

# Kirurško liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate u Zavodu za urologiju KBC-a Split u 2017. i 2018. godini

---

**Jerković, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:655253>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Jerković**

**KIRURŠKO LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PROSTATE U  
ZAVODU ZA UROLOGIJU KBC-a SPLIT U 2017. i 2018. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med**

**Split, srpanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Jerković**

**KIRURŠKO LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PROSTATE U  
ZAVODU ZA UROLOGIJU KBC-a SPLIT U 2017. i 2018. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med**

**Split, srpanj 2019.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija prostate .....	2
1.2. Histologija prostate .....	3
1.3. Rak prostate.....	3
1.3.1. Epidemiologija.....	4
1.3.2. Etiologija .....	5
1.3.3. Patologija i patohistologija .....	7
1.3.4. Gleasonov zbroj.....	8
1.3.5. Klinička slika.....	10
1.3.6. Dijagnostički postupci .....	10
1.3.7. Određivanje stupnja proširenosti kliničkog stadija raka prostate.....	14
1.3.8. Liječenje lokaliziranog raka prostate.....	17
1.3.9. Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate .....	20
1.3.10. Liječenje metastatskog raka prostate .....	20
1.3.11. Prognoza .....	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	22
3. MATERIJALI I METODE .....	24
4. REZULTATI.....	26
5. RASPRAVA .....	38
6. ZAKLJUČCI.....	43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	45
8. SAŽETAK .....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS.....	59

*Hvala svima u studiju i prof. dr. sc. Marijanu Šitumu u režiji.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija prostate

Prostata je egzokrina, muška spolna žlijezda, građena od žljezdanog, mišićnog i vezivnog tkiva. Smještena je u maloj zdjelici, iza pubične kosti, ispod mokraćnog mjehura i ispred ampule rektuma. Prostata odraslog muškarca je oblika kestena, dužine oko 3 cm, širine 4 cm i debljine 2 cm. Teži oko 20 grama, no postoje znatne anatomske varijacije, posebice u starijih muškaraca (1).

Apeks prostate leži na urogenitalnoj dijafragmi, na mišiću *m. sphincter urethrae*. Baza prostate je okrenuta prema kranijalno i u izravnom je dodiru s mokraćnim mjehurom. Na bazi su smješteni sjemeni mjehurići (1). Prostata ima četiri strane – prednju, stražnju i dvije lateralne. Stražnja površina leži na rektalnoj ampuli i može se palpirati prstom kroz rektum (tzv. digitorektalni pregled – DRP) (2).

Ispod transverzalnog mišića trbuha nalazi se transverzalna fascija koja se prema dolje nastavlja u zdjeličnu fasciju. Zdjelična se fascija dijeli na parijetalnu i visceralnu. Parijetalni list zdjelične fascije prekriva mišiće zdjelice, dok visceralni prekriva zdjelične organe, uključujući prostatu. Ispod visceralnog lista zdjelične fascije nalazi se prostatična fascija, a ispod nje prostatična čahura (3). S pubičnom simfizom prostatu povezuje vezivno tkivo, *ligg. puboprostatica* u kojem se nalazi venski splet, *plexus venosus prostaticus* ili Santorinijev pleksus (2,3). Sa stražnje strane, prostata i sjemeni mjehurići prekriveni su rektoprostatičnom ili Denonvillierovom fascijom (3).

Arterijska krv koja opskrbljuje prostatu dolazi putem prostatične arterije koja se u 35% slučajeva grana iz unutrašnje pudendalne arterije, u 20% slučajeva iz donje vezikalne arterije, u 15% slučajeva iz prednjeg glutealno-pudendalnog trunkusa, u 10% slučajeva iz obturatorne arterije ili iz prostato-rektalnog trunkusa. U rijetkim slučajevima prostatična arterija može se granati iz donje ili gornje glutealne arterije ili s akcesorne pudendalne arterije (4). 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 (2).

McNeal je podijelio prostatu na četiri anatomske zone: periferna zona zauzima 70%, središnja 25%, a prijelazna i prednja fibromuskularna zona 5% prostate (5). Od 60 do 70% svih karcinoma prostate nastaje u perifernoj zoni, a 10 do 20% nastaje u tranzicijskoj zoni i 5 do 10% u centralnoj zoni (6). Benigna hiperplazija prostate najčešće nastaje u prijelaznoj zoni, za razliku od karcinoma prostate koji su najčešći u perifernoj zoni, koja je palpatorno dostupna digitorektalnom pregledu (6).

## **1.2. Histologija prostate**

Histološki, prostata je građena od fibromuskularne strome u kojoj se nalaze nakupine glatkih mišića pomiješane s elastičnim vlaknima i od tubuloalveolarnih žlijezda koje su obložene kubičnim ili višerednim cilindričnim epitelom (7). Prostata je obavijena fibroelastičnom, vezivnom čahuricom, bogatom glatkim mišićnim stanicama. Pregrade koje polaze od čahure prodiru u žlijezdu i dijele ju u režnjeve (8).

Žljezdano tkivo u prostati se najvećim dijelom nalazi iza i lateralno od prostatičnog dijela mokraćne cijevi (2). Odvodni kanali žlijezda otvaraju se u dio mokraćne cijevi koji prolazi kroz prostatu (8). Žljezdani dijelovi prostate pod utjecajem 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona izlučuju prostatični sekret (sjemenu tekućinu) kojeg čine prostata specifični antigen (PSA), prostatična kiselna fosfataza, fibrinolizin i amilaza (7). U stromi prostate nalaze se glatkomišićne stanice koje se kontrahiraju tijekom ejakulacije i istisnu sjemenu tekućinu u uretru, gdje se ta tekućina pomiješa sa spermijima i tekućinom iz sjemenih mjehurića i epididimisa (9).

## **1.3. Rak prostate**

Za rak prostate može se reći da je jedan od najvažnijih medicinskih problema u muškoj populaciji (10), a prema zadnjim epidemiološkim podacima za Hrvatsku rak prostate je najčešći rak u muškaraca (11). Posljednjih godina opaža se ubrzan porast pojavnosti i stope smrtnosti od raka prostate. Porast novooboljelih objašnjava se djelomice provođenjem programa ranog otkrivanja i produljenja prosječnog životnog vijeka muškaraca, dok porast stope smrtnosti upućuje na djelovanje drugih čimbenika (12).



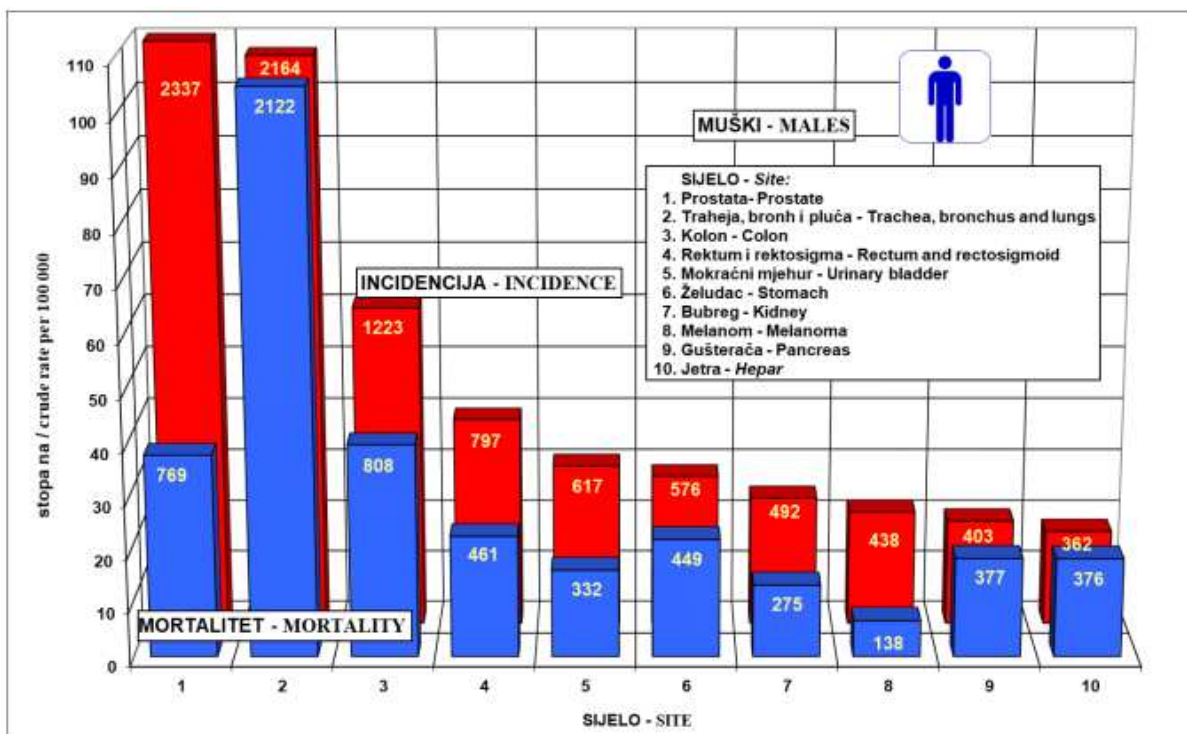
Jedan od brojnih razloga kliničkih i eksperimentalnih istraživanja jest specifična biologija tumora. Rijetko zloćudni tumori istog porijekla i histološke građe imaju tako velik raspon stupnjeva zloćudnosti, često nepredvidljivo i čudljivo ponašanje i odgovor na liječenje kao što ima rak prostate (12).

### **1.3.1. Epidemiologija**

Unatoč činjenici da je rak prostate spororastući tumor, tisuće muškaraca umire od njega svake godine. Rak prostate je, nakon raka pluća i bronha, drugi po učestalosti u muškaraca, s 1 300 000 novodijagnosticiranih slučajeva u svijetu 2018. godine (24% svih novodijagnosticiranih rakova) (13).

Incidencija raka prostate varira prema geografskim područjima, s najvećom učestalosti u Australiji i Novom Zelandu (sa stopom od 111,6/100 000), Sjevernoj Americi (97,2/100 000) i u Zapadnoj i Sjevernoj Europi (sa stopom od 94,9 i 85/100 000). Najniža učestalost je zabilježena u Istočnoj i Južnocentralnoj Aziji (sa stopom od 10,5 i 4,5/100 000) (14). Porast incidencije raka u zapadnim zemljama može se objasniti uvođenjem probira, za prostatu specifičnim antigenom (PSA), kojim se otkrivaju bolesnici u najranijim stadijima bolesti. Osim porasta incidencije, važno je naglasiti i smanjenje smrtnosti od raka prostate, posebice u zapadnim zemljama, što se objašnjava otkrivanjem bolesti u ranijim stadijima kad je i manje biološki agresivna uz učinkovite modalitete liječenja (15). Uz procijenjenih 358 989 smrtnih slučajeva u 2018. godini, rak prostate je peti vodeći uzrok smrti od raka kod muškaraca u svijetu (9,3% ukupnih smrtnih slučajeva) (16).

Incidencija raka prostate u Republici Hrvatskoj je u progresivnom porastu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2016. godinu u Hrvatskoj je rak prostate prvi po učestalosti s 19% udjela među zloćudnim tumorima u muškoj populaciji, kao i treći uzrok smrti od svih zloćudnih tumora (Slika 1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2016. godine broj novodijagnosticiranih rakova je iznosio 2337, sa stopom incidencije od 116/100 000 muškaraca. U Hrvatskoj je u 2016. godini od raka prostate umrlo 769 muškaraca (11).



