

# Dijagnostika i liječenje karcinoma prostate

---

Mihovilić, Natalija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:202806>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Natalija Mihovilić**

**Dijagnostika i liječenje karcinoma prostate**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Natalija Mihovilić**

**Dijagnostika i liječenje karcinoma prostate**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

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 2013./2014.

## SAŽETAK

Karcinom prostate jedna je od čestih zloćudnih bolesti u muškoj populaciji u razvijenim zemljama. U Hrvatskoj je karcinom prostate drugi po učestalosti s 15% udjela u karcinomima, kao i drugi uzrok smrti od svih karcinoma muške populacije, nakon karcinoma bronha i pluća (HZJZ, bilten 2013). Prirodni tijek bolesti je spor i mnogi muškarci umiru s njim, a ne od njega. Rizični činitelji za karcinom prostate nisu dobro poznati, ali se zna da postoji obiteljska sklonost.

Dijagnostika karcinoma prostate danas je dostupnija i preciznija. Digitorektalni pregled (DRP), serumski prostata specifični antigen (PSA) i biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (TRUZ) glavni su alati u dijagnostici. DRP je osnovna pretraga jer ispravno postavlja sumnju na karcinom u 15-40% slučajeva (Candas i sur. 2000). Ukupni PSA te omjer slobodnog i ukupnog PSA uzrokovali su revoluciju u dijagnostici karcinoma prostate jer imaju veću pouzdanost od DRP-a. Najpouzdanija preoperativna metoda za dokazivanje karcinoma prostate i prekanceroza karcinoma prostate je biopsija prostate pod kontrolom TRUZ-a. Analizom bioptiranog tkiva doznaje se stupanj diferenciranosti karcinoma, odnosno Gleasonov zbroj i stupanj proširenosti bolesti. Usprkos dostupnosti ovih metoda, u trenutku postavljanja dijagnoze polovica bolesnika ima uznapredovalu bolest koja više nije izlječiva (HZJZ, bilten 2013).

Liječenje lokaliziranog karcinoma prostate uključuje 3 metode. Radikalna prostatektomija (RP) je metoda izbora za pacijente koji imaju očekivani životni vijek veći od 10 godina. Specifične kirurške komplikacije ove operacije su inkontinencija i impotencija čija se incidencija danas smanjuje primjenom laparoskopske RP i robot-asistirane RP. U liječenju se primjenjuju i konformalna (3D) radioterapija i brahiterapija koje polučuju gotovo jednako dobre rezultate kao i kirurško liječenje. Pacijentima koji imaju očekivani životni vijek manji od 10 godina sa značajnim komorbiditetima te karcinomima koji imaju niski maligni potencijal, preporuča se pomno praćenje, odnosno određivanje PSA uz DRP svakih 6 mjeseci (Thompson i sur. 2007). Liječenje metastatskog karcinoma prostate u domeni je rada onkologa.

*KLJUČNE RIJEČI: karcinom prostate, PSA, biopsija, Gleasonov indeks, TRUZ, radikalna prostatektomija, radikalna radioterapija, pomno praćenje.*

## SUMMARY

Prostatic carcinoma is one of the most frequent malignant diseases in the male population in developed countries. In Croatia, prostatic carcinoma is the second most common with 15% in all carcinomas, as well as the second leading cause of all carcinoma deaths in the male population, after lung and bronchial carcinoma (HZJZ, bilten 2013). The natural course of the disease is slow and majority of men die with it, not of it. Risk factors for prostate cancer are not well understood, but it is known that there is a family predisposition.

Diagnosing prostatic cancer is now more accessible and more precise. Digital rectal examination (DRE), serum prostate specific antigen (PSA) and prostate biopsy under transrectal ultrasound control (TRUS) are the main tools in its diagnosing. DRE is fundamental in diagnosing because it can correctly set the suspicion of cancer in 15-40% of cases (Candas i sur. 2000). The total PSA and the free/total PSA ratio caused a revolution in diagnosing prostate cancer because they have a higher reliability than DRE. The most reliable preoperative method for the detection of prostate cancer and prostate cancer precanceroses is TRUS guided prostate biopsy. The degree of cancer differentiation (Gleason score) and the degree of disease spread can be detected by the analysis of biopsy tissue. Despite the availability of these methods, half of the patients develop advanced disease that is not curable by the time they are diagnosed (HZJZ, bilten 2013).

Treatment of localized prostate cancer includes 3 methods. Radical prostatectomy (RP) is the method of choice for patients who have a life expectancy of more than 10 years. Specific surgical complications of this surgery are incontinence and impotence. Today, the incidence of these complications is reduced by the use of laparoscopic RP and robot-assisted RP. Conformal (3D) radiotherapy and brachytherapy are also used in the treatment and show almost as good results as the surgical treatment. Watchfull waiting or PSA with DRE every 6 months is recommended to patients with low-risk carcinomas who have a life expectancy of less than 10 years or significant comorbidities (Thompson i sur. 2007). Treatment of metastatic prostate cancer is in the oncologist's domain of work.

*KEYWORDS: prostatic carcinoma, PSA, biopsy, Gleason score, TRUS, radical prostatectomy, radical radiotherapy, active surveillance.*

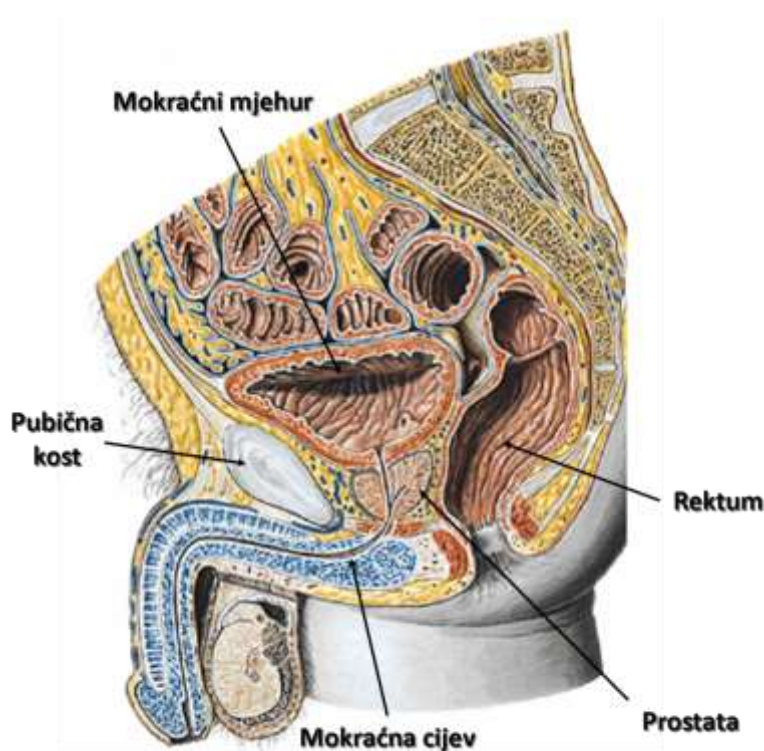
# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	i
SUMMARY .....	ii
1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija prostate .....	1
1.2. Karcinom prostate .....	2
1.3. Epidemiologija karcinoma prostate .....	3
1.4. Rizični čimbenici za karcinom prostate .....	4
1.5. Prekursori karcinoma prostate .....	5
1.6. Patologija i patohistologija karcinoma prostate .....	6
1.7. Klinička slika i širenje karcinoma prostate .....	10
2. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE.....	11
2.1. Digitorektalni pregled (DRP).....	11
2.2. Prostata specifični antigen (PSA) .....	12
2.3. Transrektalni ultrazvuk (TRUZ) .....	14
2.4. Biopsija prostate.....	16
3. LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE.....	18
3.1. Radikalna prostatektomija .....	18
3.2. Radikalna radioterapija .....	22
3.3. Pomno praćenje (Watchfull waiting) .....	23
3.4. Principi sustavnog liječenja .....	24
4. RASPRAVA .....	25
ZAHVALA .....	28
LITERATURA .....	29
ŽIVOTOPIS .....	38

# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija prostate

Prostata je egzokrini žlijezda oblika kestena. Masa normalne prostate u zdravog muškarca iznosi 20 grama, prosječne dužine 3 cm, širine 4 cm i dubine 2 cm. U starijih muškaraca masa i veličina variraju. Prostata je pokrivena troslojnom fascijom koja je povezuje s okolnim strukturama. Prostatu okružuje puborektalni dio mišića levator ani. Rektovezikalna (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) (Krpmotić-Nemanić 1982).



*Slika 1: Smještaj prostate u odnosu na okolne strukture. Prema: Pabst & Putz (1994), str. 251*

Prostata se dijeli u četiri zone: prednja fibromuskularna stroma, prijelazna zona, centralna zona i periferna zona. Prostata se sastoji od dva lobusa, desnog i lijevog, a katkad se nalazi i



središnji lobus. Građena je od žlijezdanog tkiva koje čini 70% volumena, dok preostalih 30% volumena prostate čini glatko mišićno tkivo. Kroz centralnu zonu prostate prolazi dio uretre dugačak oko 3 cm u koji se otvaraju sjemenovodi te izvodni kanali prostatičnih žlijezda (Krpmotić-Nemanić 1982).

Prostatične krvne žile i živci smješteni su između lateralne fascije i prostate. Arterijsku opskrbu čine donja vezikalna arterija, ogranak unutarnje ilijačne arterije, i rektalne arterije. Vensku drenažu omogućavaju parni prostatični pleksusi koji se zatim slijevaju u unutarnje ilijakalne vene. Komuniciraju s vezikalnim i pudendalnim pleksusom. Limfa završava u limfnim čvorovima smještenim uz zajedničku i unutarnju ilijakalnu arteriju te u obturatornim i sakralnim limfnim čvorovima. 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 (Krpmotić-Nemanić 1982).

## **1.2. Karcinom prostate**

Karcinom prostate je maligni tumor čija incidencija raste proporcionalno s dobi muškaraca, a u razvijenom svijetu otkriva se temeljem probira baziranog na PSA. Zahvaljujući PSA probiru i dobroj informiranosti populacije u SAD-u se čak 91% karcinoma otkriva se u lokaliziranom stadiju (Jermal i sur. 2006). U Hrvatskoj je oko 50% otkrivenih karcinoma prostate već lokalno uznapredovalo ili metastaziralo tako da karcinom prostate predstavlja značaj zdravstveni, ali i ekonomski problem (HZJZ, bilten 2013).

