

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Jarosław Jaskulski

Ocena ryzyka naciekania sterczowego odcinka cewki moczowej
przez nowotwór złośliwy gruczołu krokowego u chorych
poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab.n.med. Piotr Chłosta
Promotor pomocniczy: dr n.med Tomasz Gołąbek
Pracę wykonano w Klinice Urologii Świętokrzyskiego Centrum
Onkologii w Kielcach
Kierownik jednostki dr hab.n.med. Stanisław Gózdź

Kraków, 2017

Dedykuje i dziękuje mojej wspaniałej rodzinie.

Dziękuję

Panu

*Prof.dr hab.n.med. Piotrowi Chłóście –mojemu Nauczycielowi –za
wszechstronną pomoc i cierpliwość*

*Dr hab.n.med. Stanisławowi Gózdziowi-Dyrektorowi Świętokrzyskiego Centrum
Onkologii oraz dr n.med Januszowi Kopczyńskiemu –kierownikowi Zakładu
Patologii Nowotworów ŚCO za umożliwienie i pomoc w przeprowadzeniu prac*

*Prof. dr hab.n.med. Stanisławowi Bieniowi oraz mgr. Ryszardowi Mężykowi za
życzliwość i przyjacielską pomoc*

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Wykaz tabel	8
Wykaz rycin	10
1. Wstęp	13
1.1 Wybrane elementy budowy anatomicznej gruczołu krokowego i struktur sąsiadujących.	18
1.2 Charakterystyka epidemiologiczno- kliniczna raka gruczołu krokowego	23
1.3 Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu gruczołu krokowego	24
1.4 Swoisty antygen sterczowy.....	28
1.5 Rozpoznanie raka gruczołu krokowego- biopsja	32
1.6 Ocena kliniczna i patologiczna zaawansowania raka gruczołu krokowego.	35
1.6.1 Klasyfikacja TNM	35
1.6.2 Skala Gleasona	38
1.6.3 Grupy Gleasona wg ISUP	38
1.6.4 Grupy ryzyka wznowy procesu nowotworowego wg EAU Guidelines	39
1.7 Sposoby leczenia nowotworu gruczołu krokowego ograniczonego do narządu.....	40
1.7.1 Aktywna obserwacja.....	40
1.7.2 Uważne wyczekiwanie.....	40
1.7.3 Radioterapia radykalna.....	41
1.7.4 Prostatektomia radykalna	41
1.7.5 Prostatektomia radykalna laparoskopowa – technika operacji.....	42
1.8 Czynniki rokownicze po prostatektomii radykalnej.....	47
1.8.1 Rokowanie zależne od stopnia patologicznego zaawansowania Nowotworu oraz stopnia patologicznej złośliwości guza.....	47
1.8.2 Rokowanie zależne od oceny marginesów chirurgicznych usuniętego preparatu.....	48

1.9 Czynniki wpływające na jakość życia chorych po radykalnej laparoskopowej prostatektomii.....	50
1.9.1 Nietrzymanie moczu	50
1.9.2 Zaburzenia erekcji.....	51
1.9.3 Zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego.....	51
1.10 Elementy techniki radykalnej laparoskopowej prostatektomii determinujące uzyskany wynik leczenia.....	53
1.10.1 Zachowanie szyi pęcherza a ryzyko pooperacyjnego nietrzymania moczu.....	53
1.10.2 Zachowanie szyi pęcherza moczowego a ryzyko pozytywnego marginesu	54
1.10.3 Zachowanie pełnej funkcjonalnej długości zwieracza cewki moczowej a ryzyko nietrzymania moczu.....	55
 2.Cel pracy	 58
 3.Materiał i metody.....	 59
3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.....	59
3.2 Grupa chorych poddanych badaniu i oceniane parametry	59
3.3 Metodyka statystyki.....	61
3.4 Technika preparowania cewki sterczowej.....	62
3.5 Sposób oznaczenia preparatów.....	65
3.6 Badanie histologiczne preparatu.....	66
 4. Wyniki i ich analiza.....	 75
4.1 Charakterystyka badanej grupy	75
4.2 Ocena technicznej możliwości oddzielenia tkanki gruczołu krokowego od odcinka sterczowego cewki moczowej	83
4.3 Ocena obecności nacieku nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w wypreparowanym odcinku sterczowym cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych oraz odległości nowotworu do nabłonka cewki w odcinku sterczowym.....	84

4.4 Ocena czynników ryzyka naciekania odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu, poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii	86
4.4.1 Infiltracja cewki a stopień miejscowego klinicznego cT oraz patologicznego pT.....	86
4.4.2 Infiltracja cewki a obecność angioinwazji.....	89
4.4.3 Infiltracja cewki a obecność nacieku pni nerwowych.....	90
4.4.4 Infiltracja cewki a obecność pozytywnych marginesów chirurgicznych.....	92
4.4.5 Infiltracja cewki a stopień agresywności nowotworu w skali Gleasona.....	93
4.4.6 Infiltracja cewki a stopień agresywności nowotworu w skali Gleasona z podziałem na grupy wg ISUP 2014.....	95
4.4.7 Infiltracja cewki a grupy ryzyka wg EAU.....	98
5. Dyskusja	100
5.1 Techniczne aspekty preparowania odcinka sterczowego cewki moczowej.....	102
5.2 Obecność tkanki nowotworowej oraz odległości nowotworu od nabłonka w wypreparowanych sterczowych odcinkach cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych po laparoskopowej radykalnej.....	104
5.3 Analiza czynników mogących korelować z ryzykiem infiltracji odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu	106
6. Wnioski.....	112
7. Piśmiennictwo.....	113
8. Streszczenie	124
9. Summary	127

Wykaz skrótów

- AS - active surveillance- aktywna obserwacja
- ASAP - atypical small acinar proliferation of prostate- atypowy rozrost zrazikowy
- BNC - brak nacieku cewki przez nowotwór
- BPH - Benign prostatic hyperplasia- łagodny rozrost gruczołu krokowego
- cPSA - complexed PSA - PSA związane z białkami
- DRE - digital rectal examination = per rectum= badanie palcem przez odbytnicę
- EAU - European Association of Urology – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
- f/tPSA - free/total prostate specific antigen -stosunek wolne do całkowitego swoistego antygenu sterczowego
- HGPIN - high grade prostatic intraepithelial neoplasia- wysokiego stopnia nowotworzenie śródnabłonkowe
- HIFU - high intensity focused ultrasound-metoda leczenia skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu
- ISUP - International Society of Urological Pathology- Międzynarodowe Towarzystwo Patologów Urologicznych.
- LRP - laparoscopic radical prostatectomy- laparoskopowa prostatektomia radykalna
- MRI - magnetic resonance imaging- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
- NC - naciek cewki przez nowotwór
- NSM - negative surgical margin - negatywny margines chirurgiczny
- PCa - Prostate cancer – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
- PET/CT - positron emission tomography and computed tomography – pozytronowa emisyjna tomografia
- ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT - pozytronowa emisyjna tomografia z użyciem znakowanego galem ligandu antygenu błony komórek stercza (*prostate-specific membrane antigen* - PSMA)
- PFS - progression free survival- przeżycie wolne od wznowy
- Prostate - Gruczoł krokowy = stercz = prostata

- PSA - prostate specific antigen - swoisty antygen sterczowy
- PSADT - PSA doubling time – czas podwojenia swoistego antygenu sterczowego
- PSAV - PSA velocity- tempo wzrostu swoistego antygenu sterczowego
- PSM - positive surgical margin- pozytywny margines chirurgiczny
- QOL - Quality of Life- jakość życia chorego
- RALP - Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy - laparoskopowa prostatektomia radykalna z asystą robota
- TK - tomografia komputerowa
- TNM - T-tumor-guz; N-node - węzły chłonne; M-metastasis- przerzuty odległe
- cTNM - kliniczna ocena TNM.
- pTNM - patologiczna ocena TNM
- TRUS - transrectal ultrasonography -ultrasonografia przezodbytnicza prostaty
- TURP - transurethral resection of the prostate- elektroresekcja przezcewkowa gruczołu krokowego
- Wa-Wa - watchful waiting - uważne wyczekiwanie

Wykaz tabel

Tabela I. Zachorowania na dziesięć najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn i śmiertelność na te nowotwory w Polsce 2014r. [1].....	14
Tabela II. Zachorowania i zgony na nowotwór gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce [1]	15
Tabela III. Występowanie raka gruczołu krokowego na podstawie badań autopsyjnych [29]	25
Tabela IV. Zakres referencyjny PSA w grupach wiekowych [60]	30
Tabela V. Klasyfikacja TNM nowotworu złośliwego gruczołu krokowego kliniczna i patologiczna wg EAU Guidelines [4]	37
Tabela VI. Grupy złośliwości nowotworu stercza oparte na skali Gleasona wg ISUP[4]	39
Tabela VII. Grupy ryzyka wznowy biochemicznej dla ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego nowotworu gruczołu krokowego [4]	39
Tabela VIII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów (n=88) pod względem wieku, PSA i objętości stercza	75
Tabela IX. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku (lata); PSA wyjściowego (ng/ml) i objętości stercza (cm ³) z podziałem na grupy : z obecnością nacieku cewki(NC) i grupę bez nacieku cewki(BNC)	77
Tabela X. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem cechy T w ocenie klinicznej cT i patologicznej pT.	78
Tabela XI. Zgodność oceny stopnia zaawansowania przed (cT) i po operacji (pT) w grupie chorych poddanych prostatektomii radykalnej	79
Tabela XII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem stopnia złośliwości wg Gleasona	81
Tabela XIII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie stopnia złośliwości Gleasona w grupach ISUP	82
Tabela XIV. Zgodność oceny stopnia złośliwości wg Gleasona NCB vs. LRP	82

Tabela XV. Liczba chorych z ujemnym (NSM) i dodatnim marginesem pooperacyjnym zewnętrznym (PSM)	83
Tabela XVI. Wymiary wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym.....	83
Tabela XVII. Grubość tkanki gruczołowej pozostawionej na wypreparowanej cewce sterczowej	84
Tabela XVIII. Liczba chorych bez nacieku raka na powierzchni wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym (BNC) i z naciekiem na powierzchni cewki (NC).....	85
Tabela XIX. Odległość nowotworu od nabłonka wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym w preparatach z obecnością nacieku nowotworowego na cewkę (NC).....	85
Tabela XX. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha kliniczna cT	87
Tabela XXI. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha patologiczna pT.....	88
Tabela XXII. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych	89
Tabela XXIII. Infiltracja cewki moczowej a obecność nacieku pni nerwowych.....	91
Tabela XXIV. Infiltracja cewki moczowej a stan zewnętrznych marginesów chirurgicznych	92
Tabela XXV. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona w preparatach biopsyjnych	93
Tabela XXVI. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona w preparatach pooperacyjnych	94
Tabela XXVII. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona w preparatach biopsyjnych	96
Tabela XXVIII. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona w preparatach pooperacyjnych.....	97
Tabela XXIX. Infiltracja cewki moczowej a grupy ryzyka wg EAU.....	98

Wykaz rycin

Rycina 1. Zachorowania na dziesięć najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn i śmiertelność na te nowotwory w Polsce 2014r.[1] ...	14
Rycina 2. Zachorowania i zgony na nowotwór gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce[1]	15
Rycina 3. Ilość chorych poddanych prostatektomii radykalnej w Polsce w latach 1998-2010. Na podstawie danych konsultanta krajowego w dziedzinie urologii [5]	16
Rycina 4. Budowa strefowa wg McNeala [19]	20
Rycina 5. Anatomia narządów miednicy mniejszej mężczyzny z uwidocznieniem lokalizacji pęczków naczyniowo-nerwowych.[20] ..	21
Rycina 6. Przekrój strzałkowy przez narządy miednicy u mężczyzny [24]	22
Rycina 7. Przekrój przez cewkę moczową męską [24]	23
Rycina 8. Umieszczenie portów do radykalnej prostatektomii retroperitoneoskopowej (zdjęcie autora)	44
Rycina 9. Usunięty gruczoł krokowy z pęcherzykami nasiennymi i dystalnymi odcinkami nasieniowodów	63
Rycina 10. Nacięcie podłużne grzbietowej powierzchni gruczołu krokowego ..	63
Rycina 11. Preparowanie sterczowego odcinka cewki moczowej	64
Rycina 12. Łoża po wypreparowanej cewce moczowej i osobno cewka moczowa	64
Rycina 13. Gruczoł krokowy i wypreparowana cewka moczowa rozpięte na krążku styropianowym	65
Rycina 14. Preparaty przygotowane do badania histopatologicznego po wcześniejszym utrwaleniu w formalinie	65
Rycina 15. Pokrycie powierzchni stercza atramentem	66
Rycina 16. Przygotowanie plastrów tkankowych ze szczytu stercza	67
Rycina 17. Plastry ze szczytu stercza umieszczone w koszyczkach	67
Rycina 18. Plastry tkankowe z obu płatów stercza	68
Rycina 19. Skrojona cewka sterczowa	68
Rycina 20. Kasetki z przygotowaną cewką moczową	69

