Operativno liječenje raka prostate

Juričić, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:937822

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Juričić

Operativno liječenje raka prostate

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Borislava Spajića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SAŽETAK

Karcinom prostate je najčešća maligna bolest i drugi uzročnik smrti muškaraca u razvijenim zemljama. Jedan je od vodećih zdrastvenih problema muškaraca starije životne dobi. U Hrvatskoj je, kao i u Europskoj uniji, drugi po učestalosti sa 16% udjela i drugi uzročnik smrtnosti muške populacije oboljele od malignoma. Nažalost, u Hrvatskoj je samo polovica tumora lokalizirano u trenutku postavljanja dijagnoze (HZJZ, bilten 2013). Pacijenti u najvećem broju slučajeva niti ne znaju da imaju karcinom jer je on uglavnom asimptomatski. Brojni bolesnici umiru s karcinomom, a ne od njega. No, sve se više karcinoma otkriva zahvaljujući dijagnostičkim postupcima: serumski prostata specifičan antigen (PSA), digitorektalni pregled (DRP) i transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate (TRUZ). Biopsija je najbolja dijagnostička metoda jer otkriva diferenciranost karcinoma i stupanj proširenosti bolesti. Pacijenta se upućuje na biopsiju prostate nakon suspektnog digitorektalnog nalaza ili povišenih vrijednosti PSA.

Liječenje lokaliziranog karcinoma uključuje konzervativne metode i operativno liječenje – radikalnu prostatektomiju. Konzervativne metode su aktivni nadzor pacijenata, hormonska terapija i radioterapija. Iako su ovo dobre metode liječenja, radikalna prostatektomija (RP) je zlatni standard liječenja karcinoma prostate. Ovom operacijom se uklanjaju prostata, sjemeni mjehurići i limfni čvorovi. Iako pruža najbolju kontrolu bolesti, inkontinencija i impotencija su česte komplikacije (Wallis i sur, 2015). Zato se razvila radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa – operativna tehnika koja uklanja tumor i ne oštećuje neurovaskularni snop.

Laparoskopska i robotska radikalna prostatektomija su minimalno invazivni zahvati kojima se smanjuje gubitak krvi, omogućuje bolja vizualizacija operacijskog polja, smanjuje postoperativni ožiljak i bol. Postotak komplikacija je najveći kod laparoskopske RP, a najmanji kod robotske laparoskopske RP (Beryhill i sur. 2008). Laparoskopska tehnika ima dulju krivulju učenja, ali je bolja za pacijente, a funkcionalni i onkološki rezultati su slični onima kod otvorene RP.

KLJUČNE RIJEČI: *karcinom prostate, radikalna prostatektomija, radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa, laparoskopska radikalna prostatektomija, robotska laparoskopska radikalna prostatektomija.*

SUMMARY

Prostate cancer is most common malignant disease and second leading cause of death among men in developed countries. It is one of the leading health problems in elderly men. Sadly, in Croatia only half of the tumors are localized by the time they are diagnosed (HZJZ, bilten 2013). Most of patients don't even know that they have the cancer because it is mostly asymptomatic. Majority of men die with the cancer and not of it. More and more cancers are diagnosed because of the diagnostic methods: serum prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE) and prostate biopsy under transrectal ultrasound control (TRUS). The most reliable diagnostic method is the biopsy because it detects the degree of cancer differentiation and the degree of the disease spread. The decision whether to perform biopsy or not is made upon results of PSA test or suspicious DRE.

Treatment of localized prostate cancer includes conservative and surgical treatment – radical prostatectomy. Conservative methods are watchful waiting, hormonal therapy and radiotherapy. Despite these effective treatment methods, radical prostatectomy (RP) is gold standard for prostate cancer treatment. This surgery removes the prostate, seminal vesicles and lymph nodes. Even though it provides the best control of the disease, incontinence and impotence are frequent complications (Wallis i sur. 2015). Therefore, radical prostatectomy with preservation of neurovascular bundle was developed – a technique that removes the tumor and preserves the neurovascular bundle.

Laparoscopic and robotic radical prostatectomy are minimally invasive operations which reduce the blood loss, provides better visualization of the operative field, reduces postoperative pain and scaring. The percentage of complications is the highest in laparoscopic RP and lowest in robotic RP (Berryhill i sur. 2008). Laparoscopic technique has longer learning curve, but is better for the patients and functional and oncological results are similar to those of open RP.

KEY WORDS: *prostate cancer, radical prostatectomy, radical prostatectomy with preservation of neurovascular bundle, laparoscopic radical prostatectomy, robotic laparoscopic radical prostatectomy.*

Sadržaj

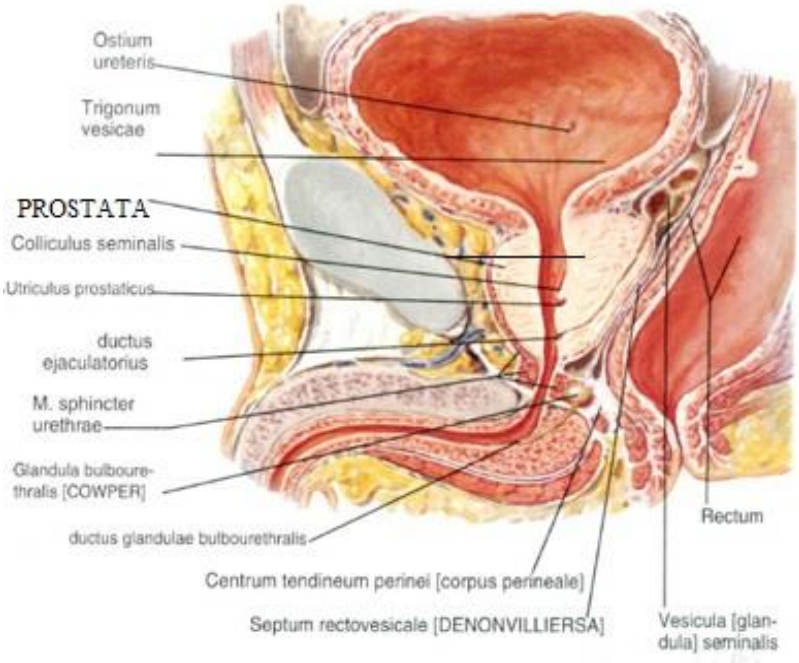
SAŽETAK I
SUMMARY II
1. UVOD 1
1.1 Anatomija prostate 1
1.2 Karcinom prostate 2
1.3. Epidemiologija 4
1.4 Etiologija i rizični čimbenici 6
1.5. Patologija i patohistologija 9
1.6. Klinička slika i širenje karcinoma prostate 12
2. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE 14
2.1. Rana detekcija - probir 14
2.2. Digitorektalni pregled (DRP) 15
2.3. Prostata specifični antigen (PSA) 16
2.3.1. Dobno specifičan PSA - „Age specific PSA“ 17
2.3.2 Gustoća PSA - „PSA density“ 18
2.3.3 Brzina porasta PSA - „PSA velocity” 18
2.3.4. Omjer slobodnog i ukupnog PSA (f/t PSA) 18
2.4. Transrektalni ultrazvuk (TRUZ) 20
2.5. Biopsija prostate 22
3. OPERATIVNO LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE 25
3.1. Radikalna prostektomija 28
3.1.1. Radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa - Nerve-sparing prostatectomy 32
3.1.2. Zdjelična limfadenektomija 34
3.2. Laparoskopska radikalna prostatektomija 37
3.3. Robotska laparoskopska radikalna prostatektomija- RLRP 39
3.4. Usporedba operativnih metoda 40
4. Rasprava 42
ZAHVALA 45
LITERATURA 46
ŽIVOTOPIS 57

1. UVOD

1.1 Anatomija prostate

Prostata je egzokrina žlijezda oblika kestena koja prstenasto obuhvaća mokraćnu cijev. Normalna prostata je prosječne dužine 3 cm, širine 4 cm i dubine 2 cm, te mase oko 20 grama. U starijih muškaraca masa i veličina variraju. Prostata se nalazi ispod mokraćnog mjehura, ispred rektuma, a iza pubične simfize. Pokrivena je troslojnom fascijom koja je povezuje s okolnim strukturama. Sa simfizom je povezuje vezivno tkivo - *lig. puboprostaticum*, u kojem se nalazi venski splet - *plexus venosus prostaticus*. *Fascia retroprostatica* ili Denonvillierova fascija prekriva stražnju površinu prostate i dijeli je od prednje površine rektuma.

Sprijeda prostatu podupire puboprostatični ligament, a vrh prostate dolje podupiru vanjski sfinkter uretre i urogenitalna dijafragma. Baza prostate vezana je prema gore s mokraćnim mjehurom i sjemenskim mjehurićima (Slika 1) (Krmpotić-Nemanić 1982).



Slika 1: Prostata i sjemeni mjehurići. Prema: Netter (1997), ploča 358.

Prostata se dijeli u četiri zone: prednja fibromuskularna stroma, prijelazna zona, centralna zona i periferna zona. Sastoji se od dva lobusa, desnog i lijevog, a katkad se nalazi i središnji lobus. Ima četiri strane - prednju, stražnju i dvije lateralne. Prednja strana je okrenuta prema simfizi, a stražnja prema rektumu i ona se može prstom palpirati kroz rektum (digitorektalni pregled). Prostata je građena od žlijezdanog tkiva koje čini 70% volumena, dok preostalih 30% volumena čini glatko mišićno tkivo. Kroz centralnu zonu prostate prolazi početni dio uretre dugačak oko 3 cm u koji se otvaraju sjemenovodi, te izvodni kanali prostatičnih žlijezda (Krmpotić-Nemanić 1982).

Prostatične krvne žile i živci smješteni su između lateralne fascije i prostate. Arterijsku opskrbu čine rektalne arterije. One su ogranci donje vezikalne arterije i medijalne rektalne arterije, koji su ogranci unutarnje ilijačne arterije. Vensku drenažu omogućavaju parni prostatični pleksusi koji se zatim slijevaju u unutarnje ilijakalne vene. Komuniciraju s vezikalnim i pudendalnim pleksusom. Limfa iz prostate ide u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove. Autonomnu inervaciju prostate čine živci pelvičnog pleksusa i ganglijske stanice uz samu prostatu. Parasimpatička, preganglijska vlakna izlaze iz kralježnične moždine na razini S2-S4, a simpatička vlakna na razini L1-L2 (Krmpotić-Nemanić 1982).

1.2 Karcinom prostate

Karcinom prostate je maligni tumor prostate koji je najčešći malignom muške populacije u razvijenim zemljama. U Sjedinjenim Američkim Državama najčešća je dijagnosticirana maligna bolest, a druga po smrtnosti od malignoma (Torre i sur. 2015). U Hrvatskoj, na karcinom prostate otpada čak 16% dijagnosticiranih karcinoma u muškaraca. Njegova učestalost povećava se s dobi, a iznimno je rijedak kod pacijenata mlađih od 40 godina. Upravo zbog toga predstavlja velik zdravstveni i ekonomski problem (HZJZ, bilten 2013).

S kliničkog stajališta rak prostate očituje se kao *simptomatski* ili *latentni*. *Simptomatski* ili klinički rak prostate rijedak je oblik karcinoma koji smanjuje kvalitetu

života oboljelih zbog učestalog mokrenja sa oslabljenim mlazom mokraće. Bolesnici se noću dižu više puta, napinju se dok mokre i imaju osjećaj da se ne mogu izmokriti do kraja. Osim toga, simptomi se mogu očitovati zbog lokalnog širenja tumora ili radi udaljenih metastaza, najčešće u kostima. *Latentni* oblik otkriva se slučajno i on je najčešći oblik karcinoma koji ne daje simptome tokom života oboljelih. To je spororastući tumor s niskim malignim potencijalom, koji se otkrije ili na obdukciji ili tokom života na temelju visokih vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) ili suspektnog nalaza digitorektalnim pregledom. Nakon suspektog nalaza potrebno je za daljnu dijagnozu napraviti biopsiju prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka. Novodijagnosticirani pacijenti s karcinomom prostate često već imaju nekoliko PSA nalaza, te je moguć i jedan negativan nalaz biopsije. Latentni karcinom prostate najčešće se dijagnosticira kod niskih vrijednosti PSA (PSA <4 ng/ml) i vrlo je mala vjerojatnost da će progredirati u agresivni oblik (Tablica 1) (Thompson i sur. 2004).

Tablica 1. Rizik od dijagnosticiranja latentnog i agresivnog karcinoma prostate kod PSA vrijednosti do 4 ng/ml (Thompson i sur. 2004)

INSIGNIFIKANTNI - AGRESIVNI KARCINOM PROSTATE - PSA do 4 ng/ml		
PSA (ng/ml)	**Rizik od karcinoma prostate**	**Rizik od agresivnog karcinoma prostate**
<0,5	7%	1%
0,6-1,0	10%	1%
1,1-2,0	17%	2%
3,1-4,0	27%	7%

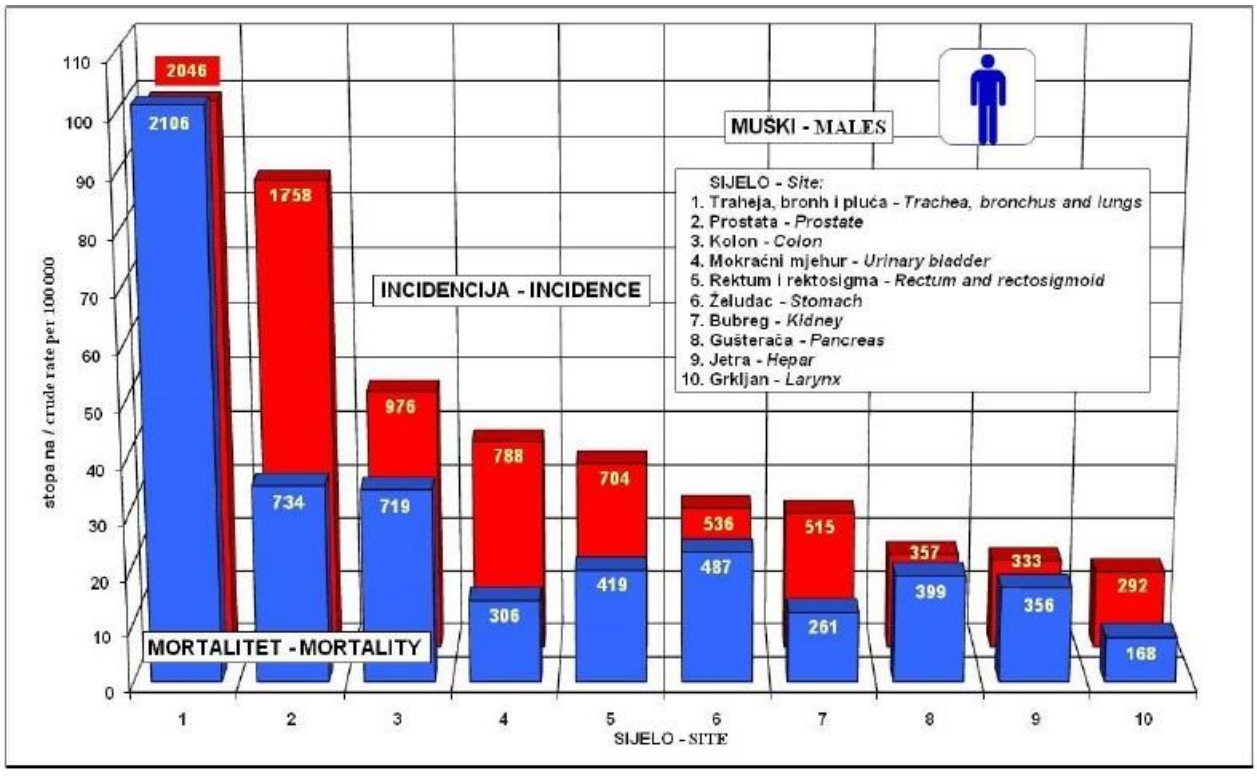
Neki autori smatraju da ovi latentni karcinomi predstavljaju pravi, ali bezopasan oblik karcinoma prostate. Novije studije ukazuju na to da karcinomi nađeni na obdukciji, kao i oni nađeni kod radikalne cistoprostatektomije kod karcinoma mjehura, nisu bitno

različiti od klinički manifesnog karcinoma. Razlika je u tome što su latentni karcinomi manji i bolje diferencirani. Zbog njihovog rastućeg broja, mnogi autori su pokušali definirati pojam *nesignifikantnog karcinoma prostate*, kao Stamey, Ohori, Epstein i drugi. Stamey (Stamey i sur. 1993) je definirao nesignifikantni tumor kao tumor manji od 0,5 ccm s Gleasonovim zbrojem manjim od 3. Ohori sa suradnicima (Ohori i sur. 1994) je isto tako definirao nesignifikantan tumor, ali uz uvijet da je Gleasonov zbroj manji od 7. Za razliku od njih, Epstein sa suradnicima (Epstein i sur. 1994) je definirao nesignifikantni karcinom kao onaj koji ima volumen manji od 2 ccm (što je dijagnosticirano biopsijom prostate), te Gleasonov zbroj manji od 7. Upravo zbog toga kod prognoze i odluke o daljnjem liječenju karcinoma prostate, osim životne dobi i općeg zdravstvenog stanja pacijenta, moramo uzeti u obzir i histološki stupanj diferencijacije tumora. Razlikujemo dobro, srednje i slabo diferencirane karcinome, gdje bolja diferencijacija karcinoma ujedno znači i bolju prognozu. Desetogodišnje preživljenje bolesnika, s dobro diferenciranim, lokaliziranim tumorom je iznad 65% (Epstein i sur. 1994).

