

Pozitivitet zdjeličnih limfnih čvorova kod radikalne prostatektomije

Paulić, Ivica

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:499975>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

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



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

Ivica Paulić

**POZITIVITET ZDJELIČNIH LIMFNIH ČVOROVA KOD
RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE**

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

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

Ivica Paulić

**POZITIVITET ZDJELIČNIH LIMFNIH ČVOROVA KOD
RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE**

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 48 stranica, 9 slika, 4 tablice, 86 literaturnih
navoda.

Zahvala

Prije svega, veliko hvala dugujem mentoru, doc. dr. sc. Josipu Španjolu, koji mi je predlaganjem teme, susretljivošću i vrijednim savjetima uvelike pomogao u izradi ovoga rada.

Prijatelju i kolegi Mateju Maršiću zahvaljujem se na pomoći u ostvarenju vizualnog identiteta rada, a Stjepanu Mesarovu što mi je svojim neumornim radom bio motivacija u pisanju.

Najveću zahvalnost želim izraziti svome ocu i majci koji su me podupirali i imali razumijevanja za sve moje odluke te su me naučili da se predanim radom svi ciljevi mogu ostvariti.

Sadržaj rada

Preliminarne stranice.....	0
1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	3
3. Pregled literature na zadanu temu	4
3.1. Karcinom prostate	4
3.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika	4
3.1.2. Patologija i patohistologija karcinoma prostate	7
3.1.3. Tijek bolesti i klinička slika	11
3.1.4. Dijagnostički postupci	13
3.1.5. Klinička i patološka procjena stadija karcinoma prostate	20
3.2. Zdjelična limfadenektomija kod radikalne prostatektomije	23
3.2.1. Procjena potrebe za zdjeličnom limfadenektomijom.....	24
3.2.2. Optimalni anatomske opseg zdjelične limfadenektomije.....	25
3.2.3. Komplikacije zdjelične limfadenektomije	28
3.2.4. Terapijska korist i utjecaj na preživljenje	29
4. Rasprava	31
5. Zaključci	33
6. Sažetak.....	34
7. Summary.....	35
8. Literatura	36
9. Životopis	48

Popis skraćenica i akronima

AAH:	atipična adenomatozna hiperplazija
ASAP:	atipična proliferacija malih acinusa
BHP:	benigna hiperplazija prostate
CaP:	karcinom prostate
CT:	kompjutorizirana tomografija
DRP:	digitorektalni pregled
ePLND:	proširena zdjelična limfadenektomija
HGPIN:	prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja
LNI:	limfonodalna invazija
IPLND:	ograničena zdjelična limfadenektomija
MR:	magnetska rezonancija
PIA:	proliferacijska inflamatorna atrofija
PIN:	prostatična intraepitelna neoplazija
PLND:	zdjelična limfadenektomija
PSA:	prostata – specifični antigen
RP:	radikalna prostatektomija
TRUZ:	transrektalni ultrazvuk

1.Uvod

Karcinom prostate je postao vodeći javno-zdravstveni problem širom svijeta, a posebno u razvijenim zemljama koje imaju sve veći udio starijeg stanovništva. Najčešći je ne-kožni malignom dijagnosticiran kod muškaraca (1). Karcinom prostate drugi je uzrok smrti od karcinoma po učestalosti te je brojčano nadmašio pojavnost karcinoma pluća i bronha kod muškaraca u SAD-u (2). Također, bilježi se porast incidencije kod mlađih muškaraca (3).

Jasno učinkovita metoda u liječenju tumora ograničenih na prostatu je kirurška resekcija prostate - radikalna prostatektomija (RP). S obzirom da se, u najvećem broju slučajeva, karcinom prostate najprije širi u lokalne, zdjelične limfne čvorove, a metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima predstavljaju bitan prognostički pokazatelj za pacijente sa klinički lokaliziranim rakom prostate, opće je prihvaćeno da se tijekom postupka radikalne prostatektomije provodi i zdjelična limfadenektomija (PLND) (4).

Zdjelična limfadenektomija se smatra najtočnijim i najpouzdanijim dijagnostičkim postupkom u dokazivanju tumorske invazije limfnih čvorova (LNI). Informacije dobivene ovim postupkom iznimno su bitne za pravilnu procjenu stadija bolesti te predstavljaju temelj za određivanje rizika progresije bolesti i razmišljanje o potrebi uvođenja adjuvantne radioterapije ili hormonalne terapije. Međutim, uloga i potencijalna korist zdjelične limfadenektomije kod karcinoma prostate (CaP) bile su predmet kontroverznih rasprava od 1980-ih kada je uvedena u praksu.

Još uvijek postoje opriječni stavovi kada se raspravlja o kandidatima (pacijentima) pogodnim za ovaj kirurški postupak i optimalnom anatomskom opsegu zdjelične limfadenektomije (ograničeni naprema proširenom). Neki autori baziraju svoje mišljenje o potrebi PLND na preoperativnim nomogramima, uzimajući u obzir preoperativnu serumsku vrijednost prostata - specifičnog antigena (PSA), klinički stadij, broj pozitivnih biopsija i

Gleasonov zbroj bioptata prostate (5,6). U drugim slučajevima, promiče se izvođenje PLND kod većine pacijenata s karcinomom prostate (7), što podrazumijeva izlaganje velikog broja pacijenata potencijalnim komplikacijama kirurškog postupka (8).

U daljnjem sadržaju rada usmjerit ću se na rješavanje navedene problematike i navest ću mišljenja i argumente koje su dovele do formiranja opće prihvaćenog stava o postupku zdjelične limfadenektomije na području urološke onkologije.

2. Svrha rada

Svrha mog diplomskog rada je na temelju podataka iz dostupne literature sustavno prikazati ulogu i važnost zdjelične limfadenektomije u određivanju stadija karcinoma prostate. Pritom ću staviti naglasak na odabir pacijenata kojima je potrebno raditi limfadenektomiju tijekom radikalne prostatektomije. To je važno jer, bez obzira što zdjelična limfadenektomija ima veliku dijagnostičku vrijednost, ali i potencijalni terapijski učinak, nije indicirana kod svakog pacijenta te je potrebno odvagati dijagnostičku korist u odnosu na rizike morbiditeta koje sa sobom nosi.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Karcinom prostate

Karcinom prostate je zbog svoje učestalosti postao javno-zdravstveni problem širom svijeta (1). Budući da se incidencija povećava sa dobi, rijetko se pojavljuje prije pedesete, a najčešće iza sedamdesete godine života. Studije su na temelju obdukcija pokazale da je histološki oblik karcinoma prisutan kod 15% - 30% muškaraca starijih od pedeset i 60% - 80% starijih od osamdeset godina (9). Stoga se smatra zdravstvenim problemom muškaraca druge i treće životne dobi. Treba spomenuti da nije svaki karcinom prostate simptomatski odnosno klinički prepoznatljiv. Postoji veliki broj slučajeva latentnih karcinoma prostate koji se nađu postmortalno obdukcijom.

Kao rezultat rasta udjela starije populacije u razvijenim zemljama svijeta i početka šire primjene novih dijagnostičkih metoda uz digitorektalni pregled (za prostatu specifični antigen (PSA) test, biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (TRUZ), kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija), posljednjih godina bilježi se brzi porast incidencije oboljelih od ove maligne bolesti.

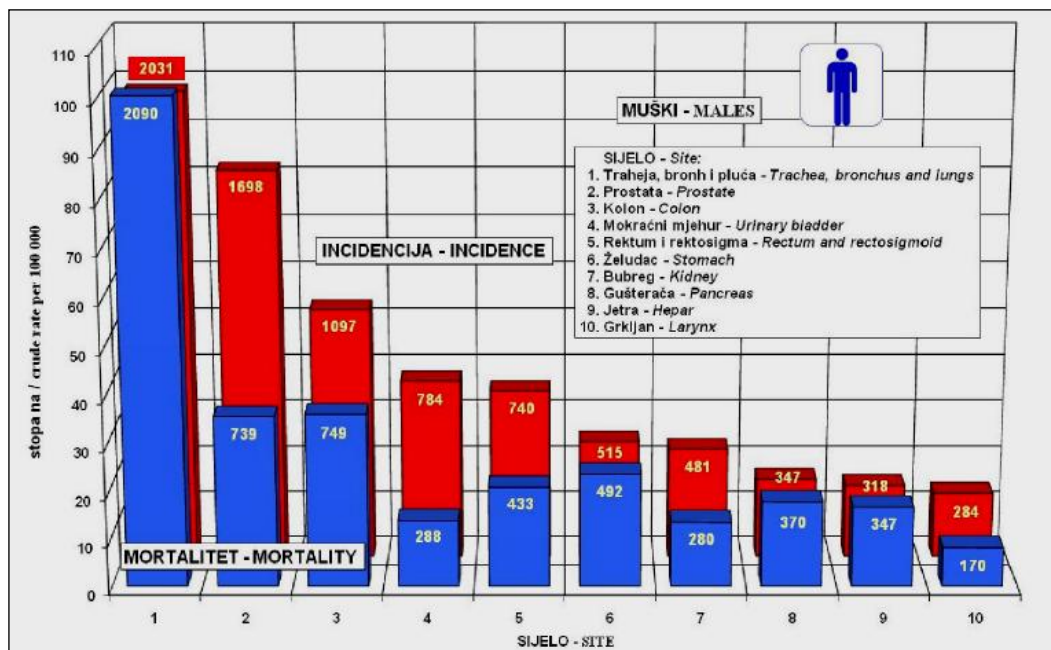
3.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika

Karcinom prostate drugi je najčešće dijagnosticirani karcinom kod muškaraca na svjetskoj razini. Prema podacima GLOBOCAN-a za 2012. godinu, u cijelome svijetu bilo je dijagnosticirano 1.1 milijun novih bolesnika (15% od svih slučajeva karcinoma). Oko dvije trećine slučajeva (759 000) dijagnosticirano je u ekonomski razvijenim zemljama gdje živi samo 17% svjetske muške populacije. Gledajući smrtnost, ne ubraja se u najbrojnije uzroke smrti zbog raka. Sa procijenjenih 307 500 smrti (6.6% od svih smrti muških osoba) u 2012.

godini, karcinom prostate peti je na listi uzroka smrti od karcinoma kod muškaraca u svijetu (1,10). Postoje značajne razlike incidencije i mortaliteta od raka prostate između pojedinih područja svijeta. Stope incidencije najviše su u Australiji/Novom Zelandu odnosno Sjevernoj Americi (111.6/100 000 i 97.2/100,000), i u zapadnoj i sjevernoj Europi, zato što je na tim područjima široko prihvaćena praksa PSA testiranja i biopsije prostate. Najniže stope incidencije zabilježene su u azijskoj populaciji sa procijenjenih 10.5 i 4.5/100 000 u istočnoj i južnoj i središnjoj Aziji. S obzirom da PSA test ima veću posljedicu na incidenciju nego na mortalitet, postoje manje razlike u mortalitetnim stopama širom svijeta (približno od 3-30/100 000), sa većim brojem smrti od karcinoma prostate u manje razvijenim zemljama nego u razvijenim (165 000 u odnosu na 142 000). Mortalitetne stope obično su visoke u predominantno crnoj populaciji (Karibi, 29/100 000 i Subsaharska Afrika, 19-24/100 000), vrlo niske u Aziji (2.9/100 000), a srednje na američkom kontinentu i Australiji (1,3,11–15). Važno je reći da stope smrtnosti padaju u većini razvijenijih zemalja, uključujući Sjevernu Ameriku, Australiju i sjeverozapadnu Europu što se pripisuje poboljšanom liječenju i/ili ranoj detekciji. Nasuprot tomu, na području Azije i istočne Europe (u Koreji, Kini i Rusiji) povećava se stopa smrtnosti od karcinoma prostate (16).