Rycina 21. Cewka moczowa prawidłowa – odcinek sterczowy- powiększenie x40	69
Rycina 22. Cewka moczowa prawidłowa. Margines zewnętrzny oznaczony niebieskim tuszem i strzałką - powiększenie x100	70
Rycina 23. Naciek nowotworowy na cewkę sterczową (zielona strzałka)	70
Rycina 24. Cewka sterczowa z naciekiem nowotworu gruczolakoraka prostaty (oznaczony czerwona strzałką). Nowotwór nie nacieka nabłonka	71
Rycina 25. Cewka moczowa z naciekiem gruczolakoraka prostaty – naciek dochodzi do światła cewki moczowej (widok w centrum)	71
Rycina 26. Naciek gruczolakoraka prostaty w nabłonku cewki powiększenie x40	72
Rycina 27. Naciek gruczolakoraka prostaty w nabłonku cewki powiększenie x100	72
Rycina 28. Pomiar grubości cewki moczowej -mierzona od tuszu do nabłonka - grubość wypreparowanej cewki 3,1mm (pomiar oznaczony strzałką)	73
Rycina 29. Pomiar odległości nacieku gruczolakoraka od nabłonka cewki	73
Rycina 30. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku – grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).....	76
Rycina 31. Charakterystyka badanej grupy pod względem PSA wyjściowego (ng/ml) grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).....	76
Rycina 32. Charakterystyka badanej grupy pod względem objętości stercza - grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).....	77
Rycina 33. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem cechy T w ocenie klinicznej cT i patologicznej pT.....	78
Rycina 34. Zgodność oceny stopnia zaawansowania przed (cT) i po operacji (pT) w grupie chorych poddanych prostatektomii radykalnej	80

Rycina 35. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem stopnia złośliwości wg Gleasona (NCB - biopsja rdzeniowa; LPR – prostatektomia radykalna laparoskopowa).....	81
Rycina 36. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha kliniczna cT	87
Rycina 37. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha patologiczna pT	88
Rycina 38. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych	90
Rycina 39. Infiltracja cewki a obecność nacieku pni nerwowych	91
Rycina 40. Infiltracja cewki moczowej a stan zewnętrznych marginesów chirurgicznych.....	93
Rycina 41. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona w preparatach biopsyjnych	94
Rycina 42. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona w preparatach pooperacyjnych	95
Rycina 43. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona w preparatach biopsyjnych	96
Rycina 44. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona w preparatach pooperacyjnych	97
Rycina 45. Infiltracja cewki moczowej a grupy ryzyka wg EAU.....	99

1. Wstęp

W ciągu ostatnich dziesięcioleci nowotwory złośliwe obok chorób układu krążenia, stały się jednym z głównych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji.

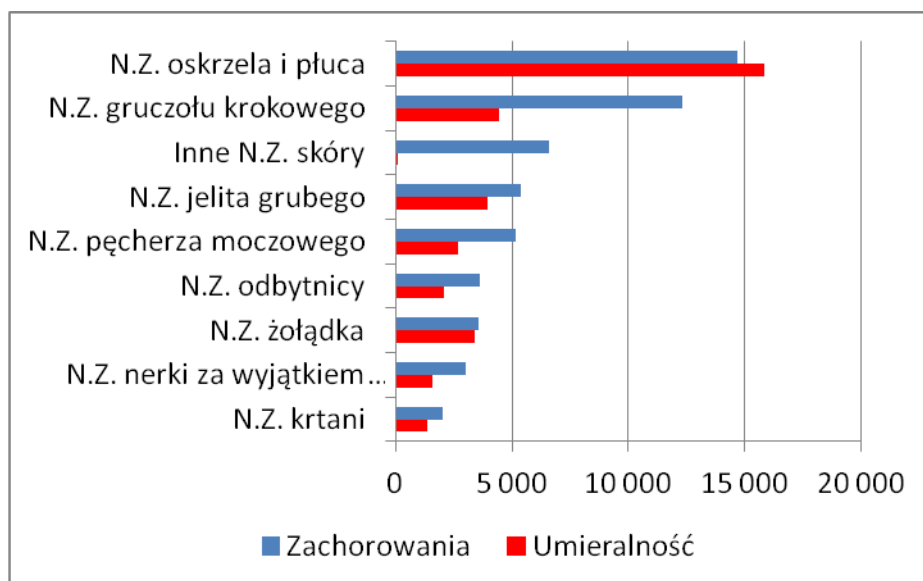
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (PCa- prostate cancer) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w USA i Europie. Liczba nowych rozpoznań PCa zarejestrowanych w Polsce w 2014 roku wyniosła 12 343, co stanowi 15,57% nowotworów złośliwych zarejestrowanych u mężczyzn [1].

Pod względem częstości występowania oraz śmiertelności PCa ustępuje w Polsce jedynie rakowi oskrzela i płuca [1], a w USA rak prostaty pod względem zachorowalności przewyższył raka płuca i zajmuje pierwsze miejsce [2]. Zauważa się znaczącą różnicę w występowaniu PCa wśród Afroamerykanów oraz mieszkańców USA innych ras na niekorzyść tych pierwszych [3].

Rak stercza stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów w populacji męskiej w Polsce i stanowił w 2014 r. około 8% wszystkich zgonów z przyczyn nowotworowych. Pomimo wzrostu zachorowalności, 5 letnie wskaźniki przeżyć w pierwszej dekadzie XXI wieku znacząco poprawiły się z 65, 2% do 76,4 % [1].

Tabela I. Zachorowania na dziesięć najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn i śmiertelność na te nowotwory w Polsce 2014r. [1].

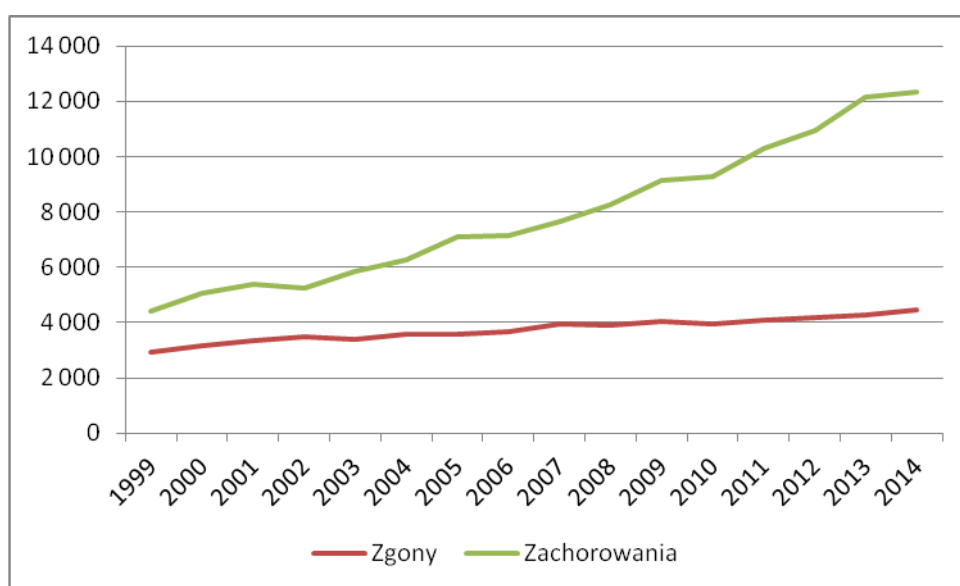
ICD-10	Nazwa	Zachorowania	Umieralność
C00-D09	Nowotwory ogółem	79 229	52 690
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	14 681	15 827
C61	Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	12 343	4 440
C44	Inne nowotwory złośliwe skóry	6 607	95
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	5 401	3 957
C67	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	5 130	2 662
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	3 622	2 047
C16	Nowotwór złośliwy żołądka	3 534	3 379
C64	Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	2 987	1 591
C32	Nowotwór złośliwy krtani	1 988	1 336



Rycina 1. Zachorowania na dziesięć najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn i śmiertelność na te nowotwory w Polsce 2014r. [1].

Tabela II. Zachorowania i zgony na nowotwór gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce [1].

Rok	Zgony	Zachorowania
1999	2 911	4 414
2000	3 147	5 049
2001	3 365	5 391
2002	3 488	5 236
2003	3 390	5 832
2004	3 578	6 257
2005	3 592	7 095
2006	3 681	7 154
2007	3 932	7 638
2008	3 892	8 269
2009	4 041	9 142
2010	3 940	9 273
2011	4 085	10 318
2012	4 199	10 948
2013	4 281	12 162
2014	4 440	12 343

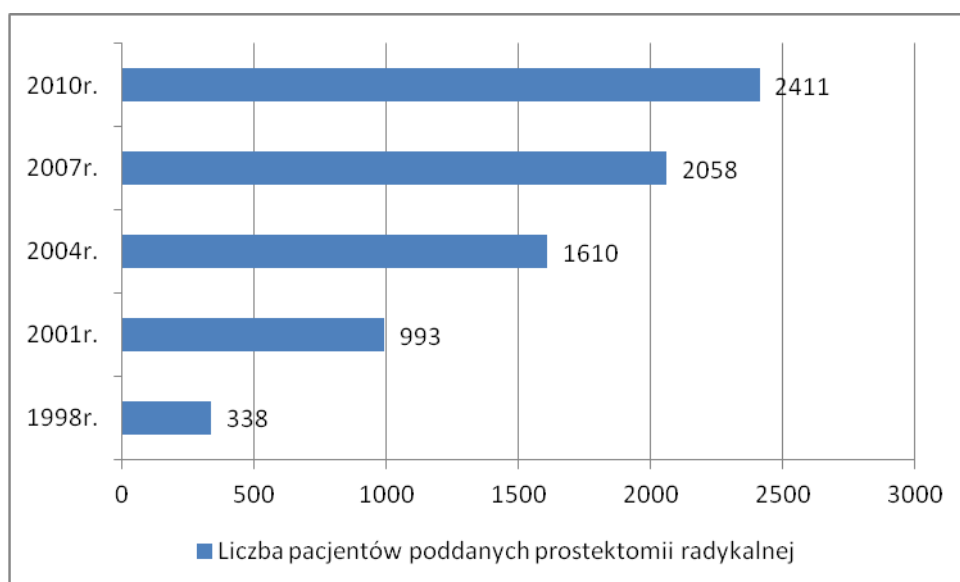


Rycina 2. Zachorowania i zgony na nowotwór gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce[1].

Około 81% przypadków nowotworu gruczołu krokowego jest rozpoznawanych we wczesnym stadium choroby, co pozwala na jego skuteczne leczenie. Wybór metody leczenia nowotworu zależy od jego stopnia zaawansowania oraz od wieku chorego. Mimo, że do niedawna leczenie operacyjne było

zarezerwowane dla pacjentów, u których nowotwór ograniczony był do narządu, to obecnie rozszerza się kryteria leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego z intencją wyleczenia choroby. Chorym z miejscowo zaawansowanym nowotworem w stadium cT3N0M0, u których oczekiwany okres przeżycia przekracza 10 lat proponuje się chirurgiczne leczenie radykalne [4].

Leczenie operacyjne przeprowadza się standardową techniką otwartą, metodą laparoskopową lub laparoskopową z użyciem robota. W ostatnich latach dzięki dokładnemu poznaniu anatomii gruczołu krokowego i doskonaleniu technik operacyjnych ilość wykonywanych operacji wciąż rośnie [5].



Rycina 3. Ilość chorych poddanych prostatektomii radykalnej w Polsce w latach 1998-2010. Na podstawie danych konsultanta krajowego w dziedzinie urologii [5].

Standardowo operacja określana, jako prostatektomia radykalna obejmuje zakresem resekcji gruczoł krokowy pomiędzy zwieraczem zewnętrznym cewki moczowej a szyją pęcherza moczowego, oba pęcherzyki nasienne, sterczowy odcinek cewki moczowej oraz obustronnie węzły chłonne miednicy mniejszej - w grupie nowotworów pośredniego i wysokiego ryzyka. W grupie nowotworów niskiego ryzyka nie ma konieczności wykonywania limfadenektomii, ponieważ ryzyko wystąpienia zmian przerzutowych do węzłów

jest mniejsze niż 5% [4]. Tak przeprowadzone leczenie pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników onkologicznych przy równoczesnym zachowaniu funkcji świadomego trzymaniu moczu oraz zachowanie funkcji seksualnych [6]. Jednak, mimo, że jest to zabieg doskonalony od kilku dekad, to nie jest wolny od ryzyka powikłań śród- i pooperacyjnych. Zaburzenia erekcji, nietrzymanie moczu i zwężenie szyi pęcherza moczowego znacznie obniżają jakość życia chorego poddanego zabiegowi radykalnej prostatektomii. Z innych rzadszych powikłań należy wymienić: infekcje, nieszczelność zespolenia cewkowo-pęcherzowego, uszkodzenie sąsiadujących narządów głównie odbytnicy, niedrożność jelit, zatorowość żył głębokich czy przetoki cewkowo-odbytnicze [7]. W ostatnich latach dokonano wielu zmian dotyczących postępowania z pacjentem w okresie śród- i pooperacyjnym, aby zminimalizować ryzyko powikłań i zredukować koszty leczenia. Zbadanie i dokładne opisanie przez Walsh'a i Donker'a anatomii gruczołu krokowego, splotu żylnego oraz pęczków naczyniowo-nerwowych pozwoliło na wprowadzenie technik operacyjnych oszczędzających unerwienie prącia i tym samym zachowanie potencji [8,9]. Według wielu autorów oszczędzenie szyi pęcherza moczowego podczas zabiegu radykalnej prostatektomii może znacząco wpłynąć na kontynencję oraz skraca czas hospitalizacji; bez zwiększania ryzyka dodatnich marginesów onkologicznych [10,11,12]. Również stosowanie odpowiednich technik do odtworzenia ciągłości dolnych dróg moczowych ma niewątpliwy wpływ na poprawę trzymaniu moczu przez chorego. Analizowano wiele czynników, zarówno przedoperacyjnych jak i pooperacyjnych pod kątem ich wpływu na redukcję komplikacji pooperacyjnych. Pod uwagę brano wiek pacjenta, masę ciała i objętość prostaty, długość zachowanej cewki moczowej, czy zaoszczędzenie więzadeł łonowo-sterczowych, głównie pod kątem sprawnej kontynencji u chorych poddanych zabiegowi radykalnej prostatektomii. Jednak, jak dotąd, nie udało się całkowicie zredukować ryzyka pooperacyjnego nietrzymania moczu. Ficarra i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie ocenia, że powrót funkcji trzymaniu moczu w ciągu 12 miesięcy po prostatektomii występuje u 84% do 97% leczonych tą techniką pacjentów [13]. Biorąc pod uwagę anatomie i fizjologię cewki moczowej u mężczyzn i zwieraczy cewki, można założyć, że jedynie przeprowadzenie zabiegu operacyjnego bez naruszenia ciągłości dolnych dróg moczowych, a przez to zachowanie obu

zwieraczy cewki moczowej, może z dużym prawdopodobieństwem zagwarantować utrzymanie zdolności kontynencji w stopniu równym temu sprzed zabiegu.

