veći među Afroamerikancima nego među bijelcima.(28)

Karcinom prostate spada među nasljedne oblike karcinoma.(29) Pozitivna obiteljska povijest dvostruko povećava rizik za nastanak karcinoma kod rođaka prvog stupnja.(30) Smatra se da je genetska etiologija složena i da uključuje veći broj gena, odnosno prisutnost poligenetskog oblik nasljeđivanja. Geni koji se povezuju sa nastankom karcinoma prostate su BRCA1 i BRCA2 geni koji su primarno istraživani u povezanosti sa nastankom karcinoma dojke. Prema istraživanjima muškarci sa mutacijom BRCA2 imaju od 5 do 23 puta veći relativni rizik razvoja karcinoma prostate do navršenih 60 godina starosti.(31) Osim povećanog rizika za nastanak, muškarci koji su nositelji mutacije BRCA2 imaju i lošije preživljenje u odnosu na muškarce kod kojih mutacija nije dokazana.(32) Postoje upitni dokazi o utjecaju BRCA1 mutacija na razvoj karcinoma prostate te je potrebna njihova dodatna evaluacija.(33) Istraživanja provedena na temelju registara o raku u nordijskim zemljama su pokazala 50% veći rizik za karcinom prostate među monozigotnim blizancima u usporedbi sa dizigotnim blizancima što ukazuje na moguću činjenicu da genetski čimbenici imaju veći utjecaj na razvoj karcinoma u odnosu na čimbenike okoliša.(34) Gen koji se također ubraja u skupinu mogućih uzroka nastanka karcinoma pripada skupini gena koji kodiraju transkripcijske čimbenike, a to je HOXB13 gen. Učestalost mutacije na HOXB13

genu pronađena je među 5% oboljelih Europljana, a prevalencija je znatno veća u nordijskim zemljama u kojima je učestalost ove mutacije do 22% među oboljelima.(35)

Da postoji utjecaj i vanjskih, odnosno promjenjivih čimbenika pokazuje istraživanje koje je provedeno među Japancima koji žive u Japanu i japanskim imigrantima koji žive u Los Angelesu i na Havajima. Rezultati istraživanja pokazali su da je upravo među Japancima koji žive u Los Angelesu i na Havajima znatno veća incidencija karcinoma prostate nego među Japancima koji žive u Japanu. Smatra se da je za takvu razliku u incidenciji upravo zaslužna razlika u prehrani, dok japanska prehrana se temelji na namirnicama koje smanjuju rizik nastanka karcinoma prostate, zapadnjačka prehrana se temelji na konzumaciji hrane koja povećava rizik nastanka karcinoma.(36) Prehrambene navike koje povećavaju rizik nastanka karcinoma prostate jesu unos crvenog mesa, dijetetskih masti i mlijeka, dok se smatra da konzumiranje voća, povrća i polifenola ima protektivnu ulogu u razvoju karcinoma prostate. (37) Prekomjerna upotreba masti u prehrani nema značajni utjecaj na incidenciju, ali značajno utječe na porast mortaliteta.(38)

Okolišni čimbenici koji se najčešće spominju pri nastanku karcinoma prostate jesu izloženost duhanskom dimu, kronični upalni procesi prostate te profesionalna izloženost kadmiju, herbicidima i pesticidima. Smatra se da zbog spore karcinogeneze različiti čimbenici imaju ulogu pri nastanku karcinoma.(39)

#### **1.2.4. KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOZA I PROBIR**

Karcinom prostate je u pravilu spororastući tip tumora kod najčešće zahvaćene populacije, odnosno kod starijih muškaraca. Kod muškaraca mlađe životne dobi moguća je i brza progresija i rast karcinoma. Stadij u kojem se većina karcinoma otkriva je stadij u kojem pacijent nema simptoma nego samo povišenje laboratorijske vrijednosti PSA koja upućuje na potrebu za biopsijom prostate.(40) Simptomi koji mogu ukazivati na moguću prisutnost



karcinoma prostate jesu učestalo mokrenje, urgencija sa slabim mlazom mokraće iako su to simptomi koji su nespecifični i prisutni su i kod drugih bolesti koje zahvaćaju prostatu, poput benigne prostatične hiperplazije. Razlika je utoliko što simptomi koji su uzrokovani karcinomom imaju tendenciju progresije i pogoršanja tijekom vremena. Prije otkrivanja PSA, pacijenti su se često prezentirali simptomima poput bolova u leđima, hematurijom i urinarnom retencijom, odnosno simptomima koji su bili posljedica već uznapredovale bolesti.

Osnovni postupci u dijagnostici karcinoma prostate jesu digitorektalni pregled (DRP), serumski specifični prostatični antigen (PSA) i transrektalnim ultrazvukom (TRUS) vođena biopsija prostate. Odluka o provođenju transrektalnim ultrazvukom vođene biopsije prostate počiva na rezultatima digitorektalnog pregleda i serumskog PSA.

Digitorektalni pregled kao najjednostavnija, najbrža i najpraktičnija metoda predstavlja prvu liniju detekcije karcinoma prostate. Tijekom digitorektalnog pregleda moguće je palpirati stražnju, perifernu zonu prostate gdje su najčešće i smješteni karcinomi prostate, no da bi ih bilo moguće palpirati potrebno je da volumen karcinoma bude veći od 0,2 cm<sup>3</sup>. Nedostatak digitorektalnog pregleda je u tome što nije moguće palpirati druge dijelove prostate u kojima može biti smješten karcinom.(41) Također, većina karcinoma koji se palpiraju pri digitorektalnom pregledu su već i histološki i klinički uznapredovali.(42) Iako je digitorektalni pregled sastavni dio urološkog pregleda, kad je riječ o provođenju digitorektalnog pregleda u primarnoj zdravstvenoj skrbi, on se ne preporučuje kao rutinski dio skrininga karcinoma prostate s ciljem izbjegavanja nepotrebnih dodatnih pregleda, dijagnoza i liječenja.(43)