1.3. Epidemiologija

Karcinom prostate je drugi karcinom po učestalosti u svijetu kod muškaraca, nakon karcinoma pluća i bronha. Najveću učestalost imaju Sjeverna Amerika, Australija i Europa (regije gdje se uobičajeno radi PSA testiranje). Najmanju učestalost imaju jugoistočna i centralna Azija, te sjeverna Afrika (Ferlay i sur. 2013). Također, karcinom prostate je trenutno drugi najčešći uzrok smrti muške populacije od karcinoma u svijetu. U Europi, karcinom prostate čini najčešće dijagnosticirani karcinom u muškaraca. Prema podacima Europske mreže registara za rak („European Cancer Advocacy Network“ ili EUCAN) iz 2012. najviše dobnostandardizirane stope incidencije imaju Norveška (193/100 000) i Francuska (187.5/100 000), a najmanje Moldavija (30.5/100 000) i Albanija (24.8/100000). Dobnostandardizirana stopa incidencije za Hrvatsku iznosi 72.8/100 000, što je manje od europskog prosjeka (96/100 000). Činjenica koja zabrinjava jest ta da su stope mortaliteta u Hrvatskoj (26/100 000) više u usporedbi s europskim prosjekom (19.3/100 000) (Steliarova- Foucher i sur. 2013).

Incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj je u progresivnomu porastu. Pritom treba naglasiti da se u Hrvatskoj manje od 50% slučajeva dijagnosticira u lokaliziranoj fazi bolesti, za razliku od drugih razvijenih zemalja. Na primjer, u SAD-u, zahvaljujući provedbi ranog otkrivanja (screening) lokalizirane bolesti s pomoću digitorektalnog pregleda i određivanjem razine prostata specifičnog antigena – PSA, taj postotak je 69%. (Jemal i sur. 2006). Rak prostate u Hrvatskoj (ne računajući rak kože) treće je najčešće sijelo raka kad se prikazuju podaci za oba spola zajedno, a u muškaraca drugo najčešće sijelo. U posljednjih 5 - 6 godina primijećen je znatan porast broja karcinoma prostate u Hrvatskoj. Ovaj porast najvjerojatnije nije prouzročen stvarnim porastom incidencije ove bolesti, već je posljedica sve većeg uvođenja dijagnostičkih metoda – PSA, uporaba transrektalnog ultrazvuka (TRUZ) i biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 1980-2005).



Slika 2. NAJČEŠĆA SIJELA RAKA U HRVATSKOJ PREMA SPOLU U 2012. GODINI , *Bilten br.37, 2012. godina*, *Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2012.*

Danas se smatra da oko 11% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (Tao i sur. 2015). Za pojavnost karcinoma prostate dokazana je značajna rasna i okolišna

varijabilnost. Najnižu incidenciju i stopu smrtnosti imaju muškarci na Dalekom istoku, a najvišu u sjevernoj Europi i Americi. U Kini, Hong Kongu i Japanu smrtnost od karcinoma je izuzetno rijetka i iznosi 2 do 3 na 100000 stanovnika (Sakr i sur. 1993). Iz rasne perspektive, incidencija i učestalost smrti od karcinoma prostate u Americi je veća kod Afroamerikanaca nego kod bijelaca. To se pokušava objasniti okolišnim faktorima, koji do danas nisu jasno identificirani. Najviša je incidencija karcinoma prostate u Afro-amerikanaca koji imaju 70% veći rizik u odnosu na bijelu populaciju (Tao i sur. 2015).

1.4 Etiologija i rizični čimbenici

Iako etiologija karcinoma prostate još uvijek nije poznata, ustanovljena su tri sigurna rizična faktora za razvoj karcinoma - dob, rasa i pozitivna obiteljska anamneza. Moguće je da kronični upalni procesi u prostati, neovisno o etiologiji, povećavaju rizik. Spominju se i drugi rizični faktori, kao benigna hiperplazija prostate (BHP), pretilost, dijeta, hormoni, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, izlaganje zračenju i pesticidima te spolno prenosivi uzročnici, ali za njih nema sigurnih dokaza. Upravo zato je nemoguće preventivno djelovati na karcinom prostate, te je rano otkrivanje najbolja šansa za izlječenje (Tao i sur. 2015).

Najvažniji rizični faktor za nastanak karcinoma prostate jest starenje. Od karcinoma prostate rijetko boluju muškarci mlađi od 40 godina, a incidencija raste nakon 60. godine (Tao i sur. 2015). Zanimljiv je podatak da se na staničnoj razini karcinom prostate javlja se u znatno ranijoj dobi: detektiran je autopsijom prostata muškaraca starih tek dvadesetak i tridesetak godina. U jednoj studiji, 20% muška-raca mlađih od 40 godina imalo je patohistološki verificiran karcinom prostate (Sakr i sur. 1993), ali je još uvijek klinički detektabilan karcinom izrazito rijedak u muškaraca mlađih od 40 godina. Prevalencija latentnog i klinički manifestnog karcinoma prostate značajno se povećava s porastom dobi: 20 do 30% muškaraca starijih od 50 godina i vjerojatno 50% onih starijih od 80 godina ima karcinom prostate. Većina klinički manifestnih tumora dijagnosticira se u sedmom i osmom desetljeću života. Moguće je da se ovako velika incidencija javlja kod starijih pacijenata jer se u njihovoj mlađoj životnoj dobi uopće nije provodio skrining (Tao i sur. 2015).

Pozitivna obiteljska anamneza nosi rizik za razvoj tumora. Zna se da je pretvorba normalne stanice u malignu posljedica akumulacije mnogostrukih

oštećenja gena, odnosno molekula DNA. Međutim, ne zna se o kojim genima ovisi da latentni oblik karcinoma prostate progredira u klinički manifestni oblik. Nekoliko je područja ljudskog genoma za koje se vjeruje da su povezani s pojavnošću ove bolesti i oni se nalaze na kromosomima 8p, 10q, 13q, 16q i 18q (Tao i sur. 2015). Rizik je barem dvostruko veći u slučaju karcinoma kod rodbine prvog koljena, a ako je bolesno dvoje ili više rođaka u prvom koljenu, rizik za razvoj karcinoma prostate je 5 do 11 puta veći. Danas se smatra da se kod oboljelih s pozitivnom obiteljskom anamnezom tumor dijagnosticira u ranijoj dobi, prije 55 godina. Za njih se preporučuje digitorektalni pregled (DRP) i određivanje PSA nakon 40 godina (Smith i sur. 2004). Radovi nekoliko skupina pokazali su da ljudski kromosomi 8, 10, 11 i 17 šifriraju supresiju metastaza raka prostate. Otkriveni su i važni geni koji suprimiraju metastaze karcinoma prostate - KAI1 i CD44, oba smještena na kromosomu 11. Novija su ispitivanja pokazala korelaciju između smanjene ekspresije KAI1 i CD44 gena te povećanoga malignog potencijala raka prostate. Otkriće sličnih gena koji uklanjaju metastaze može omogućiti razvoj dijagnostičkih biljega korisnih u kliničkoj procjeni podstadija pojedinih tumora (Tao i sur. 2015).

Rasna i okolišna varijabilnost također su bitni rizični čimbenici. Afroamerikanci imaju 1.6 puta veću incidenciju karcinoma, te 2.5 puta veći mortalitet nego bijela populacija u Sjevernoj Americi, dok Azijati imaju najmanji rizik za obolijevanje što se nastoji objasniti drugačijom prehranom (Albano i sur. 2007). Muškarci koji su se preselili iz zone niske incidencije u zonu visoke stope incidencije imaju istu rizičnost kao i muškarci u mjestu dolaska, što govori o važnosti okolišnih čimbenika. Testosteron izravno potiče rast normalnih stanica tkiva prostate i stanica raka prostate. Učinak testosterona najbolje se vidi na primjeru eunuha, koji ne oboljevanju od karcinoma prostate ukoliko su kastrirani prije puberteta. Karcinom se također rijetko pojavljuje kod bolesnika s hiperestrinizmom zbog ciroze jetre (Yokoyama i sur. 1989). Ipak, odnos između androgena i razvoja karcinoma prostate nije u potpunosti jasan. Izloženost prostate androgenima dovodi do njenog sazrijevanja i rasta, ali utječe i na nastanak i progresiju karcinoma prostate. U jednoj od najvećih studija - Physicians' Health Study, dokazano je da veća razina slobodnog testosterona znatno povećava rizik od karcinoma prostate (Gann i sur. 1996), ali Health Professionals Follow-up Study je dokazala da muškarci s nižim razinama testosterona razvijaju

slabije diferencirani karcinom, dok oni s višim razinama testosterona razvijaju bolje diferencirani karcinom (Platz i sur. 2005).

Značajne razlike u prehrambenim navikama populacija Azije i zapadnih zemalja su vjerojatno razlog zbog kojeg Azijati imaju tako nisku prevalenciju karcinoma. Povećani unos masti životinjskog porijekla i crvenog mesa povećava rizik za nastanak karcinoma. Jugoistočni Azijati tradicionalno konzumiraju soju koja sadrži puno fitoestrogena, a upravo oni imaju najnižu stopu karcinoma prostate (Tao i sur 2015). Drugi protektivni čimbenici su likopen i karotenoidi, za koje se pretpostavlja da svojim antioksidativnim i antiproliferativnim svojstvima smanjuju rizik od nastanka bolesti. Još jedan mogući rizični čimbenik jest izloženost kadmiju, koji je inhibitor metabolizma cinka. Poznato je da prostata sadrži najviše cinka od svih tkiva (Chan & Giovannucci 2001).

Prostatitis, benigna hiperplazija prostate (BHP) i karcinom mogu koegzistirati u prostati, no još nije jasna povezanost između karcinoma i histološki definirane upale u prostati. Nekoliko retrospektivnih studija analiziralo je povezanost prostatitisa i karcinoma prostate (tablica 2) (Honda i sur. 1988; Zhu i sur. 1996.; Hiatt i sur. 1994; Nakata i sur. 1993; Roberts i sur. 2004; Dennis i sur. 2002). Važnost ove povezanosti je što se podudara s činjenicom da i druge maligne bolesti uzokuju spolno prenosivi uzročnici te nas indirektno navodi na zaključak o mogućoj infektivnoj etiologiji karcinoma prostate. Jedna od najvažnijih je velika metaanaliza koju je proveo Leslie Dennis, prema kojoj je korelacija između karcinoma prostate i preboljelog prostatitisa slaba, ali statistički značajna (Dennis i sur. 2002). Sfanos i suradnici su zaključili da balterijske infekcije i dijeta (koji su čimbenici rizika na koje pojedinci mogu utjecati brigom za svoje zdravlje) mogu singeristički promicati karcinogenezu (Sfanos i sur. 2015).

Tablica 2. **Studije povezanosti prostatitisa i karcinoma prostate (Zhu i sur. 1996; Hiatt i sur. 1994; Nakata i sur. 1993; Roberts i sur, 2004; Honda i sur. 1988).**

STUDIJA	PODACI O PROSTATITISU	DOB ISPITANIKA (god.)	JAČINA POVEZANOSTI
Honda i sur. 1988.	Anamneza	< 60	++
Nakata i sur. 1993.	Nepoznato	50 +	++
Hiatt i sur. 1994.	Med. dokumentacija	30 +	-/+
Zhu i sur. 1996.	Anamneza	40 - 69	-/+
Dennis i sur. 2002.	Metaanaliza	Nepoznato	++
Roberts i sur. 2004.	Anamneza	40 +	-/+

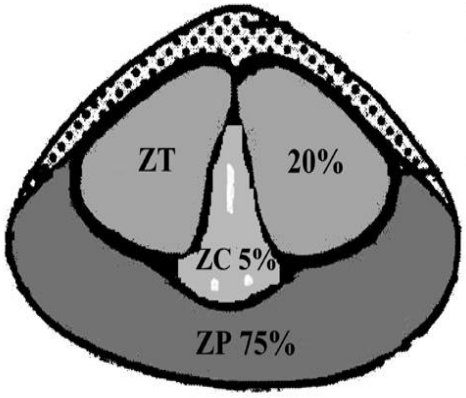
1.5. Patologija i patohistologija

Karcinomi prostate mogu biti adenokarcinomi, karcinomi prijelaznog epitela, sarkomi, planocelularni i adenoskvanozni karcinomi.

Adenokarcinomi su najčešći (na njih otpada više od 90 % karcinoma) i oni nastaju iz epitela perifernih žlijezda i kanalića prostate. Zato su lokalizirani periferno, odnosno subkapsularno. Karcinom prijelaznog epitela prostate je rijedak (javlja se u 1 do 3% slučajeva) (Liedberg i sur. 2007). Nastaje iz urotela periuretralnih žlijezda prostatičnoga dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Sarkom prostate je još rjeđi (0,1 do 0,2%) i vrlo je agresivan tumor. Prosječno petogodišnje preživljenje kod sarkoma je oko 40% (Stilgenbauer i sur. 2007). Planocelularni i adenoskvamozni karcinomi javljaju se u 0,5% slučajeva. Jako su agresivni i imaju lošu prognozu (Shim i sur. 2007). Smatra se da su oni samo inačica karcinoma prijelaznog epitela koji, kao i endometriodni karcinom, potječe iz središnjih kanalića prostate.

McNeal (McNeal 1968) je podijelio prostatu na četiri anatomske zone: prednju fibromuskularnu stromu, prijelaznu zonu, centralnu zonu i perifernu zonu. Najviše karcinoma prostate nastaje u perifernoj zoni (do 75%), zatim u prijelaznoj zoni 20%, a najmanje u centralnoj zoni 5% (Slika 3). Multifokalni tumori nađu se u

oko 50% slučajeva, a apikodorzalna regija najčešće je mjesto gdje se dijagnosticira drugi mali karcinom (Allen i sur. 2003).



Slika 3. Zone prostate i zastupljenost karcinoma po zonama (%) (ZT-prijelazna zona, ZC- centralna zona, ZP- periferna zona) (McNeal 1998).

Za prognozu karcinoma prostate treba odrediti stupanj progresije bolesti i stupanj diferenciranosti samog tumora (gradus). Stupanj diferenciranosti tumora ovisi o hiperkromaziji jezgara, broju mitoza, odnosu veličine jezgre prema citoplazmi i promjeni strukture tkiva prostate. Rak prostate ima heterogeni stupanj diferencijacije stanica unutar tumorskog tkiva, zbog čega se definitivni stupanj diferencijacije raka prostate (Gleasonov zbroj) određuje transrektalnom biopsijom prostate pod kontrolom ultrazvuka, transuretralnom elektroresekcijom ili nakon radikalnog operativnog zahvata. U uzorcima karcinoma promatraju se najistaknutije patološke promjene i pridaju im se brojevi; primarni gradus za promjenu koja je zastupljena u više od 50% uzorka te sekundarni gradus za promjenu koja je zastupljena u manje od 50%, a najmanje 5% uzorka. Broj 1 označava dobro diferenciran karcinom, a 5 slabo diferencirani karcinom (Tablica 3). Zatim se vrijednosti zbrajaju te definitivni Gleasonov zbroj može imati vrijednost od 2-10 (npr 2+4=6, Gleasonov zbroj je 6). Najviše dijagnosticiranih karcinoma ima Gleasonov zbroj između 6 i 10, o čemu ovisi i prognoza karcinoma. Karcinomi s vrijednostima 2, 3 i 4 su slabo agresivni i rijetko dijagnosticirani, dok zbroj 5 ili 6 upućuje na blago agresivne karcinome. Vrijednost 7 upućuje da je karcinom umjereno agresivan, a zbroj od 8 do 10 upućuje na visoko agresivan karcinom (Gleason & Mellinger 1974).

Tablica 3*:* Gleasonova klasifikacija karcinoma prostate (Gleason & Mellinger 1974)

Stupanj diferenciranosti	Histološka obilježja
1	Jedna do druge smještene, pravilne, okrugle, podjednake žlijezde, rubovi tumora jasni.
2	Pojedinačne, odvojene, okrugle, manje podjednake žlijezde, odijeljene stromom za više od promjera žlijezde. Rubovi tumora manje jasni.
3	Pojedinačne žlijezde, nepravilna izgleda s papilarnim kribriformnim oblicima. Rubovi tumora slabo vidljivi
4	Spajanje žlijezda u infiltrativne tračke, rijetke male žlijezde imaju kribriformne oblike ili su pretvorene u solidna žarišta; stanice male, tamne ili nalikuju karcinomu bubrega svijetlih stanica.
5	Vrlo malo ili nijedna žlijezda koje se nalazi u masi komedo oblika nakupina i tračaka tumorskih stanica koje infiltriraju stromu.