Czy jednak takie postępowanie nie będzie oznaczać rezygnacji z „czystości onkologicznej” wykonanej operacji?

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych, które pozwoliłyby na określenie ryzyka naciekania nowotworu gruczołu krokowego na cewkę moczową w odcinku sterczowym, a w związku z tym na wyodrębnienie grupy chorych, u których bezpiecznym, z punktu widzenia onkologicznego, byłoby przeprowadzenie zabiegu radykalnej prostatektomii bez naruszania ciągłości dolnych dróg moczowych.

Osobnym zagadnieniem pozostaje, czy jest technicznie możliwe, a bardziej, jaki jest stopień trudności wypreparowania cewki moczowej w odcinku przebiegającym przez gruczoł krokowy, oraz w jaki sposób to wykonać, aby nie naruszyć jej ciągłości?

Jak należałoby przeprowadzić taki zabieg (droga dojścia, technika preparowania w obrębie gruczołu sterczowego), aby jednocześnie zachować w maksymalnym stopniu zasady „czystości onkologicznej”. Podjęte badanie spróbuje odpowiedzieć na część postawionych tu pytań.

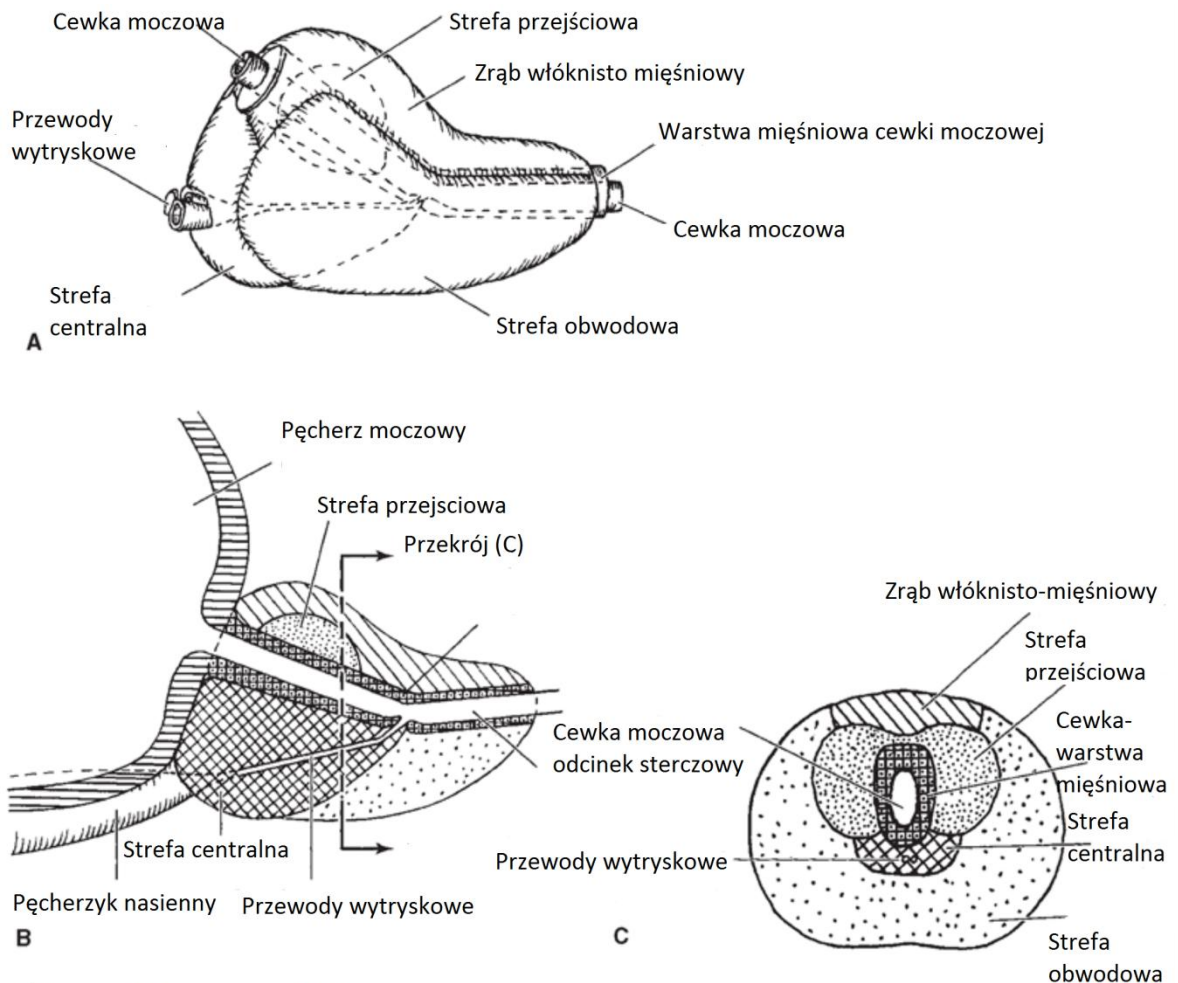
1.1 Wybrane elementy budowy anatomicznej gruczołu krokowego i struktur sąsiadujących

Jak w każdej dziedzinie chirurgii, poznanie budowy anatomicznej, unaczynienia i unerwienia narządów miednicy męskiej, a w szczególności stercza, cewki moczowej i prącia jest podstawą do prawidłowego leczenia operacyjnego nowotworu stercza, warunkującego dobre wyniki onkologiczne i funkcjonalne.

Gruczoł krokowy (inaczej prostata lub stercz) zlokalizowany jest w dolnej części miednicy, poniżej pęcherza moczowego. Prostata jest miejscem gdzie drogi moczowe łączą się z drogami wyprowadzającymi nasienie. Z tego powodu zmiany chorobowe w obrębie prostaty mogą być przyczyną zaburzeń zarówno

w prawidłowym oddawaniu moczu jak i być przyczyną zaburzeń płodności. U zdrowego, dorosłego mężczyzny gruczoł krokowy ma objętość ok. 20 ml, długość ok. 3,5 cm, grubość ok. 2 cm, a szerokość ok. 4 cm. Gruczoł zlokalizowany jest pomiędzy szyją pęcherza moczowego a zwieraczem zewnętrznym cewki moczowej i w całości otacza sterczowy odcinek cewki moczowej. Do tyłu przylega do powięzi Denoviliersa, która oddziela stercz od przedniej powierzchni odbytnicy. Od przodu gruczoł krokowy znajduje się bezpośrednio po kości łonowych i jest do nich ufiksowany za pomocą więzadeł łonowo-sterczowych, w tej okolicy znajduje się także, zwykle dobrze rozbudowany, spłot żylny Santoriniego [14,15].

Szeroko akceptowanym opisem budowy gruczołu krokowego jest tzw. koncepcja strefowej budowy stercza opublikowana w 1968 r. przez amerykańskiego patologa Johna McNeala [16]. Teoria ta opiera się na różnicach w budowie histologicznej oraz histochemicznej, różnicach w strukturze gruczołów stercza oraz odmiennej funkcji poszczególnych jego rejonów. Gruczoł krokowy składa się z 4 stref: centralnej, obwodowej, przejściowej i włóknisto-mięśniowej (przedniej). Przejściowa, centralna i obwodowa strefa składają się z tkanki gruczołowej cewkowo-pęcherzykowej produkującej płyn nasienny; zaś przednia strefa włóknisto-mięśniowa składa się z mięśni gładkich [17]. Strefa przejściowa i centralna są narażone na łagodny gruczolakowaty rozrost zaś w części obwodowej częściej rozwija się nowotwór złośliwy. Według McNeala 68% nowotworów stercza jest zlokalizowanych w strefie obwodowej, 24% w strefie przejściowej a tylko 8% w strefie centralnej [18].

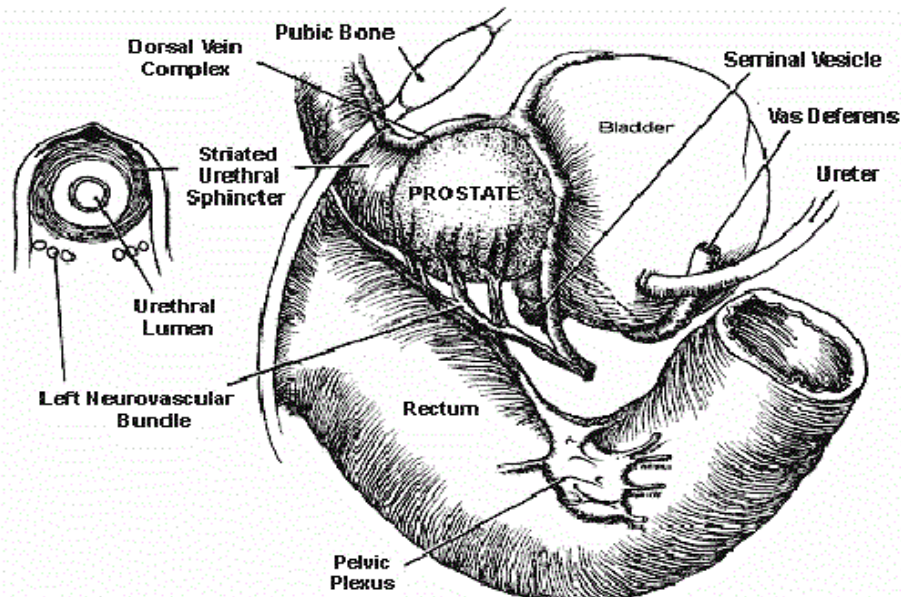


Źródło : Chapter 23. Neoplasms of the Prostate Gland, *Smith & Tanagho's General Urology, 18e*
 Cytacja: McAninch JW, Lue TF. *Smith & Tanagho's General Urology, 18e*; 2013
<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=508§ionid=41088100>

Rycina 4. Budowa strefowa wg McNeala [19].

Wydzielina gruczołu krokowego stanowi około 15 – 25% objętości nasienia i dzięki wysokiej zawartości glukozy stanowi materiał energetyczny dla plemników. Produkowane przez gruczoł krokowy prostaglandyny odpowiedzialne są za ruchliwość plemników.

Naczynia tętnicze zaopatrujące gruczoł krokowy są gałęziami odchodzącymi od tętnic pęcherzowych dolnych, odbytniczych i zasłonowych, będących gałęziami tętnic biodrowych wewnętrznych. Tętnica sterczowa, która odchodzi od tętnicy pęcherzowej dolnej wnika do gruczołu krokowego w bruzdzie pomiędzy pęcherzem a sterczem. Gałęzie torebkowe odchodzące od gałęzi gruczołowych tworzą wraz z gałązkami nerwowymi splotów miedniczych pęczki naczyniowo – nerwowe Walsha. Pęczki naczyniowo – nerwowe leżą wzdłuż bocznego brzegu stercza i stanowią podstawę unerwienia ciał jamistych [9].