Karcinom prostate je najčešće spororastući tumor i ima niski maligni potencijal. Takav latentan karcinom za života ne uzrokuje jasnu kliničku sliku bolesti već se otkriva na temelju povišenih vrijednosti PSA ili suspektnog nalaza na digitorektalnom pregledu koji zatim indiciraju biopsiju prostate pod kontrolom ultrazvuka. Novodijagnosticirani pacijent s karcinomom prostate često već ima nekoliko PSA nalaza te moguće jedan negativan nalaz biopsije. Nadalje, studije ukazuju da je karcinom prostate čest nalaz kod autopsija muškaraca s drugim uzrocima smrti; 60-70% starijih muškaraca ima histološki nalaz multifokalnog karcinoma (Stamatiou i sur. 2006). Klinički manifestan karcinom uzrokuje simptome učestalog mokrenja sa oslabljenim mlazom mokraće što smanjuje kvalitetu života muškarca. Učestalost latentnih karcinoma puno je viša od simptomatskih karcinoma. Primjera radi, 50-godišnji muškarac ima vjerojatnost od 42% da tijekom životnog vijeka razvije latentan

karcinom prostate, ali u toj dobi ima rizik od razvoja simptomatskog karcinoma prostate 9.5% te rizik od umre od metastatskog karcinoma 2.8% (Scher i sur. 2000).

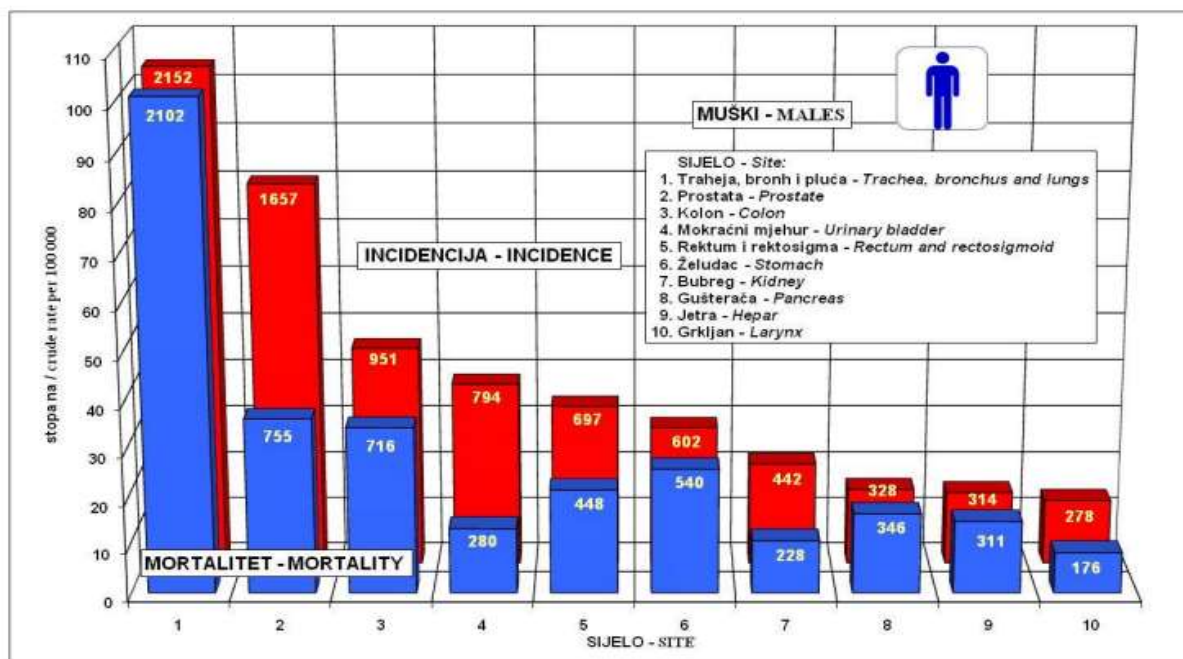
Sve više karcinoma prostate dijagnosticirano je u mlađih muškaraca koji žele brzo i efikasno liječenje koje ne uzrokuje teške nuspojave, smanjenu kvalitetu života ili dugi izostanak s posla. Stoga su razvijene nove metode liječenja: laparoskopska radikalna prostatektomija i robot-asisistirana radikalna prostatektomija koje su omogućile smanjenu stopu postoperativnih nuspojava i brži oporavak pacijenata (Ficarra i sur. 2009).

Usprkos novim saznanjima o prirodi karcinoma prostate, učinkovitim dijagnostičkim metodama i novim minimalno invazivnim tehnikama liječenja, i dalje se malo zna o etiologiji. Pretvorba normalne stanice u malignu posljedica je akumuliranih genetskih promjena koje kontroliraju staničnu diobu. Tehnikom molekularne biologije mogu se točno detektirati genske i kromosomske promjene, ali nije poznato o kojim čimbenicima ovisi progresija latentnog u klinički manifestan karcinom, kao ni o čemu ovisi recidiv bolesti. Kao faktori rizika kod obitelji s nasljednim karcinomom identificiran su geni HPC1 (genski lokus 1q24-25) i PCAP (genski lokus 1q42.2-43) na kromosomu 1 (Berthon i sur. 1998; Goode i sur. 2000). Mutacije tumor supresorskog gena p53 javljaju se u 20-30% karcinoma prostate. Te mutacije su češće kod uznapredovalih i hormon-refraktornih karcinoma prostate (Reynolds 2008).

### **1.3. Epidemiologija karcinoma prostate**

Iako je karcinom prostate spororastući tumor, tisuće muškaraca umire od njega svake godine. Karcinom prostate je u svijetu drugi po učestalosti u muškaraca, nakon karcinoma pluća i bronha. Najveću učestalost imaju Sjeverna Amerika, Australija i Europa, odnosno regije gdje se uobičajeno radi PSA testiranje, a najmanju 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 EUCAN-a 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), ali 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 progresivnom porastu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2011. godinu u Hrvatskoj je karcinom prostate drugi po učestalosti s 15% udjela u karcinomima u muškoj populaciji, kao i drugi uzrok smrti od svih karcinoma (Slika 2). U Hrvatskoj je u 2011. godini od karcinoma prostate novooboljelo 1657 muškaraca, a umrlo ih je 755 (HZJZ, bilten 2013).



*Slika 2. Najčešća sijekla raka u Hrvatskoj 2011. godine prema spolu. Bilten br. 36. Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2013.*

#### 1.4. Rizični čimbenici za karcinom prostate

Zasad nisu poznati modificirajući čimbenici za nastanak karcinoma prostate te zbog toga nije moguće djelovati preventivno na razvoj bolesti. Ustanovljeni čimbenici rizika su dob, rasna pripadnost i obiteljska predispozicija.

Dob je najvažniji čimbenik rizika za razvoj karcinoma prostate. Od karcinoma prostate rijetko boluju muškarci mlađi od 40 godina, a incidencija raste nakon 60. godine s maksimumom oko 80. godine života (Center i sur. 2012). Najveći rizik za obolijevanje imaju Afro-Amerikanci koji imaju 1.6 puta veću incidenciju karcinoma uz 2.5 puta veći mortalitet nego bijela populacija u Sjevernoj Americi. Muškarci koji su se preselili iz zone niske incidencije u zonu visoke stope incidencije imaju istu rizičnost kao i muškarci u mjestu dolaska. Azijati imaju najmanji rizik za obolijevanje što se nastoji objasniti drugačijom

prehranom (Albano i sur. 2007). Testosteron izravno potiče rast normalnih stanica tkiva prostate i stanica raka prostate. Poznato je da eunusi ne oboljevanju od karcinoma prostate, ukoliko su kastrirani prije puberteta, a također se rijetko pojavljuje kod bolesnika s hiperestrinizmom zbog ciroze jetre (Yokoyama i sur. 1989).

Studije ukazuju da povećani unos masti životinjskog porijekla i crvenog mesa povećava rizik za nastanak karcinoma (Bosland i sur. 1999). Jugoistočni Azijati tradicionalno konzumiraju soju koja sadrži značajnu količinu fitoestrogena, a upravo ta populacija ima najnižu stopu karcinoma prostate u svijetu. Čimbenici koji djeluju protektivno su likopen i karotenoidi iz rajčice i mrkve (Giovannucci i sur. 2002).

Kod karcinoma prostate opisane su različite kromosomske abnormalnosti. Najčešće se javljaju adicije na kromosomskim lokusima 1q, 2p, 7q, 8q, 18q i Xq, a delecije na 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q i 18q (Reynolds 2008). Smatra se da je 5-10% karcinoma prostate primarno uzrokovano visoko rizičnim nasljednim genetskim faktorima. Rezultati studija ukazuju da muškarac ima 3,3 puta veću vjerojatnost za razvoj karcinoma prostate ukoliko je u obitelji brat ili otac također bolovao od karcinoma prostate, i taj je rizik obrnuto proporcionalan s dobi oboljelog te neovisan o okolišnim faktorima kao što su pušenje, pijenje alkohola i fizička aktivnost. Upravo zbog toga što se radi o mlađoj muškoj populaciji, preporučljivo je započeti dijagnostiku za karcinom prostate već sa 40 godina (Carter i sur. 1993).

## **1.5. Prekursori karcinoma prostate**

Nekoliko lezija prostate smatra se potencijalnim prekursorima karcinoma prostate: prostatična intraepitelna neoplazija (PIN), atipična proliferacija malih acinusa (ASAP), proliferacijska inflamatorna atrofijska (PIA) i atipična adenomatozna hiperplazija (AAH).

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) sastoji se od benignih prostatičnih acinusa ili duktusa s citološki atipičnim stanicama i klasificira se kao PIN I, II i III. PIN sam po sebi ne povećava vrijednost PSA i ne može se detektirati ultrazvukom. Dokaz da su PIN II i PIN III (PIN) prekursori nekih karcinoma prostate sastoji se u tome da je PIN prisutan u većoj mjeri u prostatama s karcinomom, najčešće zahvaća perifernu zonu prostate te biomarkeri i molekularne promjene pokazuju sličnosti između PIN-a i karcinoma (Bostwick 2000). Prisutnost PIN-a stvara rizik od pronalaska karcinoma na sljedećoj biopsiji od 16-44%. Međutim, PIN nije nužan da bi se razvio karcinom, ali intraduktalni karcinom prostate je često povezan s PIN-om i prognostički je nepovoljan čimbenik za daljnji razvoj bolesti (Wein 2012).