Za određivanje stupnja proširenosti bolesti koristi se TNM klasifikacija iz 2009. godine (Tablica 4) (Sobin i sur. 2009). Proširenost karcinoma prostate pokušava se što preciznije odrediti pri čemu je od važnosti okarakterizirati proširenost raka u samoj prostati i susjednim organima (sjemeni mjehurići, mokraćni mjehur, rektum, mišići levator ani). TNM- sustav predstavlja skraćenicu: T se koristi za vrednovanje proširenosti primarnog tumora, a N za opis zahvaćenosti regionalnih (zdjeličnih) limfnih čvorova karcinomom prostate. M obilježava metastaze, tj. postojanje proširenosti bolesti na udaljene dijelove tijela. Procjenjivanje proširenosti raka prostate po TNM sustavu prije početka liječenja nazivamo “klinička” TNM klasifikacija karcinoma prostate, dok se postoperativna, mikroskopska procjena stadija bolesti naziva “patohistološka” pTNM klasifikacija karcinoma prostate (Sebo i sur. 2001).

Tablica 4: TNM klasifikacija karcinoma prostate (Sobin i sur. 2009).

	STADIJ	KARAKTERISTIKE
Klinički primarni tumor (cT)	TX	Primarni tumor ne može se procijeniti
	T0	Ne postoji primarni tumor
	T1	Klinički nedetektabilan tumor
	T1a	Tumor je slučajan nalaz u više od 5% reseciranog tkiva
	T1b	Tumor je slučajan nalaz u više od 5%reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektabilan biopsijom prostate (samo povišen PSA)
	T2	Palpabilan tumor unutar prostate
	T2a	Tumor zahvaća polovinu jednog lobusa prostate ili manje
	T2b	Tumor zahvaća više od polovine jednog lobusa, ali ne oba
	T2c	Tumor zahvaća oba lobusa
	T3	Ekstrakapsularno širenje tumora prostate
	T3a	Ekstrakapsularno širenje tumora, unilateralno ili bilateralno sa mikroskopskim širenjem na vrat mokraćnog mjehura
	T3b	Tumor zahvaća sjemene mjehuriće
	T4	Tumor je fiksiran ili infiltrira okolne organe, osim sjemenih mjehurića; vanjski sfinkter, rektum, levatore i/ili zdjelični zid
Patološki primarni tumor (pT)	pT2	Lokaliziran unutar prostate
	pT2a	Jednostrano
	pT2b	Obostrano
	pT3	Ekstraprostatično širenje
	pT3a	Ekstraprostatično širenje
	pT3b	Invazija sjemenih mjehurića
	pT4	Invazija rektuma, mjehura
Regionalne metastaze u limfne čvorove	NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
	N1	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
	N0	Regionalne metastaze
Udaljene metastaze	MX	Udaljene metastaze ne mogu se procijeniti
	M0	Bez udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze u kosti
	M1c	Metastaze u ostala sijela

1.6. Klinička slika i širenje karcinoma prostate

Karcinom prostate je najčešće spororastući tumor. Većina karcinoma prostate dijagnosticira se u asimptomatskom stadiju na temelju povišene vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) koja zatim indicira biopsiju prostate (Catalona i sur. 1996). Često bolesnici nemaju nikakvih smetnji koje bi ukazivale na karcinom. Ako

se simptomi jave, uglavnom su vezani uz donji urotrakt i subvezikalnu opstrukciju (učestalo, urgentno mokrenje sa oslabljelim mlazom mokraće). Iako su to nespecifični simptomi koji se javljaju i u bolesnika s BHP, simptomi kod karcinoma s vremenom progrediraju. U kasnijem stadiju bolesti javljaju se krv u mokraći i potpuni zastoj mokraće s posljedičnim zatajenjem bubrežne funkcije. Kod slabo diferenciranih karcinoma prvi znak bolesti mogu biti udaljene metastaze. Karcinom prostate najčešće metastazira u kosti aksijalnog skeleta što se očituje kao bolnost ili patološka fraktura zahvaćene kosti. Za terminalnu fazu bolesti karakteristični su simptomi uzrokovani metastazama (bolovi u zdjelici i kostima), razvojem anemije te gubitkom tjelesne težine (Gnanapragasam i sur. 2006). Prije otkrića PSA i provedbe probira, pacijenti s karcinomom prezentirali su se simptomima uznapredovale bolesti, kao što su urinarna retencija, bolovima u leđima i hematurija.

Putovi širenja su najčešće limfogenim, a potom hematogenim rasapom, a najrjeđe se karcinom prostate širi izravno u susjedne organe. Regionalno limfogeno širenje bolesti događa se s pomoću opturatornih i hipogastričkih limfnih čvorova, a zatim preko ilijakalnih, da bi na kraju bili zahvaćeni periaortalni i perikavalni limfni čvorovi (Kroepfl i sur. 2006). Izravno širenje u rektum je rijetko zbog Denonvillierove kapsule, pa se takvo lokalno širenje teško razlikuje od primarnog karcinoma rektuma. Zahvaćanje sjemenih mjehurića je najznačajniji čimbenik rizika za pojavu udaljenih metastaza i smrti od karcinoma prostate (Ahlering i sur. 2002).

Hematogenim putem karcinom prostate najčešće metastazira u kosti, i to u zdjelicu, rebra i kralješke. Bolove ima samo polovica pacijenata. U početnoj fazi osjeti se samo nelagoda u kostima jer prevladava osteoplastična sastavnica. Zbog toga je velika razlika između kliničke slike pacijenata bez velikih tegoba i scintigrafskog nalaza diseminiranih metastaza u kostima. Plućne metastaze (koje su najčešće asimptomatske) su druge po učestalosti, a za njima slijede hematogene metastaze koje zahvaćaju jetru, mozak i bubrege. Vrlo su česte na obdukciji i tada gotovo svi bolesnici imaju metastaze i u kostima. Hematogene metastaze prognostički su lošiji znak nego limfne metastaze (Kroepfl i sur. 2006).

Specifičnost pozitivne kompjutorizirane tomografije visoka je, ali ta pretraga ne može potvrditi dijagnozu kad su čvorovi zahvaćeni karcinomom, a maleni. Scintigrafija kostiju najbolje prikazuje zahvaćenost aksijalnog skeleta, a širenje bolesti u druge organe može uočiti ultrazvukom, rentgenskim pretragama ili magnetskom rezonancom (Pasini 2001).

2. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

U dijagnostici važni su klinički pregled, tj. digitorektalni pregled (DRP), serumska razina prostata specifičnog antigena (PSA) i transrektalnim ultrazvukom (TRUZ) vođena biopsija prostate. Dijagnoza se potvrđuje u cilindrima tkiva uzetog biopsijom, citološkom uzorku aspirata ili u operativnim uzorcima.

2.1. Rana detekcija - probir

Osnovni ciljevi rane detekcije su redukcija mortaliteta i morbiditeta, te poboljšanje kvaliteta života. Razlikujemo masovni i oportunistički probir - *screening*. Masovni, organizirani skrining pretpostavlja pregled svih asimptomatskih muškaraca povišenog rizika. Nasuprot tome, rana detekcija ili oportunistički skrining pretpostavlja pregled koji je na individualnoj razini inicirao ili liječnik ili ispitanik/bolesnik.

Probir karcinoma prostate izaziva sve više pažnje u znanstvenim krugovima, no njegova primjena u praksi još je kontroverzna. Postoje argumenti za i protiv skrininga.

Argumenti za skrining:

1. Uznapredovali karcinom ne može se izliječiti;
2. Bez probira maleni udio bolesnika dijagnosticira se u izlječivom stadiju bolesti;
3. Bolesnik s ranije detektiranim karcinomom ima velike šanse za izlječenje;
4. Uporaba PSA poboljšava ranu detekciju;
5. Sekvencijalni probir (1x godišnje) donosi više koristi nego probir u jednom navratu.

Argumenti protiv skrininga:

1. Niti jedna studija do sada nije dokazala da probir smanjuje mortalitet;
2. Većina muškaraca s karcinomom prostate umrijet će od drugih oboljenja;
3. Terapija karcinoma prostate nosi rizik od komplikacija, lokalnih i sistemskih;
4. Velik udio lažno pozitivnih rezultata: invazivna dijagnostika (TRUZ biopsija itd.);
5. Otkrivamo li klinički insignifikantne ili/i indolentne karcinome?

Učinkovitost skrininga karcinoma prostate ispitana je pomoću dvije velike randomizirane studije: američke PLCO (engl. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary trial) i europske ERSPC (European Randomised Study for Prostate Cancer).

Studija PLCO je uključivala 76 693 muškarca iz deset centara koji su imali godišnji skrining na PSA i digitorektalni pregled. Zaključak je bio da je smrtnost vrlo niska u grupi na skriningu i da između grupe sa skriningom i kontrolne grupe nije nađena statistički značajna razlika (Andriole i sur. 2012).

Europska studija ERSPC je obuhvaćala 162 243 muškarca iz sedam zemalja. Muškarci u dobi 55 - 69 godina su slučajnim odabirom raspoređeni u grupu sa skriningom na PSA (jednom svake četiri godine) ili u kontrolnu grupu bez skrininga. Rezultati su pokazali da je razlika u riziku bila 0,71 smrti na 1000 muškaraca. To znači da bi se spriječila jedna smrt od karcinoma prostate, potreban je skrining 1410 muškaraca, kao i liječenje 48 slučajeva karcinoma prostate. Zaključak je bio da skrining na PSA smanjuje stopu smrtnosti od karcinoma prostate za 20%, ali je pri tome prisutan i visok rizik od nepotrebnog „prekomjernog“ liječenja (Schröder i sur. 2015).

Temeljeno na rezultatima ovih studija, nije primjeren „masovni“ skrining populacije na karcinom prostate. Više se preporučuje rano otkrivanje - „oportunistički“ skrining pomoću testiranja na PSA. Treba uzeti u obzir sve prednosti i nedostatke testiranja. Inicijalni bazični PSA trebao bi biti određen u 40. godini života, i prema utvrđenoj vrijednosti PSA trebalo bi odrediti interval ponovnog skrininga (Altarac 2012).

2.2. Digitorektalni pregled (DRP)

Digitorektalni pregled prostate je osnovni i temeljni urološki pregled koji pruža informacije o veličini i konzistenciji prostate, ograničenosti prema okolini, te simetričnosti prostate. Zbog svoje jednostavnosti i mogućnosti široke primjene, DRP je prva pretraga u dijagnostici i procjeni lokalne proširenosti karcinoma prostate. Ipak, to je subjektivan postupak niske senzitivnosti i specifičnosti s vrlo malom važnošću u dijagnostici lokaliziranog karcinoma prostate kao jedinog izlječivog oblika karcinoma (Yamamoto i sur. 2001).

Njegova osjetljivost i specifičnost ovise o stupnju bolesti. Ukoliko je prostata palpatorno tvrda, čvorasta te neravne površine vrlo je vjerojatno da se radi o karcinomu prostate. No, i u prostati urednog palpatornog nalaza može se naći karcinom. Digitorektalnom pregledu dostupna je stražnja, periferna zona prostate gdje je smješteno oko 75% svih karcinoma, a moguće ih je otkriti tek kad im je volumen veći od 0,2 ccm. Mali, početni tumor smješten periferno teško će se palpirati, a pogotovo karcinomi koji su smješteni u prijelaznoj ili centralnoj zoni (Stamatiou i sur. 2006).

Suspektan nalaz na karcinom apsolutna je indikacija za biopsiju prostate i određivanje PSA u serumu. Procijenjeno je da prisutnost abnormalnog supstrata na DRP ukazuje na rak u 15-40% slučajeva, ali DRP u kombinaciji s određivanjem PSA ima puno veću pozitivnu prediktivnu vrijednost za karcinom (Tablica 5) (Candas i sur. 2000). Iz tog razloga DRP ostaje prva pretraga u otkrivanju lokaliziranog karcinoma prostate.

Tablica 5. Pozitivna prediktivna vrijednost digitorektalnog nalaza prostate ovisno o vrijednostima PSA (Candas i sur. 2000)

PSA (ng/mL)	Pozitivna prediktivna vrijednost za karcinom
0-1	2,8-5%
1-2,5	10,5-14%
2,5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

2.3. Prostata specifični antigen (PSA)

Prostata specifični antigen je po građi glikoprotein građen od 240 amino-kiselina, molekularne mase 33 000 daltona koji se stvara u epitelnim stanicama prostate. Po funkciji je serinska proteaza - enzim koji ima ulogu u likvefakciji sperme. Biokemijsku strukturu otkrili su Wang i suradnici (Wang i sur. 1979). Nalazi se u zdravom, malignom i hiperplastičnom tkivu prostate, serumu i urinu, a u najvećoj koncentraciji prisutan je u seminalnoj tekućini. Cirkulirajući ili totalni PSA (TPSA)

sastoji se od vezanog PSA i slobodnog PSA (FPSA) koji je enzimski inaktivan, a u serumu na njega otpada 10-30% cirkulirajućeg PSA (Catalona 1996).

Uvođenje PSA u urološku praksu prije 20-ak godina dovelo je do velikoga porasta novootkrivenih karcinoma. Ipak, PSA je organ-specifičan, ali ne i karcinom-specifičan enzim (Wein 2012). Može se naći u periuretralnim i perianalnim žlijezdama, kod cistitisa, u endometriju i u nekim tumorima (npr. uretre, mjehura, penisa, kolona, parotidnih žlijezda, pluća, jetre, bubrega, nadbubrežnih žlijezda, jajnika i dojke (Sauter i sur. 2004).

Iako je PSA specifičan za prostatu, a ne za karcinom prostate, ipak neki pokazatelji rasta vrijednosti PSA ukazuju na maligni proces. Naime, PSA se povećava za oko 0,3 ng/ml po gramu kod benigne hiperplazije prostate dok se ta razina po gramu karcinoma penje za 10 puta, odnosno 3 ng/ml (Stamey & Kabalin 1989). Iako karcinomske stanice izlučuju manje PSA po jedinici tkiva od normalnog tkiva prostate, zbog poremećene arhitektonike stanica i nedostatka bazalnih stanica, više PSA odlazi u krvotok.

Radi postizanja veće specifičnosti prilikom određivanja PSA, razvijeni su ovi indeksi: dobno specifični PSA, gustoća PSA, ubrzanje PSA te udio slobodnog PSA.

2.3.1. Dobno specifičan PSA - „Age specific PSA“

U muškoj populaciji bez karcinoma prostate razina PSA se uvećava i proporcionalno raste sa životnom dobi. PSA koncentracija korelira i s volumenom prostate, koji se starenjem uvećava u prosjeku od 0,7 do 1,5 ml na godinu. Oesterling i suradnici su ustanovili da se u 60-godišnjeg muškarca PSA povećava za oko 0,04 ng/ml kroz godinu dana (Oesterling i sur. 1993). Na osnovi toga su određene referentne, normalne vrijednosti PSA po dobnim skupinama, što je prikazano u sljedećoj tablici (Tablica 6).

Tablica 6. Dobno specifične referentne vrijednosti PSA (Oesterling i sur. 1993)

DOB (godine)				
	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA (ng/mL)	0.0-2.5	0.0-3.5	0.0-4.5	0.0-6.5

2.3.2 Gustoća PSA - „PSA density“

Teško je razlikovati porast PSA uzrokovan BPH-om ili karcinomom zbog njegove nespecifičnosti i visoke učestalosti BPH s povišenim vrijednostima PSA. Zbog toga je uvedeno određivanje novog indeksa - gustoće PSA (PSA density) i gustoće PSA tranzicijske zone (omjer PSA i volumena tranzicijske zone) (Wein 2012). Vrijednost gustoće PSA dobije se dijeljenjem vrijednosti PSA s volumenom prostate izmjernim TRUZ-om. Granica između benigne prostate i karcinoma je omjer 0,15. Kad su vrijednosti ispod te granice, rijetko se nalazi karcinom prostate (Benson i sur. 1992).

Djavan i sur. su 1999. godine objavili istraživanje kojim su pokazali da određivanje gustoće PSA tranzicijske zone ima najveću senzitivnost i specifičnost u otkrivanju karcinoma prostate kod PSA vrijednosti između 4 i 10 ng/ml.

Mjerenje gustoće PSA je korisna dodatna metoda u procjeni rizika za karcinom prostate (Djavan i sur. 1999).

2.3.3 Brzina porasta PSA - „PSA velocity”

Brzina porasta PSA se definira kao apsolutni godišnji porast vrijednosti serumskog PSA (ng/ml/godina). Muškarci s karcinomom prostate imaju brži porast ukupne vijednosti PSA u istom vremenskom periodu od zdravih muškaraca. Brzina promjene PSA (PSA velocity) od 0,75 ng/mL/god. ima specifičnost 90% za detekciju karcinoma prostate te predstavlja apsolutnu indikaciju za biopsiju prostate. PSA velocity u zdravih muškaraca kreće se oko 0,03 ng/mL/god (Carter i sur. 1997).

Ove dvije metode imaju prognostičku vrijednost kod bolesnika liječenih zbog karcinoma prostate, ali mjerenje ovih vrijednosti ne osigurava više informacija u dijagnostici u usporedbi sa samim PSA (Arlen i sur. 2008).

2.3.4. Omjer slobodnog i ukupnog PSA (f/t PSA)

Uz ukupni PSA kao najkorisniji dijagnostički indeks za razlikovanje benigne hipertrofije od karcinoma prostate uveden je omjer slobodnog i ukupnog PSA. F/t PSA je najviše korišten u kliničkoj praksi za razlikovanje BPH od karcinoma prostate.

Omjer se koristi da bi se odredio rizik za postojanje karcinoma kod onih muškaraca kojima se vrijednosti PSA kreću između 4 i 10 ng/ml uz negativan DRP.