**Slika 1.** Najčešća sijela raka u Hrvatskoj 2016. godine prema spolu (11)

### 1.3.2. Etiologija

Kao najvažniji čimbenici rizika raka prostate se navode dob, rasa, etnička pripadnost, obiteljsko naslijeđe, hormoni i prehrana (3). Životna dob je najveći čimbenik rizika za razvoj raka prostate. Rizik za rak prostate raste s godinama, posebno nakon 50 godine. Više od 80% rakova se dijagnosticira u muškaraca starijih od 65 godina (17).

Rizik pojave raka prostate najveći je kod pripadnika crne rase, srednji kod pripadnika bijele rase, a najmanji kod autohtonih Japanaca. Kod Amerikanaca afričkog podrijetla, rak prostate se dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi, u višem stadiju bolesti i s većom učestalošću metastatske bolesti kao i niže stope preživljenja (18). Dokazano je da povišena razina muških spolnih hormona može povećati rizik od razvoja i napredovanja raka prostate jednako kao i kraća ponavljanja slijeda CAG u genu koji kodira androgene receptore (19). Smatra se da su upravo više koncentracije androgena u krvi, kao i veći afinitet receptora za androgene, odgovorni za veću incidenciju raka u Afroamerikanca (3). Testosteron izravno potiče rast normalnih stanica tkiva prostate i stanica raka prostate. Poznato je da eunusi ne

obolijevanju od raka prostate, ukoliko su kastrirani prije puberteta, a također se rijetko pojavljuje kod bolesnika s hiperestrinizmom zbog ciroze jetre (20).

Smatra se da je 5-10% raka prostate primarno uzrokovano visoko rizičnim nasljednim genetskim faktorima (21). Neki su visoko penetrantni mutirani geni povezani s većim rizikom pojave bolesti, poput BRCA2 i HOXB13 koji su češći u bolesnika s rakom prostate koji se javlja u ranijoj životnoj dobi unutar članova iste obitelji (22). Rezultati studija ukazuju da muškarac ima 3,3 puta veću vjerojatnost za razvoj raka prostate ukoliko je u obitelji brat ili otac također bolovao od raka 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 probir za rak prostate već s 40 godina (21).

Razni čimbenici iz okoliša, posebno karcinogeni iz hrane, mogu uzrokovati oksidativna oštećenja DNA i tako povećati rizik za nastanak raka prostate (23). Studije ukazuju da povećani unos masti životinjskog porijekla i crvenog mesa povećava rizik za nastanak raka (24). Azijati imaju najmanji rizik za obolijevanje što se nastoji objasniti drugačijom prehranom (25). Jugoistočni Azijati tradicionalno konzumiraju soju koja sadrži značajnu količinu fitoestrogena, a upravo ta populacija ima najnižu stopu raka prostate u svijetu. Čimbenici koji djeluju protektivno su likopen i karotenoidi iz rajčice i mrkve (26). Selen, omega-3-masne kiseline i vitamin E djeluju protektivno, dok kalcij, snižene koncentracije vitamina D, te hipervitaminoza D povećavaju rizik (6). Također, pacijenti s hiperkolesterolemijom imaju zabilježenu višu incidenciju slabije diferenciranih, uznapredovalih tumora (27).

Kao čimbenikom rizika smatra se i izloženost nekim kemijskim tvarima u okolišu, poput policikličkih aromatskih ugljikohidrata i kadmija (15). Povećan rizik imaju i radnici u industrijama, poput tekstilne i drvne (28).

Tjelesna aktivnost je povezana sa sporijom progresijom raka (29). Dokazano je da je pretilost (BMI>25) povezana s većim udjelom patohistološki agresivnih tipova raka, stadija T3 ili Gleasonovog zbroja većeg od 7 (30).

U novije vrijeme sve je više izvještaja koji povezuju nastanak raka prostate sa spolno prenosivim bolestima, pogotovo HPV-om i klamidijama (3). Također i infekcija gonorejom se povezuje s većom šansom nastanka raka (14).

### 1.3.3. Patologija i patohistologija

Adenokarcinom je patohistološki najzastupljeniji rak prostate s udjelom višim od 90% među svim rakovima prostate. Može biti acinarni koji nastaje iz epitela perifernih žlijezda te duktalni adenokarcinom koji nastaje iz kanalića prostate (31). S obzirom na njegovo biološko ponašanje, rak prostate dijeli se na indolentni (latentni) i klinički značajni (3).

Karcinom prijelaznog epitela prostate nastaje u 1-3% slučajeva rakova, a može nastati iz stanica urotela periuretralnih žlijezda prostatičnog dijela uretre ili uretralnom metaplazijom duktusa i acinusa (32). Ovom karcinomu su slični planocelularni i adenoskvamozni karcinom koji su zastupljeni u svega 1% rakova. Planocelularni karcinomi imaju lošu prognozu te stvaraju osteolitičke metastaze. Za adenoskvamozne karcinome se smatra da su inačica karcinoma prijelaznog epitela koji potječe iz središnjih kanalića prostate, kao i endometrioidni karcinom. Također su vrlo agresivni te imaju lošu prognozu (33).

Sarkomi prostate su veoma rijetki tumori s učestalošću manje od 1% (34). Predstavljaju vrlo agresivni tumor s prosječnim petogodišnjim preživljenjem oko 40% (35).

Potencijalnim prekursorima karcinoma prostate se smatra nekoliko lezija: prostatična intraepitelna neoplazija (PIN), atipična proliferacija malih acinusa (ASAP), proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) i atipična adenomatozna hiperplazija (AAH). Podatci za proliferacijsku inflamatornu atrofiju i atipičnu adenomatoznu hiperplaziju su manje uvjerljiviji od podataka za prostatičnu intraepitelnu neoplaziju, stoga se ona smatra najbitnijim prekursorom karcinoma prostate (36).

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) sastoji se od benignih prostatičnih acinusa ili duktusa s citološki atipičnim stanicama i klasificira se u dvije kategorije, PIN niskog gradusa i PIN visokog gradusa (37). PIN je ranije bio kategoriziran u 3 skupine: PIN I-III. PIN niskog gradusa podrazumijeva raniji PIN I, a PIN visokog gradusa PIN II i PIN III. PIN visokog gradusa je u 80% slučajeva udružen s karcinomom prostate i njegova incidencija raste s dobi, dok PIN niskog gradusa nije povezan s većim rizikom od nastanka karcinoma prostate (36). PIN visokog stupnja kao prekanceroza ne zahtijeva agresivni tretman, već se u slučaju povećanja PSA, suspektnog DRP-a i multifokalnosti u prvoj biopsiji preporučuje ponoviti biopsiju prostate za 6 tjedana do 6 mjeseci (38). PIN se najčešće pojavljuje u perifernoj zoni (75-80%), rjeđe u prijelaznoj (10-15%) i veoma rijetko u centralnoj zoni (5%)

(36). PIN se smatra reverzibilnom promjenom (3). Sama prisutnost PIN-a nije potrebna za razvitak karcinoma, ali intraduktalni karcinom prostate je često povezan s PIN-om i prognostički je nepovoljan čimbenik za daljnji razvoj bolesti. Prisutnost PIN-a stvara rizik od pronalaska karcinoma na sljedećoj biopsiji od 16-44% (39).

Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) predstavlja žarišta atipičnih žlijezda, suspektnih na karcinom, ali uz nedostatak dostatnih kriterija za definitivnu dijagnozu karcinoma (40). Dijagnoza ASAP-a je prisutna u manje od 5% preparata dobivenih TRUS biopsijom. Veoma je bitno postaviti dijagnozu ASAP-a u preparatu jer će 30-40% pacijenata s ASAP-om razviti karcinom prostate u sljedećih 5 godina. Sadašnje smjernice predlažu ponavljanje biopsije nakon 3-6 mjeseci nakon inicijalne dijagnoze ASAP-a (41).

Rak prostate često probija čahuru i širi se u okolno masno tkivo, najčešće duž perineuralnih prostora. Invazija sjemenih mjehurića predstavlja lokalno uznapredovalu bolest. Lokalno uznapredovali rak prostate može prodrijeti u trigonum mokraćnog mjehura i izazvati opstrukciju. Limfnim putem se širi u obturatorne, vanjske i unutarnje ilijačne, presakralne i paraaortalne limfne čvorove.

Najčešće mjesto udaljenih metastaza su kosti, posebno kosti lumbalne kralježnice. Metastaze se mogu pronaći i u proksimalnom femuru, zdjelici, torakalnoj kralježnici, rebrima, sternumu, lubanji i humerusu. Najčešće su osteoplastične, a na rentgenskim snimkama se prikazuju kao zasjenjenja (6). Mogu biti i osteolitičke koje se na rentgenskim snimkama očituju kao defekti u kostima (9). Presadnice u dugim kostima mogu uzrokovati patološke frakture, dok presadnice u kralješcima sa širenjem u epiduralni prostor mogu izazvati simptome kompresije kralježnice. Visceralne metastaze su najčešće u plućima, jetri i nadbubrežnoj žlijezdi (6).

#### **1.3.4. Gleasonov zbroj**

Kao mjerilo diferenciranosti raka prostate koristi se određivanje gradusa prema Gleasonovu sustavu (42). Iako je razvijen 1960-ih godina i danas dan je najvažniji prediktor ishoda u muškaraca s rakom prostate (43). Prema Gleasonovu sustavu, postoji pet histoloških obrazaca rasta ili gradusa koji se označavaju brojevima od 1 do 5, pri čemu manji broj znači bolji stupanj diferenciranosti. U svakoj biopsiji u kojoj se nađe rak prostate treba odrediti

Gleasonov gradus za dva najzastupljenija histološka obrasca (primarni i sekundarni). Gleasonov zbroj se dobije zbrajanjem vrijednosti primarnog i sekundarnog obrasca, a teoretski može biti od 2 do 10, no u praksi je najčešće između 6 i 10 (42). Prognoza raka prostate korelira s Gleasonovim zbrojem, pri čemu manji zbroj znači bolju prognozu (9). Gleasonov zbroj se određuje na svim vrstama uzoraka tkiva prostate, uključujući biopsiju iglom, transuretralnu resekciju, enukleaciju i radikalnu prostatektomiju (42).

S vremenom, sustav je počeo pokazivati određene manjkavosti. Iako Gleasonov zbroj može iznositi od 2 do 10, najmanji zbroj koji se koristi u praksi je 6. To ponekad znači potencijalno preradikalno liječenje indolentnog tumora (44). Također, Gleasonov zbroj 7 je opisivao kao jedinstvena cjelina, unatoč činjenici da zbroj 4+3 ima značajno lošiju prognozu od zbroja 3+4 (45). Stoga su 2013. godine Epstein *i sur.* na temelju vlastitih iskustava predložili određivanje gradusa raka prostate prema grupama (46), prikazane u Tablici 1. Gradusna grupa 1 uključuje tumore koji bi, prema Gleasonu, spadali u zbrojeve od 6 ili manje. Gradusna grupa 2 uključuje tumore sa zbrojem 3+4=7, dok grupa gradusa 3 uključuje tumore sa zbrojem 4+3=7. Gradusna grupa 4 uključuje tumore s Gleasonovim zbrojem 8. U grupu gradusa 5 spadaju svi ostali tumori koji uključuju tumor Gleasonova zbroja 9 ili 10 (4 + 5, 5 + 4 ili 5 + 5) i ta grupa označava najslabije diferencirane tumore (44–46). Novi način stupnjevanja raka prostate je prihvatila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 2016. godine (47).