Atipičnu proliferaciju malih acinusa (ASAP) čine žarišta atipičnih žlijezda, suspektnih na karcinom, ali uz nedostatak dostatnih kriterija za definitivnu dijagnozu karcinoma. Dijagnoza ASAP-a prisutna je u manje od 5% istraživanih preparata. Vrlo je važno dijagnosticirati ASAP u bioptatu prostate zbog njegove povezanosti s karcinomom na ponovljenoj biopsiji (u prosječno 40%) (Fine i sur. 2012).

Prostatična inflamatorna atrofija (PIA) su mala žarišta proliferativnog žljezdanog epitela s morfološkim izgledom jednostavne atrofije uz prisutnost upale. Važna je prisutnost mononukleara i/ili polimorfonukleara u epitelu i stromi same lezije te stromalna atrofija uz fibrozu. Prostatična atrofija se manifestira smanjenjem volumena žlijezda i može se podijeliti na difuznu i žarišnu. Difuzna prostatična atrofija nastaje kao rezultat smanjene razine cirkulirajućih androgena i zahvaća cijelu prostatu. Žarišnu atrofiju čine mala žarišta atrofičnog epitela okružena normalnim epitelom. Primarno nastaje u perifernoj zoni prostate. Žarišna žljezdana atrofija smatra se prekursorom adenokarcinoma prostate. Molekularna istraživanja su dokazala promjene na kromosomu 8 u atrofičnom epitelu, a te promjene su u istoj mjeri nađene i u karcinomu prostate (De Marzo i sur. 2007).

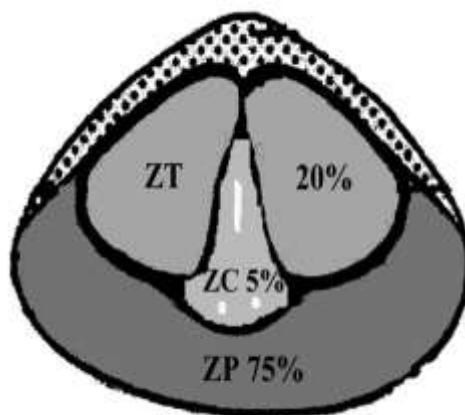
Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) je lokalizirana proliferacija malih acinusa unutar prostate koja često može oponašati karcinom. Proliferacija malih acinusa ima različite morfološke karakteristike, od benigne proliferacije s minimalnom citološkom atipijom do takvog stupnja atipije koja sliči na dobro diferencirani karcinom (Bostwick 1996). Incidencija AAH varira od 19.6% do 24%. AAH se može naći u bilo kojem dijelu prostate, a najčešće se nalazi u prijelaznoj zoni kao dobro ograničeni čvor zbijenih malih žlijezda lobularnog rasta (Montironi i sur. 1996). U razlikovanju AAH od karcinoma od velike je pomoći imunohistokemijska analiza. AAH je svrstana u prekursore karcinoma prostate zbog svoje povezanosti s karcinomom, topografske povezanosti s malim karcinomom acinusa i višeg staničnog proliferacijskog indeksa (Bostwick & Iczkowski 1997).

## **1.6. Patologija i patohistologija karcinoma prostate**

Najzastupljeniji karcinom prostate je acinarni adenokarcinom koji čini više od 90% karcinoma i nastaje iz epitela perifernih žlijezda te duktalni adenokarcinom koji nastaje iz kanalića prostate. Urotelijalni karcinom prostate javlja se u 1-3% karcinoma, a nastaje metaplazijom duktusa prostate ili iz prijelaznog epitela periuretralnih žlijezda. Tom karcinomu slični su planocelularni i adenoskvamozni karcinom koji su zastupljeni u svega

1% karcinoma. Sarkom i endometrioidni karcinom su najrjeđi, ali vrlo agresivni tumori i imaju lošu prognozu (Randolf i sur. 1997).

McNeal 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). Karcinom prostate se češće javlja multifokalno (McNeal 1998).



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

Za prognozu karcinoma prostate bitno je odrediti stupanj diferenciranosti samog tumora i stupanj progresije bolesti. Stupanj diferenciranosti tumora (gradus) ovisi o odnosu veličine jezgre prema citoplazmi, hiperkromaziji jezgara, broju mitozama i promjeni strukture tkiva prostate. Rak prostate ima heterogeni stupanj diferencijacije stanica unutar tumorskog tkiva. Iz tog razloga definitivni stupanj diferencijacije raka prostate, tzv. Gleasonov zbroj, određuje se transrektalnom biopsijom prostate pod kontrolom ultrazvuka, transuretralnom elektroresekcijom ili nakon radikalnog operativnog zahvata. U uzorcima karcinoma promatraju se najistaknutije patološke promjene te im se pridaju 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. S 1 označava se dobro diferenciran karcinom, a s 5 slabo diferencirani karcinom (Tablica 1). Potom se vrijednosti zbrajaju te definitivni Gleasonov zbroj može imati vrijednost od 2-10 (npr 3+4=7, Gleasonov zbroj je 7). Najviše dijagnosticiranih karcinoma ima Gleasonov zbroj između 5 i 10, o čemu ovisi i prognoza karcinoma. Karcinomi s vrijednostima 2-4 rijetko se dijagnosticiraju i smatraju

slabo agresivnima, 5-6 blago agresivnima, 7 upućuje da je karcinom umjereno agresivan, a zbroj 8-10 upućuje na visoko agresivan karcinom (Gleason & Mellinger 1974).

**Tablica 1: 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 revidirana TNM klasifikacija iz 2009. godine (Tablica 2) (Sobin i sur. 2009). Proširenost karcinoma prostate pokušava se što preciznije odrediti i standardizirati 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 pri čemu se T koristi za vrednovanje proširenosti primarnog tumora. Slovo N služi za iskaz o zahvaćenosti regionalnih (zdjeličnih) limfnih čvorova karcinomom prostate, dok se slovom M obilježava postojanje proširenosti bolesti na udaljene dijelove tijela. Procjenjivanje proširenosti raka prostate po TNM sustavu prije početka liječenja nazivamo “klinička” TNM klasifikacija karcinoma prostate za razliku od eventualne postoperativne procjene stadija bolesti koju se vrši mikroskopskom analizom tkiva i naziva se “patohistološka” pTNM klasifikacija karcinoma prostate (Sebo i sur. 2001).

**Tablica 2: TNM klasifikacija karcinoma prostate iz 2009. godine (Sobin i sur. 2009)**

	<b>STADIJ</b>	<b>KARAKTERISTIKE</b>
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



## 1.7. Klinička slika i širenje karcinoma prostate

Karcinom prostate je najčešće spororastući tumor, osim kod muškaraca mlađe životne dobi. Većina karcinoma prostate dijagnosticira se u asimptomatskom stadiju na temelju povišene vrijednosti PSA koja zatim indicira biopsiju prostate (Catalona i sur. 1993). Ipak, na karcinom prostate mogu ukazivati simptomi poput učestalog, urgentnog mokrenja sa oslabljenim mlazom mokraće. Iako su to nespecifični simptomi koji se javljaju i u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate, simptomi kod karcinoma prostate s vremenom progrediraju. Prije otkrića PSA i provedbe probira, pacijenti s karcinomom prostate prezentirali su se simptomima urinarne retencije, bolovima u leđima i hematurijom, što su već bili znakovi uznapredovale bolesti. Najčešće su komplikacije potpuna retencija urina, urinarne infekcije, kalkuloza i insuficijencija bubrega.

Periferno smješteni karcinomi prostate imaju tendenciju širenja perineuralnom invazijom. Ekstraprostatično širenje se javlja posteriorno i posterolateralno. Vrlo se rijetko karcinom prostate izravno širi u rektum zbog zapreke koju čini Denonvillierova kapsula. Izravno zahvaćanje sjemenih mjehurića je najznačajniji čimbenik rizika za pojavu udaljenih metastaza i smrti od karcinoma prostate (Ahlering i sur. 2002). Uznapredovali karcinom posljedica je lokalnog širenja, limfogenih i hematogenih metastaza. Karcinom prostate ima osobitu predilekciju metastaziranja u kosti, a osim toga metastazira i u pluća, jetru i mozak (Whitmore 1984).

Manifestacija metastatskog karcinoma prostate može biti gubitak tjelesne mase i gubitak apetita, anemija, bol u kostima sa ili bez patološke frakture te neurološki simptomi zbog kompresije na kralježničnu moždinu. Kao posljedica venske ili limfatične opstrukcije javljaju se edem nogu ili bol u nogama. Uremični simptomi mogu se pojaviti zbog opstrukcije uretera uzrokovane lokalnim rastom prostate ili kao posljedica metastaza u retroperitonealne limfne čvorove (Gnanapragasam i sur. 2006).

Specifičnost pozitivne kompjutorizirane tomografije visoka je, ali ta pretraga ne može potvrditi dijagnozu kad su čvorovi maleni, a zahvaćeni karcinomom. Zahvaćenost aksijalnog skeletal najbolje se uočava na scintigrafiji kostiju, dok se širenje bolesti u druge organe može uočiti ultrazvukom, rentgenskim pretragama ili magnetskom rezonancom (Pasini 2001).

## 2. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

Glavni alati u otkrivanju karcinoma prostate su digitorektalni pregled (DRP), serumski prostatični specifični antigen (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. Digitorektalni pregled (DRP)

Digitorektalni pregled je zbog jednostavnosti i mogućnosti široke primjene prva pretraga u dijagnostici i procjeni lokalne proširenosti karcinoma prostate. Njegova osjetljivost i specifičnost ovise o stupnju bolesti. 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 cm. Karcinomi smješteni u centralnoj i prijelaznoj zoni prostate ne mogu biti dijagnosticirani DRP-om što predstavlja nedostatak te pretrage (Stamatiou i sur. 2006).