U prospektivnom, multicentričnom istraživanju karcinom prostate je potvrđen biopsijom kod 56% muškaraca s f/t PSA vrijednošću manjom od 0.10, a samo kod 8% onih s f/t PSA vrijednošću većom od 0.25 (Tablica 7) (Catalona i sur. 1996).

Tablica 7. Prikaz pozitivne prediktivne vrijednosti za karcinom uz određeni odnos slobodnog i ukupnog PSA (Catalona i sur. 1996)

Omjer slobodnog i ukupnog PSA (F/T)	Pozitivna prediktivna vrijednost za karcinom prostate
<0.1	56%
0.101-0.15	24%
0.151-0.2	17%
0.201-0.25	10%
>0.251	5%

Omjer treba upotrebljavati oprezno zbog mnogih čimbenika koji na njega utječu, kao nestabilnost pri određenim temperaturama ili dilucijski efekt. Slobodni PSA je nestabilan na sobnoj temperaturi i 4°C. Prisutnost BPH može dovesti do tzv. dilucijskog efekta (efekta razrjeđivanja). Omjer se ne koristi kod PSA vrijednosti veće od 10 ng/ml i u praćenju bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom prostate (Stephan i sur. 1997). Unatoč nespecifičnosti, PSA je nedvojbeno najosjetljiviji marker za praćenje progresije karcinoma i odgovora na terapiju. Pad razine PSA u krvi nakon operacije znači da je tumor uklonjen ili bitno smanjen. Praćenjem vrijednosti PSA tijekom vremena može se detektirati ponovna aktivacija bolesti. Brzi porast PSA upućuje na sistemsku bolest, a spori porast ukazuje na lokalni relaps (D'Amico i sur. 2004).

2.4. Transrektalni ultrazvuk (TRUZ)

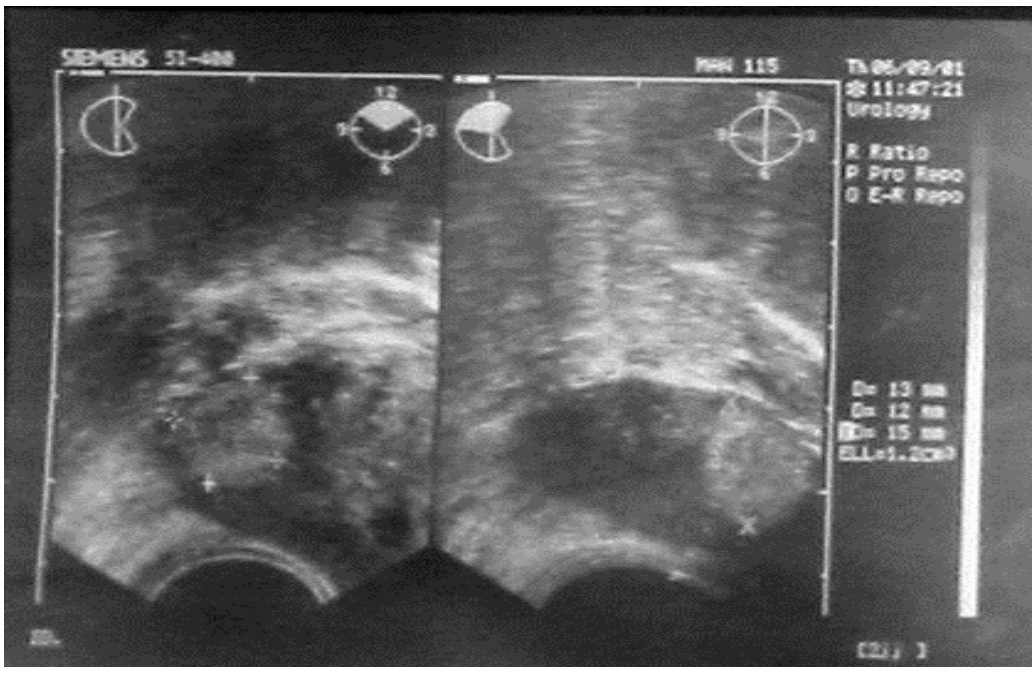
Transrektalni ultrazvuk ima veliku ulogu u jasnom prikazu i ciljanom uzimanju bioptata zona s najčešćim sijelom karcinoma. Omogućava i vizualizaciju fokalnih lezija u prostatičnom tkivu kao potencijalnih karcinoma prostate. Transrektalna sonda može jasno prikazati zone prostate, naročito kod pacijenata starije životne dobi, kad prijelazna zona radi hipertrofije potiskuje perifernu zonu i može činiti 90% veličine prostate. Danas je biopsija prostate pod kontrolom TRUZ-a zlatni standard u dijagnostici karcinoma prostate (Sperandeo i sur. 2003). Prije otkrića biopsije radila se citološka punkcija, koja je zbog teške i subjektivne interpretacije davala lažno negativne nalaze te čak do 30% lažno pozitivnih nalaza (Narayan i sur. 1991).

TRUZ omogućava vizualizaciju i identifikaciju fokalnih lezija u prostatičnom tkivu kao potencijalnih karcinoma prostate, omogućava mjerenje volumena prostate i dijagnosticiranje lokalno proširenog karcinoma prostate. Povezan je s visokim brojem lažno pozitivnih nalaza što ga čini nepraktičnim za probir na karcinom, ali zato ima važnu ulogu u usmjeravanju ciljanog bioptiranja prostate (Sperandeo i sur. 2003). Transrektalni ultrazvuk je mnogo precizniji u detekciji fokalnih lezija periferne zone u odnosu na prijelaznu zonu, što možemo objasniti samim položajem prijelazne zone.

Otprilike 70% karcinoma prikazuje se kao hipoehogena zona, dok se ostatak prikazuje kao izoehogeno ili hiperehogeno područje. Karcinomi se najčešće nalaze u perifernoj zoni prostate (Slika 4) (Scattoni i sur. 2002). Gotovo 30 - 40% karcinoma prostate izoehogeno je s okolnim tkivom, a 1,5% karcinoma je hiperehogeno (Slika 5). Novija istraživanja pokazuju da bi postotak hiperehogenih karcinoma mogao biti i veći (Spajić i sur. 2007). Kod većih tumora prikaz je heterogen, a s obzirom na infiltrativan rast tumora, ova metoda nije precizna u određivanju stadija bolesti. Osim toga, mnoge ehogene lezije dijagnosticirane transrektalnim ultrazvukom ne znače da se radi o karcinomu prostate i upravo takve lezije umanjuju dijagnostičku vrijednost transrektalnog UZV. Glavni značaj TRUZ-a je u boljoj orijentaciji pri uzimanju bioptičkih cilindara.



Slika 4. Hipoehogeni karcinom unutar desnog lobusa prostate (Spajić i sur. 2007).



Slika 5. Hiperehogena lezija u perifernoj i prijelaznoj zoni prostate (Spajić i sur. 2007).

2.5. Biopsija prostate

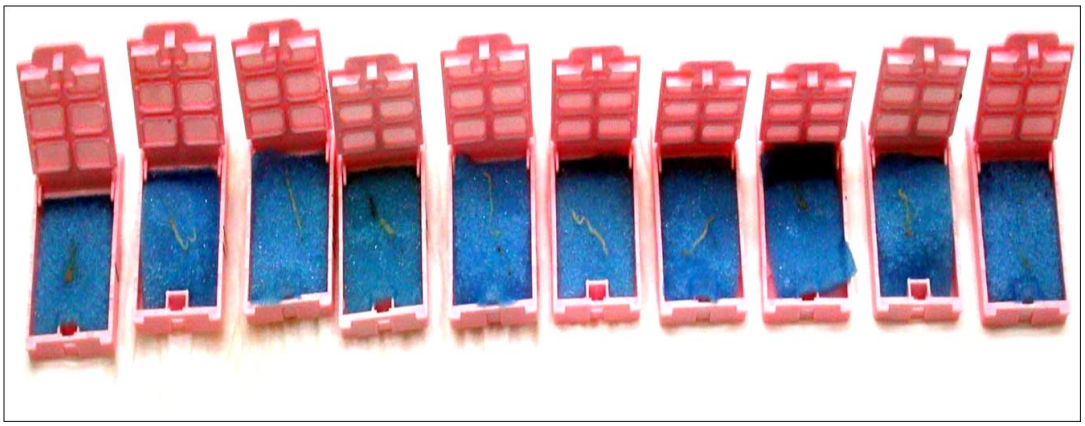
1981. godine Holm i Gammelgard opisali su prve biopsije prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (Holm & Gammelgard 1981). Četiri godine kasnije Fučkar i suradnici (Fučkar i sur. 1985.) učini su prve biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka u Hrvatskoj. Koristili su transrektalnu rotirajuću sondu niske frekvencije - 4 MHz, dok se danas koriste biplanarne i multiplanarne sonde frekvencija od 6 - 14 MHz. One mogu automatski prikazati prostatu u više smjerova (slika 6).



Slika 6. Pribor za transrektalnu biopsiju prostate

Biopsijom prostate osim diferenciranosti karcinoma možemo odrediti i proširenost bolesti, za što je potrebno uzeti kvalitetan bioptički material. Prvi protokol odnosno mjesto biopsije i broj bioptata uvela je 1989. Hodge (Hodge i sur. 1989), a sastoji se u uzimnju 6 bioptata: apeks, sredina i baza iz oba lobusa. Danas svi pacijenti dobivaju antibiotsku profilaksu, nakon čega se radi biopsija transrektalnim putem dok pacijent leži na lijevom boku. Prema preporukama

Europskog urološkog udruženja (EAU) iz 2012. godine najmanji broj bioptata po pacijentu mora biti 10 (Heidenreich i sur. 2012). Danas vrijedi pravilo da se bioptati uzimaju uvijek jednako, po shemi, što lateralnije. Tijekom uzimanja bioptata svaki uzorak stavlja se u zaseban spremnik s oznakom mjesta s kojega je biopsija uzeta (Slika 7).



Slika 7. Bioptati posebno smješteni u spremnike sa spužvicom

Prednosti biopsije prostate su: može se izvoditi ambulantno, bez anestezije, može se ponavljati, ima malo komplikacija i nema lažno pozitivnih nalaza (Spajić i sur. 2006). Zato je biopsija prostate pod kontrolom TRUZ-a zlatni standard u dijagnostici karcinoma prostate (slika 8).

Odluka o biopsiji se donosi na temelju vrijednosti PSA i/ili suspektnog DRP-a. Prvi nalaz povišene vrijednosti PSA nije indikacija za biopsiju prostate, već PSA treba ponovno provjeriti nekoliko tjedana kasnije u istim uvjetima (Eastham i sur. 2003).

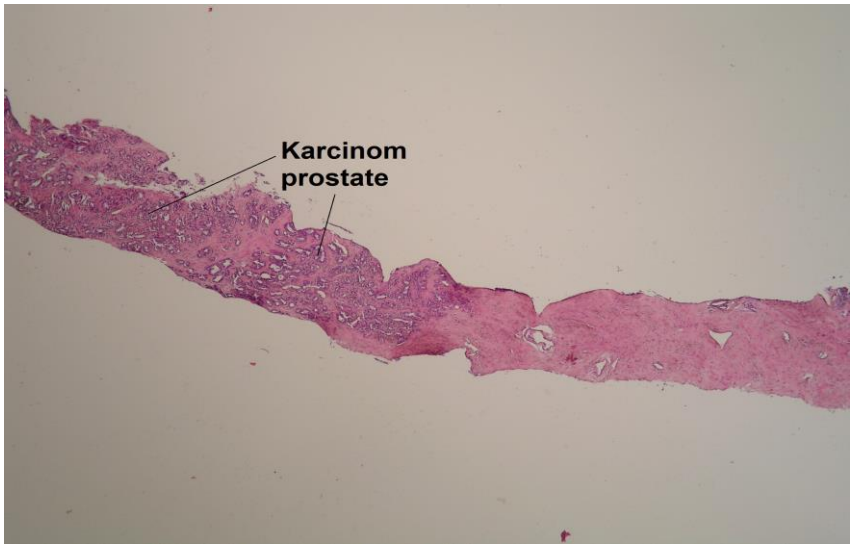
Apsolutne indikacije za biopsiju prostate su suspektan nalaz na digitorektalnom pregledu (bez obzira na vrijednosti PSA), sumnjiva lezija dijagnosticirana TRUZ-om, PSA veći od 10,0 ng/mL te povećanje PSA vrijednosti za više od 0,75 ng/mL kroz godinu dana (Carter i sur. 1997).

Biopsiju je potrebno ponoviti ukoliko je PSA perzistentno povećan, kad je brzina PSA veća od 0,75 ng/ml kroz godinu dana te ako se u prvoj biopsiji dijagnosticira ASAP te ako je PIN multifokalni u prvoj biopsiji, uz suspektan DRP ili povećanje PSA (Langer i sur. 1996). Biopsije se ponavljaju već nakon 6 tjedana do godinu

dana, ovisno o nalazu prve biopsije. Komplikacije biopsije su rijetke (14%) i uključuju hematospermiju, hematuriju, krvarenje iz rektuma, prostatitis, vrućicu, retenciju urina i epididimitis. Najčešće su febrilitet, hematurija i urinarna retencija (Spajić i sur. 2006). Biopsiju prostate ne treba ponavljati više od 2 puta, eventualno 3, u dogovoru s pacijentom (Djavan i sur. 2003).

Biopsija sjemenih mjehurića je indicirana samo ako će imati utjecaj na odluku o liječenju (odustajanje od radikalne prostatektomije ili radioterapije). Kod PSA vrijednosti većih od 15 ili 20 ng/ml, vjerojatnost za tumorsku zahvaćenost sjemenih mjehurića je 20-25% (Linzer i sur. 1996).

Magnetska rezonanca se preporuča ako sumnja za karcinom prostate postoji unatoč negativnom nalazu biopsije. Tada se može ponoviti TRUZ-om ili magnetskom rezonancom vođena biopsija prostate iz suspektnih područja (Lemaitre i sur. 2009).



Slika 8. Bioptat s karcinomom

3. OPERATIVNO LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE

Ishod liječenja i prognoza ovise o prognostičkim parametrima. Tako su D'Amico i suradnici definirali tri rizične skupine bolesnika s obzirom na klinički stadij, PSA i Gleasonov zbroj (D'Amico i sur. 1998):

1. Niski rizik: cT1-T2a i Gleasonov zbroj <7 i PSA <10 ng/mL
2. Srednji rizik: cT2b-T2c ili Gleasonov zbroj =7 ili PSA 10-20 ng/mL
3. Visoki rizik: cT3a ili Gleasonov zbroj >7 ili PSA >20 ng/mL.

Osim toga, bitno je uzeti u obzir i dob pacijenta, komorbidna stanja i konačni izbor samog pacijenta. Na osnovu svega navedenog, odlučit ćemo se na operativno ili konzervativno liječenje. Operativne metode su: radikalna prostektomija (RP), laparoskopska RP i robotom asistirana RP. Od konzervativnog liječenja treba spomeniti aktivno praćenje i radioterapiju.

Aktivni nadzor („watchful waiting“) je pristup bolesnicima niskog rizika kod kojih se sustavnim praćenjem nastoji uočiti eventualna progresija bolesti dok je bolest još u lokaliziranom stadiju. Tada se bolesnik podvrgava definitivnom liječenju s ciljem izlječenja, dok su svi ostali u toj skupini pošteđeni morbiditeta terapijskih postupaka. Bolesnici kojima je predložena radikalna prostatektomija izloženi su riziku razvoja erektilne disfunkcije i inkontinencije, a nakon radioterapije postoji uz navedeno i rizik od oštećenja crijeva. Činjenica da se karcinom prostate sporo razvija omogućava pojedincima s lokaliziranom bolesti odabir aktivnog praćenja.

Idealni bolesnici za aktivni nadzor bili bi oni s insignifikantnim rakom prostate kod kojih bi radikalno liječenje bilo nepotrebno. Ostaje problem precizne definicije bolesnika niskog rizika i definicije insignifikantnog raka prostate, koje neki autori i poistovjećuju. D´Amico i suradnici (D'Amico i sur. 1998) smatraju da su kriteriji za aktivno praćenje: stadij cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml te Gleasonov zbroj ≤ 6.

Kriteriji Epsteina i suradnika (Epstein i sur. 2002) su: stadij cT1c-2, Gleasonov zbroj ≤ 6, PSAD ≤0.15 ng/ml/ml, 2 i manje pozitivna cilindra, te da u cilindru ima manje od 50% tumorskog tkiva. Kriteriji Patela i sur. (Patel i sur. 2004) su: stadij cT2, Gleasonov zbroj ≤ 7.

Aktivno praćenje se provodi nakon razvoja simptoma ili objektivizacije progresije bolesti na temelju radioloških kriterija ili prema vrijednosti PSA te u slučaju bolesnikove odluke za provođenjem liječenja. Ono podrazumijeva redovite šestomjesečne kontrole vrijednosti PSA uz DRP. Većina bolesnika koja odabire aktivno praćenje su stariji pavijenti sa značajnim komorbiditetom (Carrol & Cooperberg 2003).

Radioterapija podrazumijeva korištenje ionizirajućeg zračenja u liječenju raka prostate. Liječenje raka prostate ovom metodom može biti primarno (radikalna radioterapija), adjuvantno (postoperacijsko zračenje) i palijativno (zračenje metastaza).