Otkriće PSA revolucionaran je trenutak u procesu skrininga karcinoma prostate. PSA se primarno koristio kao tumorski marker za detekciju relapsa karcinoma ili progresije bolesti. Početkom 1990-tih godina postaje prihvaćen kao metoda skrininga i kao takav postaje rutinski dio brojnih smjernica u procesu detekcije karcinoma prostate.(44) Iako je u otkriću PSA

sudjelovao veliki broj znanstvenika, 1979. godine Wang je prvi uspio izolirati pročišćeni PSA iz tkiva prostate.(45) Prema istraživanjima razine PSA mogu porasti 5 do 10 godina prije pojave klinički manifestnog karcinoma. (46) Porast razine PSA u serumu ne mora nužno značiti prisutnost karcinoma jer postoje i benigna stanja koja mogu uzrokovati povećanje PSA u serumu, te određeni zahvati koji induciraju povećani ulazak PSA u krv. Digitorektalni pregled, masaža prostate i ultrazvučni pregled imaju minimalni učinak na porast PSA, za razliku od iglene biopsije prostate koja uzrokuje značajan porast razine PSA u trajanju duljem od očekivanog s obzirom na vrijeme potrebno da se PSA razgradi u organizmu.(47) Ostali benigni uzroci porasta razine PSA u serumu su upala prostate kao i povećanje volumena prostate odnosno, prostatitis i benigna hiperplazija prostate.(48,49) Referentna vrijednost do koje se razina PSA u serumu smatra urednom je 4,0 ng/ml.(50) Dio pacijenata s histološki dokazanim karcinomom prostate neće imati značajni porast u razini PSA, a kod dijela će čak serumski PSA biti relativno nizak. (51) Razina od 4,0 ng/ml smatra se prihvatljivom vrijednošću u kojoj je postignut kompromis između karcinoma koji će ostati neotkriveni u izlječivom stadiju i otkrivanju beznačajnih promjena i podvrgavanja pacijenata nepotrebnim biopsijama prostate.(52) Jedna od metoda kojima bi se moglo poboljšati otkrivanje karcinoma prostate pomoću PSA je omjer slobodnog i vezanog PSA. Prema istraživanjima PSA koji je slobodan u krvi i nije vezan na makromolekule je češće povezan sa benignom hiperplazijom prostate, a PSA koji je vezan na makromolekule u krvi je češće povezan sa karcinomom prostate.(53)

Transrektalni ultrazvuk metoda je koja omogućava vizualizaciju lezija koje su suspektne tumorske prirode u tkivu prostate. Početak primjene transrektalnog ultrazvuka u Hrvatskoj pripisujemo Fučkaru i suradnicima. (54) Najveći broj karcinoma prostate smještenih u perifernoj zoni prostate se prezentiraju ultrazvučno kao hipoehogena područja.(55) Ukoliko primjenom pritiska na detektirane hipoehogene lezije ne dođe do

promjene oblika uvjetovanog pritiskom, veća je vjerojatnost da je detektirana lezija uistinu tumor.(56) Tumori koji se nalaze u prijelaznoj zoni često su izoehogeni i time teško uočljivi prilikom ultrazvučnog pregleda.(57) Tumori koji se prezentiraju kao hiperehogene lezije su rijetki i najčešće se povezuju s karcinomima koji su visokog gradusa.(58) TRUS je relativno ograničen u otkrivanju karcinoma prostate iz nekoliko razloga. Primjerice, karcinomi prostate se mogu različito prikazivati na ultrazvuku, često su multifokalni i često su izoehogeni čime ih je teško razlikovati od benignih promjena na ultrazvuku, a specifičnost promjena na ultrazvuku koja upućuje na prisutnost karcinoma je mala.(59) S obzirom na nedostatke transrektalnog ultrazvuka, teži se spajanju ultrazvuka i magnetne rezonance (MRI) s ciljem točne detekcije lokalizacije karcinoma što vodi do preciznijeg uzimanja uzoraka prostate za biopsiju.(60) Metodom koja kombinira TRUS i MRI smanjuje se broj biopsija nad pacijentima koji imaju karcinom niskog stupnja, smanjujući ukupni broj dijagnosticiranih tumora niskog stupnja. Također na taj način se povećava otkrivanje pacijenta sa srednjim i visokim rizikom u odnosu na tradicionalne načine dijagnostike.(61)

Biopsija prostate vođena ultrazvukom predstavlja zlatni standard u dijagnostici karcinoma prostate. Tijekom biopsije najčešće se uzima 10 do 12 uzoraka prostate, iako ne postoji idealan broj uzoraka kojima bi se zadovoljila specifičnost pretrage.(62) Indikacije za provedbu biopsije prostate su: sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda, te uzastopno povišene vrijednosti PSA u dva mjerenja unutar nekoliko tjedana. (63) Iako je transrektalni pristup prikladniji način od transperinealnog pristupa, i ovaj pristup ima svoje nedostatke. Komplikacije koje su moguće nakon biopsije uključuju različita stanja u koja ubrajamo sepsu, potrebu za hospitalizacijom, bakterijemiju, bakteriuriju i akutnu retenciju urina nakon biopsije.(64) Stoga se prije biopsije provodi antibiotska profilaksa primjenom fluorokinolona kako bi se smanjila mogućnost komplikacije. Zbog rastuće rezistencije na antibiotike iz skupine fluorokinolona preporuča se i procjena rezistencije rektalne flore kako bi se primjena

antibiotske profilakse bila potpuno uspješna.(65) Tijekom uzimanja bioptata pacijent je najčešće anestetiziran putem periprostatičnog bloka koji se pokazao kao najpogodniji način anestezije tijekom zahvata. (66) Smatra se da će u budućnosti sve veću ulogu imati magnetna rezonanca kao metoda slikovnog prikaza lokalizacije karcinoma čime će se povećati točnost pri uzimanju uzoraka za patohistološku dijagnozu. Istraživanja pokazuju da će pacijenti profitirati od biopsije koja će se temeljiti na detekciji karcinoma putem MRI na način da će se smanjiti provedba biopsije nad muškarcima koji imaju indolentni karcinom, a da pri tome pacijenti s zloćudnim karcinomom neće biti zanemareni.(67)

Prema smjernicama u Hrvatskoj probir na karcinom prostate preporučuje se kod muškaraca starijih od 50 godina ukoliko ne postoji pozitivna obiteljska anamneza. Kod muškaraca s pozitivnom obiteljskom anamnezom potrebno je početi s provođenjem probira već od 45 godine života. Probir se vrši redovitim mjerenjem PSA u serumu s ciljem ranog otkrivanja karcinoma. S redovitim mjerenjima PSA prestaje se nakon 75 godine ukoliko su svi nalazi PSA do tada bili uredni.(68)

### **1.3. LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE**

Prilikom liječenja karcinoma prostate važno je da terapijski postupci budu individualizirani i prilagođeni svim karakteristikama pacijenta kao i karakteristikama karcinoma. Važni podaci su dob pacijenta, opće stanje i komorbiditeti, a od karakteristika karcinoma je važan stadij i gradus tumora. Kod lokaliziranog oblika karcinoma moguće je pazorno čekanje, aktivno praćenje i aktivno liječenje u koje se ubraja radioterapija i kirurški zahvati. Moguće je liječenje primjenom hormonske terapije. Ukoliko pacijent ima metastatski tumor liječenje je usmjereno usporavanje napredovanja bolesti i liječenje simptoma koji se javljaju.(69)

U inicijalnoj terapijskoj procjeni korisna je i klasifikacija pacijenata prema riziku. Niskorizični pacijenti imaju PSA < 10 ng/ml, Gleasonov zbroj  $\leq 6$  te klinički stadij određen digitorektalno T1 – T2a. U pacijente srednjeg rizika ubrajaju se oni s PSA 10 – 20 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 7 i sa stadijem T2b – T2c. Visoki se rizik očekuje u bolesnika s PSA > 20 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 8 – 10 te stadijem T3 – T4.