Kod DRP-a valja obratiti pozornost na čvrstoću i simetričnost prostate te ograničenost od okolnih struktura. Tvrda i asimetrična prostata nepravilne površine sa čvorovima pobuđuje sumnju na maligni proces. Uredan nalaz ne znači nepostojanje bolesti, a suspektan nalaz na karcinom apsolutna je indikacija za biopsiju prostate i određivanje PSA u serumu. DRP sam zbog niske osjetljivosti i specifičnosti ima malu pozitivnu prediktivnu vrijednost za karcinom, ali u kombinaciji s određivanjem PSA ta vrijednost iznosi do 69% (Tablica 3) (Candas i sur. 2000). Iz tog razloga DRP ostaje prva i nezaobilazna pretraga u otkrivanju lokaliziranog karcinoma prostate.

*Tablica 3. 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%

## 2.2. Prostata specifični antigen (PSA)

Biokemijsku strukturu prostata specifičnog antigena (PSA) otkrili su Wang i suradnici (Wang i sur. 1979). Glikoprotein PSA proizvode epitelne stanice prostate. Po funkciji je enzim koji omogućuje likvefakciju sperme. 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. 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. U razvijenim zemljama većina karcinoma dijagnosticira se u lokaliziranom stadiju i to upravo na temelju povišene vrijednosti serumskog PSA (Catalona i sur. 1993).

PSA dolazi u serum muškaraca u slučaju upale i traume prostate, ali i nakon ejakulacije i urinarne retencije. Zato se vrijednost PSA ne smije se određivati neposredno nakon digitorektalnog pregleda ili biopsije prostate jer bi rezultati imali lažno visoke vrijednosti (Yuan i sur. 1993). Povećanu vrijednost iznad 4 ng/mL nalazimo kod 20-50% muškaraca s benignom hiperplazijom prostate te oko 10% muške populacije ima PSA vrijednosti veće od 10 ng/mL, a nemaju karcinom (Puppo 2007). S druge strane, 20-30% muškaraca s karcinomom prostate ima PSA manji od 4 ng/mL (Ito i sur. 2000). Budući da se nalazi u serumu potpuno zdravih muškaraca, ali i u drugih sijela karcinoma, PSA nije dovoljno specifičan marker karcinoma prostate. Usprkos tome, povećanje vrijednosti PSA u serumu povećava pozitivnu prediktivnu vrijednost za maligni proces.

Radi postizanja veće specifičnosti prilikom određivanja PSA, razvijeni su sljedeći indeksi: dobno specifični PSA, gustoća PSA, ubrzanje PSA te udio slobodnog PSA. U muškoj populaciji bez karcinoma prostate razina PSA proporcionalno se uvećava sa životnom dobi. Korištenjem dobno specifičnih referentnih vrijednosti PSA može se povećati osjetljivost za detekciju karcinoma prostate u mlađih muškaraca te poboljšati specifičnost za detekciju u starijih muškaraca. U tablici 4. navedene su uredne vrijednosti PSA korigirane u odnosu na dob (Oesterling i sur. 1993).

**Tablica 4. Dobno specifične referentne vrijednosti PSA (Oesterling i sur. 1993)**

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

Adenom u prostati svojim rastom djeluje na okolno tkivo prostate što može uzrokovati povišene vrijednosti PSA u serumu. Zbog tog je predloženo uvođenje novog indeksa- gustoće PSA (PSA density) čija se vrijednost dobije 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).

Muškarci s karcinomom prostate imaju brži porast ukupne vrijednosti 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).

Uz ukupni PSA kao najkorisniji dijagnostički indeks za razlikovanje benigne hipertrofije od karcinoma prostate uveden je omjer slobodnog i ukupnog PSA (PSAF/T). U prospektivnom, multicentričnom istraživanju karcinom prostate je potvrđen biopsijom kod 56% muškaraca s PSAF/T vrijednošću manjom od 0.10, a samo kod 5% onih s vrijednošću većom od 0.25 (Tablica 5) (Catalona i sur. 1998). Djavan i sur. zaključili su da pacijenti sa PSA vrijednosti 2-4 ng/mL te PSAF/T omjerom >0.41 trebaju biti pošteđeni nepotrebne biopsije (Djavan i sur. 1999).

**Tablica 5. Prikaz pozitivne prediktivne vrijednosti za karcinom uz određeni odnos slobodnog i ukupnog PSA (Catalona i sur. 1998)**

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

Pozitivna prediktivna vrijednost PSA je oko 25-30% za vrijednosti između 4 ng/mL i 10 ng/mL i 50-80% za vrijednosti iznad 10 ng/mL, ovisno o nalazima digitorektalnog pregleda i transrektalne ultrasonografije. Ipak, ne postoji internacionalno prihvaćena vrijednost PSA kod koje valja odmah posumnjati na prisutnost karcinoma prostate (Catalona i sur. 1998; Morote i sur. 2000).

PSA je nedvojbeno najosjetljiviji marker za praćenje progresije bolesti i odgovora na terapiju kod dijagnosticiranih karcinoma prostate. Pad razine PSA u krvi nakon operacije znači da je tumor bitno smanjen ili uklonjen. 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).

### **2.3. Transrektalni ultrazvuk (TRUZ)**

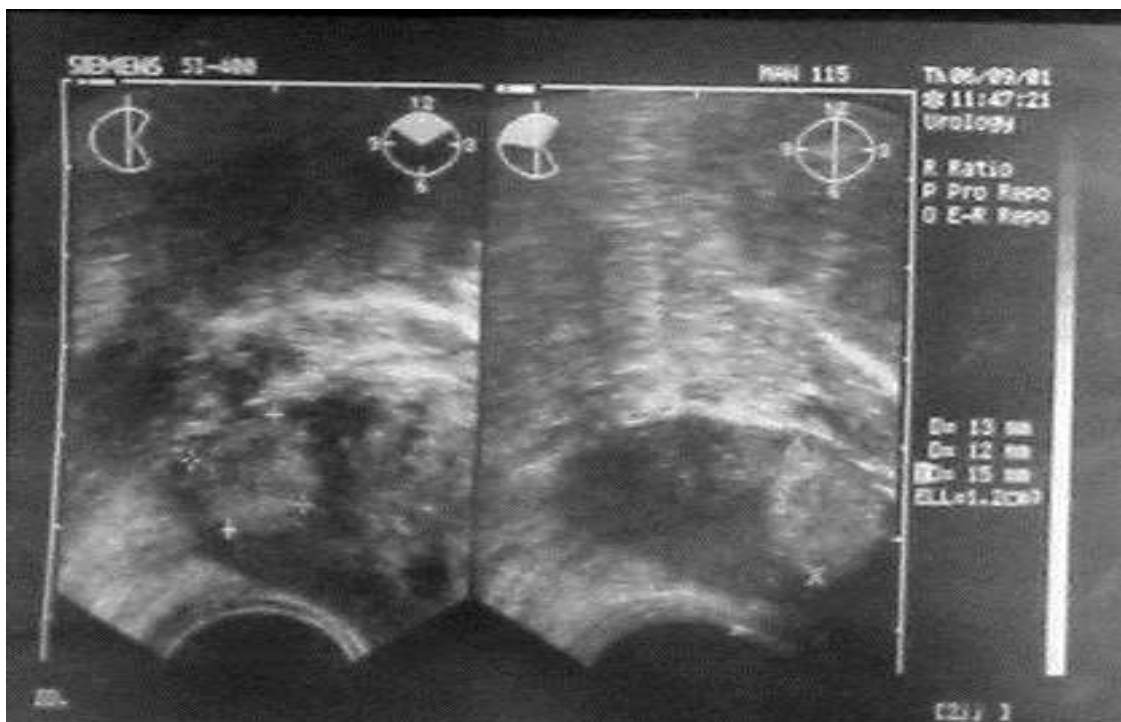
Otkriće suprapubičnog ultrazvuka četrdesetih godina 20. stoljeća smatra se epohalnim događajem u medicinskoj dijagnostici. Watanabe i sur. izumili su transrektalnu sondu (Watanabe i sur. 1968), a Holm i Gammelgard uveli je u urološku praksu (Holm & Gammelgard 1981). Prva iskustva s transrektalnim ultrazvukom u Hrvatskoj opisali su Fučkar i sur. (Fučkar & Tucak 1985). Danas su u upotrebi biplanarne i multiplanarne sonde koje mogu automatski prikazati prostatu u više smjerova, a frekvencija su od 6- 14 MHz.

TRUZ omogućava vizualizaciju i identifikaciju fokalnih lezija u prostatičnom tkivu kao potencijalnih karcinoma prostate. Klasična slika karcinoma je hipoehogeno područje u 60-70% slučajeva, najčešće 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) (Egawa i sur. 1992), makar novija istraživanja pokazuju da bi postotak hiperehogenih lezija mogao biti i veći (Spajić i sur. 2007). Mnoge ehogene lezije dijagnosticirane transrektalnim ultrazvukom ne znače da se radi o karcinomu prostate što umanjuje dijagnostičku vrijednost TRUZ-a. Ehogeni nalazi koji imitiraju karcinom najčešće su normalno prostatično tkivo, infarkt prostate, benigna hiperplazija prostate, ciste u prostati ili mišićno tkivo (Ellis & Brawer 1994).

TRUZ omogućava mjerenje volumena prostate te dijagnosticiranje lokalno proširenog karcinoma prostate. TRUZ je povezan 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). Značajan je kod ponavljanih biopsija prostate, naročito ukoliko je u prvoj biopsiji bio nalaz PIN visokog stupnja (Lee i sur. 2010).



*Slika 4. Hipoehogeni karcinom unutar desnog lobusa prostate*



*Slika 5. Hiperehogena lezija u perifernoj i prijelaznoj zoni prostate*

## 2.4. Biopsija prostate

Biopsija prostate pod kontrolom TRUZ-a je zlatni standard u dijagnostici karcinoma prostate. Prve biopsije prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka opisali su 1981. Holm i Gammelgard (Holm & Gammelgard 1981). Citološka punkcija, koja se vršila prije otkrića biopsije, je zbog teške i subjektivne interpretacije davala lažno negativne nalaze te čak do 30% lažno pozitivnih nalaza (Narayan i sur. 1991).