Radikalna radioterapija može se provoditi kao oblik liječenja s ciljem izlječenja bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate i alternativa je radikalnoj prostatektomiji. Indicirana je kod bolesnika s T1 ili T2 stadijem bolesti. Može se podijeliti na *vanjsku (konformalnu) radioterapiju* i *brahiterapiju*, gdje se izvor zračenja stavlja u samu prostatu (Potosky i sur. 2004).

Prije uvođenja kompjuterizirane tomografije (CT), precizno određivanje granica karcinoma nije bilo moguće. Polje zračenja je u velikoj mjeri uključivalo zdravo tkivo. Doze zračenja primjenjene konvencionalnom metodom bile su terapijski neadekvatne (Duchesne 2001).

Brahiterapija je pokušaj da se dovođenjem izvora zračenja u samu prostatu postigne maksimalan učinak na tumorske stanice uz minimalno djelovanje na okolno zdravo tkivo. Zbog toga se u prostatu stavljaju permanentni ili privremeni implantati I-125 ili Pd-103. Razvoj transrektalnog ultrazvuka omogućio je precizno postavljanje izvora zračenja, što štedi zdrave, okolne organe, ali rezultira nedostatnom terapijskom pokrivenošću periprostatičnog prostora. Kod karcinoma niskog rizika može se koristiti niskodozna brahiterapija kao monoterapija s postizanjem nedetektabilnih vrijednosti PSA unutar 4 do 7 godina. No, kod karcinoma prostate visokog rizika brahiterapija nije dovoljna. Kombinira se visokodozna brahiterapija, vanjsko zračenje i androgena blokada, koja može smanjiti volumen prostate. Visokodozna brahiterapija s vanjskim zračenjem se može koristiti u terapiji karcinoma srednjeg rizika. Brahiterapija omogućuje učinkovitiju primjenu većih doza zračenja u ciljnom organu u usporedbi s vanjskom, konformalnom radioterapijom (Crook 2011).

Trodimenzionalna konformalna radioterapija koristi slikovne metode za određivanje kontura ciljnog organa i okolnih organa koji su izloženi riziku od zračenja. Određivanje kontura organa je prvi korak terapije i zove se simulacijski proces. Polje zračenja nije kvadrat ili pravokutnik kao što je slučaj pri konvencionalnom zračenju, već je oblika konture cijlnog volumena. Cilj konformalne radioterapije je ozračivanje kancerogenog dijela prostate višim dozama uz istodobnu značajniju poštedu okolnih zdravih tkiva (Morris i sur. 2005). U tu svrhu se primjenjuje CT kao slikovna metoda uz primjenu 3D rekonstrukcija. Na taj se način, osim ostvarivanja preciznosti u primjeni zračenja prema ciljnom organu, štite stražnji zid rektuma, analni kanal, tanko crijevo, nezahvaćeni dio mokraćnog mjehura i mokraćna cijev. Za određena anatomska mjesta (apeks prostate, zdjelični mišići) optimalnije je koristiti magnetsku rezonancu u simulacijskom procesu prije zračenja (Bossi 2008).

Postoperativna radioterapija provodi se nakon primarnog liječenja karcinoma prostate. Dijeli se na adjuvantnu radioterapiju i "*salvage*" radioterapiju - radioterapiju spašavanja.

Adjuventna radioterapija je postoperativna radioterapija čiji je cilj uništavanje rezidualnih tumorskih stanica u prostatičnoj loži. Uvođenje adjuvantne radioterapije prije razvoja biokemijskog relapsa bolesti (BCR) smanjuje rizik od razvoja sistemske bolesti. Preporuča se u slučaju izvanprostatičnog širenja bolesti (pT3a stadij), zahvaćanja sjemenih mjehurića (pT3b stadij) ili pozitivnih kirurških rubova. Rezultati istraživanja su potvrdili veću učinkovitost adjuventne od „salvage" radioterapije u lokalnoj i biokemijskoj kontroli bolesti (Swanson & Thompson 2007).

Salvage radioterapija se primjenjuje u liječenju bolesnika koji razviju BCR nakon RP. To je jedini potencijalno kurativni oblik liječenja za bolesnike s porastom PSA nakon kirurškog liječenja. Kod „salvage" radioterapije preporučene doze zračenja su u rasponu od 64-68 Gy. Najveća korist od „salvage" radioterapije kada se primjenjuje pri vrijednostima PSA manjim od 1 ng/ml ili čak ispod 0.5 ng/ml. Uspjeh primarno ovisi o dozi zračenja i vrijednostima PSA kod započinjanja zračenja (Pasquier & Ballereau 2008).

3.1. Radikalna prostektomija

Radikalna prostatektomija (RP) je zlatni standard u liječenju lokaliziranoga karcinoma prostate (Slika 9). Sun i suradnici su pregledom literature zaključili da pacijenti nakon RP imaju manju smrtnost od pacijenata koji su aktivno praćeni. Razlika u mortalitetu se vidi nakon 15 godina praćenja bolesnika. Osim toga, RP smanjuje rizik od progresije bolesti i razvoja metastaza (Sun i sur. 2014).

Operacija se sastoji od uklanjanja cijele prostate, sjemenih mjehurića i obostrane zdjelične limfadenektomije. Indicirana je u pacijenata kod kojih je moguće izlječenje, a življet će dovoljno dugo da od liječenja imaju koristi (barem 10 godina) (Eastham & Scardino, 2002). Ipak, obvezan je individualizirani pristup pacijentu. Neki su stariji pacijenti vrlo vitalni i imaju očekivano trajanje života dulje od prosjeka za svoju dob. Nasuprot tome postoje pacijenti mlađe životne dobi kojima druge bolesti onemogućuju ovakvo liječenje. Potrebno je dati pacijentu sve informacije o njegovoj bolesti i terapijskim opcijama te poštovati njegov konačan izbor liječenja.



Slika 9. Prostata sa sjemenim mjehurićima nakon RP.

1866. godine Kuchler je perinelanim putem prvi operirao karcinom prostate, a Young je početkom 20. stoljeća prvi učinio i opisao radikalnu prostatektomiju i to perinealnim pristupom (Young 1905). Memmelaar i Millin (Memmelaar & Millin 1949) su sredinom 20. stoljeća prvi izveli zahvat retropubičnim pristupom. Tek su 1982. godine Walsh i Donker (Walsh & Donker 1982) opisali anatomiju dorzalnog venskog pleksusa i neurovaskularnog snopa, što je rezultiralo značajnim smanjenjem intraoperativnog gubitka krvi te poboljšanjem kontinencije i potencije.

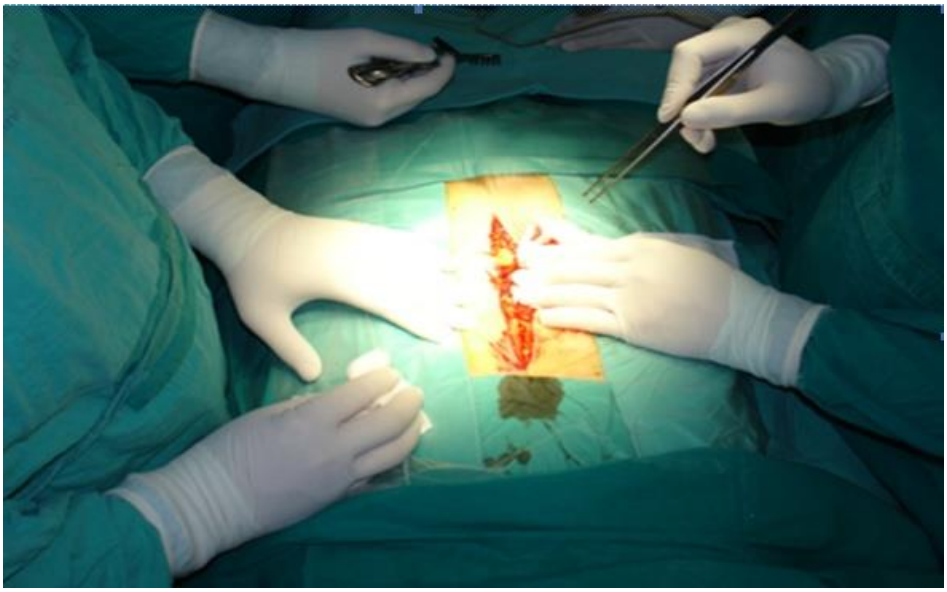
Kod muškaraca s lokaliziranom bolesti i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina, cilj radikalne prostatektomije je potpuna eradikacija bolesti uz očuvanje kontinencije i kad je moguće, potencije (Bianco i sur. 2005). U liječenju lokalizirane bolest dobre rezultate ima i radioterapija, ali još uvijek nešto slabije u usporedbi s radikalnom prostatektomijom. Zato je RP terapija prvog izbora kod nas i u svijetu.

Kod radikalne prostatektomije upotrebljavaju se tri pristupa:

1. Retropubični ili anatomski
2. Perinealni
3. Laparoskopski pristup.

Retropubični je pristup najprihvaćeniji za kirurško uklanjanje prostate. Pokazao se primjerenijim u radikalnom uklanjanju prostate uz vrlo dobru kontrolu bolesti (Walsh 2005). Operativni rez ide od pubične kosti do umbilikusa čime se učini tzv. donja medijalna laparotomija (Slika 10). Nakon incizije kože, podkože i muskulature odstrane se opturatorni i ilijakalni limfni čvorovi. Potom slijedi prostatektomija sa anastomozom ostatka mokraćne cijevi i vrata mokraćnog mjehura. Prilikom operativnog odstranjenja prostate naročita pozornost pridaje se preparaciji apeksa prostate jer se u neposrednoj blizini nalazi tzv. vanjski sfinkter uretre koji jedini nakon operacije sudjeluje u očuvanju kontinencije (Klein 2006).

Prije bi bio dovoljan jedan pozitivan zdjelični limfni čvor i od prostatektomije bi se odustalo jer tada bolest više nije bila lokalizirana. Danas se operiraju i lokalno uznapredovali tumori prostate, odnosno oni tumori kod kojih nalazimo tumorske stanice u pregledanim limfnim čvorovima. To je veliki operativni zahvat sa postotkom smrtnosti do 2%. Postotak inkontinentnih bolesnika nakon operacije iznosi do 18%, a postotak impotentnih iznosi 30 do 100% (Becker i sur. 2009).



Slika 10*. Donja medijana laparotomija*

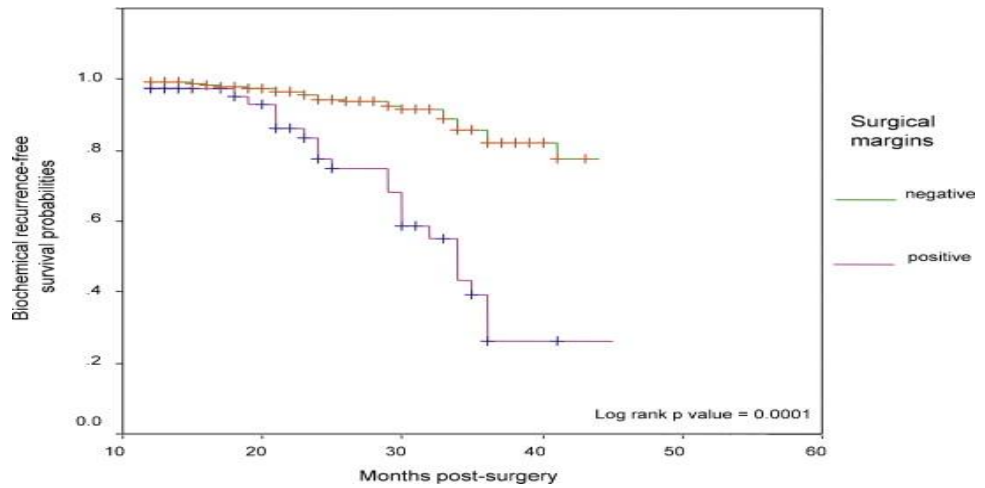
Perinealni pristup je manje invazivan pristup uz minimalni gubitak krvi. Operacija se izvodi u općoj anesteziji, a rez se nalazi između skrotuma i anusa, u obliku obrnutog slova „U“. Nedostatak je nemogućnost istodobne regionalne limfadenektomije, zbog čega se na neko vrijeme skoro potpuno odustalo od ovog pristupa (Fitzsimons i sur. 2007). No, dva tima su opisala uklanjanje limfnih čvorova ovom metodom. Prvi su bili Saito i Murakami, koji su 2003. godine opisali tehniku gdje se iznad *m. levator ani* postavi troakar s balonom. Balon se napuše s 200 cc zraka i zatim se, uz pomoć nekoliko retraktora, može izvesti disekcija limfnih čvorova. Keller i suradnici su objavili tehniku limfadenektomije gdje su kroz perianalni rez uklonili 19 limfnih čvorova sve do uretera i unutarnje ilijakalne arterije. Operaciju su izveli bez promijene rezultata u 90 uzastopnih operacija (Rajeev i sur. 2012).

Radikalnoj prostatektomiji podvrgavaju se pacijenti s klinički lokaliziranim karcinomom. Većina urologa uzima graničnim Gleason zbroj od najviše 8 za radikalnu prostatektomiju. Vrijednost PSA se ne koristi samostalno u indiciranju radikalne prostatektomije (Haese i sur. 2007). Kliničari većinom koriste Partinove tablice u svakodnevnoj praksi (Partin i sur. 1993). Obično se operacija savjetuje ako je PSA< 20ng/mL, iako nije neprihvatljivo zahvat raditi i kod nešto viših vrijednosti.

Važno je dobro procjeniti rizik od povrata bolesti, odnosno biokemijski relaps bolesti (BCR) nakon RP jer će to olakšati odluku o izboru terapije. Petogodišnje preživljenje bolesnika bez biokemijskog relapsa je u rasponu od 70-87%, dok je desetogodišnje preživljenje od 52-77% (Potosky i sur. 2004).

Nakon operativnog zahvata prostata se šalje na patohistološku analizu. Time se dobiva potpun uvid u klinički stadij bolesti. Nekad se serumski PSA kontrolirao svaka tri mjeseca kroz prvu godinu nakon operacije, kroz drugu godinu dva puta godišnje, a kasnije jednom godišnje. Ukoliko nakon operativnog zahvata dođe do porasta serumskog PSA, odnosno biokemijskog relapsa, bolesnika se upućuje na radioterapiju (Pound i sur. 1999). Novije postoperativno kontroliranje bolesnika je malo drugačije - oni se prate uz DRP i određivanje PSA svaka 3-4 mjeseca tijekom prve dvije godine, a nakon toga svakih 6 mjeseci. Nakon radikalne prostatektomije, bitno je dobro procjeniti rizik od biokemijskog relapsa bolesti (BCR), tj. svake detektibilne vrijednosti PSA nakon radikalne prostatektomije (Aktas i sur. 2015).

Unatoč izvrsnoj kirurškoj kontroli bolesti, do 40% pacijenata razvije biokemijski relaps bolesti nakon RP lokaliziranog karcinoma. Istraživanja su pokazala da se količina pozitivnih kirurških rubova značajno povećava s stadijem karcinoma (16,0% u pT2, 33,6% u pT3a i 40,2% u pT3b stadiju) te da su pozitivni kirurški rubovi glavni prediktivni faktori za biokemijski relaps bolesti (Boorjian i sur. 2010). Vjerojatnost preživljenja bez BCR-a smanjuje se ukoliko je pacijent imao pozitivne kirurške rubove (slika 11) (Murphy i sur. 2009). Ova informacija olakšava odluku o primjeni adjuventne radioterapije nakon operacije (Karakiewicz i sur. 2005). Također je dokazano da su kirurški rubovi neovisan prediktivni faktor u pT2-T3a stadijima karcinoma, ali ne i kod karcinoma koji zahvaćaju sjemene mjehuriće ili imaju Gleason zbroj veći od 8 (Orvieto i sur. 2006).



Slika 11. Kirurški rubovi i preživljenje bez BCR-a (Murphy i sur. 2009)

Iako adjuventna radioterapija poboljšava kontrolu karcinoma, još nije dokazano da ti pacijenti imaju bolju stopu preživljenja od bolesnika koje se samo aktivno prati. Neki kliničari preferiraju čekati i pratiti pacijente nakon RP kako bi izbjegli nepotrebnu radioterapiju. Tome u prilog govori podatak da bi 30 - 40% pacijenata primilo nepotrebnu radioterapiju. Studije su pokazale da je praćenje bolesnika s uvođenjem „salvage“ radioterapije u trenutku recidiva PSA učinkovita strategija liječenja pacijenata s pozitivnim kirurškim rubovima (Ploussard i sur. 2010).