**Tablica 1.** Sustav podjele prema gradusnim grupama (44–46)

<b>Gradusna grupa</b>	<b>Gleasonov zbroj</b>
1	≤6 (3+3)
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4, 3+5, 5+3)
5	9, 10 (4+5, 5+4, 5+5)

### **1.3.5. Klinička slika**

Klinička slika raka prostate ovisi o stupnju proširenosti bolesti, koji prema tome može biti lokalizirani (asimptomatski i simptomatski), lokalno uznapredovali i metastatski (15). Većina rakova prostate dijagnosticira se u asimptomatskom stadiju na temelju povišene vrijednosti PSA ili suspektnog digitorektalnog pregleda koji zatim indiciraju biopsiju prostate (48).

Lokalizirana bolest može davati simptome poput učestalog mokrenja, urgencije, oslabljenog mlaza urina, oklijevanja urina, osjećaja nepotpunog pražnjenja mjehura te nikturije (15). Ti simptomi su nespecifični jer se javljaju i u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (49).

Lokalno uznapredovala bolest daje simptome opstrukcije mokrenja zbog rasta tumora prema uretri i vratu mokraćnog, a moguća je i makrohematurija (6). Kod širenja raka na sjemene mjehuriće može biti prisutna i hematospermija (3). Izravno zahvaćanje sjemenih mjehurića je najznačajniji čimbenik rizika za pojavu udaljenih metastaza i smrti od raka prostate (50).

Osim lokalnim putem, rak prostate se širi limfogeno i hematogeno (15). Limfnim putem rak se najčešće širi u obturatorne, hipogastrične, vanjske i unutarnje ilijačne i presakralne limfne čvorove (51). Limfedem nogu znak je opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici (15). Hematogenim putem rak prostate najčešće metastazira u kosti. Bolesnici se prezentiraju bolovima u kostima, prijelomima patološki promijenjenih kostiju, hiperkalcijemijom i paraplegijom (15). Veoma rijetko metastazira na testis (52). Ostali znakovi diseminirane bolesti mogu biti anemija, uremija, gubitak tjelesne mase i kronični umor (15,53).

### **1.3.6. Dijagnostički postupci**

Osnovni dijagnostički postupci koji se koriste za otkrivanje raka prostate su: digitorektalni pregled (DRP), određivanje serumskih vrijednosti za prostatu specifičnog antigena (PSA) i transrektalnim ultrazvukom (TRUS) vođena biopsija prostate (54).

Definitivna dijagnoza se potvrđuje nalazom tumorskih stanica u pregledanom bioptičkom materijalu ili operativnom nalazu (55).

Digitorektalni pregled je prva pretraga u dijagnostici i procjeni lokalne proširenosti raka prostate zbog jednostavnosti izvođenja i mogućnosti široke primjene. Njegova osjetljivost i specifičnost ovise o stupnju bolesti. Digitorektalnom pregledu dostupna je stražnja, periferna zona prostate gdje je smješteno oko 75% svih rakova (56). Da bi se rak mogao dijagnosticirati DRP-om minimalna veličina palpabilnih čvorova mora biti 2 ml (57). Rak smješten u centralnoj i prijelaznoj zoni prostate ne može biti dijagnosticiran DRP-om što predstavlja nedostatak te pretrage (56). Suspektan nalaz digitorektalnog pregleda i/ili povišena razina PSA predstavljaju apsolutnu indikaciju za biopsiju prostate (58). U 18% svih muškaraca koji boluju od raka prostate bolest se otkrije samo DRP-om neovisno o vrijednostima PSA (59). Iako se PSA pokazao superiornim nad DRP-om u probiru raka prostate, istraživanja su pokazala da DRP otkriva i do 25% bolesnika s rakom prostate kod vrijednosti PSA manjim od 4 ng/ml (60). DRP zbog niske osjetljivosti i specifičnosti ima malu pozitivnu prediktivnu vrijednost za rak, ali u kombinaciji s određivanjem PSA ta vrijednost raste (61). Budući da DRP i određivanje PSA ne otkrivaju uvijek iste rakove, oba testa su komplementarna i trebaju se koristiti u kombinaciji kod dijagnosticiranja raka prostate (39).

Biokemijsku strukturu prostata specifičnog antigena (PSA) otkrili su Wang i suradnici 1979. godine (62), ali do njegove upotrebe u urologiji prošlo je čitavo desetljeće te je dovelo do velikog porasta dijagnosticiranja raka prostate. Zahvaljujući sve široj upotrebi PSA više od dvije trećine rakova dijagnosticira se kao lokalizirana bolest i većina ih je otkrivena samo na temelju povišene vrijednosti PSA (48). PSA ima ključnu ulogu u ranoj dijagnozi raka prostate i omogućuje njegovu detekciju prije pojave simptoma (63). PSA je prema svojoj građi glikoprotein molekularne mase oko 30 kDa koji se stvara se u epitelnim stanicama prostate. Po funkciji je enzim, serinska proteaza i sudjeluje u likvefakciji sperme. Zbog toga se u najvećoj koncentraciji nalazi u sjemennoj tekućini, a u serumu se nalazi u tisuću puta manjoj koncentraciji. PSA dospijeva u serum samo u slučajevima kad je narušena arhitektura tkiva prostatične žlijezde, što uzrokuje prelazak PSA u ekstracelularni prostor i u cirkulaciju (64). PSA dolazi u serum muškaraca u slučaju upale i traume prostate, ali i nakon ejakulacije i urinarne retencije. Stoga se vrijednost PSA ne smije se određivati neposredno nakon digitorektalnog pregleda ili biopsije prostate jer bi rezultati imali lažno visoke vrijednosti



(65). Referentne serumske vrijednosti ukupnog PSA kod muškaraca od 50 do 80 godina su između 1 i 4 ng/ml (64). Biopsija prostate je indicirana u bolesnika koje imaju PSA vrijednost višu od 4 ng/ml (3). Međutim 20-30% muškaraca s rakom prostate ima vrijednosti PSA manje od 4 ng/ml (65). 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 (66). Za razlikovanje benigne hiperplazije prostate od raka prostate u kliničkoj se praksi primjenjuje omjer slobodnog i ukupnog PSA (f/t PSA). Tim omjerom određuje se rizik za postojanje raka kod muškaraca koji imaju vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml (tzv. siva zona) uz negativan DRP. U prospektivnom, multicentričnom istraživanju rak prostate je potvrđen biopsijom kod 56% muškaraca s vrijednošću f/t PSA manjom od 0,1, a samo kod 5% onih s vrijednošću većom od 0,25 (Tablica 2) (67). Rizik za dijagnosticiranje raka prostate je manji što je omjer između slobodnog i ukupnog PSA viši (3).

**Tablica 2.** Prikaz pozitivne prediktivne vrijednosti za karcinom uz određeni odnos slobodnog i ukupnog PSA (67)

<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%

PSA= prostata specifični antigen

Istraživanja su pokazala da bolesnici s rakom imaju brži porast PSA od zdravih osoba (63). Radi postizanja veće specifičnosti PSA danas se još određuju: dobno specifični PSA (engl. "age specific PSA") (Tablica 3), brzina porasta PSA (engl. „PSA velocity“), gustoća PSA (engl. „PSA density-PSAD“), gustoća PSA prijelazne zone (engl. „transition zone PSA density“) (68).

**Tablica 3.** Normalne vrijednosti PSA za određenu dob (69)

Dob	Granične vrijednosti PSA (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

PSA= prostata specifični antigen

Određivanje vrijednosti serumskog PSA kao metode probira ranog otkrivanja raka prostate preporučuju Američko društvo za rak i Američko urološko društvo i to u obliku godišnjeg digitorektalnog pregleda i određivanje PSA u muškaraca od 50 godina života. U Afroamerikanaca i u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom probir bi trebao početi od 40 do 45 godine života (15). Velika europska studija je pokazala da probir raka prostate pomoću PSA rezultira smanjenjem smrtnosti od raka prostate za 20% (70). Određivanje PSA je važno za rano otkrivanje bolesti i određivanje prognoze (71). Koncentracija PSA je prijeko potreban podatak koji govori o učinkovitosti terapije, pomaže utvrditi vjerojatnost postojanja rezidualne bolesti, upozorava na biokemijski relaps i pojavu metastaza prije no što je moguće utvrditi drugim konvencionalnim dijagnostičkim postupcima (72).

Transrektalni ultrazvuk (TRUS) je metoda koja se najčešće koristi za slikovni prikaz prostate. Njom se može vizualizirati samo 60% histološki dokazanih rakova prostate, a u 70% dijagnosticiranih rakova nađe se hipoehogena lezija (73). Hipoehogena lezija se nađe i kod drugih patoloških stanja u žlijezdi, kao što je krvarenje ili infarkt prostate (74). Zbog navedenih razloga TRUS ne spada u prvu liniju dijagnostike, a njegov najveći značaj je u vođenju i određivanju mjesta uzimanja materijala prostate za patohistološku analizu (75).

Biopsija prostate pod kontrolom ultrazvuka (TRUS biopsija) predstavlja zlatni standard u dijagnostici raka prostate (76). Indikacije za biopsiju prostate su povišena vrijednost PSA (>4 ng/mL) i/ili brzina porasta PSA >0,75 ng/ml kroz godinu dana (PSA velocity) i/ili pozitivan digitorektalni pregled (77). Prvi nalaz povišene vrijednosti PSA ne predstavlja indikaciju za biopsiju prostate. Mjerenje treba ponoviti nekoliko tjedana kasnije istim testom i u istim uvjetima kako bi se isključili mogući utjecaj kateterizacije, cistoskopije ili transuretralne resekcije te urinarne infekcije koji bi mogli dovesti do lažno pozitivnog

rezultata (78). Najčešća lokalizacija zloćudne novotvorine je periferna zona žlijezde i to apikalno i bazalno područje. Stoga su apikalni i bazalni dio periferne zone preporučena mjesta uzimanja uzorka u prvoj biopsiji (79). Broj bioptičkih uzoraka je raznolik, a najnovija preporuka Europskog urološkog udruženja (EAU) iz 2012. godine je da najmanji broj bioptata po pacijentu mora biti 10 (80). Biopsija se izvodi uz antibiotsku profilaksu fluorokinolonima (najčešće ciprofloksacin) (81). Za lokalnu anesteziju preporučuje se ultrazvučno vođeni periprostatični blok jer se pokazao superornijim nad intrarektalnom instilacijom lokalnog anestetika (82). Češće komplikacije nakon biopsije su hematospermija (37,4%), hematurija (14,5%) i hematokezija (2,2%), a postproceduralne infekcije pojavljuju se u manje od 1% slučajeva (14). Indikacije za ponavljanje biopsije su perzistentno povišen PSA, brzina porasta PSA veća od 0,75 ng/ml kroz godinu dana, suspektan nalaz pri digitorektalnom pregledu, nalaz ASAP-a u prethodnoj biopsiji (83). PIN visokog gradusa kao izolirani histološki nalaz u bioptatu više nije indikacija za ponavljanje biopsije (84). Ako je PIN prisutan u više bioptata uz porast vrijednosti PSA, može biti razlog za ranije ponavljanje biopsije zbog blago povećanog rizika od raka prostate (85).

Za procjenu proširenosti raka prostate koriste se kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), scintigrafija skeleta, pozitronska emisijska tomografija (PET) i PET/CT (15,86). Prema najnovijim istraživanjima, kao najosjetljiviji i najspecifičniji način detekcije i karakterizacije lezija, pokazao se multiparametrični MR čija je upotreba u porastu (87).