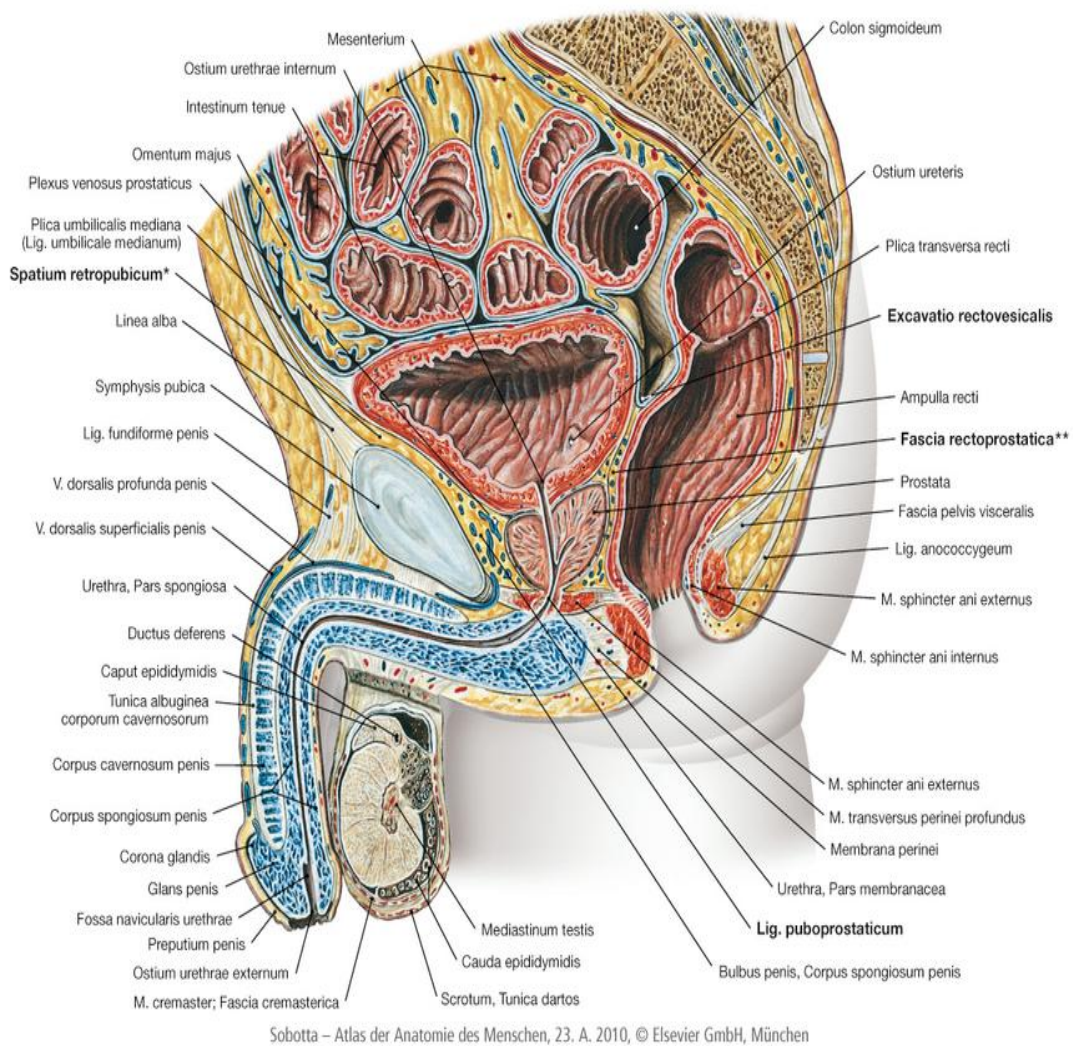
Źródło: Dr. Patrick Walsh's Guide to Surviving Prostate Cancer
 by Patrick C. Walsh, M.D., and Janet Farrar Worthington
<http://www.phoenix5.org/books/Walsh2/WalshRRP01.html>

Rycina 5. Anatomia narządów miednicy mniejszej mężczyzny z uwidocznieniem lokalizacji pęczków naczyniowo-nerwowych [20].

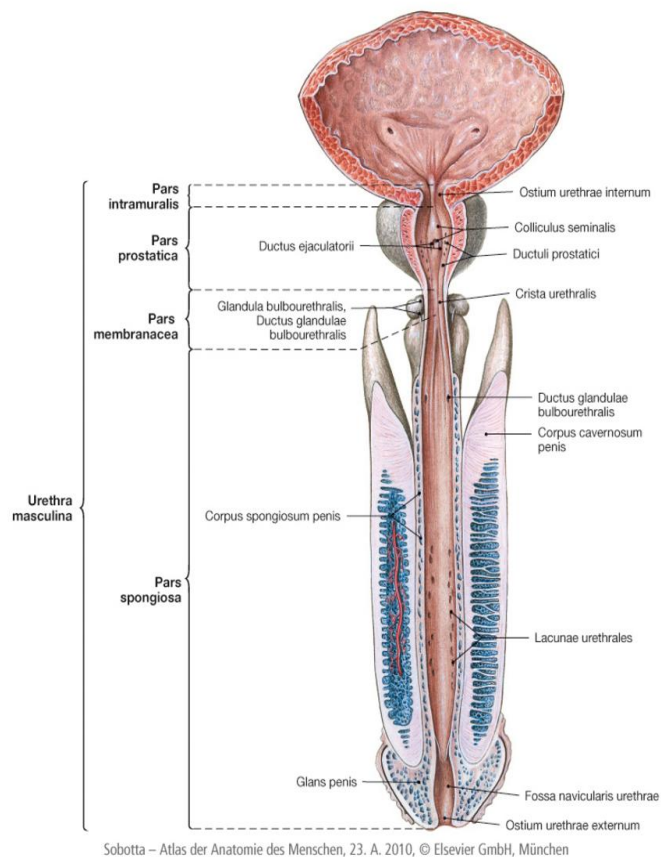
Nierozłącznym elementem dla anatomii chirurgicznej gruczołu krokowego jest wnikająca w stercz od szyi pęcherza moczowego cewka moczowa, która u mężczyzny w części podpęcherzowej jest otoczona w całości przez stercz. W tym miejscu drogi moczowe łączą się także z przewodami wytryskowymi, aby w dalszej części stanowić wspólną drogę dla moczu i nasienia. Męska cewka moczowa ma 15-21 cm długości. Jest zwykle podzielona na część sterczową, błoniastą, opuszkową i gąbczastą, lub alternatywnie na tylną (sterczowa i błoniasta) i przednią (opuszkową i gąbczastą) [21].

Histologicznie cewka sterczowa i błoniasta są wysłane nabłonkiem przejściowo-komórkowym, który jest podobny do nabłonka górnych dróg moczowych, zaś cewka moczowa prąciowa przednia jest wyłożona nabłonkiem walcowatym wielorzędowym. Ujście zewnętrzne cewki pokryte jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Ściana cewki moczowej zbudowana jest z kilku warstw. Łącznotkankowa błona zewnętrzna otacza tylko małą część cewki

znajdującą się pod przeponą moczowo-płciową. Błona mięśniowa tworzy wewnętrzną podłużną oraz zewnętrzną okrężną warstwę. Włókna mięśniowe przenikają się z włóknami mięśniowymi szyi pęcherza moczowego [22,23].



Rycina 6. Przekrój strzałkowy przez narządy miednicy u mężczyzny [24].



Rycina 7. Przekrój przez cewkę moczową męską [24].

1.2 Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna nowotworów złośliwych gruczołu krokowego

Pod powszechnie stosowanym terminem „rak prostaty – Prostate Cancer (PCa) rozumiemy gruczolakoraka (Adenocarcinoma prostatae), który obejmuje ponad 99 procent nowotworów złośliwych stercza. Inne, sporadycznie spotykane postacie histologiczne obejmują guzy neuroendokrynne, mięsaki i chłoniaki. W niniejszej pracy skoncentrowano się na omówieniu typu nowotworu: Adenocarcinoma prostatae. Tempo rozwoju PCa jest bardzo powolne. Szacuje się, że od powstania transformacji nowotworowej do pojawienia się guza o objętości 1 ml upływa około 10 lat, a do podwojenie liczby komórek tego nowotworu dochodzi w okresie nawet do 4 lat [25,26].

Początkowo w następstwie oddziaływania szeregu czynników dochodzi w nabłonku gruczołowym stercza do proliferacji zapalnej, następnie pojawiają się cechy nowotworzenia śródnabłonkowego, aby w końcu doszło do powstania raka gruczołowego stercza. Kolejnym etapem rozwoju nowotworu jest naciekanie poza gruczołowe, regionalne przerzuty węzłowe i przerzuty odległe, najczęściej obserwowane w układzie kostnym, płucach i wątrobie. Czynniki mającymi wpływ na zapoczątkowanie procesu nowotworowego jest kumulacja mutacji genowych, a czynnikami predysponującymi do mutacji są stres oksydacyjny, zapalenie, dieta i szereg innych słabiej udokumentowanych czynników środowiskowych [27].

Początkowo nowotwór jest ograniczony do stercza (organ confined). Wraz z upływem czasu i zwiększeniem objętości, guz zajmuje tkanki okołosterczowe, nacieka na pęcherzyki nasienne; szyję pęcherza moczowego z zajęciem trójkąta pęcherza moczowego wraz z ujściami pęcherzowymi moczowodów. Rzadko dochodzi do infiltracji przedniej ściany odbytnicy. W zaawansowanym miejscowo procesie nowotworowym, zwykle z upływem czasu dochodzi do uogólnienia choroby powstania przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych i poza regionalnych oraz do narządów odległych. Są to najczęściej osteoblastyczne przerzuty do układu kostnego, przerzuty do płuc i wątroby.

Istnienie zmian przerzutowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a średni czas spodziewanego przeżycia od rozpoznania zmian metastatycznych do kości wynosi 2-3 lata [28].

1.3 Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu gruczołu krokowego

Spośród wielu znanych czynników ryzyka raka gruczołu krokowego, najważniejsze są: wiek, pochodzenie etniczne, występowanie rodzinne, czy czynniki genetyczne. Inne słabiej udokumentowane to czynniki dietetyczne, zapalne i hormonalne.

Wiek. PCa ma najsilniejszy związek z wiekiem. Rak prostaty rzadko występuje przed 40 rokiem życia, ale częstość występowania wzrasta

gwałtownie w kolejnych latach życia mężczyzn. Tabela III przedstawia częstość występowania raka gruczołu krokowego w grupach wiekowych na podstawie metaanalizy badań autopsyjnych przeprowadzonych w wielu krajach [29].

Tabela III. Występowanie raka gruczołu krokowego na podstawie badań autopsyjnych [29].

Przedziały wiekowe pacjentów	% obecnych raków
20 - 30 lat	2 - 8 %
31 - 40 lat	9 - 31%
41 - 50 lat	3 - 43 %
51 - 60 lat	5 - 46%
61 - 70 lat	14 - 70 %
71 - 80 lat	31 - 83 %
81 - 90 lat	40 - 73 %

Różnice etniczne najlepiej udokumentowano w populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. Rak prostaty znacznie częściej występuje wśród rasy czarnej niż u białych, latynoskich czy mężczyzn pochodzenia azjatyckiego, co związane jest z połączeniem czynnika diety i/lub czynników genetycznych [30,31]. Wiele badań wykazało, że mężczyźni afroamerykańscy wykazują również wyższe stężenie PSA, a co gorsze wyższy stopień zróżnicowania - Gleason score oraz bardziej zaawansowane stadium choroby w momencie rozpoznania [32,33]. Zwiększone ryzyko zaawansowanego stadium choroby utrzymuje się u mężczyzn afroamerykańskich, nawet po uwzględnieniu zmiennych społeczno-ekonomicznych, klinicznych i patologicznych [32]. Hamilton i wsp. dowiedli ponadto, że mężczyźni afroamerykańscy zdiagnozowani i leczeni we wczesnym stadium choroby mają wyższe niż oczekiwano tempo wznowy biochemicznej [34].

Czynniki genetyczne - Chociaż nie ma dowodów, że rak prostaty ma silne podłoże genetyczne i nie udało się zidentyfikować konkretnych genów odpowiedzialnych za chorobę badania sugerują udział różnych genów. Sugeruje to ponadto predyspozycja do rodzinnego występowania. Wyniki badań genetycznych są niespójne w poszczególnych badaniach. Część autorów podkreśla, że obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka prostaty [35,36]. HOXB13-homeobox B13 (HOXB13) mutacja genów kodujących dla czynnika transkrypcyjnego, który odgrywa ważną rolę w rozwoju prostaty [37]. Badania sekwencjonowania zidentyfikowały wariant G84E, który jako związany z dziedzicznym typem raka prostaty. Mechanizm działania HOXB13 nie jest jeszcze dobrze poznany i wymaga dalszych badań.

Występowanie rodzinne - Ryzyko wystąpienia raka prostaty jest zwiększone około dwukrotnie, przy współwystępowaniu u jednego z mężczyzn w pierwszym stopniu pokrewieństwa (brat, ojciec) [38,39]. Istnieje tendencja w kierunku dalszego zwiększenia ryzyka, jeśli choroba dotyczy większej liczby członków rodziny. W przypadku dwóch lub trzech chorych krewnych pierwszego stopnia dochodzi do pięcio - i jedenastokrotnego wzrostu ryzyka wystąpienia raka prostaty [38]. Wczesny wiek zachorowania u członka rodziny również istotnie zwiększa ryzyko zachorowania rodzinnego [28,40].

Dieta - wielu badaczy poszukuje czynników wpływających na rozwój PCa, ale także przydatnych w profilaktyce [41,42]. Dotychczas stwierdzono zwiększoną zachorowalność u pacjentów stosujących dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce, w szczególności spożywających duże ilości kwasu alfa-linolenowego i małe ilości kwasu linolowego, a ta kombinacja jest powszechna w czerwonym mięsie i niektórych przetworach mlecznych. Dieta uboga w warzywa może być kolejnym czynnikiem ryzyka dla raka prostaty. I odwrotnie, wyniki pracy Cohena wskazują, że wysokie zużycie warzyw, zwłaszcza warzyw kapustowatych (krzyżowych), wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka prostaty [43]. Spożywanie produktów opartych na bazie pomidorów bogatych w likopen, który ma silne właściwości antyoksydacyjne, spożywanie produktów sojowych i innych roślin strączkowych z zawartymi w nich fitoestrogenami może mieć wpływ na zmniejszone ryzyko wystąpienia PCa (badania oparte na diecie

azjatów, u których występuje mała zachorowalność). W jednym z badań podkreśla się związek pomiędzy zwiększonym spożyciem kawy zawierającej kwasy fenolowe mające silne właściwości antyoksydacyjne (kofeinowej i bezkofeinowej) a zmniejszeniem zachorowalności na PCa [44].

Otyłość - autorzy opublikowanych prac wykazują niewielki, ale statystycznie istotny związek między otyłością i występowaniem raka prostaty. Stwierdzono ponadto, że większa agresywność PCa, szybkość nawrotu po leczeniu radykalnym i zgonu są proporcjonalne do stopnia otyłości [45,46,47].

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez F. Islami i wsp. stwierdzono ponadto, że palenie tytoniu zwiększa śmiertelność z powodu raka prostaty [48].