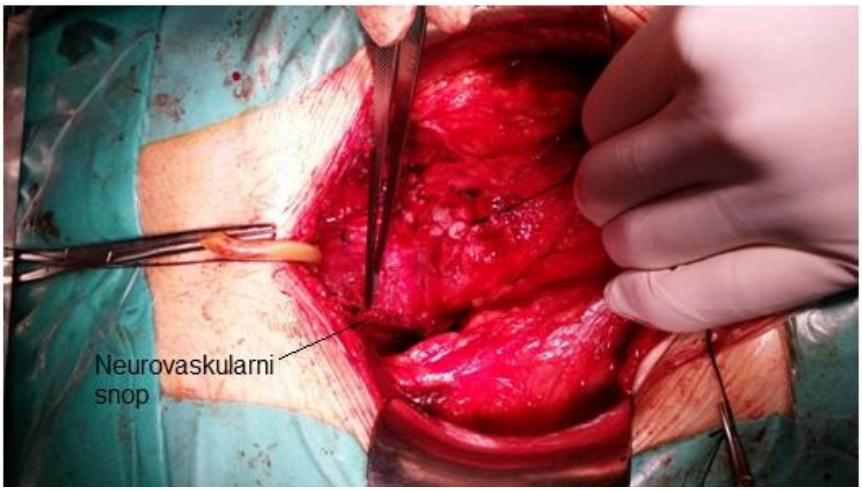
3.1.1. Radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa - Nerve-sparing prostatectomy

Komplikacije RP uključuju opće komplikacije kao što su krvarenje, infekcija, usporeno cijeljenje rane, duboka venska tromboza te specifične komplikacije - inkontinencija i impotencija (Wallis i sur. 2015). Impotencija nakon RP posljedica je ozljede autonomnih kavernoznih živaca ili krvnih žila koje opskrbljuju penis, odnosno neurovaskularnog snopa. Preokret u liječenju raka prostate nastupio je 1983. godine, kad je Patric Walsh opisao anatomiju dorzalnog venskog pleksusa i neurovaskularnog snopa koji je važan za očuvanje seksualne funkcije nakon radikalne prostatektomije (Dubbelman 2006.). Razvila se modificirana tehnika RP koja izbjegava ozljede ovih struktura, što dovodi do manjeg gubitka krvi te boljeg očuvanja potencije i kontinencije.

Prvo se uspostavi kontrola dorzalnog venskog pleksusa, što podrazumijeva ligaciju pleksusa proksimalno i distalno prije odstranjenja strukture. Zatim se zareže prednji dio prostato-uretralnog spoja. Tkivo lateralno od spoja ne treba dirati jer se tu nalaze neurovaskularni snopovi. Na uretru se postave šavovi i ona se ukloni. Da bi se spriječio razvoj inkontinencije, vrlo je važno tijekom operativnog zahvata očuvati duljinu uretralnog bataljka barem 2.5 cm te učiniti optimalnu tzv. vezikouretralnu anastomozu sa evertiranjem sluznice mokraćnog mjehura.

Nakon odstranjivanja uretre zareže se Denonvillierova fascija i prostata se mobilizira od rektuma. Visceralni list endopelvične fascije najčešće se zareže apikalno u slučaju malog karcinoma ili karcinoma niskog gradusa te u odsutnosti priraslica. Nakon zarezivanja endopelvične fascije prostata se povuče medijalno da

se neurovaskularni snop može odstraniti s prostate. Denonvillierova fascija koja prekriva sjemene mjehuriće i vas deferens se zareže i rektum se mobilizira od ovih struktura (Klein 2006). U svim kirurškim metodama liječenja raka prostate, primarni cilj je ekscizija cijelog tumora dok očuvanje seksualne funkcije treba biti od sekundarnog značaja. Iako postoje neke kontroverze oko ovog postupka, čini se da očuvanje neurovaskularnog snopa ne kompromitira adekvatno uklanjanje tumora (slika 12) (Walsh 1987).



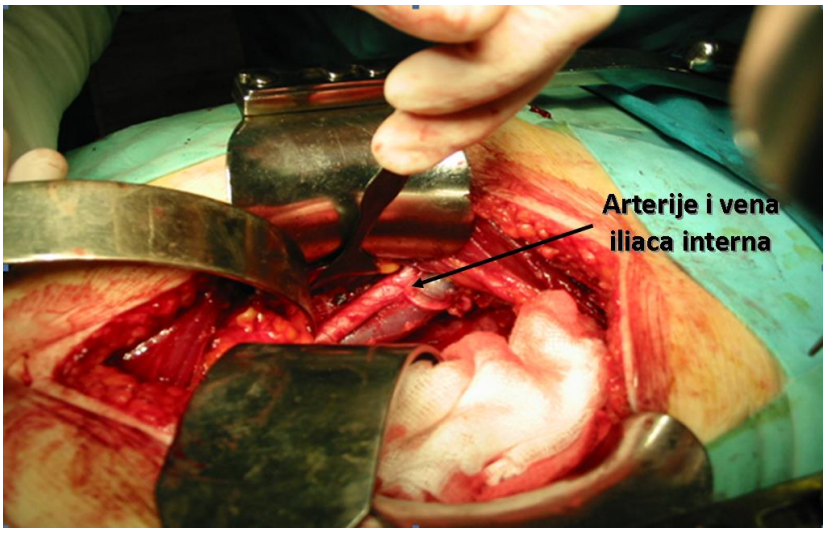
Slika 12. Radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa

Danas je cilj liječenja ravnoteža između operacije prostate uz negativne kirurške rubove te očuvanje potencije. Neurovaskularni snop je ključan za očuvanje potencije, ali utjecaj imaju i odabir bolesnika, njegova dob i preoperativna očuvanost spolne funkcije (Wallis i sur. 2015). Čini se da je samo jedan neurovaskularni snop neophodan za povratak seksualne funkcije. Potencija je očuvana u 68% bolesnika u kojih su očuvana oba neurovaskularna snopa, te u 13 do 47% s jednim sačuvanim neurovaskularnim snopom nakon radikalne prostatektomije (Walsh i sur. 2002).

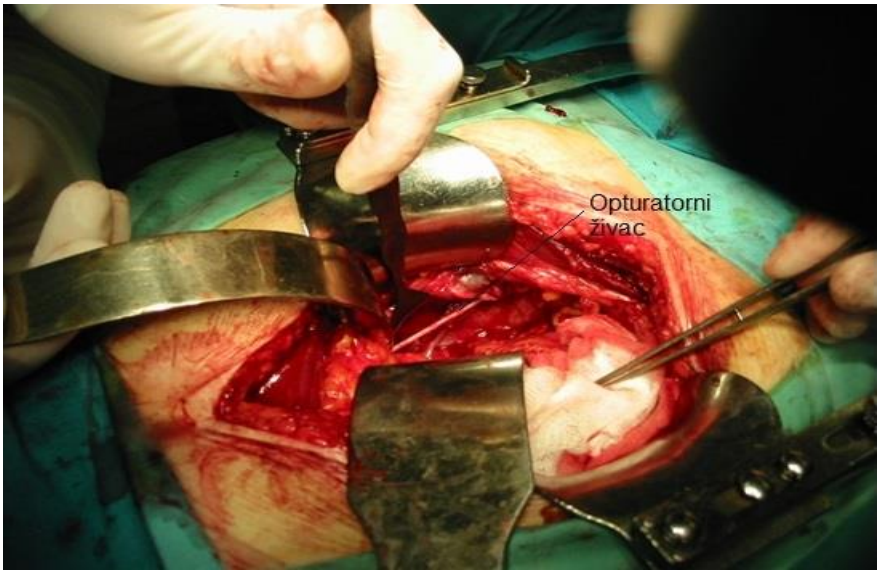
Druga specifična komplikacija je inkontinencija. Smatra se da je određen stupanj inkontinencije prisutan nakon svake operacije, ali ona je većinom prolazna. Spontano prestane uz vježbe mokrenja tijekom šest mjeseci od operacije. Smatra se trajnom ukoliko traje i do godinu dana (Sanda i sur. 2008).

3.1.2. Zdjelična limfadenektomija

Postoje tri puta limfne drenaže iz prostate: limfni čvorovi u predjelu arterije i vene iliake interne te presakralno; limfni čvorovi u obturatornoj fosi te čvorovi oko arterije i vene iliake eksterne. Zdjelična limfadenektomija podrazumijeva odstranjenje limfnih čvorova oko vene i arterije ilijake interne, oko obturatornog živca i odstranjenje presakralnih limfnih čvorova (Slika 13 i 14) (Klein 2006). Najčešće se izostavlja kod niskorizičnih pacijenata.



Slika 13. Limfadenektomija. Arterija i vena iliaca interna



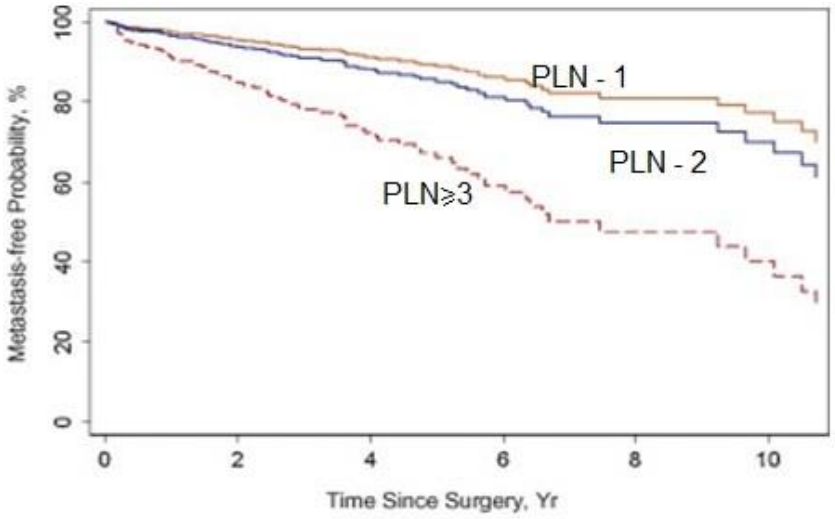
Slika 14. Limfadenektomija. Obturatorni živac.

Disekcija pelvičnih limfnih čvorova najpouzdanija je metoda utvrđivanja metastaza kod karcinoma prostate, ali je terapeutski učinak upitan. Proširena disekcija (uklanjanje obturatornih, vanjskih ilijačnih, hipogastričnih limfnih čvorova s/bez presakralnih ili zajedničkih ilijačnih čvorova) pojačava mogućnost otkrivanja metastaza u limfnim čvorovima u usporedbi s ograničenom disekcijom (uklanjanje obturatornih s/bez vanjskih ilijačnih čvorova). No, također se javlja i veći postotak komplikacija kod proširene limfadenektomije (Briganti i sur. 2009).

Na osnovi Partinovih nomograma mnogi urolozi su odlučivali kada napraviti kod radikalne prostatektomije i limfadenektomiju, no ti nomogrami su bazirani na stanju limfnih čvorova u obturatornoj fosi. Bader, Studer i njihovi suradnici dokazali su da je postotak metastaza u limfne čvorove kod proširene limfadenektomije veći (Bader i sur. 2002). Zbog toga proširena limfadenektomija ima i terapijsku a ne samo dijagnostičku vrijednost. Hendereich i suradnici su došli do istog zaključka. Utvrdili su i da proširena limfadenektomija nema veći morbiditet (Heidenreich i sur. 2002). Obje grupe autora su zaključile da se limfadenektomija može dopustiti samo kod niskorizičnih bolesnika (PSA ispod 10 ng/ml i Gleason score 6 ili manje i pTc1 stadij tumora). Wawroschek i suradnici su injiciranjem radiofarmaka Tc-99 u perifernu zonu prostate detektirali sentinel limfni čvor pa se njegovim odstranjenjem može izbjeći proširena limfadenektomija i sve komplikacije u vezi s tim (Wawroschek i sur. 2001). U zaključku se može reći da je kod većine bolesnika potrebno napraviti proširenu limfadenektomiju i u tim slučajevima je kod laparoskopske radikalne prostatektomije

potreban transabdominalan pristup zbog većeg operativnog prostora (Vodopija, 2005.).

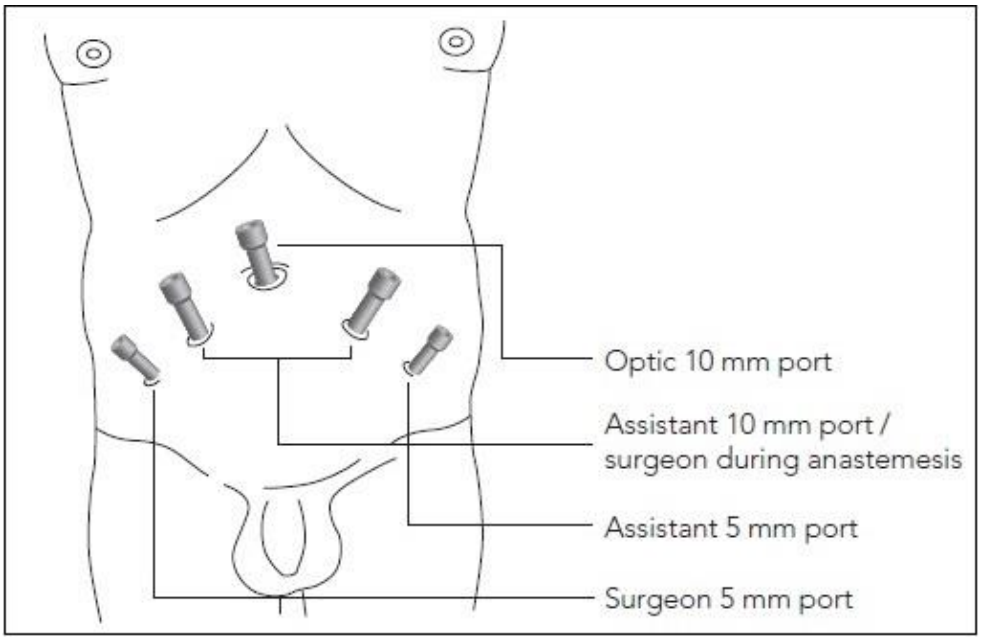
Ukoliko već postoje metastaze u limfnim čvorovima, pogoršan je ishod liječenja karcinoma. Još uvijek nije posve definirano optimalno liječenje ovakvih karcinoma. Gleasonov zbroj iznad 7 te 3 ili više pozitivna limfna čvora su povezana s povećanim rizikom od biokemijskog relapsa bolesti. Na slici 15 grafički je prikazano kako vjerojatnost preživljenja bez metastaza opada s povećanjem broja pozitivnih limfnih čvorova. Preživljenje je znatno manje kod pacijenata s 3 ili više pozitivnih limfnih čvorova nego kod pacijenata sa jednim ili dva pozitivna limfna čvora (Karim i sur. 2014). Rana adjuventna hormonska terapija nakon RP poboljšava preživljenje pacijenata (Messing i sur. 2006). Značajan broj muškaraca je ostao bez relapsa bolesti 10 godina nakon RP i obostrane limfadenektomije (bez adjuventne terapije). Pacijenti s Gleasonovim zbrojem manjim od 8, negativnim kirurškim rubovima i 3 ili manje pozitivna limfna čvora imaju dobru prognozu. Dodatna klasifikacija pacijenta s metastazama u limfnim čvorovima prema visokom odnosno niskom riziku bi olakšala odluku o primjeni adjuventne terapije (Karim i sur. 2014). Da Pozzo i suradnici su 2009. godine objavili rezultate istraživanja o karci-nomu prostate i adjuventnoj radioterapiji. Zaključili su da rana primjena adjuventne radioterapije nakon RP kod pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima ima značajnu protektivnu ulogu u daljnjoj kontroli bolesti (Da Pozzo i sur. 2009).



Slika 15. Vjerojatnost preživljenja bez metastaza s obzirom na broj pozitivnih limfnih čvorova (Karim i sur, 2014).

3.2. Laparoskopska radikalna prostatektomija

Danas se sve više primjenjuju minimalno invazivni zahvati poput laparoskopske RP i robotom asistirane RP. Kod laparoskopske prostatektomije se kroz nekoliko malih incizija u abdominalnu šupljinu insuflira $C0_2$ te uvede sav potreban instrumentarij i kamera (Schuessler i sur. 1997). Sam operativni zahvat je sličan radikalnoj prostatektomiji (slika 16).



Slika 16. ***Mjesto postavljanja troakara kod laparoskopske RP (Vodopija, 2005)***.

Schuessler je sa suradnicima 1992. godine objavio prvi opis laparoskopske radikalne prostatektomije (Schuessler i sur. 1992). Nekoliko godina kasnije, zaključili su da zbog mnogih tehničkih problema, laparoskopska radikalna prostatektomija ne može biti alternativa standardnoj retropubičnoj prostatektomiji (Schuessler i sur. 1997).

Guillonneau i Vallancien (Guillonneau & Vallancien 1999) razvili su njihovu tehniku i 1999. godine objavili rezultate kod 65 operiranih bolesnika, koji su bili jednaki onima kod standardne retropubične prostatektomije. Sljedeće godine opisali su operativnu tehniku transabdominalnog pristupa - *Montsouri* (Guillonneau & Vallancien 2000). Operaciju su podijelili u sedam faza. Nakon kreiranja

pneumoperitoneuma i uvođenja 5 troakara, slijedi obostrano prepariranje duktus deferensa i sjemenih mjehurića. Druga faza je incizija peritoneuma nad fundusom mokraćnog mjehura i prepariranje prednje strane mokraćnog mjehura i prostate. Slijedi incizija endopelvične fascije. Prerežu se puboprostatični ligamenti, te se preparira baza prostate i vrat mokraćnog mjehura. Prereže se uretra na vratu mokraćnog mjehura koji se sačuva. Preparira se i lateralni dio prostate prema apeksu i neurovaskularni snop (ukoliko ga želimo sačuvati). Sljedeće faze operacije su: disekcija uretre na apeksu prostate škaricama (zbog zaštite uretralnog sfinktera), šivanje anastomoza te postavljanje drena. Na kraju se prostata stavi u posebnu endovrećicu i izvadi (Vodopija 2005).