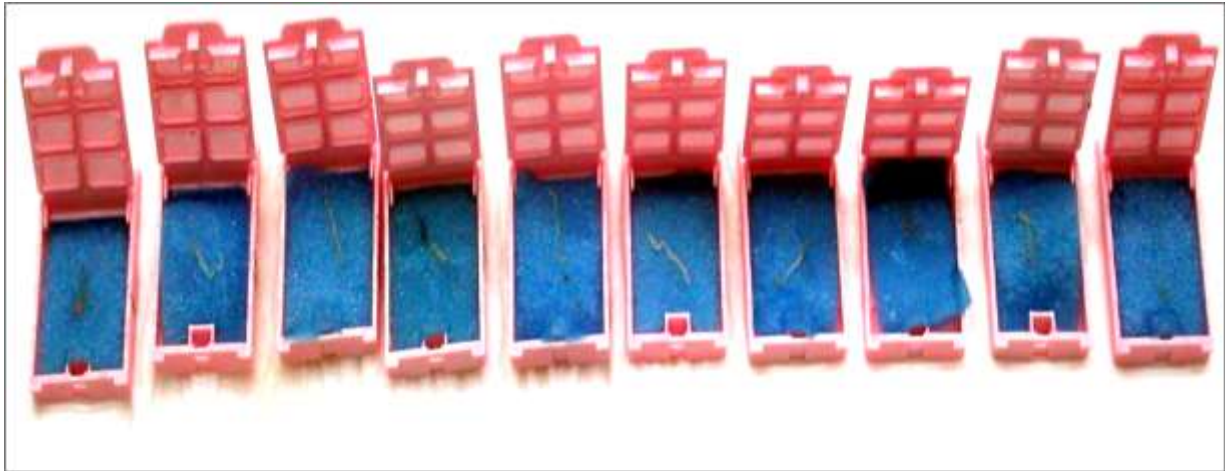
Svi pacijenti prethodno dobivaju antibiotsku profilaksu (Sieber i sur. 1997). Biopsija se vrši transrektalno dok pacijent leži na lijevom boku. Obavlja se bez anestezije jer je prosječna razina boli tijekom postupka od strane pacijenata ocijenjena s 2,8 (na ljestvici 1-10). Nakon pretrage moguće su komplikacije u 14% slučajeva koje su najčešće febrilitet, hematurija i urinarna retencija (Spajić i sur. 2006). Velika prednost u odnosu na citološku analizu je da nema lažno pozitivnih nalaza. Potrebna je vještina i dobra oprema da bi se biopsijom uzeo kvalitetan materijal za analizu (Slika 6).



*Slika 6. Transrektalna biplanarna sonda Siemens, s automatskim pištoljem Magnum i iglom za biopsiju te kontejneri za bioptički materijal*

Prvi protokol za biopsiju uvela je Hodge, a sastoji se u uzimanju 6 bioptata: apeks, sredina i baza iz oba lobusa (Hodge i sur. 1989). Tijekom uzimanja bioptata svaki uzorak stavlja se u zaseban spremnik s oznakom mjesta s kojega je biopsija uzeta (Slika 7). Minimalni broj bioptata trebao bi biti 10, ovisno o volumenu prostate izmjenom TRUZ-om (Eichler i sur. 2006). Danas vrijedi pravilo da se bioptati uzimaju uvijek jednako, po shemi, što lateralnije. Na

ovaj način detektira se više karcinoma nego kod ciljanih biopsija u sumnjive lezije. Patohistološkom analizom bioptiranog tkiva moguće je odrediti diferenciranost karcinomskih stanica po Gleasonu i proširenost bolesti. U slučaju pozitivnog nalaza to bitno mijenja prognozu bolesti i liječenje jer se radi o T3 ili T4 stadiju (Thomas i sur. 2000; Saliken i sur. 2000).



***Slika 7. Bioptati posebno smješteni u spremnike sa spužvicom***

Apsolutne indikacije za biopsiju prostate su sumnjiv nalaz na digitorektalnom pregledu (bez obzira na vrijednosti PSA), PSA veći od 10,0 ng/mL, sumnjiva lezija dijagnosticirana TRUZ-om te povećanje PSA vrijednosti za više od 0,75 ng/mL kroz godinu dana (Carter i sur. 1997; Thiel i sur. 1997). U posljednje vrijeme u više studija preporučuje se kao granicu PSA koja indicira biopsiju prostate uzeti vrijednost od 2,6 ng/ml, poglavito u bolesnika mlađih od 60 godina (Krumholtz i sur. 2002; Thompson i sur. 2004).

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. U literaturi vrijedi dogovor da biopsiju prostate ne treba ponavljati više od 2 puta, eventualno 3, u dogovoru s pacijentom (Djavan i sur. 2003).



### 3. LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE

Danas postoje tri glavne opcije u terapiji klinički lokaliziranog karcinoma prostate: radikalna prostatektomija, radikalna radioterapija i pomno praćenje (watchfull waiting) s uvođenjem terapije ako je to potrebno. Trenutačne preporuke Američkog Udruženja Urologa sugeriraju da u evaluaciji pacijenta s karcinomom prostate treba uzeti u obzir očekivano trajanje života i sveukupno zdravstveno stanje pacijenta te karakteristike karcinoma: Gleasonov zbroj i stupanj proširenosti bolesti (Thompson i sur. 2007).

#### 3.2. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija je kirurški oblik liječenja klinički lokaliziranog karcinoma prostate za muškarce s očekivanim životnim vijekom većim od 10 godina. Indicirana je za liječenje T1 i T2 stadija te nekih T3 stadija karcinoma. Radikalna prostatektomija podrazumijeva odstranjenje cijele prostate i sjemenih mjehurića (Slika 8). Potrebno je odstraniti dovoljno okolnog tkiva da bi se postigli negativni kirurški rubovi i spriječio recidiv bolesti (Klein 2006).



*Slika 8. Prostata sa sjemenim mjehurićima*

Radikalnu prostatektomiju perinealnim pristupom uveo je Young početkom 20. stoljeća (Young 1905). Tijekom te operacije nemoguće je istim pristupom odstraniti i zdjelčne limfne čvorove pa limfadenektomija prethodi prostatektomiji. Mobilizacija prostate izvodi se posve unutar endopelvične fascije. Retropubična radikalna prostatektomija prvi je

put opisana 1949. godine (Memmelaar & Millin 1949). Operativni rez ide od pubične kosti do umbilikusa čime se učini tzv. donja medijana laparotomija (Slika 9). Primarni nedostatak retropubične prostatektomije je krvarenje prilikom pristupanja dorzalnom venskom pleksusu.

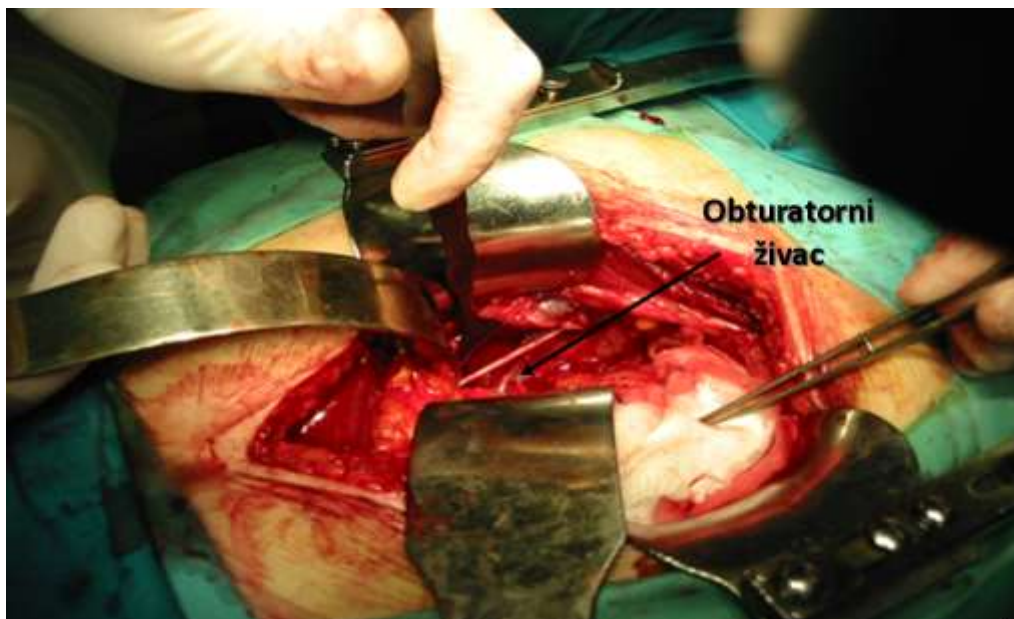


*Slika 9. Donja medijana laparotomija*

U većini slučajeva učini se zdjeljučna limfadenektomija što podrazumijeva odstranjenje limfnih čvorova oko vene i arterije ilijake interne, oko obturatornog živca i odstranjenje presakralnih limfnih čvorova (Slika 10 i 11) (Klein 2006). Limfadenektomija se najčešće izostavlja kod niskorizičnih pacijenata.