Na području Europe karcinom prostate je od 2006. godine najčešće sijelo raka u muškaraca sa tada procijenjenom incidencijom od 346 000 novooboljelih (20% od svih karcinoma) (17). U 2012. godini procijenjeno je 417 000 novih slučajeva (12.1% od svih karcinoma) i 92 000 smrti (9.5% od svih smrti od karcinoma). Incidencija se razlikuje višestruko u pojedinim područjima Europe (25-193/100 000) (18). Visoke stope u zemljama sjeverne i zapadne Europe, kao što su Norveška(193/100 000) i Francuska (187/100 000), odražavaju otkrivene asimptomatske, latentne slučajeve karcinoma primjenom PSA testa. Stope mortaliteta u Europi se puno manje razlikuju od incidencija.

U usporedbi sa ostalim europskim zemljama, Hrvatska ima srednje visoku stopu incidencije karcinoma prostate koja prema podacima Registra za rak za 2013. godinu iznosi 82.2/100 000. Predstavlja drugo sijelo karcinoma u muškaraca po učestalosti (Slika br. 1), iza karcinoma traheje, bronha i pluća, dok je četvrto najčešće sijelo ako gledamo podatke za oba spola. U 2013. broj novootkrivenih bolesnika bio je 1698, a umrlih 739 (19).



Slika 1. Incidencija i mortalitet od karcinoma u muškaraca u Hrvatskoj (2013. godina)

Čimbenici koji predstavljaju rizik za razvoj karcinoma prostate još uvijek nisu potvrđeni sa sigurnošću. Smatra se da je ovo oboljenje posljedica kombinacije faktora, uključujući genetske čimbenike i životni stil. No, usprkos tomu, poznati su neki čimbenici rizika povezani sa nastankom karcinoma prostate. Tu se ubrajaju dob, genetika, rasa i etnička pripadnost, prehrana i okolišni čimbenici.

Kao što je prije objašnjeno, viša dob predstavlja povećani rizik za nastanak CaP. Vjerojatnost dijagnoze karcinoma prostate kod muškaraca mlađih od 40 godina je 1 na 10 000, za muškarce stare od 40 – 59 godina 1 na 103, a za muškarce starosti od 60 – 79 godina

1 na 8. Pozitivna obiteljska anamneza (oboljeli otac, brat, stric) karcinoma prostate također povećava relativni rizik za oboljenje (20)(21). Uočene su velike razlike u incidenciji CaP između pripadnika različitih rasa i etničkih skupina. Afroamerikanci imaju primjetno veće stope incidencije nego pripadnici bijele rase, a najmanju ima populacija azijskog podrijetla. Također, migracijom iz niskorizičnih u visokorizične zemlje (npr. Kinezi i Japanci u SAD-u) povećava se incidencija oboljenja (22).

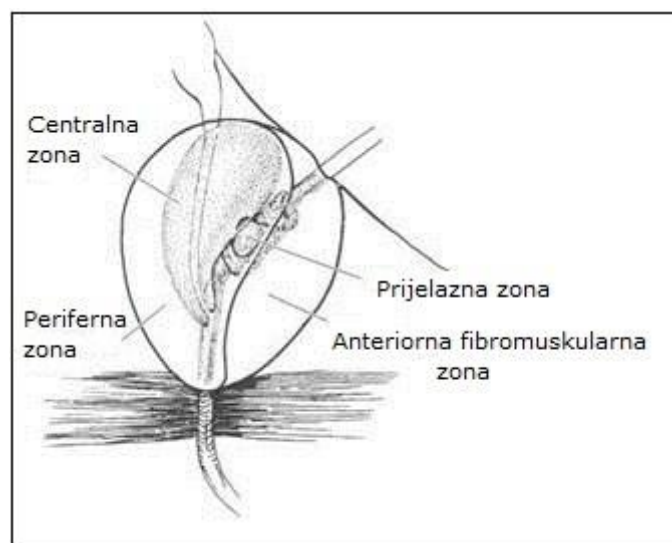
Predloženi okolišni čimbenici rizika uključuju pušenje, konzumaciju alkohola, infekcije i upale, ionizirajuće i UV zračenje, indeks tjelesne težine i fizičku aktivnost, no najvažnijim se smatra prehrambeni faktor. Prehrana karakterizirana velikim unosom masnoća povezuje se sa povećanim rizikom razvoja karcinoma prostate. Fitoestrogeni u sojinoj prehrani povezuju se sa sniženim rizikom, te se uz niske životinjske masti u prehrani smatraju razlogom niske incidencije CaP u Azijskim zemljama (23). Pozitivni učinak vitamina, minerala i antioksidansa u hrani još uvijek nije potvrđen (24).

3.1.2. Patologija i patohistologija karcinoma prostate

Više od 95% primarnih karcinoma prostate su adenokarcinomi. Preostalih 5% su histološki heterogeni i mogu biti stromalnog, epitelnog i ektopičnog staničnog podrijetla. Neadenokarcinomske varijante dijele se na temelju staničnog podrijetla u epitelne i neepitelne. Epitelna skupina obuhvaća adenokarcinom prostatičnih duktusa („endometroidni“ karcinom), mucinozni adenokarcinom, karcinom stanica tipa „prstena pečatnjaka“, adenocistični karcinom, adenoskvamozni i karcinom pločastih stanica, neuroendokrini, urotelni karcinom prostate i komedokarcinom. Neepitelna skupina uključuje

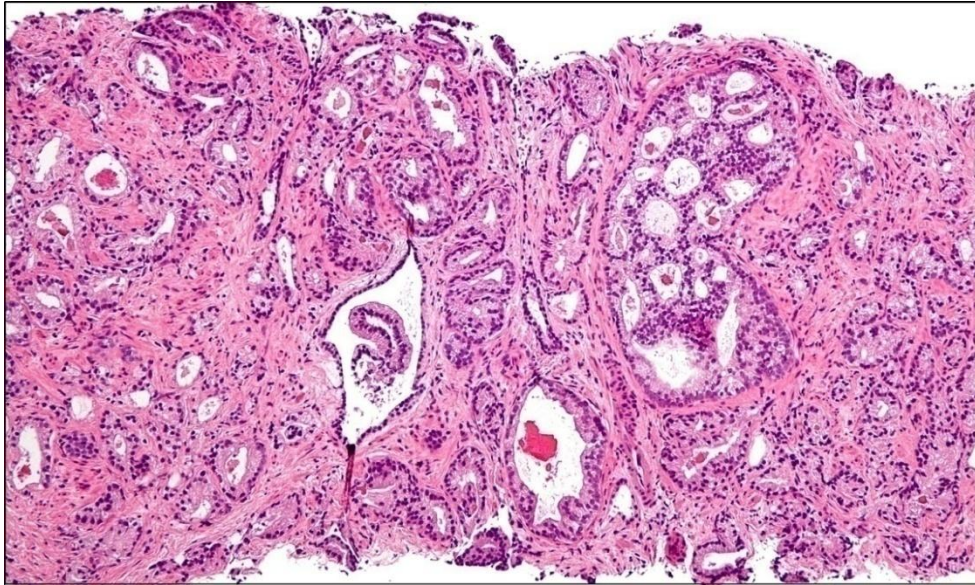
rabdomiosarkom, lejomiosarkom, osteosarkom, angiosarkom, karcinosarkom, maligni limfom i metastatske neoplazme između ostalog (25).

Adenokarcinom prostate je najčešće lokaliziran u perifernoj zoni, u približno 60 – 70% slučajeva, 10 – 20% u prijelaznoj zoni i 5 – 10% u centralnoj, periuretralnoj zoni (26) (Slika br. 2). Multifokalni karcinom nalazi se u oko 50% oboljelih, a najčešća lokacija sekundarnih presadnica je apikodorzalna regija prostate (27).



Slika br. 2 Sagitalni presjek kroz prostatu – Zone prostate

Patohistološki, adenokarcinom prostate može varirati od dobro diferenciranog tumora čije se žlijezde teško razlikuju od žlijezda normalnog prostatičnog tkiva, sve do slabo diferenciranih tumora kada se jedva prepoznaje tkivo prostate. Mikroskopska dijagnoza karcinoma prostate temelji se na arhitekturnim i citološkim karakteristikama. Citološke karakteristike podrazumijevaju hiperkromatične, uvećane jezgre s prominentnim jezgricama (makronukleoli) (28). Arhitekturne karakteristike su infiltrativni rast i odsutnost sloja bazalnih stanica. Bazalne stanice su odsutne kod karcinoma, za razliku od normalne žlijezde, benigne prostatične hiperplazije žlijezde i prekursorskih lezija CaP.