### **1.3.7. Određivanje stupnja proširenosti kliničkog stadija raka prostate**

Nakon dijagnostičke obrade slijedi određivanje stupnja proširenosti i stadija bolesti na temelju kojih se određuje liječenje bolesnika i daje prognoza bolesti. Za određivanje stupnja proširenosti bolesti koristi se TNM klasifikacija Američkog združenog komiteta za rak (AJCC), koja je posljednji put revidirana u siječnju 2018. godine. TNM sustav predstavlja skraćenicu pri čemu T označava proširenost primarnog tumora, N zahvaćenost limfnih čvorova, a M udaljene presadnice. Procjenjivanje proširenosti raka prostate po TNM sustavu prije početka liječenja nazivamo "klinička" TNM klasifikacija raka prostate za razliku od postoperacijske procjene stadija bolesti koju se vrši mikroskopskom analizom tkiva i naziva se "patohistološka" pTNM klasifikacija raka prostate (Tablica 4) (88).

**Tablica 4.** TNM klasifikacija raka prostate (89)

<b>Klinički primarni tumor (cT)</b>	Tx	tumor se ne može odrediti
	T0	nema dokaza primarnog tumora
	T1	tumor je klinički latentan, ne može se palpirati niti prikazati
	T1a	tumor je slučajan nalaz u manje od 5% tkiva dobivena transuretralnom resekcijom prostate
	T1b	tumor je slučajan nalaz u više od 5% tkiva dobivena TURP-om
	T1c	tumor potvrđen biopsijom (zbog povišenog PSA)
	T2	palpabilan tumor ograničen na prostatu
	T2a	tumor zahvaća polovinu jednog režnja prostate ili manje
	T2b	tumor zahvaća više od polovine jednog režnja prostate
	T2c	tumor zahvaća oba režnja prostate
	T3	tumor probija čahuru
	T3a	tumor se širi izvan čahure (na jednu ili obje strane)
	T3b	tumor zahvaća sjemene mjehuriće
	T4	tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture (osim sjemenih mjehurića): zdjelična stijenka, mokraćni mjehur, <i>m. levator</i>

<b>Patološki primarni tumor (pT)</b>	pT2	lokaliziran unutar prostate
	pT3	tumor izvan prostate
	pT3a	tumor izvan prostate ili mikroskopsko zahvaćanje vrata mokraćnog mjehura
	pT3b	tumor zahvaća sjemene mjehuriće
	pT4	tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture (osim sjemenih mjehurića): rektum, mokraćni mjehur
<b>Regionalni limfni čvorovi (N)</b>	Nx	zahvaćenost limfnih čvorova ne može se odrediti
	N0	nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
	N1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
<b>Udaljene presadnice (M)</b>	Mx	prisutnost presadnica ne može se odrediti
	M0	nema udaljenih presadnica
	M1	udaljene presadnice
	M1a	presadnice u neregionalnim limfnim čvorovima
	M1b	koštane presadnice
	M1c	presadnice u ostalim organima, s koštanim presadnicama ili bez njih

T= primarni tumor

cT= klinički primarni tumor

pT= patološki primarni tumor

N= regionalni limfni čvorovi

M= udaljene presadnice

Za određivanje kliničkog stadija bolesti bitan je nalaz vrijednosti PSA u krvi, Gleasonov zbroj, odnosno gradusna grupa (kao pokazatelj stupnja diferencijacije tumora) te stupanj proširenosti tumora po TNM klasifikaciji (Tablica 5) (89).

**Tablica 5.** Klinički stadij raka prostate (89)

Klinički stadij	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gradusna grupa
I	cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1
	pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10, <20	1
	pT2	N0	M0	≥10, <20	1
	cT2b-c	N0	M0	<20	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	bilo koji	1-4
IIIC	bilo koji	N0	M0	bilo koji	5
IVA	bilo koji	N1	M0	bilo koji	bilo koja
IVB	bilo koji	bilo koji	M1	bilo koji	bilo koja

---

PSA= prostata specifični antigen

T= primarni tumor

N= regionalni limfni čvorovi

M= udaljene presadnice

### 1.3.8. Liječenje lokaliziranog raka prostate

Izbor terapije raka prostate temelji se na gradusu tumora, stupnju proširenosti, očekivanom trajanju života bolesnika, pridruženim komorbiditetima, mogućnostima određenih terapija da izliječe bolest te preferenca bolesnika i liječnika (6).

Bolesnici s lokaliziranim rakom prostate (stadij T1 i T2) mogu se aktivno pratiti, liječiti radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom (90). Aktivno praćenje podrazumijeva tzv. *watchful waiting* (pomno praćenje) i aktivni nadzor (3). *Watchful waiting* je način

praćenja starijih bolesnika s početnim i indolentnim rakom prostate kojima je očekivano trajanje života kraće od 10 godina te koji imaju pridružene komorbiditete. Tijekom praćenja kontrolira se vrijednost PSA uz digitorektalni pregled. Kod pomnog praćenja liječenje se provodi samo u slučaju pojave simptoma vezanih za bolest (91). Moderniji pristup liječenju je aktivni nadzor. Aktivni nadzor uključuje kontrolu PSA svaka 3 mjeseca, DRP svakih 6 mjeseci, ponovljenu biopsiju nakon 1. i 4. godine te praćenje simptoma (92). U slučaju progresije bolesti provodi se liječenje (6). Aktivnim nadzorom se obično liječe mlađi bolesnici koji odbijaju aktivno liječenje te bolesnici s niskorizičnim rakom prostate i dužim očekivanim životnim vijekom (93). Smjernice EUA nalažu primjenu aktivnog nadzora kao načina liječenja u bolesnika s klinički ograničenom bolesti (T1 i T2), Gleasonovim zbrojem  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng/ml, 1 ili 2 pozitivnih bioptičkih uzoraka te  $< 50\%$  svakog uzorka zauzeto tumorom (94).

Radikalna prostatektomija predstavlja kirurški oblik liječenja raka prostate za muškarce kojima je očekivano trajanje života duže od 10 godina. Indicirana je za liječenja T1 i T2 stadija bolesti te nekih T3 stadija. Radikalna prostatektomija podrazumijeva odstranjenje prostate i sjemenih mjehurića s regionalnom zdjeličnom limfadenektomijom ili bez nje. Preporučuje se u pacijenata niskog i srednjeg rizika s lokaliziranom bolesti (T1 i T2), Gleasonovim zbrojem 6 – 7, PSA  $< 20$  ng/ml i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina. U pacijenata s visokorizičnim lokalno ograničenim rakom prostate, Gleasonovim zbrojem 8 – 10 te PSA  $> 20$  ng/ml radikalna prostatektomija može biti jedan od pristupa u odabranih pacijenata u okviru multimodalnog liječenja, koje je obično potrebno s obzirom na visoku mogućnost pozitivnih kirurških rubova i pozitivnih limfnih čvorova. Tada se obavezno provodi i regionalna pelvična limfadenektomija (93). Zahvat se može izvesti retropubičnim ili perinealnim pristupom, a osim klasičnog načina mogući su i laparoskopska prostatektomija i radikalna prostatektomija asistirana robotski (3). Radikalnu prostatektomiju perinealnim pristupom je uveo Young 1904., no tijekom te operacije nemoguće je istim pristupom odstraniti i zdjelične limfne čvorove pa limfadenektomija prethodi prostatektomiji. Retropubičnu radikalnu prostatektomiju je uveo Millin 1945. Operativni rez ide od pubične kosti do umbilikusa čime se učini tzv. donja medijana laparotomija. Primarni nedostatak retropubične prostatektomije je krvarenje prilikom pristupanja dorzalnom venskom pleksusu. Bolje razumijevanje anatomije dorzalnog venskog pleksusa je dovelo do modifikacije kirurške tehnike što je dovelo do smanjenja gubitka krvi. Također je poznavanje anatomije neurovaskularnog snopa dovelo do razvitka *nerve-sparing* tehnike koja je pridonijela

poboljšanju kontinencije i potencije (6). Prednosti laparoskopske radikalne prostatektomije u odnosu na klasičnu retropubičnu radikalnu prostatektomiju su bolja preglednost operacijskog polja, manji gubitak krvi i brži oporavak pacijenata, a nedostatak te tehnike je nemogućnost neposrednog određivanja proširenosti raka te nešto veći postotak pozitivnih rubova (95). U razvijenim zemljama više od 90% prostatektomija izvodi se pomoću robot-asistirane laparoskopske operacije (96). 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 (97). Od iznimne je važnosti dobra procjena rizika od biokemijskog relapsa bolesti (BCR) nakon radikalne prostatektomije koji podrazumijeva porast PSA na  $> 0,2$  ng/ml zabilježen dva puta uzastopno, a povezan je s rezidualnim ili rekurentnim rakom (98) te zahtijeva primjenu tzv. *salvage* (spasonosne) radioterapije na područje prostatne lože (15).

Radioterapija je alternativa kirurškom liječenju lokaliziranog raka prostate i predstavlja oblik lokalnog liječenja raka prostate kod kojeg se terapijski učinak postiže ionizirajućim zračenjem (6). S obzirom na izvor zračenja razlikuje se radioterapija vanjskim snopom (3D konformalna radioterapija) i brahiradioterapija pri kojoj se izvor zračenja stavlja na ili u bolesnikovo tijelo, a kao trajni implantati koriste se radioaktivni jod (I-125) i paladij (Pd-103) te privremeni implantati iridija (Ir-192) koji postepeno gubeći radioaktivnost uništavaju stanice karcinoma prostate (15). Radioterapija lokaliziranog raka prostate može biti primarna, adjuvantna i spasonosna („salvage“). Primarna radioterapija se primjenjuje u bolesnika koji nisu prikladni za kirurško liječenje bez obzira na dob ili u bolesnika starijih od 70 godina. Adjuvantna radioterapija (ART) se provodi nakon provedenog kirurškog liječenja kako bi se uklonila eventualno mikroskopski zaostala bolest na primarnom sijelu. “Salvage” radioterapija je metoda koja se primjenjuje u pacijenata koji razviju biokemijski relaps bolesti nakon radikalne prostatektomije. Taj oblik radioterapije je jedini potencijalno kurativni oblik liječenja za bolesnike s porastom PSA nakon kirurškog liječenja. Istraživanja pokazuju da je najveća korist od “salvage” radioterapije kad se primjenjuje pri koncentraciji PSA manjoj od 1 ng/ml (99). Nedostatci radioterapije su akutna toksičnost vezana uz mokraćni mjehur (radijacijski cistitis) i rektum (radijacijski proktitis) te mogućnost pojavljivanja protražiranog cistitisa i proktitisa par godina nakon radioterapije (15).



### 1.3.9. Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate

Terapija izbora u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću (stadij T3 i T4 ili N1) je kombinirano liječenje hormonskom terapijom LHRH agonistima (goserelin, buserelin, leuprolid, triptorelin) ili bikalutamidom u kombinaciji s primarnom radioterapijom. Moguće je i liječenje radikalnom prostatektomijom u kombinaciji s adjuvantnom hormonskom terapijom ili adjuvantnom radioterapijom (15). Kod pozitivnih reseksijskih rubova, ekstraprostatične proširenosti ili zahvaćenosti sjemenih mjehurića (pT3 – T4) nakon operativnog liječenja preporučuje se adjuvantna radioterapija, a kod zahvaćenih limfnih čvorova (N+) adjuvantna hormonska terapija (93).