Pozorno čekanje je moguće provoditi kod bolesnika koji su asimptomatski i koji nemaju udaljene metastaze, a očekivano trajanje života je kraće od 5 godina, PSA <50 ng/mL i vrijeme udvostručenja PSA je više od 12 mjeseci. Tijekom pozornog čekanje pacijenta se prati bez kontrolnih dijagnostičkih postupaka do pojave simptoma.(63) Ukoliko tijekom pozornog čekanja kod pacijenta dođe do razvoja simptoma, napušta se provođenje pozornog čekanja i započinje se sa aktivnim liječenjem.(68)

Aktivno praćenje je pristup koji podrazumijeva praćenje bolesnika uz redovito provođenje dijagnostičkih postupaka. Dijagnostički postupci koji se provode kod tih osoba su: barem dva puta godišnje kontrola PSA, barem jednom godišnje DRP te svakih 1-2 godine biopsija prostate. Aktivno praćenje se provodi kod bolesnika s očekivanim trajanjem života manjim od 20 godina i vrlo niskim rizikom i kod osoba sa očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina i niskim rizikom.(70) Cilj pozornog čekanja i aktivnog praćenja je u prevenciji pretjeranog liječenja (engl. *overtreatment*) jer je kod pacijenata s ograničenim, niskorizičnim tipom karcinoma dobra prognoza i bez ikavih terapijskih postupaka.

Radioterapija kao aktivni postupak liječenja prvi je izbor kod pacijenata s lokaliziranim tumorom kod kojih je preveliki rizik za provođenje kirurškog liječenja, bilo zbog lošeg općeg stanja ili zbog pratećih komorbiditeta i kod pacijenata kod kojih je očekivano trajanje života manje od 10 godina. Radikalna radioterapija koristi ionizirajuće zračenje kojem izvor može biti izvan tijela ili unutar same prostate što se naziva

brahiterapijom. Tijekom radioterapije vanjskim izvorom zračenja linearni akcelerator proizvodi snop zraka koje su usmjerene na prostatu, a kod brahiterapije se pod kontrolom ultrazvuka u prostatu smještaju radioaktivni implantati koji ostaju trajno u prostati.(71) Prednost brahiterapije je da se može primijeniti u jednom danu te čuva erektilnu funkciju u većem broju pacijenata nego što je to u pacijenata liječenih drugim metodama.(72) Komplikacije radioterapije su radijacijski cistitis i proktitis, erektilna disfunkcija i blage gastrointestinalne nuspojave.(73)

Kirurško liječenje karcinoma prostate provodi se radikalnom prostatektomijom koja uključuje odstranjenje prostate i sjemenih mjehurića sa ili bez regionalne zdjelčne limfadenektomije. Dio zahvata čini stvaranje anastomoze između mokraćnog mjehura i uretre. Ovaj postupak je indiciran u bolesnika niskog i srednjeg rizika s lokaliziranim rakom prostate i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina. Radikalna prostatektomija u usporedbi sa pozornim čekanjem značajno smanjuje mortalitet te smanjuje rizik od razvoja metastaza i lokalne progresije.(74) Najčešće neželjene posljedice prostatektomije su urinarna inkontinencija i erektilna disfunkcija.(75)

Proširenje karcinoma sa stvaranjem metastaza, najčešće u limfnim čvorovima zdjelice, kostima, jetri, plućima i mozgu, stadij je bolesti koji nije izlječiv. Gotovo cjelokupni mortalitet od karcinoma prostate čine tumori koji su metastazirali. Terapija je u ovom obliku karcinoma primarno palijativna, odnosno usmjerena na otklanjanje simptoma i poboljšanje kvalitete života pacijenta. Terapijski pristup može biti i agresivan s ciljem redukcije tumorskih stanica, prevencijom daljnje progresije i smanjenjem metastaza. Hormonsko liječenje provodi se s ciljem smanjenja razine testosterona, a obuhvaća kiruršku kastraciju, estrogene, LHRN analoge i antiandrogene. Kirurška kastracija označava odstranjenje parenhima testisa nakon čega razina testosterona pada za nekoliko sati. Psihološki učinak na bolesnike je najveći nedostatak ovog postupka. Početkom terapije rezultati su brzo vidljivi, no

potom nastupa stadij rezistencije u kojem nije više moguće utjecati na bolest. Snižavanje koncentracije androgena zaustavlja progresiju bolesti kod pacijenata najčešće na 12 do 33 mjeseca.(76)

## **2.SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je predstaviti različite oblike kirurškog liječenja karcinoma prostate. S obzirom na rastuću incidenciju karcinoma prostate važno je poznavanje metoda liječenja, među kojima jednu od glavnih uloga ima kirurško liječenje.

### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

Operativni zahvat je najčešće prvi odabir liječenja karcinoma ukoliko je bolest lokalizirana. Prema novijim saznanjima kirurško liječenje moguće je primijeniti i kod lokalno invazivnih karcinoma, a pokazalo se da je dugoročna kontrola karcinoma nakon kirurške terapije u tim slučajevima usporediva sa uobičajenim obrascem koji kombinira radioterapiju i hormonsko liječenje.<sup>(77)</sup> Tijekom operativnog zahvata uklanja se prostata zajedno sa sjemenim mjehurićima dok se ovisno o procjeni uklanjaju i regionalni, zdjelični limfni čvorovi. Tri su osnovna načina provođenja radikalne prostatektomije, prvi je klasična prostatektomija, drugi oblik je laparoskopska radikalna prostatektomija, a najnoviji način liječenja je robotski asistirana radikalna prostatektomija. Kriteriji koji su predviđeni za provođenje radikalne prostatektomije su pacijenti čiji je Gleasonov zbroj od 6 do 7, PSA u



serumu <20 ng/ml, očekivani životni vijek više od 10 godina, odnosno kod pacijenata niskog i srednjeg rizika s lokaliziranom bolesti (T1, T2).(63)

### **3.1. Klasična radikalna prostatektomija**

Klasična radikalna prostatektomija kirurški je zahvat koji se provodi putem dva pristupa, a to su retropubični i perinealni pristup. Svaki od ovih pristupa ima svoje prednosti i nedostatke. Glavni nedostatak retropubičnog pristupa je veći gubitak krvi, ali je trajanje operacije nešto kraće nego kod perinealnog pristupa kod kojeg je gubitak krvi znatno manji. Prema istraživanjima ne postoji znatna razlika u incidenciji pozitivnih kirurških rubova između ova dva pristupa kao ni stopa postoperativnih komplikacija.(78) Češći pristup je retropubični, zbog boljeg poznavanja anatomije kao i zbog primjene tehnike očuvanja živaca.(79) Tri su osnovna cilja koja se moraju osigurati nakon radikalne prostatektomije, a to su: kontrola bolesti, očuvanje kontinencije i spolne funkcije.