Rassweiler i sur. su 1999. godine objavili operativnu tehniku sličnu standardnoj retropubičnoj prostatektomiji - Helbronska tehnika, dok su Raboy i suradnici prvi objavili tehniku ekstraperitonealne laparoskopske prostatektomije. Problem kod ove metode je relativno mali operativni prostor (Vodopija 2005).

Laparoskopska RP se najviše približila standardima retropubične RP. Njene prednosti su bolja vizualizacija operacijskog polja, manji gubitak krvi, manji postoperativni ožiljak te brži oporavk bolesnika. Nedostatak ove tehnike predstavlja gubitak neposrednog određivanja eventualnog proširenja tumora i malo veći postotak pozitivnih rubova (Walsh 2005).

Usporedbom retropubične i laparoskopske/robotom asistirane RP zaključeno je da je gubitak krvi mnogo manji kod minimalno invazivnih zahvata. Između otvorenih i minimalno invazivnih zahvata nije nađena razlika u funkcionalnim i onkološkim rezultatima.

3.3. Robotska laparoskopska radikalna prostatektomija- RLRP

U Frankfurtu je 2000. godine napravljena prva robotska asistirana laparoskopska radikalna prostatektomija (Binder i sur. 2001). Tehniku su razvili Menon i suradnici - u početku je to bila Montsouri operativna tehnika, ali se kasnije približila standardnoj retropubičnoj prostatektomiji (Menon i sur. 2003.). Pristup je transabdominalan. Poslije eventualne limfadenektomije incidira se peritoneum i ulazi se u Retziusov prostor. Ostatak postupka je praktično identičan onom kod ekstraperitonealnog pristupa. Instrumenti su priključeni na mehanički uređaj, a kirurg sjedi na konzoli i navodi uređaje koji obavljaju operaciju.

Indikacije za robotsku laparoskopsku radikalnu prostatektomiju ("robotic-assisted radical prostatectomy" - RARP) su iste kao za otvorenu radikalnu prostatektomiju. Prema smjernicama iz 2007. godine koje je izdalo Američko udruženje urologa (American Urological Association - AUA), bolesnici s lokaliziranim karcinomom prostate niskog, srednjeg i visokog rizika kandidati su za RLRP (Thompson i sur. 2007).

Europsko udruženje urologa (EAU) je 2011. godine definiralo četiri kategorije pacijenata za RLRP (Heidenreich i sur. 2011):

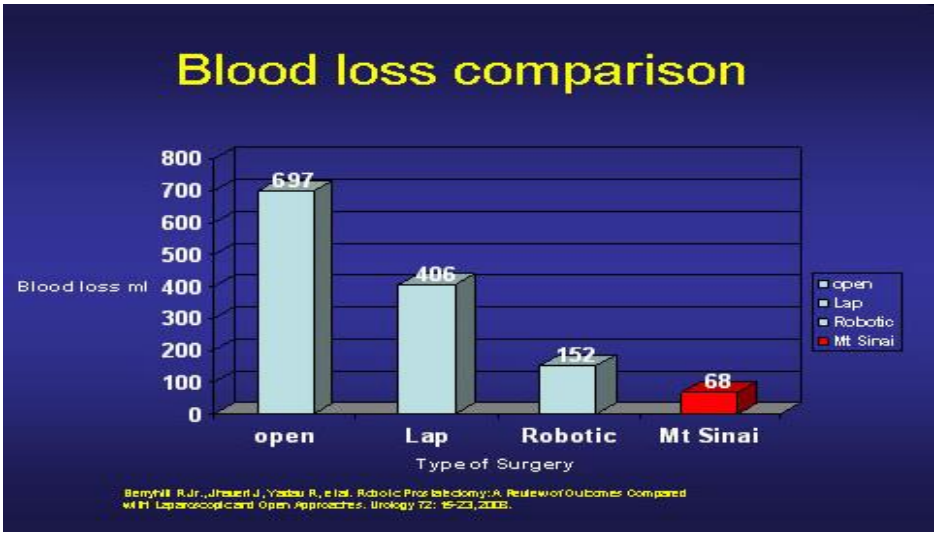
1. Pacijenti s lokaliziranim karcinomom prostate srednjeg i niskog rizika kojima je očekivani životni vijek duži od 10 godina,
2. Pacijenti s T1a stadijem bolesti i očekivanim životnim vijekom dužim od 15 godina ili Gleasonovim zbrojem 7,
3. Odabrani pacijenti s viskorizičnim, lokaliziranim karcinomom prostate malog obujma,
4. Odabrani pacijenti s izrazito viskorizičnim, lokaliziranim karcinomom prostate (cT3b-T4 N0 ili T N1) kojima je RLRP dio multidisciplinarnog liječenja.

U zadnjih desetak godina robotska laparoskopska radikalna prostatektomija postala je rutinska metoda u razvijenom svijetu. Njene predmosti su: najmanja postoperativna bol, najmanji postotak komplikacija, kratka hospitalizacija te brzi postoperativni oporavak. Osim toga, nema potrebe za nadoknadom krvi, te je postoperativna kvaliteta života bolesnika bolja. Radi se o vrlo zahtjevnoj operaciji, pa je potreban izvježban tim.

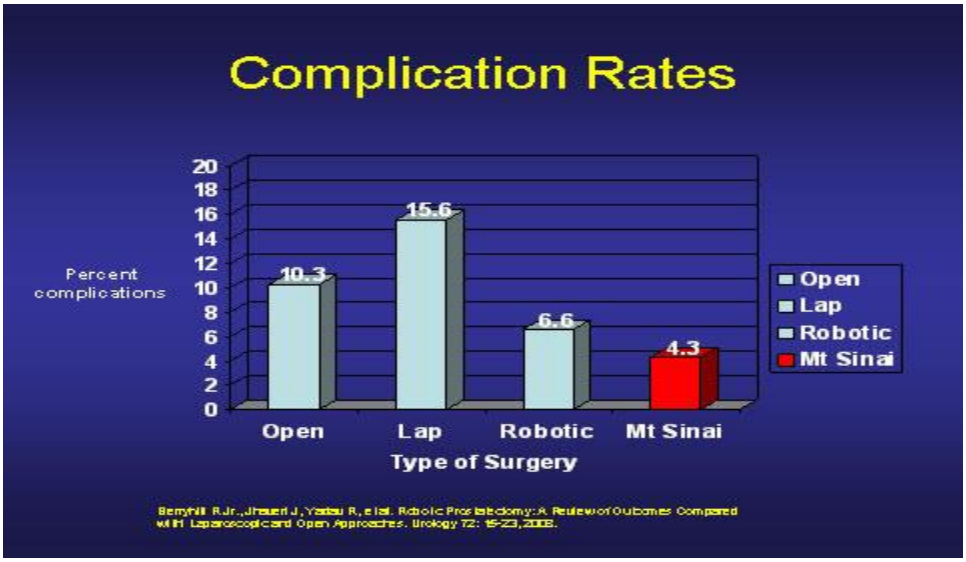
Samo je nekoliko bolnica operiralo pacijente ovom tehnikom dulje od 5 godina, pa nemamo puno podataka o biokemijskom relapsu bolesti (BCR) nakon RLRP. Procjenjuju se da je postoperativno preživljenje bez BCR 95.1%, 90.6%, 86.6% i 81.0% nakon 1, 3, 5 i 7 godina (Montorsi i sur. 2012).

3.4. Usporedba operativnih metoda

Retropubična RP je standardan i široko prihvaćen pristup za kirurško uklanjanje prostate. No, laparoskopska RP je postala nova standardna operacija u brojnim urološkim centrima. Njen glavni nedostatak je duga krivulja učenja, zbog čega je izvode samo uvježbani timovi (Vodopija 2005). Neki autori smatraju da nema velike razlike u perioperativnim i postoperativnim komplikacijama između perianalnog, retropubičnog i laparoskopskog pristupa (Artibani i sur. 2003). Ipak, rezultati kod brojnih operiranih bolesnika govore u prilog laparoskopskoj operaciji. Iako je sama operacija dulja, poštednija je i sigurnija opcija za bolesnika (Vodopija 2005). Berryhill i sur. se ne slažu u potpunosti sa svim navedenim prednostima laparoskopske operacije. Oni smatraju da je gubitak krvi manji nego kod otvorene RP (slika 17) te da je postotak komplikacija najmanji kod robotske laparoskopske RP, a najveći kod laparoskopske RP (slika 18) (Berryhill i sur. 2008).



Slika 17. Usporedba gubitka krvi (Berryhill i sur. 2008)



Slika 18. Postotak komplikacija (Berryhill i sur. 2008)

Osim ovih prednosti, laparoskopska i robotska laparoskopska tehnika imaju manji postoperativni postotak impotentnih bolesnika, vrijeme hospitalizacije i nošenja katetera je kraće te je manja postoperativna bol. Robotska prostatektomija ima najmanji udio komplikacija i zahvaljujući malim, vrlo preciznim instrumentima, omogućava najveću kiruršku preciznost. Sve ovo nudi bolju postoperativnu kvalitetu života bolesnika, pogotovo zbog očuvanja potencije i kontinencije (Vodopija, 2005).

Pozitivni kirurški rubovi su bitni prediktori razvoja bolesti nakon RP. Analize su pokazale da nema bitnih razlika kod standardne retropubične i laparoskopske radikalne prostatektomije te da je postotak pozitivnih kirurških rubova između 20 i 30% (Rassweiler i sur. 2003). Veći postotak pozitivnih kirurških rubova imaju početnici, 34% prema 19% kod iskusnih operatera. Poboljšanjem operativne tehnike može se smanjiti postotak pozitivnih rubova (Vodopija, 2005).

4. RASPRAVA

Karcinom prostate je spororastući, uglavnom asimptomatski tumor koji se često otkrije slučajno tokom autopsije muškaraca koji nisu umrli od samog karcinoma. Za vrijeme života se najčešće otkrije na temelju povišenih vrijednosti PSA ili suspektog DRP-a. Nakon toga je potrebno napraviti biopsiju prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka. Osim latentnog, postoji još i simptomatski oblik karcinoma. On je rijedak i očituje se smetnjama mokrenja, koje je teško razlikovati od benigne hiperplazije prostate. U kasnijem stadiju bolesti javljaju se krv u mokraći i potpuni zastoj mokraće s posljedičnim zatajenjem bubrežne funkcije, a kod slabo diferenciranih karcinoma prvi simptomi mogu biti metastaze (Gnanapragasam i sur. 2006). Karcinom prostate je najčešća neakutna maligna bolest te druga po smrtnosti od malignih bolesti u Americi i Europi (Torre i sur, 2015). Incidencija je u porastu i u Hrvatskoj. Trenutno se nalazi na visokom drugom mjestu po učestalosti, odmah iza karcinoma pluća i bronha. Ovaj porast broja oboljelih najvjerojatnije je posljedica sve većeg uvođenja dijagnostičkih metoda – DRP, PSA, uporaba transrektalnog ultrazvuka (TRUZ) i biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka (HZJZ, 1980-2005).

Karcinom prostate možemo liječiti konzervativnim metodama: radioterapijom, aktivnim nadzorom ili hormonskom terapijom te kirurški. Cilj hormonske terapije je smanjiti količinu androgena na kastracijsku razinu, dok je cilj aktivanog nadzora praćenje niskorizičnih bolesnika kako bi se na vrijeme uočila eventualna progresija bolesti. Tek tada se bolesnik podvrgava definitivnom liječenju s ciljem izlječenja, dok su svi ostali u toj skupini pošteđeni morbiditeta terapijskih postupaka. Većina bolesnika koja odabire aktivno praćenje su stariji pacijenti sa značajnim komorbiditetom (Carrol & Cooperberg 2003).

Radioterapija se može podijeliti na primarno zračenje ili radikalnu radioterapiju, adjuvantno ili postoperacijsko zračenje i palijativno zračenje metastaza. Osim ove podjele, razlikujemo vanjsku ili konformalnu radioterapiju (izvor ionizacijskog zračenja je postavljen izvan tijela) ili brahiterapiju, gdje se smanjuje zračenje zdravih organa tako da se izvor stavi u samu prostatu (Crook 2011). Iako radioterapija ima dobre rezultate u liječenju lokaliziranog karcinoma, operativno liječenje - radikalna prostatektomija daje najbolje rezultate. Sastoji se od uklanjanja cijele prostate, sjemenih mjehurića i obostrane zdjelične limfadenektomije te se smatra zlatnim

standardom liječenja (Eastham & Scardino 2002). Radikalnoj prostatektomiji podvrgavaju se pacijenti s klinički lokaliziranim karcinomom. Njena velika prednost je mogućnost patohistološke analize nakon operacije, čime se dobiva potpun uvid u klinički stadij bolesti. Postoperativno se pacijenti prate digitorektalnim pregledom i utvrđivanjem količine PSA, te je potrebno dobro procjeniti rizik od biokemijskog relapsa bolesti (BCR). To je svaka detektibilna vrijednost PSA nakon radikalne prostatektomije (Aktas i sur. 2015). Do 40 % pacijenata nakon RP razvije BCP, što se veže s količinom pozitivnih kirurških rubova. Neki autori smatraju da je najbolje pacijente s pozitivnim rubovima dodatno liječiti adjuventnom radioterapijom. No, studije su pokazale da je praćenje bolesnika s uvođenjem „salvage“ radioterapije u trenutku recidiva PSA najučinkovitija strategija liječenja ovakvih pacijenata (Ploussard i sur. 2010).

Nekoliko velikih randomiziranih istraživanja je usporedilo učinkovitost radikalne prostatektomije i aktivnog praćenja. Scandinavian Prostate Cancer Group-4 (SPCG-4) studija je zaključila da radikalna prostatektomija smanjuje smrtnost kod pacijenata u usporedbi s aktivnim praćenjem nakon 15 godina. Nisu našli značajnu razliku nakon 12 godina praćenja. Druga velika studija - Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) također nije pronašla statistički veliku razliku u stopi mortaliteta nakon 12 godina. No, ove studije se slažu u jednom: RP smanjuje rizik od progresije bolesti i razvoja metastaza (Sun i sur. 2014).

Jedna randomizirana studija je usporedila trodimenzionalno konformalno zračenje (three-dimensional conformal radiotherapy - 3D-CRT) s 3D-CRT uz kombinaciju hormonske terapije. Zaključili su da kombinirana terapija smanjuje smrtnost pacijenata. Šest drugih nerandomiziranih studija je objavilo da radikalna prostatektomija u usporedbi s konformalnom radioterapijom smanjuje smrtnost pacijenata (Sun i sur. 2014). Iz ovoga je lako vidjeti zašto je RP zlatni standard liječenja karcinoma prostate. No, svaka od ovih terapija ima svoje nuspojave. Pri radioterapiji pacijenti se izlažu ionizirajućem zračenju, a pri RP postoji rizik od općih kirurških komplikacija i specifičnih – inkontinencije i impotencije. Upravo zbog čestih nuspojava se razvila RP uz očuvanje neurovaskularnog snopa – tehnika kojoj je cilj i uklanjanje tumora i očuvanje neurovaskularnog snopa (ukoliko je moguće). Naravno, primarni cilj je uklanjanje tumora (Klein 2006).

Kod RP koristimo 3 pristupa: retropubični, perianalni i laparoskopski. Retropubični pristup, gdje se učini donja medijalna laparotomija, najprihvaćeniji je

pristup za kirurško uklanjanje prostate. Pokazao se najprimjerenijim u radikalnom uklanjanju prostate uz vrlo dobru kontrolu bolesti (Walsh 2005). Nakon incizije kože, podkože i muskulature odstrane se limfni čvorovi, pa prostata. Radi se o velikom zahvatu s 2 % smrtnosti i velikim postotkom nuspojava (Becker i sur. 2009).

Perianalni pristup nije toliko invazivan i pacijent gubi manje krvi, ali brojni autori smatraju da se ovim pristupom ne mogu istodobno odstraniti i limfni čvorovi (Fitzsimons i sur. 2007). No, postoje neki timovi koji su uspjeli odstraniti i limfne čvorove ovom metodom (Rajeev i sur. 2012).