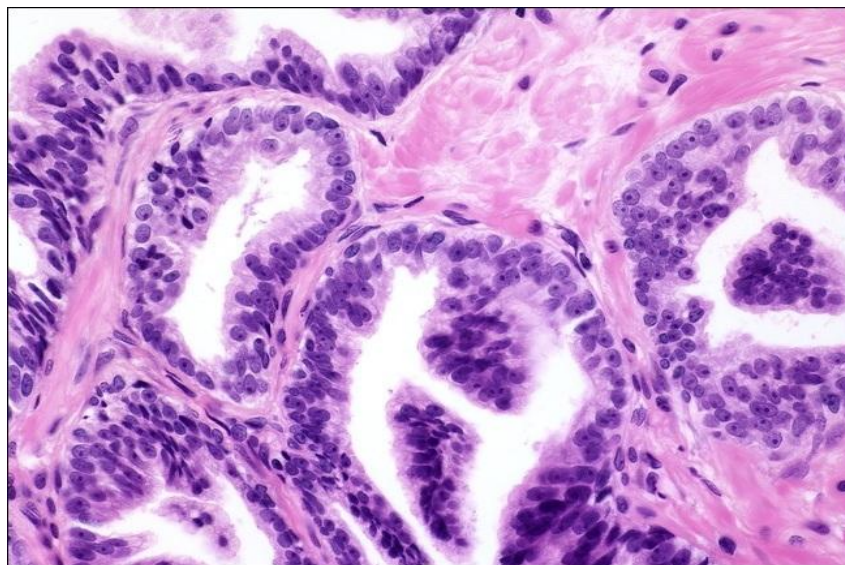


Slika br. 3 Adenokarcinom prostate - Bioptat

Nekoliko prostatičnih lezija se smatra potencijalnim prekursorima karcinoma prostate. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN), atipična proliferacija malih acinusa (ASAP), proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) i atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) su specifični morfološki entiteti koji se mogu pronaći u bioptičkom materijalu i predstavljaju povišeni rizik za kasniju detekciju CaP. Važno je napomenuti da kliničku vrijednost kao prediktivni marker ima PIN, dok povezanost ostalih lezija sa karcinomom prostate nije u potpunosti dokazana.

Prostatična intraepitelna neoplazija je najraniji opće prihvaćeni stadij u razvoju karcinoma prostate. Prema originalnom sustavu stupnjevana je u rasponu od 1 do 3. Prema sadašnjim klasifikacijama razlikujemo PIN niskog (PIN 1) i visokog stupnja (PIN 2 i 3). Zbog vrlo male ili nikakve povezanosti s karcinomom, niski stupanj PIN-a nema dijagnostičku važnost. Zato se termin PIN danas odnosi na PIN visokog stupnja (HGPI) (29). S obzirom da PIN ne povećava vrijednosti PSA i ne može se dijagnosticirati transrektalnim ultrazvukom, biopsija je jedina mogućnost detekcije.

HGPIN i karcinom prostate imaju slične karakteristike. Incidencija im se povećava sa dobi te se PIN kao i CaP najčešće nalazi u perifernoj zoni. Gubitak (PSA, PAP, citoskeletni proteini i aneksin 1 protein) i pojačana ekspresija (erbB-2 i erbB-3 onkogena, c-met protoonkogena, bcl-2 onkogena) pojedinih tumorskih markera i genetske promjene tipične za karcinom prostate kao što su gubitak alela na 8p 12-21, gubitak heterozigotnosti na 8p 22 i amplifikacija dijelova 7, 8, 10 i 12 kromosoma prisutne su u PIN-u (30). Morfološke karakteristike su im također zajedničke. Prostatična intraepitelna neoplazija karakterizirana je citološkim nalazom teške displazije sekretornih (luminalnih) epitelnih stanica sa ili bez intraluminalne proliferacije. Displazija koju te stanice pokazuju može biti ekvivalentna displaziji kod karcinoma, pa se u najtežim oblicima PIN od karcinoma razlikuje samo po odsutnosti rupture (invazije) bazalne membrane odnosno po potpunom očuvanom ili fragmentiranom bazalnom sloju stanica. Promjene jezgara su najznačajnije obilježje bez obzira na mikroskopski tip PIN-a. Prisutne su uvećane hiperkromatske jezgre s nejednako raspoređenim kromatinom te s velikom nepravilnom jezgricom (30,31).



Slika br. 4 Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja (HGPIN) - Bioptat

U dijagnostici PIN-a koriste se imunohistokemijske metode bilježenja. Biljezi 34 β E12 (identificira keratin visoke molekularne mase u citoplazmi bazalnih stanica) i p63 pomažu u diferenciranju PIN-a od karcinoma jer boje samo normalne bazalne stanice prostate (32). Za razlikovanje benignih od neoplastičnih acinusa, a posebno u dijagnozi atipične proliferacije malih acinusa (ASAP), sve više se rabi molekularni biljeg alfa-metil-acil-CoA racemaza (AMACR)(30).

3.1.3. Tijek bolesti i klinička slika

Sa kliničkog stajališta razlikuje se nekoliko entiteta raka prostate. Klinički ili manifestni rak prostate obuhvaća simptomatske slučajeve kod kojih je moguća klinička dijagnoza. Okultni rak prostate karakteriziran je skrivenom (neprepoznom) ili malom primarnom lezijom te se u asimptomatskih bolesnika klinički manifestiraju presadnice, a dijagnoza počiva na povišenim vrijednostima prostata – specifičnog antigena (PSA). Latentni rak prostate ne očituje se klinički prepoznatljivim znakovima i simptomima te se najčešće slučajno detektira tijekom obdukcije ili kirurškog zahvata na prostati. Niskog je rizika, ne daje presadnice i ne uzrokuje smrt te stoga nema veći klinički značaj (33). Smatra se da 50% muškaraca starijih od 80 godina ima latentan oblik karcinoma prostate premda još uvijek ne postoje opće prihvaćeni kriteriji u dijagnostici klinički latentnih karcinoma (34–36).

Nakon patohistološke detekcije karcinoma prostate, potrebno je definirati progresiju bolesti što ima veliki utjecaj na daljnje liječenje. Razlikuje se lokalizirani (intrakapsularni) i ekstrakapsularni oblik bolesti karakteriziran širenjem tumora u periprostatično tkivo, sa potencijalnim zahvaćanjem susjednih struktura i organa. Kao što je prije istaknuto, ishodište

većine adenokarcinoma je u perifernoj zoni prostate (26). No, karcinomi lokalizirani u centralnoj zoni ističu se većom agresivnosti i različitim putevima širenja (37).

Prodor periferno lokaliziranog karcinoma kroz kapsulu prostate je česta pojava i obično se javlja uzduž perineuralnih prostora jer predstavljaju mali otpor širenju tumora (38). Prodorom tumora kroz kapsulu u području baze prostate moguće je zahvaćanje okolnog tkiva ili samih sjemenih mjehurića. Moguće je i izravno širenje u sjemene mjehuriće putem ejakulatornih kanala (39). Daljnjim lokalnim širenjem CaP može zahvatiti vrat mokraćnog mjehura rezultirajući sa uretralnom opstrukcijom. Zahvaćanje rektuma tumorom je rijetko zbog jake anatomske barijere koju čini Denonvillierova fascija. Moguća je infiltracija vanjskog sfinktera, mišića levatora i zdjelice stijenke.

Limfatičke metastaze u područnim limfnim čvorovima najranije su metastaze karcinoma prostate. Sukladno limfnoj drenaži najčešće su nađene u opturatornim i unutarnjim ilijačnim limfnim čvorovima u maloj zdjelici. Primarne metastaze u presakralnim i vanjskim ilijačnim limfnim čvorovima, bez zahvaćenih opturatornih i unutarnjih ilijačnih limfnih čvorova nađu se kod manjeg broja bolesnika (40). Ostala područja invazije su udaljeni limfni čvorovi izvan zdjelice koji obuhvaćaju paraaortalnu i lumbalnu regiju, regiju oko zajedničke ilijačne arterije, dubinske i površinske ingvinalne i retroperitonealne limfne čvorove.

Aksijalni skelet je najčešće mjesto udaljenih metastaza (41), a hematogenim putem može metastazirati i u druge organe. Visceralne metastaze najčešće uključuju pluća, jetru i nadbubrežne žlijezde (42). Najčešće je zahvaćen lumbosakralni dio kralježnice, no metastaze se mogu detektirati u bilo kojem dijelu koštanog sustava. Nakon lumbosakralnog dijela kralježnice po učestalosti slijede proksimalni femur, zdjelica, torakalna kralježnica, rebra, prsna kost, lubanja i nadlaktična kost. Koštane lezije presadnica karcinoma prostate tipično

su osteoblastične te je, zbog pojačanog utroška kalcijevih iona za izgradnju metastatski zahvaćene kosti, moguća pojava sekundarnog hiperparatireoidizma (43).

Većina pacijenata sa lokaliziranim CaP su asimptomatski. Prezentacija simptoma u obliku boli, krvarenja ili opstrukcije često upućuje na lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Opstruktivni ili iritativni poremećaji pražnjenja mjehura mogu biti uzrokovani lokalnim širenjem tumora u uretru i vrat mjehura ili izravnim širenjem u trigonum mokraćnog mjehura. Lokalno prošireni karcinom sa zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima može dovesti do limfedema donjih udova. Koštane metastaze mogu rezultirati bolovima u kostima i patološkim lomovima. Velika tumorska masa u trupu kralježaka može, ovisno o stupnju kompresije kralježnične moždine, izazvati različitu simptomatologiju uključujući parestezije, slabost donjih udova i urinarnu i fekalnu inkontinenciju. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava najčešće je posljedica izravnog širenja metastaza iz lubanje.

3.1.4. Dijagnostički postupci

Postavljanje dijagnoze raka prostate najčešće započinje detekcijom abnormalne koncentracije prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu ili zabrinjavajućim nalazom digitorektalnog pregleda (DRP). Ako rezultati PSA testa ili nalaz digitorektalnog pregleda upućuju na karcinom, sljedeći dijagnostički korak je transrektalni ultrazvuk (TRUZ) i biopsija prostate. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju patohistološke potvrde bioptičkog materijala dobivenog biopsijom pod kontrolom ultrazvuka ili operacijski dobivenih uzoraka tkiva prostate.

Digitorektalni pregled je osnovni dio kliničkog urološkog pregleda koji na brz, jednostavan i jeftin način omogućuje procjenu dimenzije, oblika i ograničenosti prostate, kao

i prisutnosti deformiteta, kvržica i promjena u konzistenciji i mobilnosti žlijezde. Suspektne abnormalnosti u vidu induracije, neravne površine ili čvorića u palpaciji dostupnoj perifernoj zoni prostate, upućuju na karcinom i zahtijevaju daljnju obradu transrektalnim ultrazvukom i biopsiju prostate. No, normalan nalaz tijekom digitorektalnog pregleda prostatične žlijezde ne isključuje dijagnozu karcinoma jer se manji tumori u početnoj fazi tumorskog rasta i tumori smješteni u prijelaznoj ili središnjoj zoni prostate ne mogu palpirati. U skladu s tim, smatra se da 23 - 45% karcinoma, ovisno radi li se o probiru ili kliničkoj populaciji, oстане ne dijagnosticirano samim digitorektalnim pregledom (44). Najpouzdanija metoda rane detekcije raka prostate je kombinacija digitorektalnog pregleda sa određivanjem serumske koncentracije PSA.