#### **3.1.1. Retropubična radikalna prostatektomija**

Retropubičnu radikalnu prostatektomiju prvi je opisao Milin 1947. godine.(80) Kasnije su retropubični pristup prilagodili Campbell i Walsh.(81,82) Prijeoperacijski priprema obuhvaća osiguravanje 3-4 doze vlastite krvi ili krvi donora s obzirom da je prosječna potrošnja krvi varira od 300 mL do 2000 mL. Preoperativno se preporuča primjena antibiotske profilakse cefalosporinima.

Tijekom operacije pacijent je anesteziran, najčešće spinalnom ili epiduralnom anestezijom, a moguća je i primjena opće anestezije. Bolesnik leži na leđima, a kirurški stol se prilagođava tako da se lomi na području pupka da bi udaljenost između simfize i pupka bila povećana. U mjehur se postavlja kateter. Potom se učini ekstraperitonealni rez od simfize do umbilikusa, razmaknu se ravni trbušni mišići, otvori se transverzalna fascija nakon čega se

prikaže Reitzusov prostor. Potrebno je provesti i mobilizaciju peritoneuma uz oprez oko mekog tkiva oko ilijačnih arterija u kojem su limfatične žile, koje omogućuju otjecanje limfe iz donjih ekstremiteta, a kako bi se spriječio nastanak edema. Prvo se, ako je indicirano, provodi limfadenektomija. Ona se vrši prije prostatektomije kako bi se odredio stadij bolesti, dakle u ovom slučaju je limfadenektomija dijagnostički, a ne terapijski postupak. Nakon limfadenektomije provodi se mobilizacija prostate uz resekciju vrata mjehura te se ekscidiraju sjemenski mjehurići. Vrat mjehura se rekonstruira, uspostavlja se vezikouretralna anastomoza. Pacijentu se postavlja novi Foleyev kateter te se stežu anastomotski šavovi. Na kraju se zatvara abdominalna incizija.(83)

Komplikacije je moguće podijeliti na intraoperativne i na postoperativne. Od intraoperativnih najčešće je krvarenje iz venskih spletova koji su u blizini prostate. Rjeđe su oštećenje uretera, obturatornog živca ili rektuma. Najčešće postoperativne komplikacije su inkontinencija i impotencija koje su značajne jer uvelike utječu na kvalitetu života.(84)

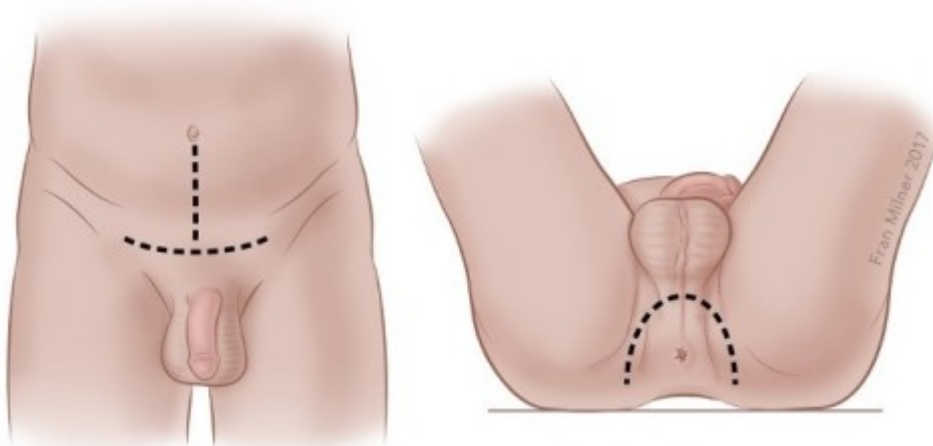
### **3.1.2. Perinealna radikalna prostatektomija**

Početak perinealne prostatektomije povezujemo sa 1905. godinom kada je Young opisao ovaj pristup liječenju karcinoma prostate.(85) Sve do 70-ih godina prošlog stoljeća ovaj je pristup bio prvi izbor kod pacijenata s lokaliziranim oblikom karcinoma. Potom je zbog poboljšanja tehnike retropubičnog zahvata došlo do povećanja zahvata koji su bili izvršeni retropubičnim pristupom. Do poboljšanja perinealnog pristupa dolazi kasnih 80-ih godina prošlog stoljeća kada Weldon i suradnici unapređuju perinealni pristup i postižu sve prednosti koje je retropubični pristup imao do tada uvesti i u perinealni pristup. Neke od prednosti perinealnog pristupa su kraća hospitalizacija, brži povratak crijevne funkcije i manji morbiditet.(86) Nedostatak perinealnog pristupa je u tome da je prvo potreban pristup na zdjelične limfne žile, a ukoliko su one pozitivne tada radikalna prostatektomija nije moguća.

Smatra se da su žlijezde pozitivne u samo 2% pacijenata ukoliko je vrijednost PSA niža od 10 ng/mL što je olakotna okolnost kod odabira ovog pristupa.(87)

Tijekom operacije pacijent je anesteziran, te pozicioniran u izrazitu litotomijsku poziciju. Pristup na samu prostatu može biti ekstrasfinkterni, subsfinkterni i trassfinkterni. Tijekom subsfinkternog pristupa incizija se vrši od desne do lijeve *tuberositas ossis ischii*, oko 1,5 cm iznad anusa. Kod ekstrasfinkternog pristupa se prvo uvodi Lowsleyev retraktor u mjehur, potom se izvrši rez 2-3 centimetra iznad rektuma prema *tuberositas ossis ischii*. Nakon prikazivanja prostate i njenog odstranjenja zajedno sa sjemenim mjehurićima, uspostavlja se kontinuitet stvaranjem anastomoze mokraćnog mjehura i uretre. Postavlja se kateter u mokraćni mjehur te se postavlja drenaža s obje strane anastomoze koja se izvede na posebne otvore kože.(83)

Komplikacije koje su moguće tijekom operacije su oštećenje rektuma, a postoperativne komplikacije koje se javljaju su istovjetne onima koje se javljaju kod retropubične, pojava impotencije i urinarne inkontinencije.(88)



**Slika 4.** Prikaz mjesta reza pri retropubičnoj i perinealnoj radikalnoj prostatektomiji (preuzeto sa web stranice: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/surgery.html>)