Laparoskopska RP je postala nova standardna operacija u brojnim bolnicama. Kod ove tehnike se prvo kroz nekoliko malih incizija u abdominalnu šupljinu insuflira $C0_2$ te uvede sav potreban instrumentarij i kamera (Schuessler i sur. 1997), a sam operativni zahvat je sličan radikalnoj prostatektomiji. Njene prednosti su bolja vizualizacija operacijskog polja, manji gubitak krvi, manji postoperativni ožiljak te brži oporavk bolesnika. Nedostaci su gubitak neposrednog određivanja eventualnog proširenja tumora i eventualno mali postotak pozitivnih rubova te dugotrajnost i kompliciranost operacije (Walsh 2005). Iako neki autori navode da je postotak komplikacija kod laparoskopske RP manji nego kod otvorene operacije, Berryhill i suradnici smatraju da je postotak komplikacija najveći kod laparoskopske RP. Komplikacije su najmanje kod robotske laparoskopske prostatektomije, a najmanji je i gubitak krvi (Beryhill i sur. 2008). Od drugih prednosti se spominju najveća preciznost, najmanja postoperativna bol i kratka hospitalizacija. Procjenjuje se da je postotak preživljenja bez BCR-a nakon robotske RP 95.1%, 90.6%, 86.6% i 81.0% nakon 1,3,5 i 7 godina (Montorsi i sur. 2012). Postotak pozitivnih kirurških rubova je otprilike isti. U zaključku, bitno je reći da između otvorenih i minimalno invazivnih zahvata nije nađena razlika u funkcionalnim i onkološkim rezultatima. S obzirom na sve prednosti robotske laparoskopske RP, izgleda da će ta tehnika postati najkorištenija u budućnosti, dok se laparoskopska radikalna prostatektomija polagano napušta zbog velikog postotka komplikacija.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru, doc.dr.sc. Borislavu Spajiću, na predloženoj temi i pomoći koju mi je pružio tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, rodbini i prijateljima na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

LITERATURA

1. Ahlering TE, Skarecky DW, McLaren CE, Weinberg AC (2002) Seminal vesicle involvement in patients with D1 disease predicts early prostate specific antigen recurrence and metastasis after radical prostatectomy and early androgen ablation. Cancer;94:1648-53.
2. Aktas BK, Ozden C, Bulut S, Tagci S, Erbay G, Gokkaya CS, Baykam MM, Memis A (2015) Evaluation of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy by cancer of the prostate risk assessment post-surgical (CAPRA-S) score. Asian Pac J Cancer Prev. ;16(6):2527-30.
3. Albano JD, Ward E, Jemal A i sur. (2007) Cancer mortality in the United States by education level and race. J Natl Cancer Inst; 99:1384-94
4. Allen EA, Brinker DA, Coppola D, Diaz JI, Epstein JI. (2003) Multilocular prostatic cystadenoma with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology;61:644
5. Altarac S. (2012) Liječničke novine broj 115, Zagreb, str 55.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grub (2012) 3rd J Natl Cancer Inst.18;104(2):125-32
7. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, i sur. (2008) Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol;179:2181-5.
8. Artibani V, Grosso G, Novara G, Pecoraro G, Sidoti O, Sarti A, Ficarra V. (2003) Is laproscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. Eur Urol; 44:401-6.
9. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. (2002) Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer. J Urol; 168:514-8.
10. Becker AJ, Stief CG, Stadler TC (2009) Erectile dysfunction after radical prostatectomy. Aktuelle Urol;40:289-93.
11. Benson MC, Whang LS, Olsson CA (1992) The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol;147:817-21

12. Binder J, Kramer W. (2001) Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int; 87:408-10.
13. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL i sur. (2010) The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. J Urol ; 183 (3):1003–9
14. Bossi A. (2008) Modern external-beam radiation therapy for prostate cancer: How and when? Eur Urol Suppl;7:22-8
15. Briganti A, Blute M, Eastham J, Graefen M, Heidenreich A, Karnes J, Montorsi F, Studer (2009) Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. European urology 55; 1251–1265
16. Candas B, CusanL, Gomez JL i sur. (2000) Evaluation of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening tests por prostate cancer. Prostate;45:19-35.
17. Carrol PR, Cooperberg MR. (2003) Evolving indications for active surveillance in low-risk localized prostate cancer. Eur Urol Suppl;2:7-13
18. Carter HB, Pearson JD (1997) Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am;24:333-8.
19. Catalona WJ (1996) Clinical utility of measurements of free an total prostate specific antigen (PSA): a review. Prostate;5:64-9.
20. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J i sur (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol;61:1079-92.
21. Chan JM, Giovannucci EL. (2001) Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. Epidemiol Rev; 23:87-92.
22. Crook J. (2011) The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. Cancer Radioth;15:230-7.
23. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P (2009) Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy: The Positive Impact of Adjuvant Radiotherapy. European urology 55:1003–1011.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i sur. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA; 280: 969-74

25. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH (2004) Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol;17:42-7.
26. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. (2002) Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology;60:78-83.
27. Djavan B, Remzi M, Marberger M (2003) When to biopsy and when to stop biopsying. Urol Clin North Am; 30:253-62.
28. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C i sur (1999). PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology; 54:517-22.
29. Dubbelman YD, Dohle GR, Schr öder FH. (2006) Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. Eur Urol; 50:711-8.
30. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT i sur. (2003) Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA; 289:2695-700.
31. Eastham JA, Scardino PT. (2002) Radical prostatectomy. U: Walsh PC, ur.Cambell´s Urology. Philadelphia PN: Saunders; str. 3080-106.
32. Eberl M., Sunga A., Farrell C., Mahoney M. (2005) Patients with a family history of cancer: identification and management. J Am Board Fam Pract; 18:211-7.
33. Epstein JI. (2002) Assessment of needle biopsies. U: Walsh PC, ur. Campbell´s urology. Philadelphia (PA): Saunders;, str. 3029-30
34. Epstein Jl, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. (1994) Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpabile (Stage T1c) prostate cancer. JAMA; 271:368-74.
35. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin, Forman, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostupno na: http://globocan.iarc.fr.
36. Fitzsimons NJ, Sun LL, Dahm P i sur. (2007) A single-institution comparison between radical perineal and radical retropubic prostatectomy on perioperative

and pathological outcomes for obese men: an analysis of the Duke Prostate Center database. Urology; 70:1146-51

37. Fučkar Ž, Tucak A (1985) Transrektalna sonografija prostato vezikularnog segmenta (prva iskustva). Med Vjesnik;17:25-8.
38. Gann PH, Hennekens CH, Ma J i sur. (1996) Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst;88:1118.
39. Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Coperative Urological Research Group (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol;111:58-64.
40. Gnanapragasam VJ, Kumar V, Langton D, Pickard RS, Leung HY. (2006) Outcome of transurethral prostatectomy for the palliative management of lower urinary tract symptoms in men with prostate cancer. Int J Urol;13:711-5.
41. Gullonneau B, Valancien G. (2000) Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. J Urol; 163:418-22.
42. Gullonneau B, Vallancien G. (1999) Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. Prostate; 39:71-5.
43. Haese A, Huland H, Ljilja H. (2002) Diagnostic markers for prostate cancer detected in serum, plasma and blood: PSA forms and hK2 for early detection and stagining. U: Bangma CH i Newling DWW, ur. The proceedings of the 7th Congress on progress and controversies in Oncological urology; Roterdam, Netherlands. London: The Parthenon publishing group; str. 206-22
44. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F (2011) European Association of Urology EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease, Eur Urol.; 59(1):61-71.
45. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. (2002) Extende pelvic lymphade-nectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol; 167:1681-6.
46. Heidenreich A, Witjes WP i sur. (2012) Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication when a focus on expectations, perceived barriers and guidline compliance related to the use of bisphosphonates. Urol Int; 89:30-8.

47. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL i sur. (1994) Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). Cancer Causes Control;5:66-72.
48. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK i sur. (1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsy of the prostate.J Urol;142:71-4.
49. Holm HH, Gammelgard J (1981) Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. J Urol;125:385.
50. Honda GD, Bernstein L, Ross RK i sur. (1988) Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. Br J Cancer;57:326-31.
51. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2013) Incidencija i mortalitet raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br. 36. Zagreb
52. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 1-28. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 1980-2005.
53. Jaschke S, Nambrijan T, Leeb K et al. (2005) Detection of early limph node metastasis in prostate cancer by laparoscopic radio-isotope guided sentinel lymph node dissection. J Urol.; (in press).
54. Jemal A, Siegel R, Ward E i sur. Cancer statistics. (2006.) CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
55. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M i sur. (2005) Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. Urology; 66: 1245–50
56. Karim A. Touijer, Clarisse R. Mazzola, Daniel D. Sjoberg, Peter T. Scardino, James A. Eastham (2014) Long-term Outcomes of Patients with Lymph Node Metastasis Treated with Radical Prostatectomy Without Adjuvant Androgendeprivation Therapy. European urology 65; 20-25.
57. Klein EA. Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein EA, Rackley R, Ross JH (2006) The Prostate Operative Urology at the Cleveland Clinic. 1. izd. New Jersey; Humana Press, str. 327-63.
58. Krmpotić-Nemanić (1982) Anatomija čovjeka. 3. izd., Zagreb: Jumena, str. 869-71.

59. Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V. (2006) Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. BJU Int;97:985-91.
60. Langer JE, Rovner ES, Coleman BG i sur. (1996) Strategy for repeat biopsy of patient with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. J Urol;15:228-31.
61. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, i sur. (2009) Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol;19:470-80.
62. Liedberg F, Anderson H, Bläckberg M i sur. (2007) Prospective study of transitional cell carcinoma in the prostatic urethra and prostate in the cystoprostatectomy specimen. Incidence, characteristics and preoperative detection. Scand J Urol Nephrol;41:290-6.
63. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, i sur. (1996) Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology;48:757-61.
64. McNeal JE. (1968) Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol; 49:347-9.
65. Memmelaar J, Millin T. (1949) Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. J Urol;62:340-8.
66. Menon M, Tewari A, Peabody JO, Hemal AK, VIP Team. (2003) Vattikuti Institute prostatectomy technique. J Urol; 169(6):2289-92.
67. Messing EM, Manola J, Yao J i sur. (2006) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol ;7:472–9.
68. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Eastham JA, Ficarra V, Guazzoni G, Menon M, Novara G, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Van Poppel H, Mottrie A, Pasadena Consensus Panel (2012): Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol.; 62(3):368-81.
69. Morris DE, Emami B, Manch PM, i sur. (2005) Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int Radiat Oncol Biol Phys;62:3-19
70. Murphy DG, Kerger M, Crowe H, Peters JS, Costello AJ(2009): Operative details and oncologi-cal and functional outcome of robotic-assisted laparoscopic radical

prostatectomy: 400 cases with a minimum of 12 months follow-up.Eur Urol. Jun;55(6):1358-66

71. Nakata S, Imai K, Yamanaka H. (1993) Study of risk factors for prostatic cancer. Hinyokika Kiyo;39:1017-24.
72. Narayan P, Jajodia P, Stein R (1991) Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer superior accuracy to fine needle aspiration. J Urol;145:875-78
73. Netter F. (1997) Atlas of human anatomy, 2.edition. Icon learning systems, ploča 358.
74. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG i sur. (1993) Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Esatblishment of age specific reference ranges. JAMA;270:860-4.
75. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. (1994) The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic test. J Urol;151:1714-20.
76. Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL i sur. (2006) Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. BJU Int ; 98: 1199–203
77. Partin AW, Yoo J, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. (1993) The use of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol; 150: 110-4.
78. Pasini J. (2001) Prostatic carcinoma. Medicus;10:201-5
79. Pasquier D, Ballereau C. (2008) Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys;72:972-9.
80. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. (2004) An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. J Urol;171(4):1520-4.
81. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N i sur. (2005) Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the PSA era. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 14:1262-9.
82. Ploussard G., Agamy MA., Alenda O., Allory J., Mouracade P, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A and Salomon L (2010) Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. BJU Internacional; 107, 1748–1754.

83. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, i sur. (2004) Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst;96:1358-67.
84. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC.(1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA ;281:1591-7.
85. Sood R, Khattar N, Nayyar R, Kathuria S, Narang V, and Kaushal D (2012) Case for resurgence of radical perineal prostatectomy in Indian subcontinent. Indian J Urol.; 28(4): 418–423.
86. Rassweiler J, Seemann O, Sculze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. (2003) Laparoscopic versus open radikal prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol ; 169:1689.
87. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE i sur. (2004) Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. Epidemiology;15:93-9.
88. Berryhill R Jr., Jhaveri J, Yadav R, Leung R, Rao S, El-Hakim A, Tewari A (2008) Robotic Prostatectomy: A Review of Outcomes Compared with Laparoscopic and Open Approaches. Urology 72: 15–23
89. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF i sur. (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol;150:379.
90. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L , Lin X i sur (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. N Engl J Med;358:1250-61.
91. Sauter ER, Klein G, Wagner-Mann C, Diamandis EP. (2004) Prostate-specific antigen expression in nipple aspirate fluid is associated with advanced breast cancer. Canc Detect Prev; 28:27-31
92. Scattoni V, Roscigno M, Consonni P i sur. (2002) Role of ultrasonography-guided prostatic biopsy of hypoechoic areas associated with systematic biopsies in patients with normal and high PSA levels. Acta Ital rol Androl;74:273-5.
93. Schröder F, Hugosson J, Roobol M i sur. (2015) Ned Tijdschr Gene-eskd;159(0):A8677.
94. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV. (1992) Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. J Urol; 147:246A.
95. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. (1997) Laparoscopic radical prostatectomy. Urology; 50:854-7

96. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL i sur. (2001) Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. Cancer;91:2196-204.
97. Sfanos KS, Canene-Adams K, Hempel HA, Yu X, Simons JW, Schaeffer E, Schaeffer A, Nelson WG, De Marzo AM (2015): Bacterial Prostatitis Enhances 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-β]pyridine (PhIP)-Induced Cancer at Multiple Sites. Cancer Prev Res (Phila).
98. Shim HB, Lee SE, Park HK, Ku JH. (2007) Prostate biopsy in subjects with abnormal transrectal ultrasonography but normal digital examination findings and prostate-specific antigen levels. Int Urol Nephrol; 39:1115-20.
99. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; (2004) American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, CA Cancer J Clin; 54:41-52.
100. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (2009) TNM. Classification of malignant tumors, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell;244-8.
101. Spajić B, Brigić I, Štimac G, Justinić D, Krušlin B, Kraus O (2006) Complications of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Needle Biopsy: Our Experience and Review of the Literature. Acta Clin Croat;45:87-90.
102. Spajić B, Čupić H, Tomas D, Štimac G, Krušlin B, Kraus O (2007) The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. Urology;70:734-7.
103. Sperandeo G, Sperandeo M, Morcaldi M i sur. (2003) Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designet to improve the defferentation of malignant and benign lesions. J Urol;169:607-10.
104. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E i sur. (2006) Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. Prostate;66:1319-28.
105. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. (1993) Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer; 71:933-8.

106. Stamey TA, Kabalin JN (1989.) Prostate specific antigen in the diagnosis and tre-atment of adenocarcinoma of the prostate. Untreated patients. J Urol;141:1070 75.
107. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F (2013) EUCAN 2012 v.1.0, European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe: IARC. Dostupno na: http://eco.iarc.fr.
108. Stephan C, Lein M, Jung K, i sur. (1997) The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer;79:104-9.
109. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA. (2005) Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol;23:7005-12
110. Stilgenbauer R, Benedict M, Bamshad R, Viduetsky A. (2007) Sarcoma of the prostate: sonographic findings and pathologic correlation. J Ultrasound Med; 26:1789-93.
111. Sun F, Oyesanmi O, Fontanarosa J, Reston J, Guzzo T, Schoelles K (2014) Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review [Internet]. Comparative Effectiveness Reviews, No. 146. Report No.: 15-EHC004-EF.
112. Swanson GP, Thompson IM. (2007) Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. Urol Oncol;25:515-9.
113. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD (2015): Epidemiology of prostate cancer: current status. Eur Rev Med Pharmacol Sci.;19(5):805-12
114. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL i sur. (2007); AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update, J Urol. Jun;177(6):2106-31.
115. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ i sur. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med;350:2239-46.
116. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Ahmedin Jemal (2015): Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin;65: 87–108.
117. Vodopija N, (2005) Laparoskopska radikalna prostatektomija. Medix, broj 60/61, stranica 108.

118. Wallis CJ, Herschorn S, Saskin R, Su J , Klotz LH, Chang M, Kulkarn GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA, Nam RK (2015). Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score-matched analysis. Urology;85(3):621-7.
119. Walsh PC, Retrik A, Vaughan E,Wein A. (2002) Campbell's Urology. Eigth edition. Volume 4. Philadelphia: Saunders
120. Walsh PC (1987) Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. The controversy. Urol Clin North Am.;14(4):663-73
121. Walsh PC, Donker PJ. (1982) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol;128:492-7.
122. Walsh PC. (2005) Anatomical radical retropubic prostatectomy: detailed description of the surgical technique. J Urol ;173:324.
123. Walsh PC. (2005) Extraperitoneal standard laparoscopic radical prostate-ctomy. J Urol;174:567-8.
124. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. (1979.) Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol;17:159-63.
125. Wawroschek F, Vogt H,Weckermann D i sur. (2001) Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. J Urol; 166:1715-9.
126. Wein JA. (2012) Campbell-Walsh Urology. 10. izdanje.Philadelphia: Saunders.
127. Yamamoto T, Ito K, Ohi M i sur. (2001) Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonigraphy in men with prostate-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. Urology;58:994-8.
128. Yokoyama M, Seki N, Tamai M, Takeuchi M (1989) Benign prostatic hyperplasia in patients castrated in his youth. J Urol;142:134-5.
129. Young H. (1905) Radical perineal prostatectomy. Johns Hopkins Hosp Bull;16:315-21.
130. Zhu K, Stanforf JL, Daling JR i sur. (1996.) Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 1996;15;144:717-22.

.

ŽIVOTOPIS

Marina Juričić rođena je 24. lipnja 1991. godine u Splitu. Osnovnu školu i Opću gimnaziju je upisala i završila u Imotskom. Medicinski fakultet upisuje u Zagrebu 2009./2010. Članica je studentske udruge CroMSIC te sekcije za kirurgiju.