PSA je androgenom regulirana serinska proteaza koju gotovo isključivo proizvode sekretorne stanice prostatičnog epitela te ga izlučuju u duktuse. Funkcija ovog glikoproteina u sjemenoj i prostatičnoj tekućini je likvefakcija seminalnog koaguluma u ljudski ejakulat. U normalnim je uvjetima u vrlo maloj koncentraciji prisutan u serumu, i to u vezanom (kompleksiranom) ili slobodnom (nekompleksiranom) molekularnom obliku. Naime, uredan nalaz PSA testa predstavlja koncentracija do 4 ng/ml. Visoke razine PSA u serumu muškaraca oboljelih od karcinoma prostate rezultat su većeg prolaska u cirkulaciju zbog narušene cjelovitosti bazalne membrane i arhitekture duktalnog lumena, a ne povećane proizvodnje (45). U manjoj mjeri, manipulacija digitorektalnim pregledom, biopsijom i transrektalnim ultrazvukom može izazvati povećanje serumskog PSA (46). Međutim, dokazano je da digitorektalnim pregledom uzrokovano povišenje PSA nema bitnu kliničku važnost (47). Dob, rasa, androgeni i volumen prostate su poznati faktori koji određuju razinu PSA s time da je viša ekspresija prisutna kod starijih muškaraca, crne rase te kod većih razina androgena i

volumena prostate (48). S druge strane, terapija inhibitorima 5 α -reduktaze bitno snižava razinu PSA (49).

Tablica br. 1 Porast vjerojatnosti za prisutnost karcinoma prostate kod viših koncentracija PSA

Serumska koncentracija PSA	Vjerojatnost za karcinom prostate (uz negativan palpatorni nalaz)
0 – 2 ng/ml	1 %
2 – 4 ng/ml	15 %
4 – 10 ng/ml	25 %
više od 10 ng/ml	preko 50 %

PSA je kao tumorski biljeg karcinoma prostate dokazao svoju vrijednost u kliničkoj praksi ne samo kao rano dijagnostičko sredstvo, nego i kao bitan čimbenik u određivanju stadija bolesti („staging“), izboru prikladne metode liječenja, procjene prognoze i praćenja bolesti („monitoring“) i učinkovitosti terapije. No, bez obzira na to, činjenica je da povišene vrijednosti PSA, također, mogu biti posljedica benigne hiperplazije prostate i prostatitisa. Stoga je, u svrhu poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti te smanjenja broja nepotrebnih biopsija, predloženo nekoliko varijanti PSA: dobno prilagođene granične vrijednosti PSA, brzina PSA, brzina udvostručenja PSA, gustoća PSA, gustoća PSA u prijelaznoj zoni te molekularni oblici PSA. „Sve izvedenice mogu služiti kao dodatna pomoć u osoba s koncentracijom PSA od 4 do 10 ng/ml, u tzv. sivoj zoni“ (50).

Omjer slobodnog (fPSA) i vezanog (cPSA) PSA omogućuje razlikovanje karcinomskih od ne karcinomskih promjena prostate. Pacijenti sa karcinomom prostate imaju veći udio cPSA u odnosu na fPSA (51). Zbog toga, mjerenje udjela fPSA ima veću dijagnostičku važnost nego ukupni PSA zasebno, posebno kod serumske vrijednosti ukupnog PSA između 4 - 10 ng/ml, kada je, uz graničnu vrijednost < 25% za udio fPSA, moguće detektirati 95% karcinoma

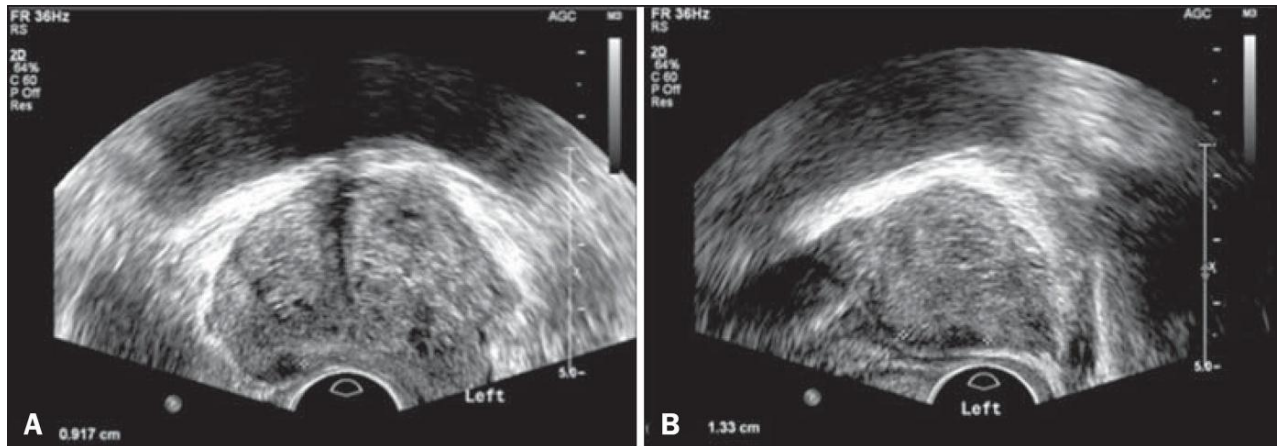
i posljedično izbjeći 20% od negativnih biopsija (52). Izračun gustoće PSA uključuje veličinu prostate mjerenu transrektalnim ultrazvukom tako da se izražava koncentracija PSA po jedinici volumena (cm³) prostate. Ovom metodom moguće je razlikovati BHP i rak prostate jer gustoća PSA ≥ 0.15 upućuje na visok rizik za karcinom (53). Brzina porasta koncentracije PSA na godišnjoj razini veća je kod muškaraca sa rakom prostate u usporedbi sa oboljelima od ne karcinomskih bolesti prostate. Smatra se da brzina godišnjeg povišenja koncentracije ≥ 0.75 ng/ml predstavlja povišeni rizik za CaP i indikacija je za biopsiju.

Tablica br. 2 Porast vjerojatnosti za prisutnost karcinoma prostate kod nižih vrijednosti udjela slobodnog PSA

% fPSA	Vjerojatnost za karcinom prostate (uz negativan palpatorni nalaz)
0 – 10 %	56 %
10 – 15 %	28 %
15 – 20 %	20 %
20 – 25 %	16 %
više od 25 %	8 %

Transrektalni ultrazvuk (TRUZ) se odnosi na inserciju ultrazvučne sonde u rektum radi boljeg slikovnog prikaza prostate i okolnih struktura. Ovom metodom moguće je odrediti veličinu prostate te detektirati i razlikovati suspektne lezije prostate i okolnih tkiva. Karcinom prostate se na ultrazvučnom nalazu najčešće opisuje kao hipoehogeno područje različite veličine, okruglog ili ovalnog oblika te s mogućom asimetrijom (Slika br. 5) (54). „Sedamdeset posto palpabilnih i 50% nepalpabilnih karcinoma je hipoehogeno. Međutim, hipoehogenost nije karakteristična za rak, a mogućnost da je hipoehogena lezija karcinom varira od 17 – 57%. Od 24 – 37% karcinoma je izoehogeno, dakle ultrazvučno jednako okolnome

prostatičnom tkivu. U hiperehogenim lezijama rak je nađen u 2 – 7% slučajeva (55).“ TRUZ omogućuje detekciju uznapredovale bolesti – probijanje kapsule i ekstrakapsularno širenje.



Slika br. 5 A Adenokarcinom prostate, potvrđen biopsijom, prikazan kao dobro ograničena hipoehogena lezija locirana u perifernoj zoni lijevog režnja **B** Prikaz iste lezije na sagitalnom presjeku

Još jedna važna uloga TRUZ-a je, s obzirom na prikaz slike u realnom vremenu, kontroliranje i poboljšanje preciznosti biopsije prostate. Biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka standardni je način dobivanja materijala za patohistološku analizu kojom se postavlja konačna dijagnoza karcinoma. Apsolutno je indicirana kada je serumska koncentracija PSA veća od 10 ng/ml, kada je nalaz DRP pozitivan neovisno o vrijednosti PSA, kada je TRUZ-om detektirano suspektno područje, a indikacijom se smatra i godišnji porast vrijednosti PSA 0.75 ng/ml. Biopsije se izvode iglama promjera 18 gaugea koje se ispucaju iz automatskog „pištolja“ za tkivne biopsije (Slika br. 6). Sam zahvat se izvodi bez primjene anestezije, ali zahtjeva prazan rektum i antibiotsku profilaksu mogućih septičkih komplikacija. Antikoagulantna terapija, akutni simptomatski prostatitis i imunosupresija predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju.



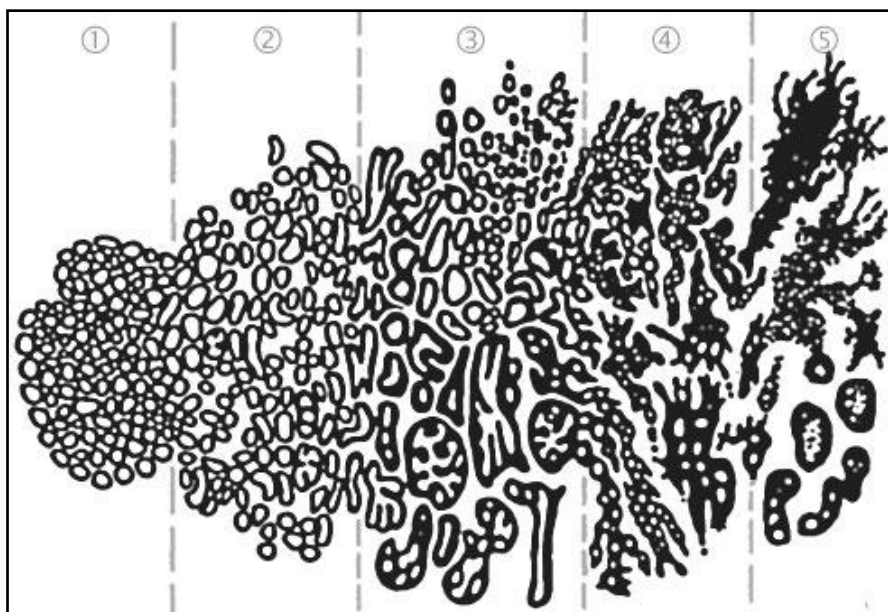
Slika br. 6 Transrektalna sonda i bioptička igla za biopsiju prostate

Prema smjernicama Europskog urološkog udruženja (EAU) iz 2008. godine preporučuje se uzimanje najmanje 10 bioptičkih uzoraka ili upotreba Bečkog nomograma prilagođenog s obzirom na dob, razinu PSA i volumen prostate (Tablica br. 3) (56). Također, cilj prvog seta biopsija treba biti periferna zona, a ne prijelazna, zbog niske incidencije detekcije karcinoma $\leq 2\%$ (56). Ako je prvi set biopsija negativan, preporučuje se ponovno bioptiranje. Indikacije za ponovnu biopsiju su rastuća ili perzistentna vrijednost PSA, suspektne DRP i nalaz prekanceroznih lezija. U ponovljenim biopsijama stopa detekcije iznosi 10 – 35% (57).