### 1.3.10. Liječenje metastatskog raka prostate

Metastatska bolest podrazumijeva udaljeno širenje raka izvan prostate, sa zahvaćanjem limfnih čvorova zdjelice, kostiju, jetre, pluća ili mozga. U ovom stadiju izlječenje nije moguće. Terapijski pristup može biti agresivan, radi eradiciranja stanica raka, preveniranja daljnje progresije i smanjenja metastaza te palijativni radi olakšanja smetnji povezanih s bolesti (93). Temeljni način liječenja metastatskog raka je hormonska terapija kojom se usporava rast tumorskih stanica i prvenstveno poboljšava kvaliteta života, ali se ne produljuje preživljenje (15). Hormonska terapija blokira učinak androgena na stanice karcinoma prostate koje proliferiraju pod utjecajem testosterona. Androgena deprivacija može biti kirurška ili medikamentna, a kontrolira bolest nekoliko godina.

Kirurška kastracija podrazumijeva bilateralnu orhidektomiju čiji je glavni nedostatak negativni psihološki učinak na pacijente. Medikamentna kastracija sprječava izlučivanje endogenog LHRH s posljedičnim prestankom izlučivanja testosterona u testisima. Koriste se LHRH agonisti (goserelin, leuprolid) i LHRH antagonisti (degareliks) (100). LHRH agonisti se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s antiandrogenima čime se postiže potpuna androgenska blokada. U početku stimuliraju izlučivanje hipofiznog LHRH i time i proizvodnju testosterona, a nakon 2 - 4 tjedna dolazi do smanjenja izlučivanja LHRH i pada testosterona na kastracijsku razinu. Početno prolazno povišenje razine testosterona naziva se tumorskim rasplamsavanjem (*tumor flare*), a sprječava se prethodnom primjenom antiandrogena kroz 2 - 3 tjedna (101). Antiandrogeni sprječavaju djelovanje testosterona na

periferiji blokirajući receptore za testosteron na razini prostate. Mogu biti steroidni (ciproteron-acetat) i nesteroidni (flutamid, bicalutamid, nilutamid) te se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s LHRH agonistima (potpuna androgenska blokada) (15). Ako bolest i dalje progredira razvija se kastracijski rezistentni karcinom. Terapija izbora u ovoj fazi je monoterapija docetakselom u kombinaciji s prednizonom (15). Od ostalih modaliteta liječenja se primjenjuju kabazitaksel, abirateron, enzalutamid (noviji antiandrogeni), sipuleucel T (stanična imunoterapija), radij-223 (analog kalcija) (102). Vrlo važan segment liječenja koštanih presadnica je primjena bisfosfonata (zolendronična kiselina) kojom se sprječava razgradnja kosti i smanjuje broj tzv. koštanih događaja. U istu svrhu može se koristiti i humano monoklonsko protutijelo denosumab (15).

### **1.3.11. Prognoza**

Preživljenje ovisi o stadiju bolesti kada je započeto liječenje. Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi 60 - 90% (15). Petogodišnje preživljenje za muškarce s lokalnom bolesti iznosi približno 100%. Bolesnici kojima se rak proširio u druge dijelove tijela dožive 5 godina u 30 % slučajeva (103).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada je prikazati ishode liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate nakon radikalne prostatektomije u Zavodu za urologiju, KBC Split.

## **Hipoteze**

1. Bolesnici s većim postoperacijskim Gleasonovim zbrojem imaju viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova.

2. Bolesnici s prijeoperacijskim PSA većim od 10 ng/ml imaju veći broj pozitivnih kirurških reznih rubova, viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Studija je strukturirana kao retrospektivno istraživanje.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje uključuje 74 muškarca kojima je urađena radikalna prostatektomija radi liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate (stadij pT3a i pT3b) u Zavodu za urologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2018. godine.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za urologiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni iz ambulantnih protokola za TRUS- biopsiju, povijesti bolesti bolesnika te iz patohistoloških nalaza dobivenih nakon radikalne prostatektomije. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, broj pozitivnih cilindara dobivenih TRUS- biopsijom, prijeoperacijski Gleasonov zbroj, prijeoperacijski PSA, postoperacijski Gleasonov zbroj, patološki stadij, postotak zauzetosti prostate tumorom (kvantifikacija tumora), zahvaćenost sjemenskih mjehurića, zahvaćenost reznih rubova karcinomom, broj pozitivnih limfnih čvorova, prisutnost krvarenja i nadoknada krvi. Bolesnici su na temelju medijana prijeoperacijskog PSA podijeljeni u 2 skupine: Skupina 1 koja je imala PSA 2,7-10 ng/ml i Skupina 2 s vrijednosti PSA 10-108 ng/ml.

Za statističku analizu svi podatci su uneseni u Microsoft Office Excel 2007 u kojem su napravljene tablice za daljnju statističku obradu. Korišten je statistički paket MedCalc. Za obradu podataka je korišten  $\chi^2$  test. Rezultati su prikazani u tablicama. Razina statističke značajnosti je postavljena na  $p < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. u Zavodu za urologiju KBC-a Split 74 bolesnika su podvrgnuta radikalnoj prostatektomiji radi liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 67 godina (raspon 48-78).

U Tablici 6 prikazane su prijeoperacijske karakteristike bolesnika. Bolesnici su analizirani prema Gleasonovom zbroju i prema gradusnim grupama. Prijeoperacijski najviše bolesnika je pripadalo gradusnoj grupi 3 (47,3%). Medijan prijeoperacijskog PSA je iznosio 10,85 ng/ml (raspon 2,7-108).

U Tablici 7 su prikazane postoperacijske karakteristike tumora. Najviše bolesnika pripada gradusnoj grupi 3 (50%), a najmanje gradusnoj grupi 1 (6,8%). U 28% bolesnika su bili pozitivni limfni čvorovi.

**Tablica 6.** Prijeoperacijske karakteristike bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. godine

<b>N=74</b>	<b>Medijan (raspon)</b>
Dob (aritmetička sredina ± SD)	6,67±5,81
Prijeoperacijski PSA (ng/ml)	10,85 (2,7-108)
Prijeoperacijski Gleasonov zbroj	7 (5-9)
Prijeoperacijska gradusna grupa	3 (1-5)
Broj pozitivnih cilindara na TRUS-biopsiji	6 (1-12)
Broj uzetih cilindara na TRUS-biopsiji	12 (6-14)

N= broj bolesnika

Prema patohistološkim nalazima dobivenim nakon radikalne prostatektomije 31 bolesnik je imao patološki stadij T3a, a 43 bolesnika su imala stadij T3b.

Kod bolesnika s patološkim T3b stadijem je zahvaćen jedan sjemeni mjehurić u 15 slučajeva (20%), a oba su zahvaćena kod 25 bolesnika (34%). Pozitivni kirurški rubovi nakon radikalne prostatektomije su nađeni u 50 bolesnika (68%). U 25 bolesnika (34%) prostata je bila zahvaćena tumorom više od 50%.



**Tablica 7.** Postoperacijske karakteristike bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. godine

<b>N=74</b>	<b>Medijan (raspon)</b>
Postoperacijski Gleasonov zbroj	7 (6-9)
Postoperacijska gradusna grupa	3 (1-5)
Patološki stadij bolesti T3a (%)	42%
Patološki stadij bolesti T3b (%)	58%
Pozitivni rezni rubovi (%)	68%
Zahvaćenost prostate tumorom <50% (%)	66%
Zahvaćenost prostate tumorom >50% (%)	34%
Pozitivni limfni čvorovi (%)	28%
Broj pozitivnih limfnih čvorova nakon radikalne prostatektomije	1 (1-7)
Broj ukupno uklonjenih limfnih čvorova tijekom radikalne prostatektomije	10 (2-28)

N= broj bolesnika

Prijeoperacijski i postoperacijski bolesnici su se razlikovali prema gradusnim grupama ( $P < 0,0001$ ) (Tablica 8). Prijeoperacijski i postoperacijski najviše bolesnika je bilo gradusne grupe 3 (47% i 50%). U gradusnoj grupi 1 prijeoperacijski se nalazilo 17 bolesnika (23%), dok se postoperacijski u istoj gradusnoj grupi nalazilo 5 bolesnika (6,8%). Gradusnoj grupi 5 prijeoperacijski su pripadala 2 bolesnika (2,7%), a postoperacijski 10 bolesnika (13,5%). Gotovo 3 puta manje bolesnika je imalo gradusnu grupu 1 prijeoperacijski. Gradusne grupe 2, 3 i 4 se nisu razlikovale prijeoperacijski i postoperacijski, dok je gradusne grupe 5 bilo 5 puta više postoperacijski.

**Tablica 8.** Prijeoperacijska i postoperacijska usporedba gradusnih grupa u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

	<b>Prijeoperacijski period</b>	<b>Postoperacijski period</b>
Gradusna grupa 1	17 (23%)	6 (8,1%)
Gradusna grupa 2	7 (9,5%)	10 (13,5%)
Gradusna grupa 3	35 (47,3%)	37 (50%)
Gradusna grupa 4	13 (17,6%)	11 (14,9%)
Gradusna grupa 5	2 (2,7%)	10 (13,5%)

\*Chi kvadrat test = 127,861 ; P < 0,0001

U Tablici 9 prikazane su prijeoperacijska i postoperacijska promjena Gleasonovog zbroja. Za sve Gleasonove zbrojeve postoperacijski zbroj je bio viši, najmanje za Gleasonov zbroj 7, zatim za Gleasonov zbroj >7, a najveća promjena se dogodila u bolesnika s Gleasonovim zbrojem <7 (3+3).

**Tablica 9.** Prijeoperacijska i postoperacijska promjena Gleasonovog zbroja

<b>TRUS-biopsija</b>	<b>Isti GS</b>	<b>Upgrading GS</b>
<7	35,29%	67,75%
=7	88,09%	11,9%
>7	40%	60%
Ukupno	66,21%	33,78%

GS= Gleason score

U Tablici 10 prikazana je usporedba prijeoperacijske vrijednosti PSA i postoperacijskih karakteristika tumora. Medijan dobi između ove dvije skupine se statistički nije razlikovao (66 vs 67 godina). Bolesnici Skupine 2 imali su 1,5 put više pozitivnih kirurških rubova (p=0,01), 2 puta više patološkog T3b stadija bolesti (p=0,002) i 2,5 puta više

pozitivnih limfnih čvorova ( $p=0,02$ ), kao i 2,5 puta više bolesnika koji su imali više od 50% volumena prostate zahvaćene tumorom ( $p=0,007$ ).

**Tablica 10.** Usporedba prijeoperacijske vrijednosti PSA s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

	<b>Skupina 1</b>	<b>Skupina 2</b>	<b>P</b>
	<b>PSA 2,7-10</b>	<b>PSA 10-108</b>	
	<b>(ng/ml)</b>	<b>(ng/ml)</b>	
	<b>N=37</b>	<b>N=37</b>	
<b>Dob</b> (aritmetička sredina $\pm$ SD)	66,37 $\pm$ 5,42	66,97 $\pm$ 6,23	0,663**
<b>Limfni čvorovi</b>			0,021*
<b>negativni</b>	31 (84)	22 (60)	
<b>pozitivni</b>	6 (16)	15 (40)	
<b>Rezni rubovi</b>			0,013*
<b>negativni</b>	17 (46)	7 (19)	
<b>pozitivni</b>	20 (54)	30 (81)	
<b>pT</b>			0,002*
<b>T3a</b>	22 (60)	9 (24)	
<b>T3b</b>	15 (40)	28 (76)	
<b>Kvantifikacija tumora</b>			0,007*
<b>&lt;50%</b>	30 (81)	19 (51)	
<b>&gt;50%</b>	7 (19)	18 (49)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\*Chi kvadrat test; \*\*ANOVA jednosmjerni test

N= broj bolesnika

PSA= prostata specifični antigen

pT= patološki primarni tumor

U Tablici 11 su prikazani rezultati usporedbe prijeoperacijskih gradusnih grupa i postoperacijskih karakteristika tumora i reznih rubova. Nije bila prisutna statistički značajna povezanost između prijeoperacijskih gradusnih grupa bolesnika i dobi ( $p=0,157$ ). Prisutnost pozitivnih kirurških rubova nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na pripadnost pojedinoj prijeoperacijskoj gradusnoj grupi ( $p=0,834$ ), kao i broj pozitivnih limfnih čvorova ( $p=0,228$ ).