### **3.1.3. Radikalna prostatektomija s očuvanjem neurovaskularnog snopa – Nerve - sparing prostatectomy**

Komplikacije koje se javljaju nakon klasične radikalne prostatektomije uključuju krvarenja, infekcije, usporeno cijeljenje i duboku vensku trombozu. Specifične komplikacije koje se javljaju su erektilna disfunkcija (impotencija) i inkontinencija.(89) Impotencija koja se javlja kao komplikacija posljedica je oštećenja neurovaskularnog snopa, odnosno autonomnih kavernoznih živaca ili krvnih žila koje opskrbljuju penis. Novost u liječenju raka prostate uvedena je 1983. godine kada je Patrick Walsh opisao anatomiju neurovaskularnog snopa koji je važan za očuvanje seksualne funkcije nakon radikalne prostatektomije.(90) Nakon toga slijedi razvoj modificirane tehnike radikalne prostatektomije kojom se zaobilaze te strukture i time spriječava njihovo oštećenje čime je smanjen gubitak krvi i zadržan bolji stupanj potencije i kontinencije. Da bi se izbjegao nastanak inkontinencije važno je da se tijekom operativnog zahvata zadrži duljina uretralnog bataljka barem 2,5 cm i učini optimalna vezikouretralna anastomoza sa evertiranjem sluznice mokraćnog mjehura.(91)

Tijekom svih oblika kirurškog liječenja karcinoma prostate važno je primarni naglasak zadržati na eksciziji cijelog tumora, dok očuvanje seksualne funkcije treba biti od sekundarne važnosti. Iako postoje neke nedoumice vezane za ovaj postupak, smatra se da očuvanje neurovaskularnog snopa ne ugrožava zadovoljavajuće uklanjanje tumora.(92) Cilj liječenja u današnje vrijeme je ravnoteža pri kojoj je s jedne strane operacija sa negativnim kirurškim rubovima, a s druge strane očuvanje potencije. Uloga neurovaskularnog snopa je ključna za očuvanje potencije, ali utjecaj imaju i dob pacijenta kao i preoperativno očuvanje spolne funkcije. Potencija je očuvana u 86% bolesnika kod kojih su oba neurovaskularna snopa očuvana, te u 13 do 47% bolesnika koji imaju očuvan samo jedan neurovaskularni snop.(93)

## **3.2. Laparoskopjska radikalna prostatektomija**

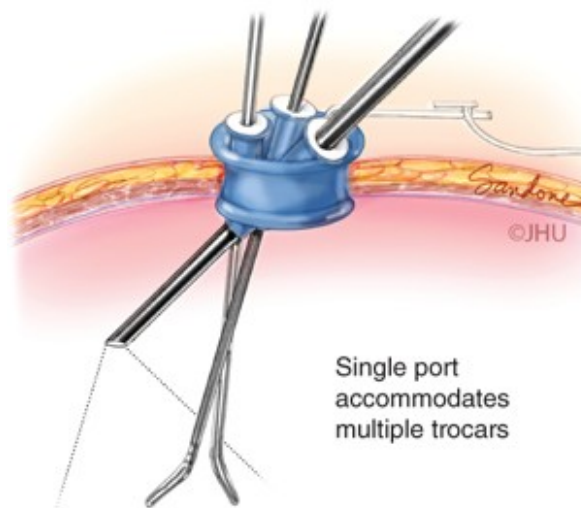
Laparoskopski pristup, kao minimalno invazivan zahvat, svoje početke primjene u urološkoj onkologiji bilježi 1997. godine kada Raboy sa suradnicima opisuje prvu laparoskopsku ekstraperitonealnu radikalnu retropubičnu prostatektomiju.(94) Iste godine i Schuessler sa suradnicima objavljuje devet slučajeva transperitonealne radikalne prostatektomije.(95) Već 1999. godine, samo dvije godine nakon prvog opisanog laparoskopskog zahvata ovog tipa, Guillonneau i Vallancien prikazuju 65 slučajeva laparoskopske radikalne prostatektomije čime se bilježi brzo prihvaćanje ove metoda, te se postavljaju temelji laparoskopije kao rutinske metoda u urologiji.(96)

Laparoskopski pristup ima brojne prednosti u odnosu na klasične metode radikalne prostatektomije. Glavne prednosti su manja potrebe za transfuzijama krvi, kraće trajanje hospitalizacije i manji morbiditet.(97) Usprkos dokazanoj učinkovitosti laparoskopske operacije, ova tehnika nikada nije u potpunosti zamijenila klasični pristup. To je posljedica potrebe za dugotrajnim usavršavanjem i učenjem s obzirom na dvodimenzionalnost operacijskog polja, smanjeni raspon pokreta koji je moguće ostvariti pri ovom pristupu, izostanak taktilne povratne informacije i potrebe za visokim stupnjem koordinacije pokreta ruku sa prikazom na zaslonu.(98)

Tijekom laparoskopske radikalne prostatektomije pacijent leži na leđima tako da mu je glava spuštена pod nagibom 15 do 25 stupnjeva. Prvi troakar stavlja se unutar pupka malim laparotomijskim rezom te se potom insuflira ugljikov dioksid do tlaka od 12 do 15 mmHg. Preostala četiri troakara se postavljaju pod nadzorom oka. Troakar od 12 mm se postavlja u lijevu ilijačnu jamu, troakar od 5 mm u desnu ilijačnu jamu, a zatim još jedan troakar od 5 mm u desnu ilijačnu jamu na laterani rub m. rectus abdominis. Zadnji troakar od 5 mm postavlja se u medijanu liniju između pupka i pubisa. Nakon što se izvede resekcija te je cijela prostata pomična zajedno sa sjemenim mjehurićima, ona se odvaja i smješta u parakolični prostor. I kod laparoskopskog pristupa kao i kod klasičnih metoda važna je uspostava

uretrovezikalne anastomoze kako bi se osigurao kontinuitet mokraćnog sustava. Na kraju zahvata se postavlja drenažni kateter u retropubični prostor, prostata se smješta u vrećicu (engl. *endobag*) i izvlači kroz laparotomijski rez u pupku.(99)

Laparoskopski pristup je danas napredovao do *single port* laparoskopske radikalne prostatektomije kod koje je potreban svega jedan rez. Ovom tehnikom ne samo da se poboljšava estetski izgled nakon operacije već je smanjen i morbiditet. S obzirom na poteškoće s kojima se operater susreće tijekom *single port* laparoskopskog zahvata, važno je napomenuti da je nekoliko osnovnih faktora čiji je tehnički razvoj važan za uspješno provođenje ovakvog oblika zahvata. Oni uključuju razvoj trokara, instrumenata, mehanizama kontrakcije i samu kvalitetu prikaza radnog polja. Također je važan i razvoj instrumenata koji imaju sposobnost promjene oblika nakon što su uvedeni kroz *single port* uređaj. To su uređaji koji imaju „zglob“ ili su fleksibilni i moguće ih je prilagoditi unutar operacijskog polja. Laparoskopska *single port* radikalna prostatektomija ima četiri moguća pristupa, to su: transumbilikalni, intraperitonealni, ekstrapertionealni i transvezikalni.(100)