Tablica br. 3 Bečki nomogram prilagođen s obzirom na dob i veličinu prostate

Volumen (ccm ³)	Dob (godine)			
	< 50	50 - 60	60 - 70	>70
20 – 29	8	8	8	6
30 – 39	12	10	8	6
40 – 49	14	12	10	8
50 – 59	16	14	12	10
60 – 69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Patohistološkom analizom biopsijom dobivenog uzorka tkiva prostate određuje se stupanj diferenciranosti odnosno gradus karcinoma prostate. Najzastupljeniji sustav za određivanje histološke diferenciranosti raka prostate je Gleasonov zbroj. Gleasonov zbroj temelji se na različitom mikroskopskom izgledu žlijezdane arhitekture, a rezultat je zbroja stupnja diferenciranosti dviju najzastupljenijih histoloških komponenti karcinoma (58). Stoga se u svakom bioptatu određuje Gleasonov uzorak za najčešće prisutan (primaran) i drugi po zastupljenosti (sekundaran) histološki oblik. U skladu sa pet stupnjeva diferenciranosti karcinoma postoji pet Gleasonovih uzoraka. Gleason uzorak 1 predstavlja najbolje, a uzorak 5 najslabije diferencirani tumor (Slika br. 7). Ako je u cijelom bioptičkom materijalu prisutan samo jedan Gleasonov uzorak, i primarni i sekundarni histološki oblik označuju se istom vrijednosti Gleasonovog uzorka. Vrijednost Gleasonovog zbroja kreće se od 2 do 10 tako da Gleasonov zbroj od 2 - 4 odgovara dobro diferenciranim tumorima, 5 - 6 srednje diferenciranim, a 8 - 10 slabo diferenciranim tumorima. Međutim, u sadašnjoj praksi patologa pripisivanje Gleasonovog uzorka 1 i 2 nije uobičajeno, tako da Gleasonov uzorak 3 odgovara dobro, Gleasonov uzorak 4 srednje i Gleasonov uzorak 5 slabo diferenciranim tumorima (59). Stoga je predloženo da se zbrojevi od 2 - 4 u biopsijom dobivenom materijalu ne dijagnosticiraju. Vrijednosti Gleasonovog zbroja 2 - 4 najčešće su prisutne kod karcinoma prijelazne zone prostate ili u tkivu dobivenom transuretralnom resekcijom. U razlikovanju srednje i slabo diferenciranih tumora (Gleasonov zbroj 7), primarni Gleasonov uzorak je najvažnija odrednica biološkog rizika.



Slika br. 7 Patohistološki gradusi karcinoma prostate prema Gleasonu – Shematski prikaz

3.1.5. Klinička i patološka procjena stadija karcinoma prostate

Precizno određivanje stadija („staging“) karcinoma prostate ima veliku važnost u procjeni prognoze, donošenju odluke o optimalnom načinu liječenja i praćenju terapijskog ishoda. Postupak stupnjevanja bolesti uključuje kliničke, radiološke i patološke metode.

Klinička, ali i patološka procjena stadija karcinoma prostate temelji se na TNM klasifikacijskom sustavu (Tablica br. 4). Ovaj sustav obuhvaća procjenu triju glavnih komponenti: T (primarni tumor), N (regionalni limfni čvorovi) i M (udaljene metastaze).

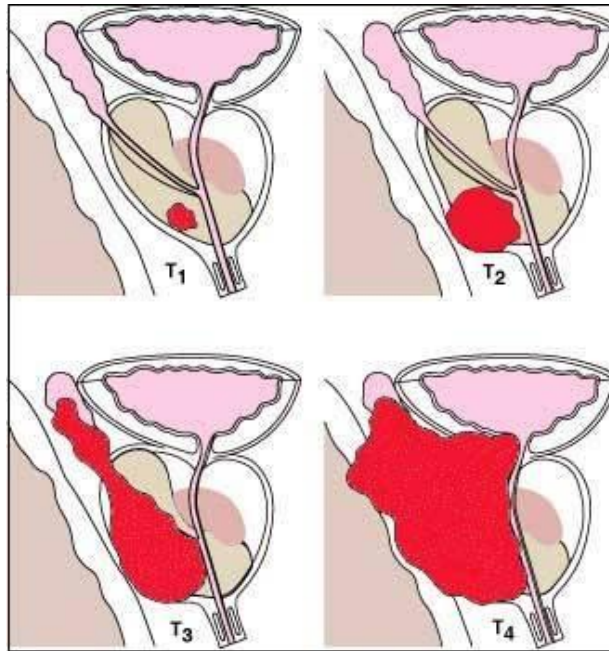
Klinička procjena proširenosti primarnog tumora (T stadij) zasniva se na nalazima DRP (moguće i MR), a daljnje informacije osigurava vrijednost PSA i njegovih varijanti, biopsija prostate i Gleasonov zbroj te primjena TRUZ-a. Vrlo je bitno razlikovati intrakapsularni, lokalizirani karcinom (stadij T1 - T2) i ekstrakapsularnu, proširenu bolest (T3 - T4) (Slika br. 8). Digitorektalni pregled pokazuje značajnu vjerojatnost podcjenjivanja i precjenjivanja stadija bolesti koja je dokazana diskrepancijom između nalaza DRP-a i patoloških nalaza preparata

dobivenih radikalnom prostatektomijom (60). Vrijednost PSA ne može strogo odrediti stupanj proširenosti primarnog tumora te zahtjeva potvrdu sa DRP i/ili radiološkim slikovnim metodama. Bez obzira na visoku specifičnost u procjeni ekstrakapsularne ekstenzije i zahvaćanja sjemenih mjehurića, TRUZ je ograničen zbog loše kontrastne rezolucije što rezultira s niskom osjetljivosti i tendencijom podcjenjivanja CaP. Dokazano je da se oko 60% od pT3 tumora prostate ne može preoperativno dijagnosticirati TRUZ-om (61). Radiološke slikovne metode, kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) nisu se pokazale više korisnima u određivanju ekstrakapsularne proširenosti bolesti u usporedbi sa ostalim metodama (DRP, PSA). Isto tako su relativno neosjetljive kod detekcije limfonodularne tumorske invazije. Jedina točna metoda procjene N stadija je zdjelična limfadenektomija tijekom radikalne prostatektomije. Status limfnih čvorova je bitan kod planiranja potencijalno kurativnog zahvata. Metastatski karcinom prostate ima tendenciju širenja u kosti, predominantno u aksijalni skelet, tako da je metoda izbora za procjenu M stadija scintigrafija skeleta, a obavezno je i mjerenje alkalne fosfataze. Scintigrafija skeleta nije indicirana u asimptomatskih pacijenata sa razinom PSA < 20 ng/ml i dobro ili umjereno diferenciranim tumorom (62).

Patološka procjena stadija karcinoma obuhvaća patohistološku analizu materijala dobivenog biopsijom, konačnog preparata ili zdjeličnih limfnih čvorova nakon radikalne prostatektomije, a temelji se na dobivenom stupnju zloćudnosti („grade“) ili Gleasonovom zbroju koji korelira sa stupnjem proširenosti (44). „Dokazano je da kombinacija serumskog PSA, Gleasonova zbroja dobivenog biopsijom prostate i kliničkog pregleda najuspješnije može predvidjeti konačni patološki stadij u svakog bolesnika posebno (63).“

Tablica br. 4 TNM klasifikacija karcinoma prostate

	STADIJ	KARAKTERISTIKE
Klinički primarni tumor (cT)	Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
	T0	Ne postoji primarni tumor
	T1	Klinički nedetektibilni tumor
	T1a	Tumor je slučajan nalaz u manje od 5% reseciranog tkiva
	T1b	Tumor je slučajan nalaz u više od 5% reseciranog tkiva
	T1c	Tumor je detektiran biopsijom prostate (samo zbog povišenog PSA)
	T2	Palpabilni tumor unutar prostate
	T2a	Tumor zahvaća polovinu jednog lobusa prostate ili manje
	T2b	Tumor zahvaća više od jedne polovine jednog lobusa prostate, ali ne oba lobusa
	T2c	Tumor zahvaća oba lobusa
	T3	Ekstrakapsularno širenje tumora prostate
	T3a	Ekstrakapsularno širenje tumora, unilateralno ili bilateralno s 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 mokraćnog mjehura, rektuma
Regionalne metastaze u limfne čvorove	Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
	N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
	N1	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 sjela



Slika br. 8 Stadiji karcinoma prostate – Shematski prikaz

3.2. Zdjelična limfadenektomija kod radikalne prostatektomije

Zdjelična limfadenektomija je ključan, ali i kontroverzan dio kirurškog tretmana karcinoma prostate. Cilj disekcije zdjelčnih limfnih čvorova kod radikalne prostatektomije je precizno odrediti stadij bolesti i omogućiti terapijsku korist.

Prije nekoliko desetljeća, PLND se rutinski izvodila kao zasebni zahvat ili za vrijeme radikalne prostatektomije. U slučaju prisutne limfonodalne invazije koja se smatrala lošim prognostičkim znakom, ne bi se pristupalo RP (64). U novije vrijeme, bilježi se smanjenje incidencije zahvaćanja limfnih čvorova ponajprije zbog široke primjene PSA testa. Ali, bez obzira na to, zdjelična limfadenektomija i dalje pruža važne informacije o proširenosti bolesti. Dapače, kod 3 - 26% pacijenata bez radiološkog dokaza regionalne proširenosti karcinoma biti će pronađene metastaze u zdjelčnim limfnim čvorovima (40). Nekoliko studija u novijoj „PSA“ eri je pokazalo da PLND, uz informaciju o proširenosti tumora, pruža i određenu terapijsku korist. Naime, pacijenti s ograničenim nodalnim metastazama i

povoljnim patološkim značajkama mogu biti izliječeni kombinacijom RP i PLND, bez dodatne terapije (65).