**Tablica 11.** Usporedbe prijeoperacijskih gradusnih grupa s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

	<b>Gradusna grupa 1</b>	<b>Gradusna grupa 2</b>	<b>Gradusna grupa 3</b>	<b>Gradusna grupa 4</b>	<b>Gradusna grupa 5</b>	<b>P</b>
<b>Broj bolesnika (n;%)</b>	17 (22,9)	7 (9,45)	35 (47,29)	13 (17,56)	2 (2,7)	0,225**
<b>Dob (aritmetička sredina ± SD)</b>	64,29± 6,69	66,42± 5,28	67,91± 5,56	67,46± 4,89	61± 4,24	0,157**
<b>Limfni čvorovi</b>						0,228**
<b>negativni</b>	15 (88)	6 (86)	24 (69)	7 (54)	1(50)	
<b>pozitivni</b>	2 (12)	1 (14)	11 (31)	6 (46)	1(50)	
<b>Rezni rubovi</b>						0,834*
<b>negativni</b>	7 (41,2)	2 (28,6)	11 (31,4)	3 (23,1)	1 (50)	
<b>pozitivni</b>	10 (58,8)	5 (71,4)	24 (68,6)	16 (76,9)	1 (50)	
<b>pT</b>						0,123*
<b>T3a</b>	11 (64,7)	4 (57,1)	12 (34,3)	4 (30,8)	0 (0)	
<b>T3b</b>	6 (35,3)	3 (42,9)	32 (65,7)	9 (69,2)	2 (100)	
<b>Kvantifikacija tumora</b>						0,170*
<b>&lt;50%</b>	13 (76,5)	4 (57,1)	25 (71,4)	7 (53,8)	0 (0)	
<b>&gt;50%</b>	4 (23,5)	3 (42,9)	10 (28,6)	6 (46,2)	2 (100)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\*Chi kvadrat test; \*\*ANOVA jednosmjerni test

N= broj bolesnika

pT= patološki primarni tumor

U Tablici 12 je prikazana usporedba postoperacijskih gradusnih grupa s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima. Više postoperacijske gradusne grupe su imale veći broj pozitivnih limfnih čvorova ( $p=0,002$ ).

U postoperacijskoj gradusnoj grupi 1 se nalazilo 80% bolesnika sa stadijem T3a, a 20% sa stadijem T3b. U grupi gradusa 5, stadiju T3a je pripadalo 30% bolesnika, a 70% bolesnika je pripadalo stadiju T3b. Postoji statistički značajna povezanost između višeg patološkog stadija bolesti (pT) i više postoperacijske gradusne grupe ( $p=0,03$ ).

**Tablica 12.** Usporedba postoperacijskih gradusnih grupa s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

	<b>Gradusna grupa 1</b>	<b>Gradusna grupa 2</b>	<b>Gradusna grupa 3</b>	<b>Gradusna grupa 4</b>	<b>Gradusna grupa 5</b>	<b>P</b>
<b>Broj bolesnika (n;%)</b>	5 (67,5)	11 (14,86)	37 (50)	11 (14,86)	10 (13,51)	0,911**
<b>Dob (aritmetička sredina ± SD)</b>	64,8± 4,96	65,54± 7,43	67,1± 6,03	67,18± 5,38	66,7± 4,42	0,881**
<b>Limfni čvorovi</b>						0,002*
<b>negativni</b>	5 (100)	10 (91)	29 (78)	3 (27)	6 (60)	
<b>pozitivni</b>	0 (0)	1 (9)	8 (22)	8 (73)	4 (40)	
<b>Rezni rubovi</b>						0,551*
<b>negativni</b>	3 (60)	3 (27,3)	13 (35,1)	2 (18,2)	3 (30)	
<b>pozitivni</b>	2 (40)	8 (72,7)	24 (64,9)	9 (81,8)	7 (70)	
<b>pT</b>						0,031*
<b>T3a</b>	4 (80)	7 (63,6)	16 (43,2)	1 (9,1)	3 (30)	
<b>T3b</b>	1 (20)	4 (36,4)	21 (56,8)	10 (90,9)	7 (70)	
<b>Kvantifikacija tumora</b>						
<b>&lt;50%</b>	4 (80)	8 (72,7)	26 (70,3)	6 (54,5)	5 (50)	0,600*
<b>&gt;50%</b>	1 (20)	3 (27,3)	11 (29,7)	5 (45,5)	5 (50)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\*Chi kvadrat test; \*\*ANOVA jednosmjerni test

N= broj bolesnika

pT= patološki primarni tumor

U Tablicama 13.1 i 13.2 je prikazana usporedba broja pozitivnih cilindara s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima. Broj pozitivnih cilindara je samo statistički značajno povezan s pozitivnim reznim rubovima ( $p=0,02$ ), dok za ostale parametre poput stadija bolesti ( $p=0,25$ ), limfnih čvorova ( $p=0,591$ ) i kvantifikacije tumora ( $p=0,067$ ) nije bilo statistički značajne razlike.

Od 43 bolesnika s krvarenjem njih 36 su dobila transfuziju krvi.



**Tablica 13.1.** Usporedba broja pozitivnih cilindara s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

<b>Broj pozitivnih cilindara</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>P</b>
<b>Broj bolesnika (n;%)</b>	4 (5)	3 (4)	5 (7)	14 (19)	6 (8)	17 (23)	0,005**
<b>Dob (aritmetička sredina ± SD)</b>	65 ± 3,5	70,6 ± 6,02	67,6 ± 5,41	67 ± 6,45	66 ± 2,82	64,7 ± 5,03	0,138**
<b>Limfni čvorovi</b>							0,591**
<b>negativni</b>	2 (67)	1 (33)	4 (80)	12 (86)	4 (67)	11 (65)	
<b>pozitivni</b>	1 (33)	2 (67)	1 (20)	2 (14)	2 (33)	6 (35)	
<b>Rezni rubovi</b>							0,023*
<b>negativni</b>	2 (67)	3(100)	2(40)	5 (36)	3(50)	4 (24)	
<b>pozitivni</b>	1 (33)	0(0)	3(60)	9 (64)	3(50)	13 (76)	
<b>pT</b>							0,257*
<b>T3a</b>	1 (33)	1 (33)	2 (40)	10 (71)	3 (50)	8 (47)	
<b>T3b</b>	2 (67)	2 (67)	3 (60)	4 (29)	3 (50)	9 (53)	
<b>Kvantifikacija tumora</b>							0,067*
<b>&lt;50%</b>	2 (67)	3(100)	5(100)	12 (86)	5 (83)	8 (47)	
<b>&gt;50%</b>	1 (33)	0(0)	0(0)	2 (14)	1 (17)	9 (53)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\*Chi kvadrat test; \*\*ANOVA jednosmjerni test

N= broj bolesnika

pT= patološki primarni tumor

**Tablica 13.2.** Usporedba broja pozitivnih cilindara s postoperacijskim karakteristikama tumora i reznim rubovima u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

<b>Broj pozitivnih cilindara</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>P</b>
<b>Broj bolesnika (n;%)</b>	9 (12)	4 (5)	4 (5)	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0,005**
<b>Dob (aritmetička sredina ± SD)</b>	68,2 ± 6,59	68 ± 4,6	67,5 ± 7	69 ± 5	67 ± 5	72 ± 6	0,138**
<b>Limfni čvorovi</b>							0,591**
<b>negativni</b>	5 (56)	4 (100)	4 (100)	2 (50)	2 (67)	1 (100)	
<b>pozitivni</b>	4 (44)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	1 (33)	0 (0)	
<b>Rezni rubovi</b>							0,023*
<b>negativni</b>	0 (0)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (33)	1(100)	
<b>pozitivni</b>	9 (100)	4 (100)	1 (25)	4 (100)	2 (67)	0 (0)	
<b>pT</b>							0,257*
<b>T3a</b>	1 (11)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	
<b>T3b</b>	8 (89)	3 (75)	2 (50)	4 (100)	2 (67)	1 (100)	
<b>Kvantifikacija tumora</b>							0,067*
<b>&lt;50%</b>	4 (44)	2(50)	4 (100)	1 (25)	2 (67)	0(0)	
<b>&gt;50%</b>	5 (56)	2 (50)	0(0)	3 (75)	1 (33)	1 (100)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\*Chi kvadrat test; \*\*ANOVA jednosmjerni test

N= broj bolesnika

pT= patološki primarni tumor

## **5. RASPRAVA**

Rezultati naše studije pokazuju da oni bolesnici koji imaju prijeoperacijski PSA viši od 10 ng/ml imaju 1,5 put više pozitivnih kirurških rubova, 2 puta više patološkog T3b stadija bolesti, 2,5 puta više pozitivnih limfnih čvorova, kao i 2,5 puta više bolesnika koji su imali više od 50% volumena prostate zahvaćene tumorom.

Bolesnici u Skupini 1 su imali 54% pozitivnih reznih rubova i 46% negativnih reznih rubova, dok su bolesnici u Skupini 2 imali 81% pozitivnih, a 19% negativnih kirurških reznih rubova. Rezultate naše studije smo usporedili sa studijom Retèla *i sur.* koji su u svom istraživanju bolesnike podijelili na 3 skupine ovisno o vrijednosti prijeoperacijskog PSA: Skupina 1 (0-9 ng/ml), Skupina 2 (10-20 ng/ml) i Skupina 3 (>21 ng/ml). U Skupini 1 je 33% bolesnika imalo pozitivne rezne rubove, a 67% negativne. Bolesnici u Skupini 2 su imali 51% pozitivnih kirurških reznih rubova, a 49% negativnih, dok su bolesnici u Skupini 3 imali 64% pozitivnih, a 36% negativnih kirurških reznih rubova. Iz prikazanog se može primijetiti da porast udjela pozitivnih reznih rubova prati rast prijeoperacijskog PSA ( $p < 0,001$ ) (104).

Joniau *i sur.* su u svojoj studiji iz 2015. godine istraživali koje bi prijeoperacijske varijable mogle biti predviđajući faktor za patološki stadij nakon radikalne prostatektomije kod lokalno uznapredovalog raka prostate. Rezultati njihove studije su pokazali da bolesnici s većim Gleasonovim zbrojem i s većom vrijednosti prijeoperacijskog PSA imaju viši patološki stadij nakon radikalne prostatektomije. U skupini bolesnika sa PSA <10 ng/ml i Gleasonovim zbrojem >8 se nalazilo 23% bolesnika sa stadijem pT2, 41% sa pT3a, 26% ih je pripadalo stadiju pT3b i 10% stadiju pT4. Kod bolesnika sa PSA 10-20 ng/ml i Gleasonovim zbrojem >8 stadij pT2 je bio zastupljen u 22% bolesnika, stadij pT3a u 30%, stadij pT3b u 38% i stadij pT4 u 10% bolesnika. Bolesnici s vrijednosti PSA >20 ng/ml i Gleasonovim zbrojem >8 su u 4% slučajeva pripadali stadiju pT2, u 14% stadiju pT3a, 56% pT3b i 26% stadiju pT4. U našem istraživanju smo pokazali da bolesnici s većim prijeoperacijskim PSA imaju viši patološki stadij bolesti. Prema našim podacima, u Skupini 1 je 60% bolesnika imalo stadij T3a, a 40% stadij T3b. U Skupini 2 se nalazilo 24% bolesnika sa stadijem T3a i 76% bolesnika sa stadijem T3b. Skupine 1 i 2 su podijeljene na temelju medijana PSA te je Skupina 1 imala raspon od 2,7 do 10 ng/ml, a Skupina 2 od 10 do 108 ng/ml (105).