**Slika 5.** Shematski prikaz single port pristupa u laparoskopiji (preuzeto s web stranice: [https://accessmedicine.mhmedical.com/data/books/980/bru\\_ch14\\_f11.png](https://accessmedicine.mhmedical.com/data/books/980/bru_ch14_f11.png))

### 3.3. Robotski asistirana radikalna prostatektomija

Početak robotski asistirane radikalne prostatektomije se veže uz 2000. godinu kada je ovakav tip operacije prvi put izveden. Pri toj operaciji korišten je *da Vinci Surgical System* (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA) kojeg čine tri osnovna dijela: konzola, radni stup i kontrolni stup. Sam sustav je rezultat napredne tehnologije koja omogućuje trodimenzionalni prikaz i imitaciju ljudskih pokreta putem laparoskopskih instrumenata. Ove prednosti dovode do skraćanja trajanja operativnog postupka kao i skraćanja postoperativnog oporavka i hospitalizacije.(101)

Sam sustav se sastoji od tri višezglobne robotske ruke koje su dio radnog stupa. Jedna robotska ruka služi za kontrolu binokularnog endoskopa, a druge dvije kontroliraju odgovarajuće instrumente. Na upravljačkoj konzoli se nalaze dvije upravljačke ručke koje služe za kontrolu robotske ruke i nožna pedala koja služi za upravljanje AEZOP kamerom koja snima sliku koja se prikazuje na zaslonu kontrolnog stupa.

Ono što se dotad smatralo glavnim nedostatkom laparoskopskog zahvata, dvodimenzionalnost slike, ovim je sistemom otklonjeno. Također sam sustav korigira tremor ruku operatera čime su pokreti laparoskopskih instrumenata znatno precizniji i točniji. Ovaj sustav omogućava veću pokretljivost instrumenata unutar zdjelice uz smanjeno intraoperativno krvarenje i smanjenu vjerojatnost infekcije. Iako predstavlja veliki tehnološki napredak, postoje određeni nedostaci ovakvog oblika liječenja. Nedostatak je da sam postupak znatno ovisi o osobi koja će asistirati i mijenjati instrumente na robotskoj ruci, vršiti sukciju i irigaciju te sudjelovati pri izvlačenju prostate nakon resekcije. Nedostatak je i manjak taktilnog osjeta koji kod ovog pristupa u potpunosti izostaje. Na temelju meta-analiza dokazano je da robotski asistirana laparoskopska prostatektomija ima prednost u odnosu na

druge kirurške metode liječenja uzimajući u obzir moguće komplikacije i s obzirom na same postoperativne rezultate.(102)



**Slika 6.** Robotski sustav *da Vinci* (preuzeto s web stranice: <https://www.nyp.org/columbiarobotics/>)

#### **4. RASPRAVA**

Dijagnostika karcinoma prostate danas je izrazito pristupačna, jednostavna i provodi se redovito među muškarcima starijima od 50 godina, odnosno i kod mlađih muškaraca ukoliko postoji pozitivna obiteljska povijest karcinoma prostate. Cilj probira je otkriti tumor što ranije, kako bi liječenje bilo što manje invazivno te kako bi kvaliteta života pacijenata bila što bolja. S druge strane postoji opasnost od *overdiagnosing* odnosno od pretjeranih provođenja dijagnostičkih postupaka i liječenja u slučajevima u kojima to nije potrebno. Stoga je važno zadržati kritičnosti i pristupiti svakom pacijentu individualno, uzimajući u obzir njegove komorbiditete, opće stanje, ali i njegov vlastiti stav.



Kod pacijenata kod kojih je dijagnosticiran karcinom prostate važno je provesti veliki broj dijagnostičkih postupaka i odrediti klinički stadij kako bi bilo moguće odrediti najoptimalniji način liječenja sa što boljim ishodom.

Kod klinički lokaliziranog karcinoma prostate liječenje je usmjereno na kirurške metode ili radioterapiju. Nekoliko je kirurških metoda od kojih svaka ima svoje prednosti i nedostatke, te je na liječniku, kao i na pacijentu da odaberu najbolji mogući postupak za postizanje najboljih mogućih rezultata. Kirurške metode uključuju klasičnu radikalnu prostatektomiju, laparoskopsku radikalnu prostatektomiju i robotski asistiranu radikalnu prostatektomiju. Glavne prednosti laparoskopske i robotski asistirane radikalne prostatektomije su manji gubitak krvi i manja potreba za transfuzijom krvi. Osim glavnih prednosti postoji još niz prednosti koje pripisujemo samoj laparokopskoj metodi, a to su manji rez, bolji estetski rezultat, manja postoperativna bol i krvarenje, kraće trajanje hospitalizacije i manji rizik prijenosa infekcije između operatera i pacijenta.(102)

Iako su laparoskopija i robotski asistirane metode relativno nove u kirurgiji i predstavljaju znatan napredak znanosti i tehnologije, prema svim dosadašnjim istraživanjima smatra se da je i dalje ključ uspjeha operativnog zahvata iskusan kirurg. Prema istraživanjima, nema dovoljno jakih argumenata da kirurg koji ima dobre postoperativne uspjehe primjenom klasičnih kirurških prostatektomija, napusti takvu kiruršku praksu.(98)

## **5. ZAKLJUČAK**

Otkriće PSA i napredovanje slikovnih tehnika doveli su do mogućnosti za ranim otkrivanjem karcinoma prostate, čime je postignuta mogućnost za ranom intervencijom kod pacijenata kod kojih je bolest ograničena, a samim time je postignut i bolji ishod.

Pacijentima s dijagnosticiranim karcinomom prostate važno je omogućiti adekvatnu terapiju. Odluka o terapiji ovisi o kliničkom stadiju karcinoma, pacijentovim stavovima i karakteristikama, iskustvu kirurga i mogućnostima koje su dostupne. Važna je procjena proširenosti karcinoma kako bi se znalo na koje se terapijske opcije primarno usmjeriti. U suvremenoj medicini važan je i individualizirani pristup te suradnja s pacijentom i uvažavanje i njegovih stavova o terapijskim postupcima, na takav način postiže se veće zadovoljstvo i

bolji rezultat terapije. Pacijenti kod kojih je karcinom ograničen na prostatu izbor terapije može biti hormonsko ili kirurško liječenje te radioterapija, s time da je još uvijek češći odabir kirurško liječenje.