Usprkos svim dokazima koji demonstriraju važnost zdjelične limfadenektomije, ovaj zahvat se ne provodi kod svih pacijenata podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji. Zapravo se povećava trend odmaka od PLND. Primjena PSA testova rezultirala je ranijom detekcijom i terapijom karcinoma prostate te smanjenjem rizika nodalne pozitivnosti. Uz to, počeli su se koristiti točniji prognostički alati, kao što su nomogrami, koji mogu procijeniti individualni rizik metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima. Zajedno su ovi faktori doprinijeli smanjenju opsega pacijenata kod kojih se izvodi zdjelična limfadenektomija.

3.2.1. Procjena potrebe za zdjeličnom limfadenektomijom

Razvijeno je nekoliko nomograma i tablica procjene kako bi se moglo predvidjeti tumorsko zahvaćanje zdjeličnih limfnih čvorova i procijeniti potreba za zdjeličnom limfadenektomijom. Većina ovih prediktivnih metoda bila je temeljena na rutinski dostupnim varijablama kao što su preoperativna razina prostata – specifičnog antigena (PSA), klinički stadij i Gleasonov zbroj bioptiranog materijala. Ovi alati omogućili su identifikaciju pacijenata niskog rizika za limfonodalnu invaziju te su doprinijeli smanjenju izvođenja zdjelične limfadenektomije kod radikalne prostatektomije. No, ove metode su, uglavnom, razvijene i potvrđene na pacijentima podvrgnutim ograničenoj PLND. Stoga, bez obzira na prividno visoku točnost (76 - 97.8%), mogu značajno podcijeniti pravu prevalenciju LNI zbog ograničenog uzorkovanja limfnih čvorova. Makarov i sur. ažurirali su Partinove tablice konstruirane kako bi se mogao predvidjeti patološki stadij (uključujući LNI) na temelju preoperativnog PSA, Gleasonovog zbroja i kliničkog stadija. U ovoj studiji, stopa i točnost

predikcije LNI iznosili su 1% odnosno 88% (66). Cagiannos i sur. također su izdali preoperativni nomogram usmjeren identifikaciji niskorizičnih pacijenata za LNI baziran na razini PSA, kliničkom stadiju i Gleasonovom zbroju te je na ovom modelu prediktivna točnost bila 76% (67). Međutim, niti u jednoj od studija nije naveden broj odstranjenih limfnih čvorova te su se zasnivale na ograničenoj zdjeličnoj limfadenektomiji čime je limitirana njihova primjena. Kako bi se zaobišlo ovo ograničenje, Briganti i sur. razvili su nomogram za predikciju stope LNI kod pacijenata izloženih ePLND. On se oslanjao na iste varijable kao i prije spomenuti, a njegova točnost predikcije je iznosila 76% (5). Čak se i viša točnost predikcije može ostvariti ako se podaci o volumenu tumora, kao što je postotak pozitivnih jezgara, uključe u multivarijabilne modele i primjene na ePLND tretirane pacijente.

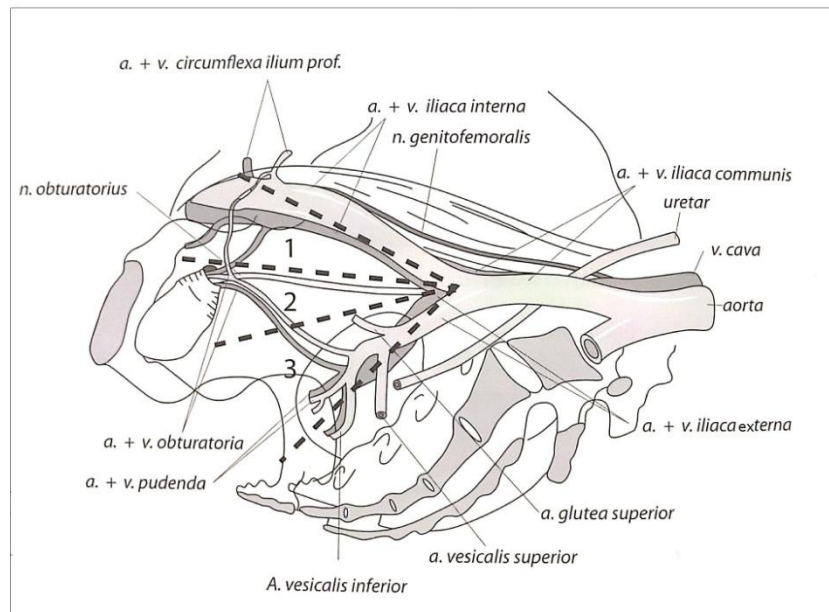
3.2.2. Optimalni anatomske opseg zdjelične limfadenektomije

Sve do 1970-ih razumijevanje limfne drenaže prostate bilo je bazirano na disekcijama zdjeličnih limfnih čvorova tijekom obdukcije. Od tada se, upotrebom različitih radioloških slikovnih metoda, pokušavalo bolje definirati drenažu prostate ili, bolje rečeno, tumora prostate. CT i MR, slikovne metode koje su najčešće korištene kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji, relativno su neosjetljive kod detekcije metastaza u limfnim čvorovima. Razlog tomu je činjenica da za detekciju sumnjivih čvorova koriste kriterij veličine, a na temelju današnjih saznanja, dokazano je da su metastaze najčešće ograničene na jedan čvor i male veličine, često manje od 1 cm (68). Stoga precizna zdjelična limfadenektomija ostaje najtočniji dijagnostički alat i zlatni standard „staginga“ karcinoma prostate.

Općenito, limfa prostatične žlijezde drenira se najprije u periprostatičnu supkapsularnu mrežu iz koje se nastavljaju tri glavne drenažne rute. Ascendentni kanali dreniraju se u vanjske ilijačne limfne čvorove, lateralni u hipogastrični lanac čvorova i posteriorni čvorovi iz kaudalnog dijela prostate u subaortalne limfne čvorove sakralnog promontorija (69). Nekoliko studija je pokazalo da se stopa metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima pacijenata oboljelih od karcinoma prostate gotovo linearno povećava sa opsegom PLND (69,70).

S obzirom na opseg, razlikuje se minimalna, standardna i proširena varijanta disekcije zdjeličnih limfnih čvorova. U literaturi se najčešće govori o ograničenoj (IPLND) i proširenoj (ePLND) zdjeličnoj limfadenektomiji (Slika br. 9). „Anatomske granice ograničene zdjelične limfadenektomije tvore vanjska ilijačna vena, opturatorni živac, proksimalno bifurkacija zajedničke ilijačne arterije, a distalno je granica proksimalni dio femoralnog kanala (Cloquetov čvor) (71).“ S druge strane, opseg proširene zdjelične limfadenektomije još uvijek je predmet rasprave. Neki autori smatraju da se ePLND odnosi na odstranjenje opturatornih, vanjskih ilijačnih i unutarnjih ilijačnih limfnih čvorova (5,56). Drugi uključuju odstranjenje i presakralnih čvorova (40,72). Zaključno, postoji stav da je potrebno dodatno odstraniti čvorove oko zajedničke ilijačne arterije, barem do križanja mokraćovoda (73). Ipak, i kod takve proširene disekcije, približno 25% potencijalno pozitivnih limfnih čvorova ne bi bilo odstranjeno (74). Bez obzira na opću definiciju, dogovoreno je da proširena zdjelična limfadenektomija treba uključivati odstranjenje čvorova oko unutarnje ilijačne arterije. Zaista, nekoliko je studija demonstriralo da je do 50% metastaza lokalizirano u limfnim čvorovima ovog područja (69,70,73,74). Stoga, odstranjenje limfnih čvorova samo iz opturatorne fose ili zajedno sa limfnim tkivom uz vanjske ilijačne krvne žile može značajno podcijeniti pravu incidenciju nodalnih metastaza CaP. Proširena PLND potrebna je kako bi se

detektirale okultne metastaze u limfnim čvorovima koje inače ne bi bile prepoznate ograničenom PLND jer limfne metastaze ne slijede definirani put širenja.



Slika br. 9 Shematski prikaz ograničene (1) i proširene zdjelične limfadenektomije (1,2,3)

Heidenreich i sur. (40) kao i Bader i sur. (73) započeli su koncept sistematične procjene proširenosti PLND i stope LNI. Heidenreich i sur. pronašli su dvostruko više pozitivnih limfnih čvorova izvodeći proširenu u odnosu na ograničenu zdjeličnu limfadenektomiju (26% naspram 12%). Isto tako, ePLND sa srednjom vrijednosti od 13.1 odstranjenih limfnih čvorova je bila povezana sa 2.8 puta većom stopom limfonodalne invazije u usporedbi s IPLND (prosjeak od 10.1 odstranjenih limfnih čvorova; 11.4% naspram 4.1%) u drugoj studiji o laparoskopskoj limfadenektomiji (40). Povezanost opsega PLND sa stopom LNI proučavao je i Briganti sa suradnicima (5,63). Zanimljivo je da je vjerojatnost točnog predviđanja stope LNI bila blizu nule kad je manje od 10 čvorova bilo disecirano. Suprotno tomu, kada je odstranjeno više od 30 čvorova, prijavljena je praktično savršena mogućnost predviđanja LNI. Čini se da ovi rezultati indirektno potvrđuju rezultate

obdukcijske studije Weingärtnera i sur. koji upućuju na to da prosjek od 20 diseciranih limfnih čvorova predstavlja reprezentativni uzorak u određivanju lokoregionalne proširenosti CaP (75). Sve skupa, ovi podaci pokazuju da IPLND ne omogućuje adekvatno uzorkovanje limfnih čvorova te da ePLND značajno povećava točnost određivanja N stadija smanjenjem stope lažno negativnih nalaza povezanih sa IPLND.

3.2.3. Komplikacije zdjelične limfadenektomije

Zdjelična limfadenektomija kod radikalne prostatektomije je generalno dobro toleriran zahvat sa relativno niskom stopom komplikacija. Pregledom cjelokupne literature o komplikacijama PLND, utvrđeno je da stopa komplikacija varira od 2% do 51% (70).

Razlikuju se intraoperacijske i poslijeoperacijske komplikacije zdjelične limfadenektomije. Intraoperacijske komplikacije se odnose na vaskularna i neuralna oštećenja te oštećenja mokraćovoda, dok poslijeoperacijske uključuju tromboembolijske događaje, nastanak limfokele i edema donjih udova (8).