Bolesnici u Skupini 1 (PSA 2,7-10 ng/ml) su imali 84% negativnih limfnih čvorova, a 16% pozitivnih, dok su bolesnici u Skupini 2 (PSA 10-108 ng/ml) imali 60% negativnih, a 40% pozitivnih limfnih čvorova. Iz rezultata je vidljivo da porast prijeoperacijske PSA vrijednosti prati i veći broj pozitivnih limfnih čvorova nakon limfadenektomije. Isti zaključak

su izveli Porcaro *i sur.* koji su u svom istraživanju dobili da je veći broj pozitivnih limfnih čvorova povezan s većim prijeoperacijskim PSA. Prema njihovim rezultatima 74,1% bolesnika ima negativne limfne čvorove s medijanom PSA od 7,3 ng/ml, 14,7% bolesnika ima 1-3 pozitivna limfna čvora s medijanom PSA 11,4 ng/ml, a više od 3 pozitivna limfna čvora ima 11,2% ljudi s medijanom PSA 23,5 ng/ml (106).

U našem istraživanju medijan životne dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze lokalno uznapredovalog raka prostate (stadij pT3a i pT3b) je iznosio 67 godina. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze bolesti u našem istraživanju je sličan kao i u drugim studijama. Litvansko istraživanje iz 2011. godine koje je zahvatilo 182 bolesnika pokazalo je medijan životne dobi od 66 godina, dok je japansko istraživanje iz 2017. godine pokazalo medijan dobi od 66.7 godina (107,108).

Rezultati naše studije pokazuju da je 31 bolesnik (42%) imao patološki stadij T3a, a 43 bolesnika (58%) stadij T3b. Prema istraživanju provedenom u Litvi 2011. godine pT3a stadiju je pripadalo 126 bolesnika (69,2%), a pT3b 56 bolesnika (30,8%) (107).

Prema našoj studiji medijan prijeoperacijskog PSA je iznosio 10,85 ng/ml s rasponom 2,7-108 ng/ml. Iz podataka litvanske studije je vidljivo da je medijan prijeoperacijskog PSA iznosio 8,67 ng/ml, s rasponom 0,68-98,4 ng/ml (107).

Medijan prijeoperacijskog Gleasonovog zbroja u našoj studiji je iznosio 7 (5-9). Belgijska studija iz 2012. godine, koja je istraživala komplikacije i rezultate kirurškog liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate je utvrdila medijan prijeoperacijskog Gleasonovog zbroja 7 (2-10), što se poklapa s rezultatima naše studije. Prema istoj studiji medijan postoperacijskog Gleasonovog zbroja je iznosio 7 (4-9), dok je prema našem istraživanju iznosio također 7 (6-9) (109).

Prema francuskom istraživanju iz 2008. godine postotak pozitivnih limfnih čvorova nakon limfadenektomije je iznosio 17%, dok je u našoj studiji iznosio 28,3%. Xylinas *i sur.* su imali manji broj pozitivnih limfnih čvorova jer su u obzir uzimali i pacijente s patološkim stadijem pT2c (110).

Odjel za urologiju, Sestre Milosrdnice Sveučilišne bolnice Zagreb je 2018. godine napravio studiju o histopatološkim ishodima nakon radikalne prostatektomije koja se temelji na novom sustavu stupnjevanja gradusnih grupa umjesto dosadašnjeg Gleasonovog zbroja.

Prema njihovim rezultatima najzastupljenija je gradusna grupa 3 kojoj je pripadalo 49,2% bolesnika, dok je gradusnoj grupi 2 pripadalo 16,8%. Slični rezultati se nalaze i u našoj studiji, prema kojoj gradusnoj grupi 3 pripada 50% bolesnika, a 13,5% bolesnika gradusnoj grupi 2 (111).

Prema našim rezultatima prisutnost pozitivnih kirurških reznih rubova nakon radikalne prostatektomije je iznosila 68% i malo je veća u usporedbi s rezultatima iz drugih literatura. Prema podacima iz istraživanja tercijarnog centra iz Litve, učestalost pozitivnih kirurških rubova je iznosila 59,5%. Niža učestalost se može povezati s nižim medijanom PSA koji je iznosio 8,67 ng/ml (107). Naši rezultati su isti kao i oni iz belgijske studije iz 2011. godine kod kojih je postotak pozitivnih kirurških rubova u lokalno uznapredovalom raku prostate iznosio 67,9% (109).

Na temelju rezultata dobivenih TRUS- biopsijom (prijeoperacijski) 47,3% bolesnika pripada gradusnoj grupi 3, što u našem istraživanju čini najzastupljeniju gradusnu grupu. Isti slučaj je i s rezultatima dobivenim nakon radikalne prostatektomije, prema kojima 50% bolesnika pripada gradusnoj grupi 3. Erdem Öztürk *i sur.* su 2018. godine radili istraživanje o povezanosti Gleasonovog zbroja iz TRUS-biopsije i Gleasonovog zbroja nakon radikalne prostatektomije. U studiji su utvrdili da na temelju nalaza iz TRUS- biopsije 75,8% bolesnika pripada gradusnoj grupi 1, koja je ujedno i najzastupljenija prijeoperacijska gradusna grupa. Isti slučaj je i s rezultatima dobivenim postoperacijski, prema kojima gradusnoj grupi 1 pripada 60% bolesnika. U našem istraživanju smo dobili da u skupini bolesnika s Gleasonovim zbrojem <7 (gradusna grupa 1) 35,29% bolesnika imaju isti zbroj na TRUS-biopsiji kao i nakon radikalne prostatektomije, dok je kod 64,7% bolesnika došlo do tzv. *upgrading* u viši Gleasonov zbroj. Kod bolesnika s Gleasonovim zbrojem 7 (gradusne grupe 2 i 3) 88,09% bolesnika ima isti zbroj prijeoperacijski i postoperacijski, a 11,9% bolesnika ima *upgrading* Gleasonovog zbroja. U skupini bolesnika s Gleasonovim zbrojem >7 (gradusne grupe 4 i 5) 40% bolesnika je postoperacijski zadržalo isti Gleasonov zbroj koji su imali prijeoperacijski, dok je 60% bolesnika imalo tzv. *upgrading*. Ukupno je 66,21% bolesnika zadržalo isti Gleasonov zbroj u svim gradusnim grupama, dok je 33,78% bolesnika imalo *upgrading* u višu gradusnu grupu. Naši rezultati su slični rezultatima studije Erdem Öztürk *i sur.* iz 2018. godine koji su dobili da 71,64% bolesnika ima Gleasonov zbroj <7 (gradusna grupa 1) prijeoperacijski i postoperacijski, a 28,35% je imalo *upgrading*. U skupini bolesnika s Gleasonovim zbrojem 7 (gradusna grupa 2 i 3) 38,75% bolesnika je imalo isti

Gleasonov zbroj na TRUS-biopsiji i postoperacijski, dok je 27,5% imalo *upgrading* Gleasonovog zbroja. Bolesnici iz skupine Gleasonovog zbroja >7 (gradusna grupa 4 i 5) su u 48,14% slučajeva imali isti zbroj prijeoperacijski i postoperacijski, a u 7,4% slučajeva su imali *upgrading*. Ukupno je 64,25% bolesnika imalo isti Gleasonov zbroj prijeoperacijski i postoperacijski, a 26,9% je imalo *upgrading* u viši Gleasonov zbroj, što je slično rezultatima iz naše studije (112).

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Bolesnici koji pripadaju višoj postoperacijskoj gradusnoj grupi imaju viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova.

2. Bolesnici s prijeoperacijskim PSA većim od 10 ng/ml imaju veći broj pozitivnih kirurških reznih rubova, viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Urology-Textbook.html [Internet]. Prostate Gland: Anatomy, Histology and Function. Dostupno na : <http://www.urology-textbook.com/prostate-anatomy.html>
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 383.
3. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 17, 131-7.
4. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A i sur. Prostatic arterial supply: anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23(11):1403–15.
5. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35–49.
6. Cooperberg MR, Presti JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the prostate gland. U: McAninch JW, Lue TF. Smith and Tanagho's General Urology. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. str. 350-73.
7. Kenhub [Internet]. Prostate Gland. Dostupno na: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-prostate-gland>
8. Jenqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 443-6.
9. Damjanov I, Krušlin B, Ćorić M, Ulamec M. Bolesti muškoga spolnoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 576, 592-4.
10. Galić J, Vidas Ž, Savić I, Štajcar D, Rajković Z, Arslani N, i sur. Etiologija raka prostate. *Acta Med Croat*. 2016;69(5):459-65.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016., Bilten 41, Zagreb, 2019. str. 8.
12. Šamija M. Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor. *Medix*. 2005;11(60/61):58-60.
13. World Cancer Research Fund [Internet]. Prostate cancer statistics. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/prostate-cancer-statistics>
14. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M i sur. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2018.
15. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189-196.
16. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Globocan 2018: Prostate cancer estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Dostupno na: <http://gco.iarc.fr/today/home>.

17. Cancer.Net. 2012 [Internet]. Prostate Cancer: Risk Factors and Prevention. Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/risk-factors-and-prevention>
18. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; str. 2163-72.
19. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A i sur. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3320-3.
20. Yokoyama M, Seki N, Tamai M, Takeuchi M. Benign prostatic hyperplasia in a patient castrated in his youth. *J Urol*. 1989;142(1):134-5.
21. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB i sur. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150(3):797-802.
22. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder Ci sur. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2579-91.
23. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens. *Urology*. 2001;57(4 Suppl 1):31-8.
24. Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS. Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:489.
25. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T i sur. Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(18):1384-94.
26. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(5):391-8.
27. Schnoeller TJ, Jentzmik F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(29):47110-20.
28. Sauvé J-F, Lavoué J, Parent M-É. Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montréal, Canada. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2016;15(1):100.
29. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):1-17.
30. Wu VJ, Pang D, Tang WW, Zhang X, Li L, You Z. Obesity, age, ethnicity, and clinical features of prostate cancer patients. *Am J Clin Exp Urol*. 2017;5(1):1-9.
31. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;60(1):59-74.

32. Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S i sur. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol.* 1996;156(3):1071–6.
33. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer.* 1995;76(6):1035–42.
34. Yang W, Liu A, Wu J, Niu M. Prostatic stromal sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(18):24–31.
35. Stilgenbauer R, Benedict M, Bamshad R, Viduetsky A. Sarcoma of the prostate: sonographic findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med;* 76:1035–93.
36. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU Int.* 2011;108(9):1394–401.
37. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology.* 2012;60(1):4–27.
38. Chornokur G, Han G, Tanner R, Lin H-Y, Green L, Pow-Sang J i sur. High Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia (PIN) is a PSA-independent risk factor for prostate cancer in African American men: results from a pilot study. *Cancer Lett.* 2013;331(2):154–7.
39. Wein JA. *Campbell-Walsh Urology.* 10. izd. Philadelphia: Saunders, 2012. str.521-543.
40. Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI i sur. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2012;62(1):20–39.
41. Leone A, Gershman B, Rotker K, Butler C, Fantasia J, Miller A i sur. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(1):68–71.
42. Krušlin B, Džombeta T, Tomas D, Ulamec M. Određivanje gradusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine. *Liječ Vjesn.* 2017;139(3-4):72-5.
43. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(1):58–64.
44. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA i sur. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.
45. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C i sur. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428–35.