Hormony płciowe. Dane dotyczące relacji między poziomami hormonów płciowych w surowicy i PCa pochodzą ze zbiorczej analizy 18 prospektywnych badań, które obejmowały 3886 mężczyzn z rakiem prostaty i 6438 mężczyzn zdrowych w grupie kontrolnej [49]. Stężenia testosteronu, dihydrotestosteronu (DHT), a także innych aktywnych androgenów w całej analizowanej populacji nie były związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka prostaty. Nie zaobserwowano także związku pomiędzy poziomem w surowicy estrogenów (estradiol, wolne estradiolu) a wystąpieniem PCa. Ponadto, suplementacja testosteronu w leczeniu hipogonadyzmu nie ma związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty. Tym niemniej zaleca się monitorowanie mężczyzn otrzymujących suplementację androgenami w kierunku chorób prostaty [50].

Zapalenie stercza. Pomimo przeprowadzenia znacznej ilości prac dotyczących stanu zapalnego stercza i raka, nie został ustalony związek przyczynowo-skutkowy między rakiem i zapaleniem prostaty. Zwiększona rozpoznawalność u mężczyzn z zapaleniem stercza najprawdopodobniej może wynikać z większej ilości biopsji wykonywanych w tej grupie, spowodowanych niespecyficznym wzrostem stężenia PSA [51].

1.4 Swoisty antygen sterczowy (PSA - Prostate Specific Antigen)

Krokiem milowym w rozpoznawaniu nowotworów gruczołu krokowego było odkrycie i rozpowszechnienie oznaczania w surowicy krwi stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA - prostate specific antigen).

PSA jest glikoproteiną produkowaną przez komórki gruczołowe stercza a także komórki gruczolakoraka stercza. PSA ma właściwości enzymu proteazy serynowej z rodziny kalikrein. Odpowiedzialny jest za utrzymanie nasienia w płynnej postaci.

Białko to zostało wykryte w roku 1970 w nasieniu przez zespół Japończyków kierowany przez Hara i nazwany został gamma-seminoproteiną. W roku 1980 Papsidero i Wang wykryli obecność PSA w surowicy krwi i potwierdzili jego identyczność z frakcją sterczową, co przyczyniło się w połowie lat osiemdziesiątych do rozpowszechnienia oznaczania PSA, jako markera raka prostaty. Ocenia się, że przed tzw. erą PSA około 60% nowotworów stercza rozpoznawano w stadiach zaawansowanych (choroba wykraczająca poza stercz i/lub ze zmianami przerzutowymi), niepozwalających na skuteczne radykalne leczenie [52].

PSA jest produkowany przez komórki nabłonkowe gruczołów stercza i uwalniany jest głównie do wydzieliny sterczowej, gdzie jego stężenie jest tysiąckrotnie większe niż w surowicy krwi.

Wzrost stężenia PSA w surowicy krwi nie jest spowodowane zwiększoną produkcją a wynika ze wzmożonego przenikania PSA do krwi w następstwie uszkodzenia przez nowotwór błony podstawnej nabłonka gruczołów stercza [53,54]. PSA jest wydzielany do przewodów gruczołowych, jako nieaktywny 244-aminokwas -proenzym (proPSA), w ich świetle jest aktywowany przez podział. PSA po przeniknięciu do krążenia w dużej części jest szybko wiązany przez inhibitory proteazy głównie przez alfa1-antychymotrypsynę i alfa 2-makroglobulinę (cPSA - complexed PSA) [55], ale mała część PSA nadal krąży, jako wolne PSA (free PSA). U pacjentów z nowotworem większość PSA wykrywanego w surowicy występuje w formie związanej (cPSA), zaś u mężczyzn z łagodnymi schorzeniami w postaci wolnej (fPSA). Na wzrost stężenia PSA w surowicy krwi istotny wpływ mają także rozmiar stercza,

gruczolak stercza oraz procesy zapalne w jego obrębie [56]. W mniejszym stopniu na podwyższenia wartości wskaźnika PSA mają uraz mechaniczny np.: w czasie instrumentacji dolnych dróg moczowych -uretrocystoskopia, czy ultrasonografia przezodbytnicza i biopsja stercza.

Oznaczenie stężenia całkowitego PSA (tPSA - total) jest powszechnie stosowaną metoda diagnostyczną u mężczyzn po 40 r.ż. zgłaszających się na poradę do urologa. Wprowadzenie tej metody jest jednym z najistotniejszych czynników, które przyczyniły się do poprawy rozpoznawania nowotworu stercza oraz znacząco zwiększyło ilość rozpoznawanych PCa ograniczonych do stercza (w niskim stopniu zaawansowaniu), u których można zastosować leczenie radykalne. Przyczyniło się to także do zmniejszenia śmiertelności zależnej od nowotworu o 50% [57].

Powszechnie uważa się, że tPSA jest dobrym narzędziem diagnostycznym, które można by zastosować także w badaniach skryningowych. Dotychczas przyjęto, nieco już historycznie, wartości PSA poniżej 4 ng/ml, jako prawidłowe. W ostatnich latach zauważa się tendencję do obniżania górnej granicy „prawidłowego” PSA do 3 ng/ml a nawet 2,5 ng/ml, opierając się na przeprowadzonych pracach, dokumentujących obecność PCa u nawet u 26% mężczyzn z PSA<4 ng/ml, zwłaszcza z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka stercza lub zmianami w badaniu per rectum (DRE) czy badaniu USG [58,59].

Niestety całkowite stężenie PSA nie jest dość specyficzne dla nowotworu gruczołu krokowego, jak wspomniano inne stany chorobowe w sterczu, a nawet wielkość stercza i wiek pacjenta także mają wpływ na jego stężenie. Aktualnie przyjmuje się zakresy referencyjne zależne od wieku [60].

Tabela IV. Zakres referencyjny PSA w grupach wiekowych [60].

Przedziały wiekowe	Zakres PSA
40 do 49 lat	0 - 2,5 ng / ml
50 do 59 lat	0 - 3,5 ng / ml
60 do 69 lat	0 - 4,5 ng / ml
70 do 79 lat	0 - 6,5 ng / ml

Udokumentowano także wpływ przyjmowanych leków na obniżenie wartości PSA. I tak przyjmowanie przewlekle Finasterydu lub Dutasterydu zmniejsza stężenie PSA o około 50 % [61]. Mniejszy wpływ mają także inne leki: niesterydowe leki przeciwzapalne, paracetamol, statyny i tiazidy [62].

W związku z dużym wpływem różnych czynników na stężenie PSA, w celu zwiększenia czułości badania poszukuje się innych parametrów poprawiających szanse na wczesne wykrycie PCa zwłaszcza w tzw. „szarej strefie”. Celem jest także zmniejszenie ilości niepotrzebnie wykonanych biopsji stercza. I tak w korelacji z total PSA bierze się pod uwagę: stosunek frakcji wolnej do całkowitej PSA; gęstość PSA; tempo wzrostu PSA; pomiar PSA związanego z białkami ACT (cPSA-complexed PSA).

Uwzględnienie stosunku wolnego PSA do całkowitego (f/t PSA) poprawia czułość wykrywania raka przy wartościach całkowitego PSA, który mieści się jeszcze w zakresie normy (<4 ng/ml), ale jednocześnie stwierdzone są zmiany w DRE, oraz zwiększa specyficzność wykrywania raka przy całkowitym PSA w tzw. " szarej strefie " (od 4,1 do 10ng/ml). W tej ostatniej grupie, im niższa wartość f/t PSA, tym większe prawdopodobieństwo, że podwyższone PSA wskaże nam raka, a nie łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH - Benign prostatic hyperplasia). I tak przy wartości odcięcia f/tPSA <0,10 prawdopodobieństwo wykrycia PCa wynosi 56%, ale, dla f/tPSA >0,25 szansa na obecność PCa wynosi tylko 8%. Uwzględnienie wskaźnika f/tPSA zmniejsza w ten sposób liczbę niepotrzebnie wykonywanych biopsji rdzeniowych gruczołu krokowego [63].

Kolejnym wskaźnikiem mającym uściślić podejrzenie PCa a zarazem wskazania do wykonania biopsji rdzeniowej prostaty jest gęstość PSA – będąca ilorzem PSA i objętości stercza (PSAD- PSA density). Im większa gęstość PSA tym większe ryzyko PCa. Uważa się, że wskazaniem do dalszej diagnostyki histopatologicznej u pacjentów z „szarej strefy” jest wartość PSAD $>0,15$ ng/ml/cm³ [64]. W celu obliczenia objętości stercza używa się pomiarów dokonanych na drodze ultrasonografii przezodbytniczej prostaty (TRUS-transrectal ultrasonography). Obliczenie objętości stercza jest niestety obarczone pewnym błędem. Badanie TRUS nie jest to praktycznym narzędziem do badań skryningowych na szeroką skalę, ale znajduje zastosowanie w pogłębionej diagnostyce.

Innym parametrem, istotniejszym niż f/tPSA jest tempo wzrostu PSA w czasie, oceniane w trakcie minimum rocznej kontroli pacjenta przy wykonanych minimum 3 pomiarach.

Można oceniać wzrost w wartościach bezwzględnych, jako PSAV(PSA velocity) lub czasu niezbędnego do podwojenia się wartości PSA -PSADT(PSA doubling time). Stwierdzono, że systematyczny wzrost PSA znacznie bardziej sugeruje istnienie PCa, niż w przypadku stabilnego poziomu PSA [65]. Uznano, że wzrost PSA większy niż 0,75 ng/ml/rok jest pewnym wskazaniem do wykonania biopsji stercza z dużym prawdopodobieństwem rozpoznania PCa [66]. W innym badaniu na tej samej grupie pacjentów, u których stwierdzono wyjściowe PSA <4 ng/ml, ale tempo wzrostu $>0,35$ ng/ml/rok stwierdzono bardzo wysokie ryzyko zgonu z powodu PCa w ciągu 15 lat od rozpoznania [67].

Przedmiotem kontrowersji jest test pozwalający na pomiar tzw. complexed PSA (cPSA) w surowicy, czyli PSA związanego z białkami. Według części autorów complexed PSA wykazuje podobną czułość do PSA całkowitego i f/tPSA, ale znacznie zwiększa swoistość badania, co pozwala na lepsze zróżnicowanie pacjentów z łagodnym rozrostem stercza i pacjentów z rakiem stercza oraz pozwala zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych biopsji stercza [68,69]. Niestety inni autorzy są sceptyczni i nie potwierdzają zwiększenia czułości markera complexed PSA w wykrywaniu PCa [70,71].

O ile cPSA został uznany za przydatny do monitorowania mężczyzn z rakiem stercza [72], to użyteczność complexed PSA w badaniach przesiewowych jest niepewna.

W ostatnich latach nadal próbuje się znaleźć inne parametry oparte na oznaczeniu PSA, które zwiększyłyby prawdopodobieństwo wykrycia PCa. Nowe badania odkryły, co najmniej trzy formy wolnego PSA (zwanego B-PSA, I-PSA i pro-PSA). Dwie pierwsze formy zmniejszają swoje stężenie we krwi pacjentów z rakiem prostaty a *pro*-PSA wzrasta i właśnie ta forma antygenu wydaje się być najbardziej obiecująca. Badania te wykazały, że pro-PSA może odróżnić raka od łagodnych chorób stercza u mężczyzn z wartościami PSA od 2, 5 -10 lepiej niż całkowite PSA i PSA wolne. Ponadto, Pro-PSA może selektywnie zidentyfikować bardziej agresywne postaci PCa [73,74]. Niestety przydatność kliniczna tych markerów jest nadal ograniczona.

1.5 Rozpoznanie nowotworu stercza- biopsja

Rozpoznanie raka stercza ustala się na podstawie biopsji stercza. Podstawowymi wskazaniami do jej wykonania są: nieprawidłowe wartości PSA (i jego odmian) oraz wynik badania per rectum (DRE) budzący podejrzenie raka - asymetria stercza, badalne guzki lub stwardnienia tkanki.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wykonywana pod kontrolą DRE w obecnych czasach powinna być całkowicie zarzucona ze względu na swoje ograniczenia. Materiał uzyskany tym sposobem jest bardzo skąpy, poddaje się go jedynie ocenie cytologicznej, co uniemożliwia określenie zasadniczych cech charakteryzujących PCa, na podstawie, których ustala się złośliwość i kliniczny stopień zaawansowania oraz dalsze postępowanie lecznicze.

Aktualnie standardowo wykonuje się biopsje gruboigłową - igłą tru-cut (18G) pobierając rdzenie tkankowe do badania histopatologicznego pod kontrolą ultrasonografii (TRUS) na drodze przezodbytnicznej lub na drodze przekroczonej. Biopsja przekroczonej jest wykonywana w przypadku braku możliwości wykonania biopsji przezodbytnicznej u pacjentów po wcześniejszej resekcji odbytnicy lub z istotnym zwężeniem kanału odbytu. Aby poprawić jakość obrazowania próbuje się wykorzystywać ultrasonografie ze wzmocnieniem metodą Doppler lub wykorzystując elastosonografię. Techniki te mogą być traktowane, jako pomocny dodatek do biopsji gruboigłowej w celu

zwiększenia szans na wykrycie nowotworu stercza, w szczególności u pacjentów z nowotworem o wysokiej agresywności (Gleason score 8-10). Wydaje się jednak, że biopsja celowana przy wykorzystaniu powyższych technik nie może w chwili obecnej zastąpić biopsji systemowej wielomiejscowej [75]. Kolejnym ograniczeniem przy wykorzystaniu tych metod jest konieczność posiadania specjalistycznego ultrasonografu z odpowiednim oprogramowaniem oraz zdobycie dużego doświadczenia przez wykonującego badania.