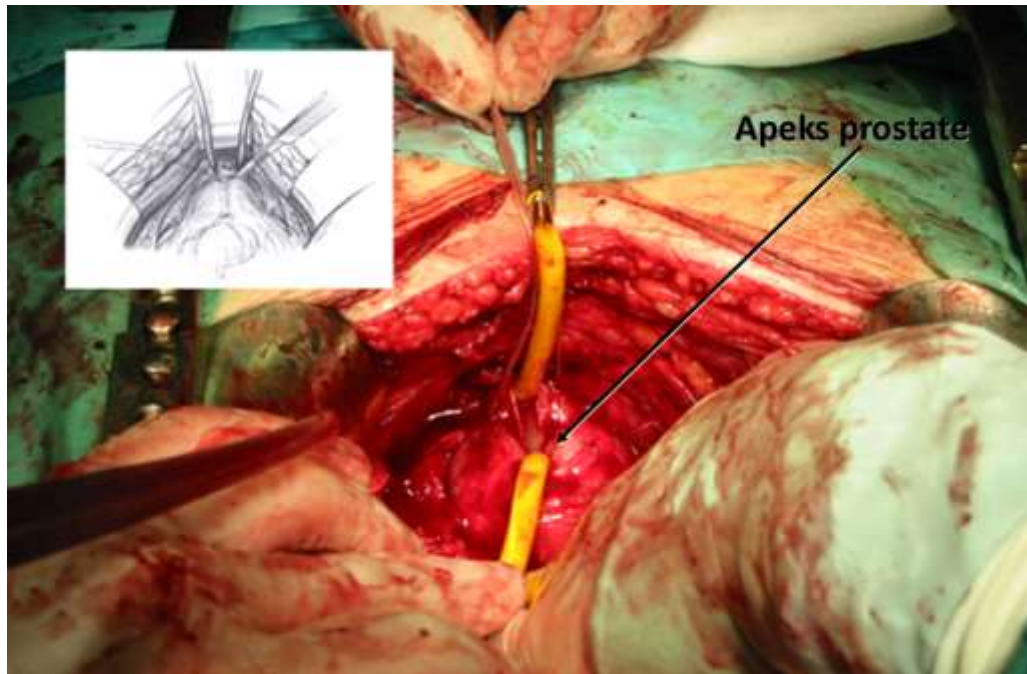


*Slika 10: Limfadenektomija- arterija i vena ilijaka interna*



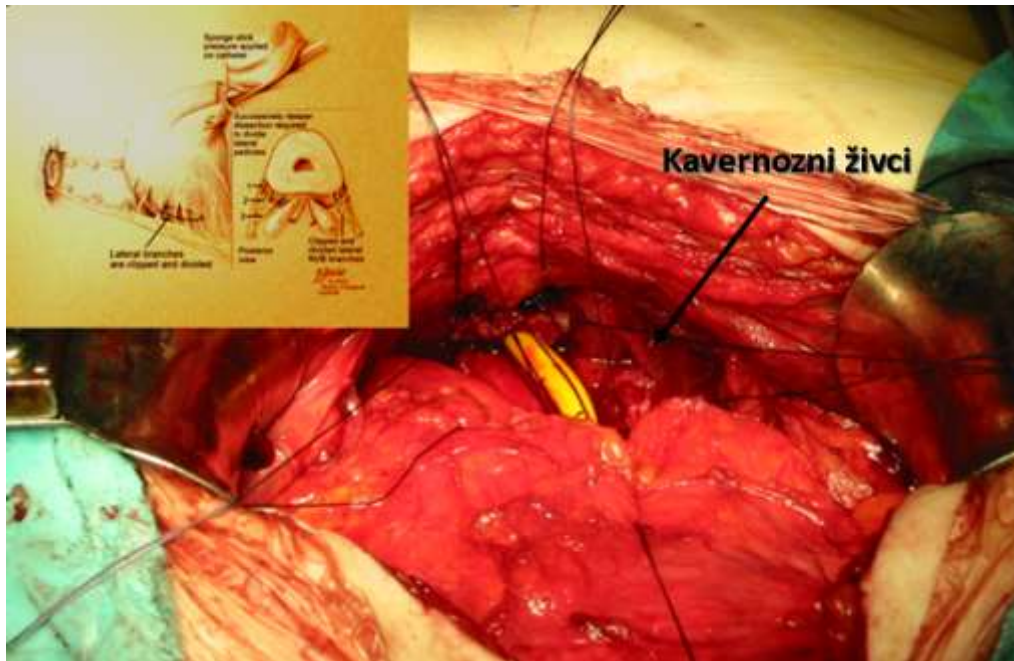
*Slika 11: Obturatorna limfadenektomija*

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 (Slika 12) (Klein 2006).



*Slika 12: Radikalna prostatektomija- preparacija apeksa prostate*

Zahvaljujući Walshu i sur. koji su opisali anatomiju dorzalnog venskog plexusa i neurovaskularnog snopa te saznanja primijenili u praksi, došlo je do značajnog smanjenja intraoperativnog gubitka krvi te bitnog poboljšanja kontinencije i potencije (Slika 13) (Walsh & Donker 1982). Kontrola dorzalnog venskog plexusa uključuje ligaciju plexusa proksimalno i distalno prije odstranjenja strukture. Retropubična nerve-sparing radikalna prostatektomija izbor je za pacijente s lokaliziranom karcinomom prostate.



**Slika 13. Retropubična nerve-sparing radikalna prostatektomija (RNSRP)**

Nakon uspostave kontrole dorzalnog venskog plexusa zarez se prednji dio prostato-uretralnog spoja. Tkivo lateralno od prostato-vezikalnog spoja ne treba se dirati jer se tu nalaze neurovaskularni snopovi. Na uretru se postavi šest šavova nakon čega se ona odstrani. Denonvillierova fascija se zarez i prostata se grubo mobilizira od rektuma. Visceralni list endopelvične fascije najčešće se zarez apikalno u slučaju malog karcinoma ili karcinoma niskog gradusa te u odsutnosti priraslica. Nakon zarezivanja endopelvične fascije prostata se pomoću prsta povuče medijalno tako da se neurovaskularni snop može oštro i brzo odstraniti s prostate. Denonvillierova fascija koja prekriva sjemene mjehuriće i vas deferens se zarez i rektum se mobilizira od ovih struktura. (Klein 2006).

Uz opće kirurške komplikacije kao što su krvarenje, infekcija, usporeno cijeljenje rane i duboka venska tromboza, postoje i dvije specifične komplikacije operacije-inkontinencija i erektilna disfunkcija. 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. Smatra se da je određen stupanj inkontinencije prisutan nakon svake operacije, ali ona je većinom prolazna i uz vježbe mokrenja spontano prestane tijekom šest mjeseci od operativnog zahvata. Ukoliko traje i do godinu dana, smatra se da je inkontinencija trajna (Bianco i sur. 2005; Sanda i sur. 2008).

Erektilna disfunkcija nakon RP posljedica je ozljede erektilnih živaca tijekom zahvata. Potencija ostaje očuvana u 86% spolno aktivnih muškaraca kod kojih su očuvana oba neurovaskularna snopa. Ukoliko je očuvan samo jedan neurovaskularni snop, tada postotak bolesnika s očuvanom potencijom iznosi do 47% (Dubbelman i sur. 2006, Bianco i sur. 2005). Na razlike u postotku erektilne disfunkcije unutar pojedinih istraživanih skupina ne utječe samo kvaliteta izvedbe kirurškog zahvata već i dob i odabir bolesnika te preoperativna očuvanost spolne funkcije (Kirschner-Hermanns & Jakse 2002).

Danas se sve više primjenjuju minimalno invazivni zahvati poput laparoskopske radikalne prostatektomije (LRP) i robot-asistirane radikalne prostatektomije (RARP). Laparoskopskom prostatektomijom se kroz nekoliko malih incizija u abdominalnu šupljinu insuflira CO<sub>2</sub> te uvede potreban instrumentarij i kamera. Prednosti laparoskopske RP u odnosu na klasičnu retropubičnu RP su bolja preglednost operacijskog polja, manji gubitak krvi i brži oporavak pacijenata, a nedostatak te tehnike je nemogućnost neposrednog određivanja proširenosti karcinoma te nešto veći postotak pozitivnih rubova (Walsh 2005; Ficarra i sur. 2009). U razvijenim zemljama više od 90% prostatektomija izvodi se pomoću robot- asistirane laparoskopske operacije (Guilloneau 2003).

Nakon kirurškog zahvata bolesnici se prate uz DRP i određivanje PSA svaka 3-4 mjeseca tijekom prve dvije godine, a nakon toga svakih 6 mjeseci. Od iznimne je važnosti dobra procjena rizika od biokemijskog relapsa bolesti (BCR) nakon radikalne prostatektomije (Stephenson i sur. 2005).

### **3.3. Radikalna radioterapija**

Radikalna radioterapija je alternativa kirurškom liječenju lokaliziranog karcinoma prostate. Liječenje radioterapijom pokazalo je dobre rezultate, ali u usporedbi s radikalnom prostatektomijom još uvijek nešto slabije (Budäus i sur. 2012)

Danas se primjenjuje radioterapija vanjskim snopom (3D konformalna radioterapija) koja uz pomoć računalnog softwera integrira CT-slike pacijentove anatomije u položaju u

kojem se primjenjuje radioterapija prostate. Tako je omogućena veća sigurnost pri određivanju ciljnih volumena karcinoma, veću pouzdanost prilikom isporuke doze zračenja za odabrano područje i manje ozračivanje okolnog tkiva (Bossi 2012). Kod primjene radioterapije vanjskim snopom postoji vrlo mali rizik od razvoja urinarne inkontinencije i striktura, a kratkoročno čuva erektilnu funkciju u većine pacijenata. Nedostatak radioterapije vanjskim snopom je dužina trajanja od 8-9 tjedana, 50% pacijenata ima crijevne tegobe, a i impotencija se vremenom pogoršava (Morris i sur. 2005). U liječenju se primjenjuje i brahiterapija, tj. ugradnja radioaktivnog izvora u tkivo prostate. Koriste se trajni implantati radioaktivnog joda (I-125) i paladija (Pd-103) te privremeni implantati iridija (Ir-192) koji postepeno gubeći radioaktivnost uništavaju stanice karcinoma prostate. Prednost brahiterapije je da se može primijeniti u jednom danu te čuva erektilnu funkciju u većem broju pacijenata nego što je to u pacijenata liječenih drugim metodama (Crook i sur. 2011).

“Salvage” radioterapija je metoda koja se primjenjuje u pacijenata koji razviju biokemijski relaps bolesti nakon RP. Taj oblik radioterapije je jedini potencijalno kurativni oblik liječenja za bolesnike s porastom PSA nakon kirurškog liječenja. Novija istraživanja pokazuju da je najveća korist od “salvage” radioterapije kad se primjenjuje pri koncentraciji PSA manjoj od 1 ng/mL (Pasquier & Ballereau 2008).

### **3.4. Pomno praćenje (Watchfull waiting)**

Karcinom prostate se razvija sporo što omogućava pojedincima s lokaliziranom bolesti mogućnost pomnog praćenja. Pomno praćenje je prvi put opisano 2001. godine kao mogući pristup liječenju karcinoma prostate. Ono podrazumijeva redovite kontrole PSA svakih 6 mjeseci uz DRP. Aktivno liječenje provodi se nakon razvoja simptoma, dokazivanja progresije bolesti na temelju radioloških nalaza ili prema PSA te u slučaju bolesnikove odluke za provođenjem liječenja (Thompson i sur. 2007). Ishodi bolesti u pacijenata koji su bili praćeni od 1992.-2002. bitno su bolji od ishoda bolesti u pacijenata koji su bili dijagnosticirani 1970-ih i 1980-ih godina. Razlog tome može biti probir baziran na PSA i napredak u zdravstvenoj skrbi (Lu-Yao i sur. 2009).