46. Sehn JK. Prostate cancer pathology: recent updates and controversies. *Mo Med*. 2018;115(2):151–5.
47. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25.
48. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993;270(8):948–54.
49. Hayakawa T, Mitsuya H, Kojima M, Hayase Y. Clinical study on prostatic cancer detected incidentally by transurethral resection of the prostate. *Hinyokika Kyo*. 2002;48(1):13–6.
50. Ahlering TE, Skarecky DW, McLaren CE, Weinberg AC. Seminal vesicle involvement in patients with D1 disease predicts early prostate specific antigen recurrence and metastasis after radical prostatectomy and early androgen ablation. *Cancer*. 2002;94(6):1648–53.
51. Kilcoyne A, Price MC, McDermott S, Harisinghani MG. Imaging on nodal staging of prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl*. 2017;13(6):551–65.
52. Campara Z, Simic D, Aleksic P, Spasic A, Milicevic S. Metastasis of Prostate Adenocarcinoma to the Testis. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*. 2016;70(4):318–20.
53. Colloca G, Venturino A, Vitucci P, Gianni W. Management of anaemia in prostate cancer. *Cancer Invest*. 2010;28(3):280–8.
54. Cher ML, Carroll PR. Screening for prostate cancer. *West J Med*. 1995 Mar;162(3):235–42.
55. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC i sur. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
56. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: An autopsy study. *The Prostate*. 2006;66(12):1319–28.
57. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835–9.
58. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79–85.
59. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124–37.

60. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2005;66(4):803–7.
61. Academia.edu [Internet]. The Prostate. Brousseau G. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer .Dostupno na: [https://www.academia.edu/29034724/Evaluation\\_of\\_prostatic\\_specific\\_antigen\\_and\\_digital\\_rectal\\_examination\\_as\\_screening\\_tests\\_for\\_prostate\\_cancer](https://www.academia.edu/29034724/Evaluation_of_prostatic_specific_antigen_and_digital_rectal_examination_as_screening_tests_for_prostate_cancer)
62. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17(2):159–63.
63. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI i sur. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(21):1521–7.
64. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem*. 1998;44(6):1216–23.
65. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS i sur. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):810–4.
66. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl*. 1996;7:64–9.
67. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A i sur. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542–7.
68. Stephan C, Cammann H, Meyer H-A, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer Lett*. 2007;249(1):18–29.
69. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA i sur. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860–4.
70. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V i sur. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320–8.
71. Basch E, Oliver TK, Vickers A, Thompson I, Kantoff P, Parnes H i sur. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(24):3020–5.
72. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW i sur. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008;299(23):2760–9.

73. Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2007;26(12):1671–9.
74. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989;170(3 Pt 1):609–15.
75. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev Vi sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011;59(1):61–71.
76. Romics I. Ultrasound guided biopsy, a gold standard diagnostical test of the prostate cancer. *Acta Chir Iugosl.* 2005;52(4):23–6.
77. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *Eur J Radiol.* 2009;70(2):212–26.
78. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A i sur. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003;289(20):2695–700.
79. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM i sur. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(5):1554–9.
80. Heidenreich A, Witjes WPJ, Bjerklund-Johansen TE, Patel A. Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates. *Urol Int.* 2012;89(1):30–8.
81. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000;85(6):682–5.
82. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol.* 2004;22(4):281–4.
83. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):820–34.
84. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol.* 2005;173(1):70–2.
85. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2009;182(2):485–90; discussion 490.



86. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2008;49(1):107–20.
87. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J*. 2017;64(2).
88. Cancer.org [Internet]. Prostate Cancer Stages. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
89. Emedicine.medscape.com [Internet]. Prostate Cancer Staging: TNM Classification for Prostate Cancer. 2019 Apr 17. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2007051-overview>
90. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J i sur. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018;199(3):683–90.
91. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(1):126–31.
92. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A i sur. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013;63(4):597–603.
93. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus*. 2015;25(1):45-50.
94. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N i sur. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol*. 2016;13(3):151–67.
95. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M i sur. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55(5):1037–63.
96. Aron M. Robotic surgery beyond the prostate. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2014;30(3):273–4.
97. Urotoday [Internet]. AUA 2018: Establishment of the optimal follow-up schedule after radical prostatectomy. Dostupno na: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2018/aua-2018-prostate-cancer/104233-aua-2018-establishment-of-the-optimal-follow-up-schedule-after-radical-prostatectomy.html>
98. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(1):157–63.
99. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):972–9.
100. Body A, Pranavan G, Tan TH, Slobodian P. Medical management of metastatic prostate cancer. *Aust Prescr*. 2018;41(5):154–9.

101. Cancer (UK) 2014 [Internet]. Cancer (UK) NCC for Metastatic prostate cancer National Collaborating Centre for. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248412/>
102. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2018;25(3):220–31.
103. Cancer.Net [Internet]. Prostate Cancer - Statistics 2012. Dostupno na:  
<https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/statistics>
104. Retèl VP, Bouchardy C, Usel M, Neyroud-Caspar I, Schmidlin F, Wirth G i sur. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol.* 2014;14:86.
105. Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L i sur. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2):319–25.
106. Porcaro AB, Corsi P, Inverardi D, Sebben M, Tafuri A, Processali T i sur. Prostate-specific antigen associates with extensive lymph node invasion in high-risk prostate cancer. *Tumori.* 2018;104(4):307–11.
107. Milonas D, Smailyte G, Jievaltas M. Oncologic Outcomes of Surgery in T3 Prostate Cancer: Experience of a Single Tertiary Center. *Adv Urol.* 2012. doi: 10.1155/2012/164263.
108. Amiya Y, Yamada Y, Sugiura M, Sasaki M, Shima T, Suzuki N i sur. Treatment of locally advanced prostate cancer (Stage T3). *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(3):257–61.
109. Joniau SG, Van Baelen AA, Hsu CY, Van Poppel HP. Complications and Functional Results of Surgery for Locally Advanced Prostate Cancer. *Advances in Urology.* 2012. doi:10.1155/2012/706309.
110. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V i sur. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int.* 2009;103(9):1173–8.
111. Spajić B, Nikles S, Grubišić I, Knežević M, Shoipi S, Ulamec M, Štimac G, Tomašković I, Ružić B. Histopathological Outcomes after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer Based On a New Grading System. *Acta Clin Croat.* 2018. doi: 10.20471/acc.2018.57.s1.07.
112. Öztürk E, Yıkılmaz TN. Gleason Score Correlation Between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Üroonkoloji Bül.* 2018;17(1):1–4.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je prikazati ishode liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate nakon radikalne prostatektomije u Zavodu za urologiju, KBC Split.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje uključuje 74 muškarca kojima je urađena radikalna prostatektomija radi liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate (stadij pT3a i pT3b) u Zavodu za urologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2018. godine. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, broj pozitivnih cilindara dobivenih TRUS-biopsijom, prijeoperacijski Gleasonov zbroj, prijeoperacijski PSA, postoperacijski Gleasonov zbroj, patološki stadij, postotak zauzetosti prostate tumorom (kvantifikacija tumora), zahvaćenost sjemenskih mjehurića, zahvaćenost reznih rubova karcinomom, broj pozitivnih limfnih čvorova, prisutnost krvarenja i nadoknada krvi.

**Rezultati:** U istraživanje su uključena 74 bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate koja su podvrgnuta radikalnoj prostatektomiji. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 67 godina. Gradusnoj grupi 5 prijeoperacijski su pripadala 2 bolesnika (2,7%), a postoperacijski 10 bolesnika (13,5%). Postoji statistički značajna razlika ( $P < 0,0001$ ) u broju bolesnika između gradusnih grupa prijeoperacijski i gradusnih grupa postoperacijski. Patološki stadij T3a je bio zastupljen u 42% bolesnika, a stadij T3b u 58%. Pozitivni kirurški rubovi nakon radikalne prostatektomije su nađeni u 50 bolesnika. U 28% bolesnika su bili pozitivni limfni čvorovi. Bolesnici s prijeoperacijskim PSA većim od 10 ng/ml su imali značajno više pozitivnih kirurških rubova, stadija bolesti T3b, pozitivnih limfnih čvorova, kao i više bolesnika koji su imali više od 50% prostate zahvaćene tumorom. Bolesnici koji su pripadali višoj gradusnoj grupi su imali veći broj pozitivnih limfnih čvorova. Broj pozitivnih cilindara je statistički povezan s pozitivnim reznim rubovima. Od 43 bolesnika s krvarenjem njih 36 su dobila transfuziju krvi.

**Zaključci:** Bolesnici koji pripadaju višoj postoperacijskoj gradusnoj grupi imaju viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova. Bolesnici s prijeoperacijskim PSA većim od 10 ng/ml imaju veći broj pozitivnih kirurških reznih rubova, viši patološki stadij bolesti i veći broj pozitivnih limfnih čvorova.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis title:** Surgical treatment of locally advanced prostate cancer at the Department of Urology, University Hospital of Split during 2017. and 2018.

**Objectives:** The aim of this study is to show the outcomes of treatment for locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy.

**Patients and Methods:** The study included 74 patients with locally advanced prostate cancer who underwent radical prostatectomy at the Department of Urology, University Hospital of Split in the period from January 1, 2017 to December 31, 2018. The following data were collected: age, number of positive cores in patients undergoing TRUS-guided biopsy, preoperative Gleason score, value of preoperative PSA, postoperative Gleason score, pathologic stage, tumor percentage involvement, seminal vesicle invasion, positive surgical margins, number of positive lymph nodes and blood transfusion.

**Results:** The study included 74 patients with locally advanced prostate cancer who underwent radical prostatectomy. The median age of all subjects was 67 years. Preoperative grade group 5 was represented by 2.7% and postoperative by 13.5% of patients ( $P < 0.0001$ ). PT3a stage was found in 42% and pT3b in 58% of patients. Among the 74 prostate cancer patients undergoing prostatectomy, 50 (68%) had positive surgical margins. A total of 21 patients (28%) had positive lymph nodes. Men with preoperative PSA levels  $>10$  ng/ml were more likely to have positive surgical margins, pathologic stage pT3b, positive lymph nodes and more than 50% of prostate volume involved by cancer. Patients with higher grade group were more likely to have positive lymph nodes. The number with positive cores was statistically associated with positive surgical margins. 36 patients with bleeding received blood transfusion.

**Conclusion:** Patients with higher grade group were more likely to have positive lymph nodes. Men with preoperative PSA levels  $>10$  ng/ml were more likely to have positive surgical

margins, pathologic stage pT3b, positive lymph nodes and more than 50% of prostate volume involved by cancer.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **Osobni podatci**

Ime i prezime: Mirna Jerković

Datum i mjesto rođenja: 25. kolovoza 1994. godine, Nova Bila, BiH

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica fra Grge Martića 6, 21000 Split

Telefon: 097 676 7524

E - mail: mirna.jerkovic@hotmail.com

## **Obrazovanje**

- 2001.-2009. Osnovna škola „Novi Travnik“, Osnovna glazbena škola Jakova Gotovca u Novom Travniku, BiH
- 2009.-2013. Opća gimnazija „Novi Travnik“, Srednja glazbena škola Jakova Gotovca u Novom Travniku, BiH
- 2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## **Strani jezici**

- C1 razina engleskog jezika
- A1 razina njemačkog jezika