Dzięki znacznej poprawie oprogramowania rezonansu magnetycznego (MRI) aktualnie zaczyna się wprowadzać biopsję wykonywaną pod kontrolą fuzji MRI i TRUS w czasie rzeczywistym, co znacząco poprawia skuteczność biopsji [76,77]. Wykonywanie tego typu biopsji znacząco zwiększa szanse na wykrycie nowotworu agresywnego (Gleason 7-10) oraz zmniejsza ilość wykrywanych nowotworów niskiego ryzyka. Wykonanie multiparametrycznego rezonansu magnetycznego w przypadku podwyższonego stężenia PSA jest w stanie także zmniejszyć o około 1/3 ilość wszystkich wykonywanych biopsji oraz zmniejszyć ilość pobranych bioptatów [78].

Biopsja na drodze przezroczowej może być wykonywana pod kontrolą ultrasonografii, tomografii lub rezonansu, także z wykorzystaniem wzornika używanego do leczenia metodą brachyterapii. Dostęp przezkroczowy w porównaniu do dostępu przezodbytniczego cechuje się mniejszym ryzykiem powikłań infekcyjnych, ale za to większym ryzykiem ostrego zatrzymania moczu oraz koniecznością wykonywania procedury w znieczuleniu regionalnym lub ogólnym [79].

W przypadku negatywnych biopsji rdzeniowych systemowych (pierwotnych i powtórnych) w sytuacji dalszego wzrostu stężenia PSA i dużego ryzyka istnienia nowotworu, wykonanie zabiegu TURP i zbadanie tkanki uzyskanej podczas tej operacji pozwala na wykrycie nowotworu u pacjentów po pierwszej negatywnej biopsji u 9, 3% badanych oraz u 17, 1% pacjentów po dwóch wcześniejszych negatywnych biopsjach. U pacjentów, u których uzyskano rozpoznanie w wyniku TURP stwierdza się zwykle nowotwór o niższej agresywności i mniejszych rozmiarach [80].

Istnieje wiele schematów pobierania rdzeni tkankowych. W przypadku bardzo wysokiego stężenia PSA oraz ewidentnych zmian patologicznych stwierdzanych w badaniu per rectum, celem ograniczenia ilości pobieranych

próbek, a co za tym idzie zminimalizowania ryzyka powikłań, wykonuje się „biopsję formalną” z ograniczoną ilością pobranych rdzeni – potwierdzającą istnienie nowotworu.

U pacjentów z podejrzeniem nowotworu na podstawie podwyższonego PSA lub zmian w badaniu DRE, wykonuje się biopsję systemową. Najstarszym schematem jest biopsja sextantowa- 6 rdzeniowa. Próbki są pobierane ze szczytu, podstawy i części środkowej obu płątów stercza. Ponieważ ten schemat jest w stanie pominąć około 30 % istotnych klinicznie nowotworów [81], dlatego jest on zastępowany biopsją rozszerzoną. W rozszerzonej biopsji pobiera się dodatkowe bioptaty (5-7) z obszarów stercza położonych bardziej obwodowo po każdej ze stron gruczołu. Pozwala to na poprawę skuteczności procedury, nie zwiększając ryzyka powikłań infekcyjnych czy natężenia bólu. Po biopsji rozszerzonej częściej stwierdza się krwawienia do odbytnicy czy hematospermię.

Remzi i wsp. podkreślają także przydatność „Vienna Nomogramów” pozwalających zwiększyć czułość biopsji u pacjentów z PSA w przedziale 2-10 ng/ml, określając ilość koniecznych bioptatów w zależności od wieku pacjenta oraz wielkości gruczołu krokowego [82]. Istnieje wiele innych nomogramów pozwalających określić ryzyko wystąpienia nowotworu stercza oraz konieczność wykonania biopsji np.: ERSPC risk calculator, PCPT risk calculator, Montreal nomogram, Cleveland Clinic nomogram. Wymienione narzędzia uwzględniają PSA, wiek, rasę, DRE, historię rodzinną, wcześniejsze negatywne biopsje, obecność zmian w TRUS. W przypadku negatywnej pierwszej biopsji, a przy istnieniu dużego podejrzenia klinicznego o istnienie CaP: zmiany w DRE, rosnące PSA lub podejrzanym zmianach patologicznych tj. ASAP (atypical small acinar proliferation of prostate) lub HGPIN (high grade prostatic intraepithelial neoplasia) powinna być wykonana powtórna biopsja.

Optuje się, aby kolejne biopsje były wykonywane w schemacie biopsji saturacyjnej, w czasie której pobiera się powyżej 20 rdzeni. Pozwala to na zwiększenie czułości biopsji nie zwiększając ilości możliwych powikłań. Tak jak wykonanie biopsji saturacyjnej, jako powtórnej biopsji nie budzi wątpliwości [83], tak wykonywanie biopsji saturacyjnej, jako pierwszej ma swoich zwolenników i przeciwników. Według Li YH [84] biopsja saturacyjna zmniejsza liczbę powtórnych procedur i zmniejsza liczbę pominiętych nowotworów

istotnych klinicznie. Przeciwnicy takiego postępowania twierdzą, że nie ma istotnej różnicy w ilości powikłań występujących podczas pierwotnej biopsji rozszerzonej i saturacyjnej, ale także nie ma istotnej różnicy w ilości wykrytych nowotworów [85].

1.6 Ocena kliniczna i patologiczna zaawansowania raka gruczołu krokowego

1.6.1 Klasyfikacja TNM

Klinicznej oceny stadium zaawansowania choroby miejscowego i ogólnego dokonuje się na podstawie klasyfikacji TNM. Ocenie poddaje się zaawansowanie guza pierwotnego (T-tumor), określenie stanu węzłów chłonnych (N-node) oraz istnienie zmian przerzutowych odległych (M-metastasis) . Stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM opieramy na ocenie klinicznej przed podjęciem leczenia (cTNM). Po uzyskaniu całego chirurgicznie usuniętego narządu, na podstawie całościowej histopatologicznej oceny usuniętego preparatu operacyjnego możemy zweryfikować kliniczną ocenę (cTNM) na patologiczną (pTNM).

Klinicznej oceny stadium zaawansowania choroby cTNM dokonujemy na podstawie badania biopsyjnego, DRE oraz badań obrazowych. W celu oceny miejscowego zaawansowania (cT) wykonuje się badania ultrasonografii przez odbytniczej (TRUS), multiparametrycznego rezonansu magnetycznego (MRI), tomografii komputerowej (TK) ze wzmocnieniem kontrastowym. Do oceny zaawansowania cech N i M używamy badań obrazowych: USG, TK, MRI, scyntygrafii kości, PET/CT (pozytonowej emisyjnej tomografii) z użyciem znaczników ^{11}C -cholina. Obecnie nowym znacznikiem w obrazowaniu czynnościowym jest znakowany ^{68}Ga galem ligand antygenu błony komórek stercza (*prostate-specific membrane antygen* - PSMA) używany w badaniu ^{68}Ga -PSMA PET/CT.

Znajomość stopnia zaawansowania choroby pozwala na dobór optymalnego sposobu leczenia, jego zakresu, ma istotne znaczenie w rokowaniu, oraz pozwala na porównanie wyników leczenia.

Klasyfikacja TNM opiera się na trzech cechach:

- Cecha T (ang. tumor - guz) określa stopień rozrostu guza pierwotnego oraz ewentualnego naciekania sąsiadujących tkanek i narządów;
- Cecha N (ang. node - węzły chłonne) odzwierciedla stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe; W przypadku raka gruczołu krokowego węzłami regionalnymi są węzły chłonne miednicy mniejszej, poniżej odejścia tętnic biodrowych;
- Cecha M (ang. metastases - przerzuty) określa obecność przerzutów raka prostaty w innych narządach lub też pozaregionalnych węzłach chłonnych.

Aktualnie obowiązującą klasyfikację przedstawia tabela V.

Tabela V. Klasyfikacja TNM nowotworu złośliwego gruczołu krokowego kliniczna i patologiczna wg EAU Guidelines [4].

T	Guz pierwotny
Tx	nie ma możliwości oceny guza pierwotnego
T0	nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	guz jest klinicznie niejawny, czyli nie stwierdza się go w badaniu klinicznym (niewyczuwalny w badaniu per rectum) i badaniach obrazowych:
T1a	guz stwierdzony przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego po resekcji przezcewkowej gruczołu krokowego lub operacyjnej adenomektomii; obejmuje nie więcej niż 5% ocenianej tkanki gruczołu krokowego
T1b	guz stwierdzony przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego po resekcji przezcewkowej gruczołu krokowego lub operacyjnej adenomektomii; obejmuje ponad 5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c	guz stwierdzony na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego z biopsji stercza wykonanej z powodu podwyższonego poziomu PSA
T2	guz jest ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	guz zajmuje połowę lub mniej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
T2b	guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego, ale nie zajmuje drugiego płata,
T2c	guz zlokalizowany jest w obu płatach gruczołu krokowego
T3	guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego lub stwierdza się mikroskopowy naciek szyi pęcherza moczowego
T3b	guz nacieka pęcherzyki nasienne
T4	guz jest naciekający na struktury otaczające inne niż pęcherzyki nasienne -, zwieracz zewnętrzny, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytnicy, ścianę miednicy mniejszej
N	przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
Nx	nie ma możliwości oceny węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do węzłów chłonnych
N1	przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M	przerzuty odległe
Mx	nie można stwierdzić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	stwierdza się przerzuty odległe
M1a	stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych innych niż regionalne
M1b	stwierdza się przerzuty do kości
M1c	stwierdza się przerzuty o innym umiejscowieniu

1.6.2 Skala Gleasona

Jest to system klasyfikacji patomorfologicznej (grade) raka gruczołu krokowego odnoszącego się do nowotworu: gruczolakoraka (adenocarcinoma). Opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego w obrębie prostaty. Tkanka nowotworowa uzyskana spoza gruczołu krokowego (węzły chłonne, kości) nie jest oceniana w skali Gleasona. Nowotwór wysoko zróżnicowany otrzymuje 1 pkt. a nowotwór nisko zróżnicowany 5 pkt. W skali Gleasona ocenia się dwa przeważające pod względem objętości typy histoarchitektoniczne nowotworu, a otrzymane punkty sumuje się podając końcowy wynik.

System Gleasona silnie koreluje z rokowaniem oraz ze stopniem zaawansowania klinicznego. Wysoki stopień w skali Gleasona znacznie zwiększa prawdopodobieństwo choroby zaawansowanej jak również gorzej rokuje po pierwotnym leczeniu radykalnym [86], zwiększa ryzyko wznowy biochemicznej [87] oraz zwiększa ryzyko zgonu związanego z rakiem [88].

1.6.3 Grupy Gleasona wg ISUP

W 2010 r. została zaproponowana przez ISUP (International Society of Urological Pathology - Międzynarodowe Towarzystwo UroPatologów) nowa klasyfikacja oparta na skali Gleasona gdzie poszczególne oceny wg Gleason umieszczono w grupach [89] przedstawionych w tabeli VI. Nowa skala została zaakceptowana przez Światową Organizację Zdrowia WHO w 2016r. i powinna być traktowana, jako uzupełnienie dotychczasowej Skali Gleasona. W założeniu podział wg ISUP ma uprościć klasyfikację oraz zmniejszyć tzw. overtreatment w nowotworach powolnych o niskiej agresywności.

Tabela VI. Grupy złośliwości nowotworu stercza oparte na skali Gleasona wg ISUP[4].

Grupa (Grade group)	Stopień Gleasona i obraz patologiczny
1	Stopień 6 (3+3)
2	Stopień 7 (3+4)
3	Stopień 7(4+3)
4	Stopień 8 (4+4;3+5; 5+3)
5	Stopień 9 i 10 (4+5;5+4; 5+5)

1.6.4 Grupy ryzyka wznowy procesu nowotworowego wg EAU Guidelines

Głównymi elementami kwalifikującymi pacjentów do grup rokowniczych według EAU przedstawionych w tabeli VII są: wyjściowe PSA, stopień zaawansowania w cechach cTNM (stage) oraz stopień złośliwości oceniany w skali Gleasona (grade) [4,90]. Ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby z uwzględnieniem ryzyka wznowy procesu nowotworowego pozwala na wdrożenie najskuteczniejszego rodzaju leczenia.

Tabela VII. Grupy ryzyka wznowy biochemicznej dla ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego nowotworu gruczołu krokowego [4].

Grupa	Niskiego ryzyka	Pośredniego ryzyka	Wysokiego ryzyka	Wysokiego ryzyka
Definicja	PSA<10 ng/mL i Gleason < 7 i cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL lub Gleason= 7 lub cT2b	PSA >20 ng/mL lub Gleason > 7 lub cT2c	każde PSA każdy Gleason cT3-4 lub cN+
	Ograniczony do narządu	Ograniczony do narządu	Ograniczony do narządu	Miejscowo zaawansowany

1.7 Sposoby leczenia nowotworu gruczołu krokowego ograniczonego do narządu

Według zaleceń Europejskie Towarzystwa Urologicznego [4], u pacjentów z rozpoznany rakiem gruczołu ograniczonym do stercza możliwe do zastosowania są opcje terapeutyczne takie jak:

1. Aktywna obserwacja,
2. Watchful waiting,
3. Radykalne leczenie operacyjne -radykalna prostatektomia,
4. Radykalna radioterapia.