Kada se kao terapijski postupak odabere kirurško liječenje postoji više mogućnosti između kojih je moguće odabrati onaj za koji se smatra da je najadekvatniji za pacijenta i za operatera. Kirurško liječenje može biti provedeno kao klasična radikalna prostatektomija, laparoskopska radikalna prostatektomija i robotski asistirana radikalna prostatektomija.

Svaki od postupaka predstavlja drugačiji pristup i napredak u odnosu na prethodne. Razvojem laparoskopije skraćuje se vrijeme postoperativnog oporavka, postiže se bolji estetski izgled iako je trajanje same operacije duže nego kod klasične prostatektomije. Primjenom robotske tehnologije tijekom operacije postiže se veća sigurnost i preciznost operatera. Preostaje pratiti rezultate operacija provedenih različitim metodama kako bi se zaključilo koja od metoda ima najviše prednosti i koju je najbolje uvježbavati i usavršavati od strane operatora.

## **6. SAŽETAK**

Karcinom prostate je najčešća maligna bolest među muškarcima u razvijenim zemljama, a druga prema mortalitetu. Među muškarcima starije životne dobi predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. U Hrvatskoj je drugi po učestalosti sa 18% i drugi uzrok smrtnosti muške populacije oboljele od karcinoma. Pacijenti najčešće niti ne znaju da imaju karcinom jer nemaju nikakve simptome. Dijagnostičke metode koje su dovele do sve češćeg otkrivanja karcinoma su: prostata specifični antigen u serumu, digitorektalni pregled i transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate. Biopsija je najbolja metoda, s obzirom da otkriva diferenciranost karcinoma i stupanj proširenosti bolesti. Pri liječenju lokaliziranog karcinoma u obzir dolaze konzervativne metoda i operativni postupak odnosno radikalna

prostatektomija. U konzervativne metode ubrajamo aktivni nadzor, hormonsku terapiju i radioterapiju. Unatoč mogućnostima koje se pružaju, radikalna prostatektomija i dalje se smatra zlatnim standardom liječenja karcinoma prostate. Tijekom operacije uklanja se prostata, sjemeni mjehurići i limfni čvorovi. Iako su rezultati u vidu kontrole bolesti bolji nego kod konzervativnih metoda, inkontinencija i impotencija su česte specifične komplikacije. Zato je važan razvoj prostatektomije uz očuvanje neurovaskularnog snopa čime se uklanja tumor i održava neurovaskularni snop. Laparoskopska i robotska radikalna prostatektomija su minimalno invazivne metode kod kojih je smanjen gubitak krvi, kraći postoperativni oporavak manju bol i ožiljak. Postotak komplikacija je najveći kod laparoskopske, a najmanji kod robotske laparoskopske prostatektomije. Dulje je vrijeme potrebno za savladavanje laparoskopske tehnike, ali je bolja za pacijente, a rezultati su slični onima kod klasičnog pristupa.

*Ključne riječi: prostata, karcinom prostate, radikalna prostatektomija, laparoskopska radikalna prostatektomija, robotski asistirana radikalna prostatektomija*

## **7. SUMMARY**

Prostate cancer is the most common malignant disease among men in developed countries and second in mortality. Among older men prostate cancer is one of the leading public health problems. In Croatia, it is second most frequent cancer with incidence of 18% and the second cause of the death of the male population suffering from cancer. In most cases, patients are not aware they have cancer because they have no symptoms. Diagnostic methods that have led to more frequent detection of cancer include: prostate specific antigen in serum, digitorectal screening and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy is the best method, as it detects cancer differentiation and the extent of the disease's spread. In the treatment of localized cancer, conservative methods and operative procedures, or radical

prostatectomy, come into consideration. Conservative methods include active monitoring, hormone therapy and radiotherapy. Despite the opportunities provided, radical prostatectomy continues to be considered the golden standard for prostate cancer treatment. During surgery, prostate, seminal vesicles and lymph nodes are removed. Although results in disease control are better than in conservative methods, incontinence and impotence are often specific complications. Therefore, an important improvement is prostatectomy with the preservation of the neurovascular bundle thereby removing the tumor and maintaining the neurovascular bundle. Laparoscopic and robotic radical prostatectomy are minimally invasive methods that reduce blood loss, postoperative recovery, pain and scar. The percentage of complications is greatest in laparoscopic and the smallest in robotic laparoscopic prostatectomy. Longer time is needed to overcome laparoscopic technique, but it is better for patients, and the results are similar to of classic approach.

*Key words: prostate, prostate cancer, radical prostatectomy, laparoscopic radical prostatectomy, robotic radical prostatectomy*

## **8. LITERATURA**

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 1993. str. 869- 71.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35–49.
3. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A, et al. Prostatic arterial supply: anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012 Nov;23(11):1403–15.
4. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. How does the prostate work? 2011 Feb 15. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279291/>
5. The International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. 12 September 2018.

6. Stewart BW, Wild C. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. World cancer report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
7. Allan GM, Chetner MP, Donnelly BJ, Hagen NA, Ross D, Ruether JD, et al. Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* 2011 Dec;5(6):416–21.
8. Lerner SE, Seay TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Barrett D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. *J Urol.* 1996 Mar;155(3):821–6.
9. Eric A Klein. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. In: Michael E Ross, editor. UpToDate. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/prostate-cancerrisk-stratification-and-choice-ofinitialtreatment?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H19#H1>.
10. Felay J, Soerjomataram I, Ervik M i sur. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018
12. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Cancer Stat Fact Sheets: Prostate. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2017., Zagreb, 2018
14. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. *Anal Quant Cytopathol Histpathol.* 2015;37(1):39-47.
15. Li J, Wang Z. The pathology of unusual subtypes of prostate cancer. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1): 130–143.
16. Baig FA, Hamid A, Mirza T, Syed S. Ductal and Acinar Adenocarcinoma of Prostate: Morphological and Immunohistochemical Characterization. *Oman Med J.* 2015; 30(3):162-6.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, V 1.2013: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
18. McNeal JE. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1998;12(12):897-906.
19. G. Đorđević, S. Štifter, C. Štemberger: Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. *Medicina fluminensis* 2017; p. 252-263.
20. Humprey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology.* 2004;17(3):292-306.

21. Gleason DF . Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23(3):273-9.
22. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016;40(6):858-61.
23. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111(5):753-60.
24. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2015;69(3):428-35.
25. The Royal College of Radiologists. *iRefer: Making the best use of clinical radiology*. London: The Royal College of Radiologists; 2012.
26. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. 2003;62(6 Suppl 1):3-12.
27. Cancer research UK [Internet]. Prostate Cancer Incidence Statistics. Dostupno na: [www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/prostate/incidence/](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/prostate/incidence/)
28. SEER 9 areas and US Mortality Files (National Center for Health Statistics, CDC), 2019.
29. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(20):1494.
30. Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 1:R103-21.
31. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1-12.
32. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 371–374.
33. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007;97(6): 826–831.
34. O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, by P. Lichtenstein, NV Holm, PK Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. *N. Engl. J. Med* 2000;343: 78–84 .
35. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG) *Hum. Genet.* 2013;132(1):5-14.