Postoje razlike u incidenciji PLND vezanih komplikacija ovisno o anatomskom opsegu zdjelične limfadenektomije. Clark i sur. te Briganti i sur. navode ukupnu incidenciju komplikacija od 10.5% odnosno 19.8% kod proširene disekcije zdjeličnih limfnih čvorova (76,77). Prema autorima, 75% komplikacija proizašlih iz ePLND moglo bi biti rezultat proširene disekcije limfatičnog tkiva lateralno od vanjske ilijačne arterije, područja u kojem se nikada tijekom studija anatomskih lokalizacija nije dokazala prisutnost pozitivnih limfnih čvorova. Također, Stone i sur. zabilježili su upadljivo veću stopu incidenciju komplikacija kod laparoskopske ePLND u usporedbi sa laparoskopskom IPLND (35.9% naspram 2%) (78). S druge strane, kada se procjenjuju komplikacije PLND zasebno, samo je incidencija limfokele

značajno veća kod pacijenata podvrgnutih ePLND (10.3% naprema 4.6%), dok je incidencija od 0.8% do 9% zabilježena nakon IPLND (40,77). Ipak, učestalost i ozbiljnost intraoperacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija nije se znatno razlikovala između ograničene i proširene PLND (9% odnosno 8.7%). Duboka venska tromboza, plućna embolija, oštećenja opturatorskog živca i uretera te limfedem donjih ekstremiteta su puno manje učestale komplikacije. Svi navedeni podaci sugeriraju da zdjelična limfadenektomija nije u potpunosti neškodljiv zahvat čak niti ako ga izvode najiskusniji kirurzi.

U svrhu smanjenja morbiteta povezanog sa zdjeličnom limfadenektomijom, Heidenreich i sur. preporučuju da se očuvaju limfni vodovi lateralno od vanjske ilijačne arterije, da se distalni krajevi limfnih vodova ili ligiraju ili stegnu sa malim kopčama koje vrše veći pritisak nego velike kopče te da se dva drena postave na svakoj strani zdjelice sve dok se drenaža ne smanji na <50 ml/danu. Uz to, predlaže se injiciranje niskomolekularnog heparina u ruku (40).

3.2.4. Terapijska korist i utjecaj na preživljenje

Osim što daje bitne informacije o proširenosti bolesti, disekcija zdjeličnih limfnih čvorova kod RP, osobito u okolnostima minimalne lokalne proširenosti, može biti kurativnog karaktera i poboljšati preživljenje. Pri tome se u obzir uzima broj odstranjenih i pozitivnih limfnih čvorova.

Nekoliko je studija pokazalo da pacijenti s ograničenim nodalnim zahvaćanjem i povoljnim patohistološkim karakteristikama neće doživjeti relaps ili progresiju nakon kirurškog zahvata, čak i bez adjuvantne terapije. Catalona i sur. prvi su demonstrirali 75% šestogodišnju stopu preživljavanja, bez relapsa kod pacijenata s pozitivnim čvorovima kod RP

(79). Bader i sur. demonstrirali su da broj pozitivnih limfnih čvorova korelira sa rizikom od biokemijskog relapsa nakon RP; 42% od pacijenata sa jednim pozitivnim čvorom bilo je bez biokemijskog relapsa u prosječnom periodu praćenja od 45 mjeseci (65). Također, Von Bodman sa suradnicima proveo je retrospektivno istraživanje na 162 pacijenta sa metastazama u zdjelničnim limfnim čvorovima koji nisu dobivali adjuvantnu terapiju. Rezultat je bio da jedan pozitivan limfni čvor i Gleasonov zbroj ≤ 7 predstavlja vjerojatnost nepojavljivanja relapsa od 79% unutar 2 godine od RP, dok su pacijenti sa većim brojem pozitivnih čvorova imali veću stopu relapsa (80).

Nadalje, Masterson i sur. pronašli su značajnu inverznu povezanost između broja odstranjenih limfnih čvorova i preživljenja bez biokemijskog relapsa u pacijenata s negativnim čvorovima, što se, zapravo, pripisuje odstranjenju mikrometastaza, te može potvrditi terapijsku ulogu PLND u ovoj skupini pacijenata (81). Joslyn i Konety su analizom podataka SEER („Surveillance Epidemiology and End Results“) programa o 13 020 prostatektomiranih pacijenata (sa ili bez PLND) došli do zaključka da proširena PLND smanjuje dugoročni rizik od smrti povezanih s karcinomom za 23% (82).

Zaključno, ovi uvjeravajući dokazi velikih retrospektivnih i malih „case control“ studija pokazuju da broj diseciranih limfnih čvorova može utjecati na preživljenje te da RP s proširenom limfadenektomijom kod nekih pacijenata s pozitivnim čvorovima može imati kurativni učinak, no isto zahtjeva potvrdu prospektivnih randomiziranih studija.

4. Rasprava

Zdjelična limfadenektomija predstavlja najtočniju i najpouzdaniju metodu detekcije metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima kod karcinoma prostate. No, činjenica je da kod svakog pacijenta ne postoji ista vjerojatnost metastaziranja u limfne čvorove, kao i da je precizna limfadenektomija dugotrajan i izazovan zahvat koji zahtijeva vještog kirurga. Stoga je, kako bi se izbjeglo nepotrebno izlaganje pacijenata mogućim komplikacijama, vrlo bitno pravilno procijeniti individualnu potrebu za zdjeličnom limfadenektomijom u obliku postojećeg rizika od metastaza u limfnim čvorovima.

Nekoliko studija procijenilo je rizik od LNI u niskorizičnih CaP pacijenata podvrgnutih postupcima ograničene ili proširene PLND. Bez obzira na nedostatak uniformnosti definicije niskorizičnih pacijenata, stopa incidencije LNI kod IPLND bila je između 0.5 i 0.7%. U najvećoj studiji o niskorizičnom CaP usmjerenom prema pacijentima sa stadijem cT1 i PSA \leq 6 ng/ml stopa incidencije LNI iznosila je 0.7% (83). Ove rezultate potvrdila je revizija Partinovih tablica iz 2007. godine, sa utvrđenom stopom incidencije $<$ 1% kod pacijenata sa pogodujućim karcinomskim karakteristikama (PSA \leq 10 ng/ml, T1c CaP i Gleasonov zbroj \leq 6) (66). Isto tako, Berglund i sur. su detektirali stopu incidencije LNI od 0.7% u studiji o niskorizičnom CaP (definiranim sa PSA \leq 10 ng/ml, Gleasonovim zbrojem \leq 6 i kliničkim stadijem T1 ili T2a) (84). Te neznatne stope incidencije LNI među niskorizičnim pacijentima značajno su doprinijele kontinuiranom smanjenju provedbe PLND u ovoj skupini pacijenata. Međutim, sve se ove studije temelje na podacima ograničene zdjelične limfadenektomije.

Zanimljivo, kada se u obzir uzmu studije o ePLND, vidljivo je blago povećanje stope incidencije, čak i u skupini niskorizičnih pacijenata. U retrospektivnoj studiji Weckermanna i sur., prijavljena stopa incidencije među pacijentima podvrgnutim ePLND sa PSA $<$ 10 ng/ml i Gleasonovim zbrojem bioptata \leq 6 bila je 7.4% (85). Zabilježena stopa LNI bila je još veća

(11%) u studiji Schumachera i sur. bazirana na kohorti od 231 pacijenata sa PSA < 10 (86). Ova stopa se, međutim, značajno snizila do 3% kada su za varijable uzeti klinički stadij T1 - T2 i Gleasonov zbroj ≤ 6 (7). Slično, u drugom istraživanju koje je uključivalo pacijente sa PSA < 10 ng/ml, klinički stadij T1c i Gleason zbroj ≤ 6 stopa LNI je iznosila 5.8% (69).

Gledano sve skupa, ovi podaci pokazuju da cjelokupna stopa incidencije metastaza u limfnim čvorovima u grupi niskorizičnih pacijenata nikad nije prelazila 8%, čak niti među pacijentima podvrgnutim proširenom obliku zdjelične limfadenektomije.

5. Zaključci

Većina dostupnih nomograma ne može točno predvidjeti učestalost pozitivnih limfnih čvorova među pacijentima sa klinički lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate.

Proširena zdjelična limfadenektomija preporučuje se u pacijenata sa nepovoljnim preoperativnim nalazom kao što je vrijednost serumske koncentracije PSA > 10 ng/ml, klinički stadij > T1c te biopsički Gleasonov zbroj > 6.

U niskorizičnih pacijenata (PSA < 10 ng/ml, klinički stadij T1c, Gleasonov zbroj < 6) rizik limfonodularne invazije je između 8% i 10% te raspoložive smjernice ne preporučuju rutinsko izvođenje dijagnostičke zdjelične limfadenektomije u prisutnosti ovako povoljnih značajki karcinoma prostate.

6. Sažetak

Karcinom prostate postao je zbog svoje učestalosti veliki javnozdravstveni problem širom svijeta, a posebno u razvijenim zemljama gdje se bilježi porast udjela starijeg stanovništva. Drugi je najčešće dijagnosticirani karcinom kod muškaraca nakon karcinoma pluća, bronha i traheje. U dijagnostici karcinoma prostate i određivanju njegove proširenosti, osim kliničkih (DRP, vrijednost PSA) i radioloških (CT, MR, scintigrafija skeleta) metoda, važnu ulogu ima zdjelična limfadenektomija koja je uobičajeni segment radikalnog operativnog zahvata za lokalno ograničenu bolest. Na temelju patološke analize odstranjenih limfnih čvorova postavlja se procjena N stadija. Stoga, zdjelična limfadenektomija predstavlja zlatni standard za detekciju tumorskih presadnica u zdjeličnim limfnim čvorovima, a u okolnostima minimalne lokalne proširenosti karcinoma može biti kurativnog karaktera i poboljšati preživljenje. Informacije dobivene ovim postupkom ključne su za procjenu progresije bolesti i planiranje adjuvantne terapije, ako se pokaže potrebnom. No, s obzirom da ne postoji uniforman rizik za limfonodalnu invaziju, izvođenje zdjelične limfadenektomije se prema smjernicama preporučuje u skupini pacijenata sa nepovoljnim preoperativnim nalazom, kao što je vrijednost serumske koncentracije PSA > 10 ng/ml, klinički stadij > T1c te bioptički Gleasonov zbroj > 6. Također, ako je kod pacijenata s karcinomom prostate indicirana zdjelična limfadenektomija, preporučuje se izvođenje proširene varijante. Proširena zdjelična limfadenektomija značajno povećava točnost određivanja N-stadija smanjivanjem stope lažno negativnih nalaza povezanih sa ograničenom limfadenektomijom.