1.7.1 Aktywna obserwacja

Aktywna obserwacja (active surveillance - AS) jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka wg EAU, którzy zostali dogłębnie poinformowani o zagrożeniach związanych z odroczeniem leczenia radykalnego oraz wyrazili zgodę na poddanie się ścisłej kontroli tj. wykonywania badania DRE, PSA, mpMR oraz powtarzania biopsji rdzeniowej stercza [4]. Nie ma jak dotychczas konsensusu wśród urologów i onkologów, co do częstości powtarzania wyżej wymienionych badań. Postępowanie takie ma na celu uniknięcie powikłań związanych z leczeniem radykalnym, jednakże w trakcie aktywnej obserwacji w przypadku progresji może zajść potrzeba wdrożenia leczenia radykalnego. W badaniu przeprowadzonym przez Klotza i wsp. na 993 chorych poddanych AS przeżycie specyficzne dla nowotworu (DSS) w trakcie 10 i 15 lat obserwacji wynosiło odpowiednio 98, 1 % oraz 94, 3% Z kolei całkowite przeżycie (OS) pacjentów w 10 i 15 letniej obserwacji wynosiło odpowiednio 80% i 62% [91].

1.7.2 Uważne wyczekiwanie

Uważne wyczekiwanie (Watchful waiting, wa-wa) to opcja terapeutyczna dla pacjentów z każdej grupy ryzyka: niskiej, pośredniej i wysokiej, którzy nie kwalifikują się do lokalnego leczenia radykalnego lub u których istnieje krótki

oczekiwany okres przeżycia niezwiązany z zasadniczą chorobą nowotworową. W czasie obserwacji rozpoczęcie leczenia niemającego intencji wyleczenia powinno być uzależnione od objawów oraz progresji choroby [4].

1.7.3 Radioterapia radykalna

Radioterapia radykalna jest to opcja terapeutyczna możliwa do wykorzystania we wszystkich grupach ryzyka, różniąca się, w zależności od zaawansowania choroby podawaną dawką promieniowania i czasem stosowania uzupełniającej hormonoterapii.

W grupie niskiego ryzyka dawka powinna się wahać pomiędzy 74 a 79 Gy, u pacjentów, u których objętość prostaty nie przekracza 50cm³, z dobrym wynikiem kwestionariusza IPSS i jeśli wcześniej nie wykonywano leczenia operacyjnego TURP. W tej grupie leczenie brachyterapią LDR jest równie skuteczną opcją terapeutyczną.

W grupie pośredniego ryzyka rekomendowaną dawką promieniowania jest 76-78Gy w połączeniu z krótką 4-6 miesięczną hormonoterapią.

W grupie wysokiego ryzyka podana dawka na stercz winna wynosić 76-78Gy w połączeniu z 2-3 letnią deprywacją androgenową.

Inne formy leczenia miejscowego typu HIFU i krioterapia mogą być alternatywą dla chorych z niskiej grupy ryzyka, ale te formy leczenia powinny być przedyskutowane z pacjentem w związku z brakiem długofalowych badań obserwacyjnych [4].

1.7.4 Prostatektomia radykalna

Prostatektomia radykalna (leczenie operacyjne radykalne) powinno być zaproponowane pacjentom, u których oczekiwany okres przeżycia wynosi powyżej 10 lat. Operacja z zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych (nerve-sparing) winno się rozważać u chorych z niskim ryzykiem pozatorebkowej inwazji nowotworowej (T1c; Gleason<7; PSA<10ng/ml lub

w oparciu o nomogramy Partina) i u których przed rozpoczęciem leczenia nie występowały zaburzenia potencji. W trakcie operacji nie powinno się wykonywać ograniczonej limfadenektomii miedniczej, a rozszerzoną limfadenektomię należy przeprowadzać w grupie ryzyka pośredniego i wysokiego [92]. Przed leczeniem chirurgicznym nie zaleca się stosowania leczenia farmakologicznego (deprywacji androgenowej) w żadnej z grup.

Należy podkreślić, że według większości autorów, żadna z technik operacyjnych: otwarta (z dostępu przezkroczonego lub nadłonowego), laparoskopowa czy robotyczna, nie ma znaczącej przewagi pod względem odległych wyników funkcjonalnych i onkologicznych [4,93,94,95].

1.7.5 Prostatektomia radykalna laparoskopowa - technika operacji

Radykalna operacja usunięcia gruczołu krokowego jest leczeniem z wyboru u chorych na raka ograniczonego do stercza oraz przewidywanym czasie przeżycia dłuższym niż 10 lat.

Prostatektomię radykalną wykonuje się z dostępu:

- Zaotrzewnowego (chirurgia klasyczna lub retroperitoneoskopowa lub z wykorzystaniem systemów robotycznych),
- Przez otrzewnowego (chirurgia klasyczna; laparoskopowa lub robotyczna),
- Kroczonego (chirurgia klasyczna).

Operacja każdego typu obejmuje wycięcie całego gruczołu krokowego i obu pęcherzyków nasiennych oraz dystalnych odcinków nasieniowodów oraz wykonanie zespolenie cewki moczowej z pęcherzem moczowym de novo. Dostępy zaotrzewnowy i przezotrzewnowy umożliwiają ponadto usunięcie regionalnych węzłów chłonnych miedniczych. Po wszystkich rodzajach interwencji zabiegowej obserwuje się podobny odsetek powikłań (zaburzenia wzwodu, nietrzymanie moczu, zwężenie dróg moczowych), jednak techniki małoinwazyjne zapewniają lepszy dostęp do miednicy mniejszej, lepszą kontrolę marginesu operacyjnego oraz mniejszą utratę krwi i krótszą

hospitalizację [95,96,97,98]. Laparoskopowa prostatektomia radykalna (LRP - laparoscopic radical prostatectomy) została po raz pierwszy wykonana i opisana przez Schuesslera w 1991 roku. Jednakże upowszechnienie tej małoinwazyjnej metody, znacznie udoskonalonej jeszcze dzięki zastosowaniu systemów robotycznych, nastąpił dopiero w ostatnich dwóch dekadach. Główne trudności wymagające pokonania w czasie operacji małoinwazyjnych to między innymi:

- długa krzywa nauki,
- skompletowanie niezbędnego wysokospecjalistycznego instrumentarium,
- kontrola hemostatyczna splotu Santoriniego,
- anatomiczne preparowanie w okolicy szczytu stercza i okolicy pęczków naczyniowo-nerwowych,
- wytworzenie szczelnego zespolenia cewkowo-pęcherzowego.

W Klinicznym Oddziale Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii od 2004 roku wykonywane są prostatektomie radykalne, początkowo tylko metodą laparoskopową, a wraz ze zdobywaniem doświadczenia został wdrożony także dostęp retroperitoneoskopowy [99,100]. Rodzaj zastosowanej techniki: retroperitoneoskopowy lub laparoskopowy zależy od wskazań do rozszerzonej limfadenektomii miedniczej, kiedy to koniecznym jest dostęp przezotrzewnowy. Przygotowanie przedoperacyjne nie różni się od postępowania przed innymi zabiegami w znieczuleniu ogólnym.

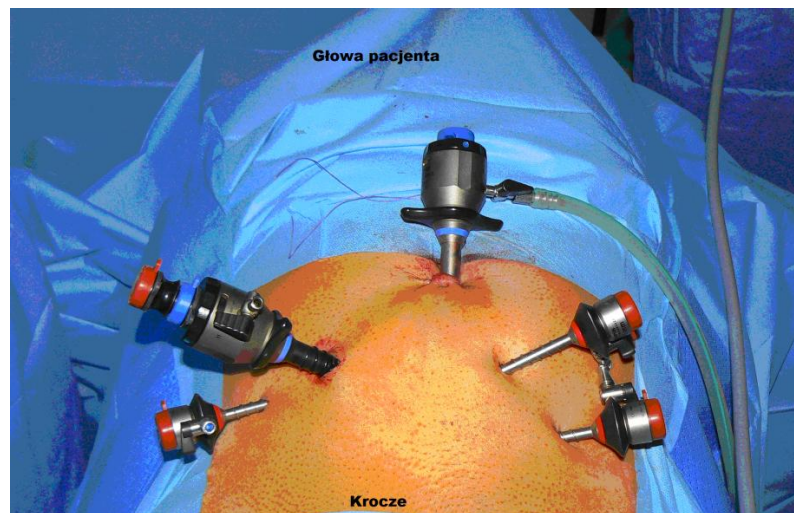
Ułożenie chorego

Po znieczuleniu ogólnym chorego oraz niezbędnym przygotowaniu odkażającym powłoki jamy brzusznej i zewnętrzne narządy płciowe, stosuje się niezbędne sterylne obłożenie pola operacyjnego. Instaluje się w warunkach sterylnych cewnik dopęcherzowy Foley'a. Następnie chorego układa się na plecach w pozycji Trendelenburga.

Umiejscowienie portów

Na drodze mini laparotomii, pod pępkiem, wykonuje się dostęp do jamy otrzewnej lub do przestrzeni przedpecherzowej, w zależności od preferowanego

dostępu poza lub przez otrzewnowego. Instaluje się trokar 10-mm (I port - przeznaczony dla kamery, przez który jednocześnie dokonuje się insuflacji przestrzeni przedpęcherzowej lub jamy otrzewnej). Następnie pod kontrolą endowizji instaluje się dwa trokary po lewej stronie: trokar 5-mm (II port - posługuje się nim operator) w linii pachowej przedniej i nieco poniżej portu optycznego oraz trokar 5-mm w linii środkowoobojczykowej i 3-4 cm poniżej portu optycznego (III port- dla operatora). Podobnie postępuje się po stronie przeciwległej, z zachowaniem symetrii usytuowania trokarów: trokar 10-mm (IV port - dla operatora i asysty) i trokar 5-mm (Vport - dla asysty). Umieszczenie portów przedstawia ryc. 9.



Rycina 8. Umieszczenie portów do radykalnej prostatektomii retroperitoneoskopowej (zdjęcie autora)

Przebieg operacji

Pierwszym etapem zasadniczego postępowania operacyjnego laparoskopowego jest przecięcie więzadła pępkowego pośrodkowego, w odległości 4-5 cm nad pęcherzem, i rozcięcie otrzewnej na boki do pierścieni pachwinowych głębokich, a czasami (w przypadku rozszerzonej limfadenektomii) nawet poza nie. Przednią ścianę pęcherza odpreparowuje się od tylnej powierzchni kości łonowych w kierunku do szczytu stercza.

W przypadku dostępu przedotrzewnowego, wytwarza się przestrzeń roboczą pomiędzy tylną ścianą mięśni prostych brzucha a przednią blaszką otrzewnej ściennej oraz poszerza się przestrzeń przedpęcherzową Retziusa, poprzez rozdzielanie tkanek mechanicznie palcem operatora oraz z lub bez użycia specjalnego balonu Gaura [100,101]. Dalsze etapy operacji są podobne dla dostępu laparoskopowego i retroperitoneoskopowego. Operator odsłania powięź wewnątrzmiędniczą po obu stronach stercza i używając diatermii bipolarnej oraz nożyczek rozcina ją w kącie między sterczem a ścianą miednicy. Następnie odpreparowuje się pęcherz moczowy z zachowaniem szyi pęcherza moczowego. Szyję pęcherza przecina się na granicy z cewką sterczową. W tym momencie lokalizuje się także ujścia moczowodowe i ocenia ich odległość od linii cięcia, w przypadkach kiedy doszło do szerokiego otwarcia szyi pęcherza moczowego. Podstawę gruczołu krokowego i jego tylną powierzchnię preparuje się w kierunku do nasieniowodów i pęcherzyków nasiennych. Po wyizolowaniu nasieniowodów zakłada się klipsy lub koaguluje i następnie przecina, a pęcherzyki nasienne całkowicie uwalnia z zachowaniem szczególnie starannej hemostazy. Dalej preparuje się tylną powierzchnię stercza w odpowiedniej warstwie, z pozostawieniem powięzi Denonvilliersa na powierzchni odbytnicy oraz w przypadku *"nerve-sparing prostatectomy"* oszczędza się pęczek/pęczki nerwowo-naczyniowe.

Kolejnym etapem jest przecięcie na przedniej powierzchni stercza więzadeł łonowo-sterczowe oraz zabezpieczenie ich oraz splotu żylnego Santoriniego szwem Vicrylowym 2-0. Po wykonaniu tej procedury, która bywa niejednokrotnie kłopotliwa dla operatora z powodu krwawienia i konieczności szycia manualnego wewnątrz ciała pacjenta, rozpoczyna się preparowanie szczytu stercza i przecięcie przedniej ściany cewki moczowej z uwidocznieniem cewnika dopęcherzowego. Tylną ścianę cewki przecina się z zachowaniem szczególnej ostrożności z powodu bezpośredniej lokalizacji podcewkowo przedniej ściany odbytnicy i w przypadku operacji „nerve sparing” zachowaniem pęczków naczyniowo-nerwowych. Tak wypreparowany stercz umieszczony jest w odpowiednim worku laparoskopowym (*endo bag*), w którym usuwamy preparat w końcowej fazie operacji.