Pomno praćenje se tipično preporuča pacijentima u uznapredovaloj dobi, sa životno ugrožavajućim komorbiditetima ili očekivanim trajanjem života manjim od 10 godina. Ti pacijenti podvrgnuti kirurškom liječenju ili radioterapiji, imaju veću vjerojatnost za pogoršanje njihovih kroničnih bolesti, smanjenje kvalitete života ili pak prijevremenu smrt. Usto, imaju veću šansu umrijeti od nekog drugog uzroka nego od samog karcinoma prostate.

Pomno praćenje može se ponuditi i mlađim pacijentima u kojih je bolest lokalizirana, a vrijednosti PSA ne rastu (Thompson i sur. 2007; Klotz 2013).

### **3.5. Principi sustavnog liječenja**

Ukoliko se radi o lokalno uznapredovaloj bolesti ili metastatskoj bolesti karcinoma prostate (regionalni i udaljeni limfni čvorovi, pluća, kosti, jetra), terapija je palijativna. Hormonsko liječenje, čiji je cilj smanjiti razinu testosterona, obuhvaća kiruršku kastraciju, estrogene, LHRH analoge (goserelin, leuprolid) i antiandrogene (ciproteron-acetat, flutamid). Može se primijeniti u kombinaciji bilo s radikalnom prostatektomijom, bilo s radioterapijom (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000). Glavne nuspojave kastracije su erektilna disfunkcija, napadaji vrućine, smanjenje libida i osteoporoza. Mnogi bolesnici stoga i odbijaju taj oblik liječenja. Androgena deprivacija u većine pacijenata zaustavlja bolest 12-33 mjeseca (Pasini 2001).

Unatoč brzom odgovoru na hormonsku terapiju uznapredovalog karcinoma prostate, bolest postaje rezistentna na liječenje. Kemoterapija se primjenjuje u hormonski rezistentnoj metastatskoj bolesti s različitim stupnjem učinkovitosti. Kemoterapijski protokoli, koji su područje zanimanja onkologa, bazirani na kombinaciji s docetakselom smatraju se najučinkovitijim u smislu produženja preživljenja (Petrylak 1999). Od palijativnih postupaka najznačajniji su iradijacijsko zračenje metastaza u kostima, transuretralna resekcija prostate, perkutana nefrostomija i primjena analgezije. Liječenje komplikacija zahtijeva znatnu financijsku potporu (Crawford 1999).

## 4. RASPRAVA

Karcinom prostate ima dugi predklinički tijek i niski maligni potencijal te je čest slučajni nalaz tijekom autopsija starijih muškaraca s drugim uzrocima smrti. Većina karcinoma prostate koji se otkriju za života dijagnosticira se samo na temelju povišene koncentracije PSA (Catalona i sur. 1993). Ipak, karcinom prostate može postati klinički manifestan svojim lokalnim rastom te limfogenim i hematogenim širenjem.

Danas je PSA široko primijenjen u probiru, dijagnostici, prognoziranju bolesti i izboru odgovarajuće terapije lokaliziranog karcinoma prostate. Upotreba PSA u probiru dovela je do porasta broja biopsija prostate pod kontrolom TRUZ-a, a samim time i do povećanog broja dijagnosticiranih latentnih karcinoma prostate koji ne zahtijevaju nikakvu terapiju. PSA je omogućio dijagnosticiranje karcinoma prostate 5-10 godina prije nego što bi bio dijagnosticiran samo DRP-om (Etzioni i sur. 2002). Ipak, upotreba PSA u probiru karcinoma prostate još uvijek se smatra kontroverznom. Naime, rani probir omogućava ranu detekciju karcinoma i produljava preživljenje, ali studije pokazuju varijabilne podatke o smanjenju mortaliteta na temelju PSA probira (Ellis i sur. 1994). Ipak se bilježi pad stopa mortaliteta od karcinoma prostate u SAD-u, Velikoj Britaniji i Francuskoj (Oliver i sur. 2001). Općeprihvaćen normalni raspon PSA od 0-4 ng/mL temelji se na radu u kojem je objavljena stopa detekcije karcinoma prostate u prospektivnoj studiji sa 6630 ispitanika starijih od 50 godina i vrijednostima većim od 4 ng/mL (Catalona i sur. 1994). Dogovorno granična vrijednost PSA od 4 ng/mL povezana je s dobrom osjetljivošću i specifičnošću za detekciju karcinoma prostate.

U PCPT studiji (The Prostate Cancer Prevention Trial) 2 950 od 9 495 ispitanika koji su uzimali placebo imalo je normalne nalaze: vrijednost PSA manju od 4 ng/mL i uredan DRP (Thompson i sur. 2004). U 15% tih ispitanika na kraju studije dokazan je karcinom prostate, što je zapravo predstavljalo 29% cijele populacije. U posljednje vrijeme preporuča se kao vrijednost PSA koja indicira biopsiju prostate primijeniti 2,6 ng/mL, naročito u pacijenata mlađih od 60 godina (Krumholtz i sur. 2002; Thompson i sur. 2004). Jedna studija je pokazala da vrijednosti PSA ostaju iste u 25% pacijenata u kojih karcinom napreduje (Walsh i sur. 2007). Dakle, računanje brzine PSA (PSA velocity) u tih pacijenata je dvojbena. Također, znanstvenici nastoje pronaći nove markere koji bi bili osjetljivi i specifičniji prediktori karcinoma prostate, npr. PCA3 (Hessels i sur. 2010).

U jednoj studiji zaključeno je da tijekom 9-godišnjeg perioda PSA probirom treba ispitati 1410 pacijenata i liječiti 48 karcinoma prostate da bi se spriječila jedna smrt od



karcinoma prostate (Schroder i sur. 2002), ali u novije vrijeme taj broj ima tendenciju pada (Bill-Axelsson i sur. 2014). U studijama se ispitanici najčešće dijele u tri grupe ovisno o riziku za progresiju bolesti: u grupu s niskim rizikom (Gleason indeks  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  i T1 ili 2a), grupu s umjerenim rizikom (PSA 10.1 - 20, ili Gleason indeks 7 ili T2b) i grupu s visokim rizikom (PSA  $> 20$  ili Gleason indeks  $> 7$  ili T2c) (D'Amico i sur. 1998).

Danas postoje podijeljena mišljenja o izboru odgovarajuće terapije lokaliziranog karcinoma prostate te o učinkovitosti tih terapija. Rezultati studije koju su 1988. godine dizajnirali Lars Holmberg i sur. pokazali su da je nakon 23-godišnjeg praćenja opći mortalitet bio 64,3%, a za karcinom prostate specifični mortalitet 36,2%. Udio u mortalitetu bio je 39% u grupi ispitanika liječenih kirurški, u usporedbi s udjelom od 61% u grupi pomno praćenih ispitanika. Najviše prednosti od radikalne prostatektomije imaju pacijenti mlađi od 65 godina te srednjerizični pacijenti, dok stariji bolesnici imaju manju incidenciju udaljenih metastaza (Bill-Axelsson i sur. 2014).

S druge strane, zaključak randomizirane studije PIVOT (The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial) bio je da bi pacijenti s niskorizičnim karcinomom prostate imali više koristi od pomnog praćenja nego od radikalne prostatektomije. Više od 95% pacijenata s niskorizičnim karcinomom prostate koji se podvrgnu radikalnom liječenju ostanu bez lokalnog recidiva. Najveću korist od radikalne prostatektomije imaju visokorizični pacijenti (Wilt 2012). Također, rezultati PIVOT studije ne mogu se primijeniti na mlađe pacijente s lokaliziranim karcinomom prostate jer je 33% pacijenata bilo starije od 70 godina. Trenutno samo 10% pacijenata podobnih za pomno praćenje odabire ovaj oblik terapije (Ganz i sur. 2012).

Klotz i sur. pomno su pratili muškarce s lokaliziranim karcinomom prostate 1-13 godina. Rezultati istraživanja pokazali su da je 30% ispitanika trebalo određenu intervenciju. 50% tih ispitanika liječenih radikalno imalo je biokemijski povrat bolesti. Dodatne studije su poželjne za poboljšanje identifikacije pacijenata koji imaju agresivniju bolest unatoč povoljnim kliničkim parametrima pri dijagnozi (Klotz i sur. 2010).

Studije pokazuju da su srednjerizični i visokorizični ispitanici liječeni radikalnom prostatektomijom ili vanjskim zračenjem nakon 5 godina imali povoljnije nalaze PSA nego ispitanici liječeni brahiterapijom. Niskorizični ispitanici liječeni bilo kojom od ovih metoda nisu imali statistički značajne razlike u koncentraciji PSA nakon 5 godina (D'Amico i sur. 1998).

Najveća vrijednost određivanja serumske koncentracije PSA upravo je u otkrivanju recidiva karcinoma nakon terapije. Freedland i sur. proučavali su kako najniža postoperativna

koncentracija PSA ("nadir" vrijednost) djeluje na biokemijski povrat bolesti (BCR). BCR je stanje karakterizirano povišenjem serumskog PSA, s ili bez kliničkih ili radiografskih metastaza. Pacijenti s postoperativnim koncentracijama PSA 0.2-0.3 ng/mL nakon 1-godišnjeg praćenja imali su u 86% slučajeva povišene vrijednosti PSA, dok su nakon 3 godine praćenja imali povišeni PSA u 100% slučajeva (Freedland i sur. 2003). Nadir se zato smatra snažnim prognostičkim faktorom te se kao kritična koncentracija PSA nakon prostatektomije uzima upravo vrijednost 0,2 ng/mL. Stephenson i sur. definirali su PSA vrijednost 0,4 ng/mL i više kao dobrog prediktora udaljenih metastaza i predložili je kao standard za izvješćivanje ishoda nakon radikalne prostatektomije (Stephenson i sur. 2006). Biokemijski povrat bolesti (BCR) nakon radioterapije teže je definirati nego nakon kirurškog liječenja. Na Konsenzus Konferenciji ASTRO/RTOG 2005. predložena je definicija BCR kao 3 uzastopna porasta PSA vrijednosti (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 1997). Kako tada nije bila definirana najveća dopuštena vrijednost PSA, Roach i sur. definirali su BCR kao porast PSA za 2 ng/mL i više iznad najmanje koncentracije PSA nakon radioterapije (nadir + 2) (Roach i sur. 2006). Biokemijski povrat bolesti nije sam po sebi opravdanje za primjenu dodatne terapije jer nije ekvivalentan kliničkom povratu bolesti. Petogodišnje preživljenje bolesnika bez biokemijskog relapsa bolesti je 70-87%, dok je desetogodišnje preživljenje 52-77% (Stephenson i sur. 2005).