36. Parkin DM. Cancer Incidence in Five Counties, Volume VI. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1992.
37. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2014;11:30.
38. Armstrong B, Doll R, Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices, *Znt. J. Cancer*: 15, 1975;15(4):617-31.
39. Ferrís-I-Tortajada, J et al., Non dietetic environmental risk factors in prostate cancer. *Actas urologicas espanolas* vol. 35,5, 2011;35(5): 289–295.
40. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270(8):948-54.
41. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E i sur. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate* 2006;66:1319–28.
42. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view *JAMA*. 1994;272(10):773.
43. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018;16(2):149–154.
44. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *Cancer J Clin*. 1993;43(1):42.
45. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5-10.
46. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer *JAMA*. 1995;273(4):289.
47. Yuan JJ, Cople DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):810-4.
48. Correlation of histological prostatitis with PSA, prostate volume, PSAD, IPSS, Qmax and PVR in BPH patients. Zhang HT, Xu Y, Chang JW, Zhang ZH, Liu RL, Ma BJ. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Mar;18(3):208-11.
49. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.



50. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):841.
51. Thompson IM, Pauler 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  $\leq 4.0$  ng per Milliliter. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1470.
52. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels--must we find them? *N Engl J Med.* 2004;350(22):2292.
53. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542.
54. Ž Fučkar, A Tucak. Transrektalna sonografija prostato vezikularnog segmenta (prva iskustva). *Med Vjesn* 1985; 17, 25-8
55. Carter HB; Hamper UM; Sheth S; Sanders RC; Epstein JI; Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1989; 142(4):1008-10.
56. Sperandio G1, Sperandio M, Morcaldi M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A. Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):607-10.
57. Ellis WJ; Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1994; 152(6 Pt 2):2304-7
58. Egawa S; Wheeler TM; Greene DR; Scardino PT. Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol.* 1992;69(2):169-74.
59. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006;61:142–53.
60. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2011;186(4):1281–1285.
61. Birs A, Joyce PH, Pavlovic ZJ, Lim A. Diagnosis and Monitoring of Prostatic Lesions: A Comparison of Three Modalities: Multiparametric MRI, Fusion MRI/Transrectal Ultrasound (TRUS), and Traditional TRUS. *Cureus.* 2016;8(7):e702.
62. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, García González R, Arias Fúnez F, Lennie Zuccarino A, Sanz Mayayo E. Transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy:

contribution of an ultrasound diagnostic unit after ten years of experience. *Arch Esp Urol*. 2006; 59(4):397-406.

63. M. Solarić i sur. Kliničke upute za postupak s bolesnicima s rakom prostate. *Liječ Vjesn* 2013;135:298–305.

64. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*. 2016;144(8):1784-91.

65. Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, Doi SA, Gardiner RA, Paterson DL. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):301-9.

66. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, 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.

67. van der Leest B, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):570-578.

68. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi F, Kataja K & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Anna Oncol* 2013;00:1–22.

69. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-9.

70. Bul M, Zhu X, Valdagni R i sur. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597–603.

71. Wiegel T i sur. U: Brady LW, Yaeger TE, editors. *Encyclopedia of Radiation Oncology*, Springer 2013; pp 683–774.

72. Crook J (2011) The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer Radioth*;15:230-7.

73. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM, Smith MR. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(4):196–213.

74. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G i sur. Results from the Scandinavian prostate cancer group trial number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012:230-3.

75. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1995 Jun;45(6):1000-6.
76. Pasini J. (2001) Prostatic carcinoma. *Medicus*;10:201-5.
77. Xylinas E, Dache A, Roupret M. Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer? *BJU Int*.2010; 106: 1596–600.
78. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):888-90.
79. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JD . Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations *Prostate* 1983 4: 473–485.
80. Millin T . Retropubic prostatectomy: a new extra vesical technique *Lancet* 1945 2: 693–696.
81. Campbell EW. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicle. *J Urol* 1959; 81:464-467.
82. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128:492-497.
83. Šamija M, Orešić M, Solarić M i suradnici. *Rak prostate*. Medicinska naklada, 2002.
84. Kirschner-Hermanns R1, Jakse G. Quality of life following radical prostatectomy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Aug;43(2):141-51.
85. Young HH . The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases *Bull Johns Hopkins Hosp* 1905 175: 315–321.
86. Kahn SA, Tiwari A, Narayan P . Radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy: a clinical comparison *J Urol* 1998 159: 61.
87. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271:368-374.
88. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW, McLeod DG, Cornum RL, Brantley Thrasher J. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int*. 2001;87(1):61-5.
89. Wallis CJ, Herschorn S, Saskin R, Su J , Klotz LH, Chang M, Kulkarn GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA, Nam RK. Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score-matched analysis. *Urology* 2015;85(3):621-7.

90. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol* 2006; 50:711-8.
91. Klein EA, Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein EA, Rackley R, Ross JH. *The Prostate Operative Urology at the Cleveland Clinic*. 1. izd. New Jersey 2006; Humana Press, str. 327-63.
92. Walsh PC. Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. The controversy. *Urol Clin North Am*.1987;14(4):663-73.
93. Walsh PC, Retrik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's Urology*. Eighth edition. Volume 4. Philadelphia: Saunders, 2002.
94. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy *Urology* 1997; 50: 849–853.
95. Schuessler WW et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short term experience *Urology* 1997; 50: 854–857.
96. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations *Prostate*. 1999; 39: 71–75.
97. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Saint G, de La Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek D, Chopin D & Abbou C-C. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA <10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 5. 2002; 285–290.
98. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review. *Urol Int* 2014;93:373-383.
99. Stolzenburg. Technique of laparoscopic (endoscopic) radical prostatectomy. *BJU Int* 2003; 91:749-577.
100. Oscar DM, Raed AA, Rafael C, Camilo G, Medina L, Troche NR, Brunacci L, Sotelo R. Single port radical prostatectomy: current status. *J Robotic Surg* 2016; 10:87-95.
101. Bivalacqua T, Pierorazio P, Li-Ming Su. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: Optimizing the surgical approach. *Surgical Oncology* 2009; 18:233-241.
102. Du Y, Long Q, Guan B, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2018;24:272–287.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Sofija Petrić rođena je 20.06.1994. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila je u Novom Marofu nakon čega upisuje Prvu gimnaziju u Varaždinu. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje u akademskoj godini 2013./2014.