7. Summary

Prostate cancer became a major public health problem worldwide due to increased incidence, especially in developed countries where higher rates of older population are recorded. It is the second most common cancer in men following lung, bronchus and trachea cancer. In detection and staging of prostate cancer, apart from clinical (DRE, PSA level) and imaging (CT, MR, bone scan) methods, dissection of pelvic lymph nodes has an important role as an usual segment of radical operative procedure for locally confined disease. Based on pathological analysis of dissected lymph nodes, N stage assessment is made. Therefore, pelvic lymphadenectomy represents a golden standard for detection of pelvic lymph node metastases, and in the setting of minimal regional spread can also provide therapeutic benefit and have an impact on reduction of CaP-specific death. Information provided with this treatment are key for assessment of disease progression and planning of adjuvant therapy, if it's needed. However, considering that uniform risk for positive lymph nodes does not exist, lymph nodes dissection, according to Guidelines, is recommended in group of patients with unfavourable preoperative findings, such as serum PSA level > 10 ng/ml, clinical stage > T1c and biopsy Gleason score > 6. Also, if the pelvic lymph node dissection is indicated in patients with prostate cancer, it is recommended to be expanded one. Expanded pelvic lymph node dissection significantly increases the nodal staging accuracy by decreasing the rate of false negative findings associated with limited dissection.

8. Literatura

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2): 87–108.
2. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Jiaquan Xu. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277–300.
3. Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Ohrt D, Klee G, Chute CG, Lieber MM. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA.* 1995; 274(18): 1445–1449.
4. Cheng L, Zincke H, Blute ML et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 2001; 91: 66–73.
5. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Oct; 98(4): 788–793.
6. Partin AW, Kattan MW, Subong EP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA.* 1997 May; 277(18): 1445–51.
7. Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Sep; 3(9): 454–455.
8. Keegan KA, Cookson MS. Complications of Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate

- Cancer. *Curr Urol Rep*. 2011 Mar; 12(3): 203–208.
9. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993 May; 118(10): 793–803.
 10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
 11. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. “Race” and Prostate Cancer Mortality in Equal-access Healthcare Systems. *Am J Med*. 2013 Dec; 126(12): 1084–1088.
 12. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011 Aug; 105(4): 481–485.
 13. Major JM, Norman Oliver M, Doubeni CA, Hollenbeck AR, Graubard BI, Sinha R. Socioeconomic status, healthcare density, and risk of prostate cancer among African American and Caucasian men in a large prospective study. *Cancer causes Control CCC*. 2012 Jul; 23(7): 1185–1191.
 14. Meredith I, Sarfati D, Ikeda T, Blakely T. Cancer in Pacific people in New Zealand. *Cancer causes Control CCC*. 2012 Jul; 23(7): 1173–1184.
 15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Oct; 62(5): 283–298.
 16. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2012 Jun; 61(6):

1079–1092.

17. Coleman MP, Alexe D-M, Albrecht T MM. Responding to the challenge of cancer in Europe. European Observatory, Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, Ljubljana. 2008;
18. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49(6): 1374–1403.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak RH. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38. Zagreb, 2015.
20. Cancel-Tassin G, Cussenot O. Prostate cancer genetics. *Minerva Urol Nefrol*. 2005 Dec; 57(4): 289–300.
21. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17(4): 337–347.
22. Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, Sciarra A, Reis M, Naber K, Iobell B, Pacik D GK. Further insights into endocrine disease, oestrogens and the prostate gland. An IPCH Teach Program IPHC.
23. Magee PJ, Rowland IR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr*. 2004 Apr; 91(4): 513–531.
24. Sonn GA, Aronson W, Litwin MS. Impact of diet on prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005; 8(4): 304–310.
25. Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Histologic variants of adenocarcinoma and

- other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol An Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 1997 Jun; 10(6): 612–629.
26. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988 Dec; 12(12): 897–906.
 27. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol.* 2003 Aug; 170(2 Pt 1): 459–463.
 28. Krušlin B, Tomas D, Belicza M. Patohistološka dijagnostika raka prostate. *Medix.* 2005; 11: 78–82.
 29. 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 Nov; 108(9): 1394–1401.
 30. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Rev Urol.* 2004; 6(4): 171–179.
 31. Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview. *Rev Urol.* 2005; 7(3): 11–18.
 32. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2002 Sep; 26(9): 1161–1168.
 33. Šamija Mirko i sur. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Medicinska naklada -

- Zagreb. 2010. : 21-26.
34. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. *Eur Urol*. 2009 Jun; 55(6): 1321–1332.
 35. Romero Selas E, Gómez Veiga F, Ponce Díaz-Reixa J, Pertega Díaz S, González Martín M. [Insignificant prostate cancer. Analysis our series]. *Actas Urol Españolas*. 2008 May; 32(5): 475–484.
 36. Miller AB. Commentary: Implications of the frequent occurrence of occult carcinoma of the prostate. *Int J Epidemiol*. 2007 Apr; 36(2): 282–284.
 37. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. *J Urol*. 2008 May; 179(5): 1762–1767.
 38. Ng JC, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *J Urol*. 2004 Dec; 172(6 Pt 1): 2249–2251.
 39. Algarra R, Barba J, Merino I, Tienza A, Tolosa E, Robles JE, et al. Prognostic value of seminal vesicle involvement due to prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Actas Urol Españolas*. 2015 Apr; 39(3): 144–153.
 40. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended Pelvic Lymphadenectomy In Patients Undergoing Radical Prostatectomy: High Incidence Of Lymph Node Metastasis. *J Urol*. 2002 Apr; 167(4): 1681–1686.
 41. Ikekubo K, Hino M, Ito H, Ohtsuka H, Saiki Y. [A case report of distant lymph nodes

- metastases from prostate cancer imaged with ^{201}Tl and $^{99\text{mTc-MIBI}}$]. *Kaku Igaku*. 2003 Nov; 40(4): 439–443.
42. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May; 31(5): 578–583.
 43. Schwartz GG. Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev A Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2008 Mar; 17(3): 478–483.
 44. Carter HB, Allaf ME PA. Diagnosis and staging of prostate cancer. U Kavoussi LR, Novick AC, Partin Aw, Peters CA, Campbell-Walsh Urol Philadelphia Saunders; 2007; 2912–2931.
 45. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008 Apr; 8(4): 268–278.
 46. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am*. 1997 May; 24(2): 293–297.
 47. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA*. 1992 Apr; 267(16): 2227–2228.
 48. Fowler JE, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology*. 1999 Jun; 53(6): 1175–1178.

49. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002 Sep; 60(3): 434–441.
50. Šamija Mirko i sur. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Medicinska naklada - Zagreb. 2010. : 107-113.
51. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, et al. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol*. 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2245–2249.
52. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. 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 May; 279(19): 1542–1547.
53. Akbaş A, Abdulmajed MI, Gülpınar MT, Sancak EB. Is PSA Still the Best Marker in Diagnosis and Monitoring of Prostate Cancer? 2015 Jun; 193–198.
54. Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*. 1985. ; 7(2): 117–129.
55. Šamija Mirko i sur. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Medicinska naklada - Zagreb. 2010. : 74-78.
56. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines

- on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2008 Jan; 53(1): 68–80.
57. Djavan B, Ravery V, Zlotta A. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop?. *J Urol.* 2001 Nov, 166 (5): 1679–1683.
 58. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol.* 2002 Feb; 167: 953–958;
 59. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samarasinghe H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology.* 2012 Jan; 60(1): 75–86.
 60. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 1999 Oct; 162(4): 1346–1351.
 61. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol (Stockholm, Sweden 1987).* 1990 Nov; 31(6): 597–600.
 62. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol.* 2011 Jan; 59(1): 61–71.
 63. Šamija Mirko i sur. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Medicinska naklada Zagreb. 2010. : 129-135.
 64. Fowler JE, Torgerson L, McLeod DG, Stutzman RE. Radical prostatectomy with pelvic

- lymphadenectomy: observations on the accuracy of staging with lymph node frozen sections. *J Urol.* 1981 Nov; 126(5): 618–619.
65. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003 Mar; 169(3): 849–854.
 66. Makarov D V., Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007 Jun; 69(6): 1095–1101.
 67. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA et al. A Preoperative Nomogram Identifying Decreased Risk of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients With Prostate Cancer. *J Urol.* 2003; 170: 1798.–1803.
 68. Godoy G, von Bodman C, Chade DC, Dillioglulugil O, Eastham JA, Fine SW, et al. Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Frequency and Distribution of Nodal Metastases in a Contemporary Radical Prostatectomy Series. *J Urol.* 2012 Jun; 187(6): 2082–2086.
 69. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2007 Jul; 52(1): 29–37.
 70. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2009 Jun; 55(6): 1251–1265.
 71. Šamija Mirko i sur. Rak prostate - najvarijabilniji zločudni tumor. Medicinska naklada -

Zagreb. 2010. : 124-129.

72. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J. Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. *J Urol*. 1979 May; 121(5): 617–620.
73. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*. 2002 Aug; 168(2): 514–518.
74. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008 Jan; 53(1): 118–125.
75. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol*. 1996 Dec; 156(6): 1969–1971.
76. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS et al. Randomized Prospective Evaluation of Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 169(1): 145–148.
77. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A et al. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. 50(5): 1006–1013.
78. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Comparison of the extended and modified techniques. *J Urol*. 1997 Nov; 158(5): 1891–1894.
79. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically

- understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol*. 1988 Sep;140(3): 540–543.
80. von Bodman C, Godoy G, Chade DC, Cronin A, Tafe LJ, Fine SW, et al. Predicting Biochemical Recurrence-Free Survival in Patients With Positive Pelvic Lymph Nodes at Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2010 Jul; 184(1): 143–148.
 81. Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006 Apr; 175(4): 1320–1324.
 82. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006 Jul; 68(1): 121–125.
 83. Makarov D V., Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI, et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *J Urol*. 2006 Aug; 176(2): 554–558.
 84. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2007 Feb;177(2): 526–529.
 85. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of ≤ 10 ng/mL and biopsy Gleason score of ≤ 6 , and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2006 Jun; 97(6): 1173–

1178.

86. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is Pelvic Lymph Node Dissection Necessary in Patients with a Serum PSA < 10 ng/ml Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer? *Eur Urol.* 2006 Aug;50(2): 272–279.

9. Životopis

Ivica Paulić rođen je 15. studenog 1990. godine u Karlovcu u Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu „Grabrik“ u Karlovcu pohađa od školske godine 1996./97. do 2004./05. Nakon toga upisuje opću gimnaziju koju završava 2009. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisuje u akademskoj godini 2010./2011.