Nakon kritičkog pregleda ovih istraživanja zaključujemo da je radikalna prostatektomija jedini oblik liječenja lokaliziranog karcinoma prostate koji pokazuje značajno, za karcinom specifično, preživljenje u svim prospektivnim istraživanjima kad se uspoređuje s konzervativnim tretmanom (Budäus i sur. 2012). Ipak, kako kirurško liječenje samo po sebi nije bezazleno, valjalo bi pomno pratiti niskorizične pacijente starije od 60 godina te aktivno sudjelovati u liječenju u slučaju progresije bolesti. Liječnici bi trebali znati individualne prioritete pacijenata te ih informirati o svim mogućnostima liječenja. Zadovoljstvo pacijenata povezano je sa zadržanom erektilnom funkcijom, urednim mokrenjem i održanom vitalnošću (Sanda i sur. 2008).

## **ZAHVALE**

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

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je velikim odricanjima omogućila studiranje te prijateljima koji su me podržavali tijekom svih godina 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. 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
3. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy (1997) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*;37:1035-41
4. 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
5. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T i sur. (1998) Predisposing Gene for Early- Onset Prostate Cancer, Localized on Chromosome 1q42.2-43. *AJHG*;62:1416-24
6. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA (2005) Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*;66:83-94.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2014) Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*; 370:932-42
8. Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS (1999) Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*;91:489.
9. Bossi A (2008) Modern external-beam radiation therapy for prostate cancer: How and when? *Eur Urol Suppl*;7:22-8.
10. Bostwick DG (1996) Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer*;78:330-6.
11. Bostwick DG, Iczkowski KA (1997) Minimal criteria for the diagnosis of prostate cancer on needle biopsy. *Ann Diagn Pathol*;1:104-29.
12. Bostwick DG (2000) Prostatic intraepithelial neoplasia. *Curr Urol Rep*;1:65-70.

13. Budäus L, Huland H, Graefen M (2012) Controversies in the management of localized prostate cancer: Radical prostatectomy still the standard of care. *Crit Rev Oncol Hematol*;84:24-9.
14. 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.
15. Carter HB, Pearson JD (1997) Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*;24:333-8.
16. Carter BS, Bova GS, Bety TH i sur. (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*;150:797-802.
17. Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB (1994) Comparison of prostate specific antigen concentrations versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristics courves. *J Urol*;152:2031-5
18. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL (1993) Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*;270:948-54.
19. Catalona WJ (1996): Clinical utility of measurements of free an total prostate specific antigen (PSA): a review. *Prostate*;5:64-9.
20. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM i sur. (1998) Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*;279:1542-7.
21. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J i sur (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*;61:1079-92.
22. Crawford ED (1999) Summary: the role of urologist in chemotherapy of hormone refractory prostate cancer. *Urology*;54:51-2.
23. Crook J (2011) The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer Radioth*;15:230-7.
24. 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.
25. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*;280:969-74.

26. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG (2007) Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol*;25:398-400.
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, Schröder 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. Egawa S, Wheeler TM, Greene DR i sur. (1992) Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol*;69:169-74.
31. Eichler K, Hempel S, Wilby J i sur. (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*;175:1605-12.
32. Ellis WJ, Brawer MK (1994) The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol*;152:2304-7.
33. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD i sur. (1994) Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*;52:1520-5.
34. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ (2002) Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*;94:981-90
35. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, 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. Ficarra V, Novara G, Artibani W i sur. (2009) Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*;55:1037-63.
37. Fine SW, Amin MB, Barney DM i sur. (2012) A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*;62:20-39.

38. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F i sur. (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology*;61:365-9.
39. Fučkar Ž, Tucak A (1985) Transrektalna sonografija prostato vezikularnog segmenta (prva iskustva). *Med Vjesn*;17:25-8.
40. Ganz PSA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E, Hammond ME i sur. (2012) National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. *Ann Intern Med*;156:591-5.
41. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y i sur. (2002) A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*;94:391.
42. 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.
43. 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.
44. Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L, Gibbs M, Kolb S, McIndoe RA, Buckley VA, Schuster EF, Neal CL, Miller EL, Brandzel S, Hood L, Ostrander EA, Jarvik GP (2000) Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet Epidemiol*;18:251-75.
45. Guilloneau B (2003). What Robotics in Urology? A Current Point of View. *Eur Urol*;43:103-5.
46. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O i sur. (2010) Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*;70:10-6.
47. 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.
48. Holm HH, Gammelgard J (1981) Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol*;125:385.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2013) Incidencija i mortalitet raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br. 36. Zagreb
50. Ito K, Kubota Y, Suzuki K i sur. (2000) Correlation of prostate specific antigen before prostate cancer detection and clinicopathologic features. *Urology*;55:705-9.

51. Jermal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C i sur. (2006) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*;56:106
52. Kirschner-Hermanns R, Jakse G (2002) Quality of life following radical prostatectomy. *Crit Rev Oncol Hematol*;43:141-51.
53. Klein EA. The Prostate. Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein EA, Rackley R, Ross JH (2006) *Operative Urology at the Cleveland Clinic*. 1. izd. New Jersey; Humana Press, str. 327-63.
54. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A (2010) Clinical results of long-term follow-up of large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*;28:126-131.
55. Krmpotić-Nemanić J (1982) *Anatomija čovjeka*. 3. izd., Zagreb: Jumena, str. 869-71.
56. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, Humphrey PA, Roehl KA, Catalona WJ (2002) Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*;60:469-73
57. 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.
58. Lee MC, Moussa AS, Yu C, Kattan MW, Magi-Galluzzi C, Jones JS (2010) Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. *J Urol*;184:1958-62.
59. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL (2009) Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*;302:1202-9..
60. McNeal JE (1998) Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*;12:897-906.
61. Memmelaar J, Millin T (1949) Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol*;62:340-8.
62. Montironi R, Bartels PH, Hamilton PW, Thompson D (1996) Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: development of a Bayesian belief network for its distinction from well-differentiated adenocarcinoma. *Hum Pathol*;27:396-407.
63. Morote J, Encabo G, de Torres IM (2000) Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Urol Urol*;38:225-9.



64. 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.
65. 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
66. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG i sur. (1993) Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age specific reference ranges. *JAMA*;270:860-4.
67. Oliver SE, May MT, Gunnell D (2001) International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer*;92:893-8.
68. Pabst R, Putz R. Sobotta atlas of human anatomy. 12. English edition. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1994. Str.251.
69. Pasini J. (2001) Prostatic carcinoma. *Medicus*;10:201-5
70. 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.
71. Petrylak DP (1999) Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology*;54:30-5.
72. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*;355:1491-8
73. Puppo P (2007) Repeated negative prostate biopsies with persistently elevated or rising PSA: a modern urologic dilemma. *Eur Urol*;52:639-41.
74. Randolf TL, Amin MB, Ro JY (1997) Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. *Mod Pathol*;10:612-629.
75. Reynolds MA (2008) Molecular alterations in prostate cancer. *Cancer Lett*;271:13-24.
76. Roach M, Hanks G, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer; recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int. J. Radiat Oncol. Phys*;65:965-74.
77. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ i sur. (2000) Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J*;51:114-20.

78. 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
79. Scattoni V, RoscignoM, Consonni 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.
80. Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ i sur. Prostate cancer. Abelloff MD, Armitage JO, Lichter AS i sur. (2000) *Clinical Oncology*. 2. Izd., New York: Churcill Livingstone, str. 1823-84.
81. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M i sur. (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*;360:1320-28.
82. Sebo TJ, Chevile 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.
83. Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE i sur. (1997) Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal biopsy. *J Urol*;157:2199-200.
84. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (2009) *TNM. Classification of malignant tumors*, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell;244-8.
85. 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*;46:87-90.
86. 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
87. 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.
88. 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.

89. 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>.
90. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*;24:3973-8.
91. 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.
92. Thiel R, Pearson JD, Epstein JI i sur. (1997) Role of prostate specific antigen velocity in prediction of final pathologic stage in men with localized prostate cancer. *Urol*;49:716:20.
93. Thomas GV, Schrage MI, Rosenfelt L i sur. (2000) Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage. *J Urol*;164:182-6.
94. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (2007) AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*;177:2106-31.
95. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ i sur. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med*;350:2239-46.
96. Walsh PC, DeWesse TL, Eisenberger MA (2007) Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med*;357:2696-705
97. Walsh PC, Donker PJ (1982) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*;128:492-7.
98. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP i sur. (1979) Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol*;17:159.
99. Watanabe H, Kato H, Kato T (1968) Diagnostic application of the ultrasonography to the prostate. *J Urol*;59:273.
100. Wein JA (2012) *Campbell-Walsh Urology*. 10. izd. Philadelphia: Saunders
101. Whitmore WF (1984) Natural history and staging of prostate cancer. *Urol. Clin. North. Am*;11:205-20.

102. Wilt TJ (2012) The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*;45:184-90.
103. Yokoyama M, Seki N, Tamai M, Takeuchi M (1989) Benign prostatic hyperplasia in patients castrated in his youth. *J Urol*;142:134-5.
104. Young H. (1905) Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull*;16:315-21.
105. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA i sur. (1992) Effects of rectal exhamination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific anigen levels. *J Urol*;147:810.

## **ŽIVOTOPIS**

Natalija Mihovilić rođena je 21. prosinca 1989. godine u Zaboku. Osnovnu školu završila je u Svetom Križu Začretju, a prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Zaboku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2008./2009. Članica je studentske udruge CroMSIC te Studentske sekcije za neuroznanost.