Kolejnym etapem operacji jest wykonanie odpowiedniej hemostazy oraz przystąpienie do odtworzenia ciągłości dróg moczowych. Etap rekonstrukcyjny wymaga od operatora dużej cierpliwości i dokładności. Asystent eksponuje dystalny kikut cewki przy wykorzystaniu cewnika założonego przezcewkowo lub wykorzystuje się rozszerzadło *Benique* (w zależności od upodobań operatora). Sposób zespolenia cewki moczowej z szyją pęcherza moczowego także jest uzależniony od preferencji i umiejętności operatora, z zachowaniem zasady, że zespolenie powinno być szczelne ale zarazem minimalizujące ryzyko zwężenia zespolenia. Zespolenie można wykonać przy wykorzystaniu pojedynczych szwów węzełkowych lub szwów półciągłych lub ciągłych wykorzystując różny materiał szewny (Vicryl, PDS, V-lock). Na zakończenie tego etapu operacji pod kontrola wzroku wprowadza się do pęcherza cewnik szynujący zespolenie i wypełnia się balon cewnika do objętości 15-20 cm³ oraz ocenia się szczelność zespolenia po podaniu do pęcherza 100 ml roztworu soli fizjologicznej. Po tym etapie operacji, jeśli zachodzi taka konieczność, wykonuje się rozszerzoną limfadenektomię miedniczą. Dren pozostawia się w okolicy zespolenia, zakładając go przez 5 mm trokar w dole biodrowym. Gruczoł krokowy usuwa się przez ranę minilaparotomii. Po jego wydobyciu usuwa się wszystkie trokary i zakłada szwy warstwowe na rany.

Opieka pooperacyjna

Dren usuwa się w 2 lub 3 dobie po operacji, zaś cewnik Foley'a w 7-10 dobie po zabiegu. W niektórych przypadkach przed usunięciem cewnika istnieje konieczność potwierdzenia szczelności zespolenia cewkowe-pęcherzowego na podstawie wykonanego badania obrazowego (cystografii). U wszystkich chorych w okresie okołoperacyjnym stosuje się profilaktykę przeciwbakteryjną oraz przeciwzakrzepową (heparyna drobnocząsteczkowa, pończochy elastyczne oraz wczesne uruchamianie). Chory opuszcza klinikę w 3-5 dobie po operacji.

1.8 Czynniki rokownicze po prostatektomii radykalnej

Głównymi elementami kwalifikującymi pacjentów do grup rokowniczych według EAU są: wyjściowe PSA, stopień zaawansowania w cechach cTNM (stage) oraz stopień złośliwości oceniany w skali Gleasona (grade) [4]. Czynniki te a także stan marginesów pooperacyjnych mają istotny wpływ na dalszy przebieg choroby oraz sposobu jej leczenia.

1.8.1 Rokowanie zależne od stopnia patologicznego zaawansowania nowotworu oraz stopnia patologicznej złośliwości guza

U pacjentów po operacji i uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego niejednokrotnie dochodzi do weryfikacji i zmiany stopnia zaawansowania w ocenie cech T i N oraz stopnia agresywności. Według Caster i Winters kliniczna ocena stopnia zaawansowania miejscowego oraz stopnia agresywności w skali Gleasona jest niejednokrotnie niedoszacowana [102,103]. Informacje uzyskane z wyniku badania histopatologicznego pooperacyjnego oraz ponowna ocena zaawansowania na podstawie pT i pN, stopnia Gleasona oraz stanu marginesów chirurgicznych, mają istotny wpływ na rokowanie i dalsze postępowanie lecznicze.

Pound [104] szacuje się, że w ciągu 10 lat obserwacji u około 18% pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z powodu nowotworu ograniczonego do stercza wystąpi izolowana wznowa biochemiczna (definiowana, jako wzrost PSA >0,2 ng/ml), u 8% wznowa miejscowa i 9% wznowa odległa. Zaobserwował także, że wzrost ryzyka wznowy nowotworu koreluje z wyższym przedoperacyjnym stężeniem PSA, podwyższeniem cechy pT (pooperacyjne T3a, T3b) oraz wyższym stopniem złośliwości guza w skali Gleasona. W pracy tej ponadto stwierdzono, że dodatnie marginesy chirurgiczne nie zwiększają istotnie ryzyko nawrotu choroby w grupie chorych z złośliwością wg Gleasona pomiędzy 2 a 6, a jedynie w grupie wysokiego ryzyka Gleason > 7. Wysoki

stopień złośliwości wg Gleasona, naciekanie przez guza pęcherzyków nasiennych, czyli stadium nowotworu pT3b i przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych są ważnymi predyktorami wznowy miejscowej lub zmian przerzutowych, a manifestującymi się izolowanym wzrostem PSA w okresie kontroli po leczeniu. Według innych autorów inwazja pęcherzyków nasiennych, może skutkować wznową procesu nowotworowego od 56% [105] do nawet 70% operowanych pacjentów i jest złym czynnikiem rokowniczym zarówno u chorych po prostatektomii radykalnej jak i po radioterapii [106].

1.8.2 Rokowanie zależne od oceny marginesów chirurgicznych usuniętego preparatu

Stwierdzenie w badaniu histopatologicznym obecność komórek nowotworowych na powierzchni stercza pokrytego przez patologa tuszem nazywamy pozytywnymi marginesami chirurgicznymi i określamy jako cecha: R0 (ujemne marginesy), R1(pozytywne marginesy mikroskopowe), R2 (pozytywne marginesy makroskopowe. W nomenklaturze urologicznej stosowane jest także określenie anglojęzyczne pozytywnych marginesów – positive surgical margin (PSM) oraz negatywnych marginesów – negative surgical margin (NSM).

Obecność pozytywnych marginesów po radykalnej prostatektomii ocenia się na 20 do 37 % [107,108,109]. Pozytywne marginesy chirurgiczne (PSM) zwiększają ryzyko wznowy biochemicznej, ale nie zwiększają śmiertelności specyficznej dla nowotworu, ani nie przewidują zmian przerzutowych [110,107]. Dotyczy to zarówno pojedynczych marginesów ogniskowych jak i dodatnich marginesów wielomiejscowych.

W pracy Alkhateebiego u 1268 chorych poddanych prostatektomii radykalnej [109] oceniono ryzyko wystąpienia cechy PSM na 20,8% i było uzależnione od grupy ryzyka nowotworu. Przeżycie wolne od wznowy biochemicznej, czyli czasu do wzrostu PSA >0,2 ng/ml (PFS- progression free survival) przy średnim czasie obserwacji 79 miesięcy wynosiło odpowiednio w zależności od grupy ryzyka:

- niskie ryzyko (low risk disease): 99,6% przy NSM versus 94,9% przy PSM,
- pośrednie ryzyko (intermediate risk disease): 93,5% przy NSM versus 83,0% przy PSM,
- wysokie ryzyko (high risk disease): 78, 5% przy NSM versus 57, 1% przy PSM.

Simon [108] ocenił w swojej pracy, że w grupie 936 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej, wznowa biochemiczna wystąpiła u 11,5%, a pozytywne marginesy (PSM) zanotowano aż u 37% operowanych. W grupie PSM w okresie obserwacji pooperacyjnej (średni czas obserwacji wynosił 45,8 miesięcy) wystąpił nawrót choroby u 19% chorych, a w grupie z ujemnymi marginesami (NSM), u 7%, co było wysoce znamienne statycznie. Simon podkreśla jednocześnie, że w analizowanej grupie zwiększone ryzyko wznowy nowotworu wystąpiło u chorych z dodatnimi marginesami chirurgicznymi u których: PSA było wyższe niż 20 ng/ml; złośliwość guza wg skali Gleasona większa lub równa 7, oraz tam, gdzie doszło do infiltracji nowotworowej pęcherzyków nasiennych.

1.9 Czynniki wpływające na jakość życia chorych po radykalnej laparoskopowej prostatektomii

Do głównych komplikacji pooperacyjnych niemających wpływu na przeżycie pacjentów, ale mające istotny wpływ na jakość dalszego życia chorego, (QOL- Quality of Life) zalicza się nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji oraz zwężenia zespołań cewkowo- pęcherzowych.

Z innych rzadszych powikłań należy wymienić: infekcje, nieszczelność zespolenia cewkowo-pęcherzowego, uszkodzenie sąsiadujących narządów głównie odbytnicy, niedrożność jelit, zatorowość żył głębokich czy przetoki cewkowo - odbytnicze [7].

1.9.1 Nietrzymanie moczu

Uszkodzenie systemu zwieraczowego cewki moczowej leży u podłoża wystąpienia nietrzymania moczu po radykalnym leczeniu operacyjnym. Ryzyko wystąpienia pełnego nietrzymania moczu jest niewielkie, jednakże duża część mężczyzn doświadcza różnego stopnia i różnie długo utrzymującej się inkontynencji, głównie w formie wysiłkowego nietrzymania. Szacuje się na podstawie wielu publikacji, że powrót kontynencji następuje w ciągu 6-24 miesięcy po operacji u ponad 90% chorych [111,112]. W pierwszych dwóch miesiącach liczba operowanych mających problem z różnie nasilonym nietrzymaniem moczu wynosi około 52%, wynik ten ulega stopniowej poprawie w ciągu następnych 2 lat zmniejszając się do 7%. Konieczność leczenia operacyjnego nietrzymania moczu w postaci wszczepienia sztucznego zwieracza cewki moczowej dotyczy mniej niż 1% operowanych chorych.

Wielu badaczy poszukuje czynników mających wpływ na stan kontynencji po operacji i zależność taką znaleziono jedynie pomiędzy wiekiem (chorzy poniżej 70r.ż. lepiej rokują), a nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy techniką operacyjną z zachowaniem pęczków naczyniowo-nerwowych, wielkością stercza, stopniem złośliwości guza wg Gleasona, stopniem zaawansowania miejscowego nowotworu, stężeniem PSA czy ilością wykonanych prostatektomii przez jednego operatora [113].

Do szybkiej poprawy trzymania moczu przyczynia się wczesna rehabilitacja mięśni dna miednicy, która powinna stać się pierwszą linią leczenia inkontynencji po prostatektomii [114,115].

1.9.2 Zaburzenia erekcji

Zaburzenia erekcji występują po leczeniu operacyjnym nowotworu stercza w różnym nasileniu i są uzależnione od wieku pacjenta, stanu wzvodów przed operacją i techniki operacyjnej (nerve-sparing vs. non nerve -sparing). Kundu [113] podaje, że u chorych, u których przed leczeniem zabiegowym nie było problemów z potencją, powrót wzvodów w stanie umożliwiającym odbycie aktu płciowego wystąpił u 76% poddanych obustronnemu zachowaniu pęczków naczyniowo-nerwowych i 53% z jednostronnym lub częściowym zachowaniem struktur nerwowych. Podobne wyniki uzyskał Catalona [111] odpowiednio 68% w grupie z obustronnym „nerve-sparing technique” i 47% z jednostronnym zachowaniem pęczków nerwowych. Podkreśla on także, że lepsze rezultaty uzyskuje się u młodszych pacjentów poniżej 70 r.ż. a także ich zależność od doświadczenia operatora. Niezależnie od zdolności wzvodu, czucie i możliwość orgazmów zostaje zachowana nawet przy obustronnym uszkodzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych.

Leczenie zaburzeń erekcji po prostatektomii to w pierwszej linii leczenie farmakologiczne tj. doustne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, awanafil). Ponadto stosowane są: iniekcje dojamiste z prostaglandyny E1, docewkowe podawanie alprostadilu, czy używanie urządzeń podciśnieniowych (vaccum) celem uzyskania erekcji. Leczeniem drugiej linii jest implantacja protez prącia.

1.9.3 Zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego

Zwężenie cewki moczowej po radykalnej prostatektomii może wystąpić w miejscu zespolenia szyi pęcherza moczowego z cewką moczową lub w dystalnych częściach cewki moczowej. Objawami zwężenia może być osłabienie strumienia moczu bądź nietrzymanie moczu z przepełnienia.

Montgomery [116] w swojej pracy ocenia ryzyko rozwoju zwężenia zespolenia u pacjentów po przebytej prostatektomii z podziałem na dwie grupy: pierwsza u których wystąpiło wczesne zatrzymanie moczu (w ciągu 7 dni od usunięcia cewnika pęcherzowego) oraz druga grupa, u których nie doszło do wczesnego zatrzymania moczu. Zwężenia cewki a w szczególności zwężenia szyi pęcherza moczowego występowały znacznie częściej w pierwszej grupie pacjentów i wynosiło 36,4% w porównaniu do drugiej grupy 9%.

Większość zwężeń udaje się wyleczyć prostym poszerzaniem cewki rozszerzadłami, część chorych wymaga rozcięcia zwężenia na drodze endoskopowej. W przypadku niepowodzenia leczenia minimalnie inwazyjnego chorzy wymagają zastosowania zaawansowanych procedur operacyjnych lub stentowania zwężeń.

1.10 Elementy techniki radykalnej laparoskopowej prostatektomii determinujące uzyskany wynik leczenia

Kontynencja moczu u mężczyzny jest uzależniona od skoordynowanego funkcjonowania dwóch niezależnych mechanizmów zwieraczowych, którymi są: proksymalny zwieracz wewnętrzny zlokalizowany w szyi pęcherza moczowego, zbudowany z włókien mięśniowych gładkich, oraz dystalny/zewnętrzny zlokalizowany wokół cewki moczowej w obrębie mięśni dna miednicy, zbudowany z włókien mięśniowych poprzecznie prążkowanych.

Operacja prostatektomii radykalnej z przyczyn onkologicznych niesie za sobą ryzyko nietrzymania moczu w wyniku uszkodzenia nawet jednego ze zwieraczy: zewnętrznego lub wewnętrznego, oraz ich unerwienia. Postęp technik operacyjnych w ostatnich dekadach, użycie nowoczesnych metod laparoskopowych i robotycznych, poprawa wizualizacji w trakcie operacji oraz używanie nowoczesnych urządzeń do preparatyki i zapewnienia hemostazy (nóż harmoniczny, systemy LigaSure, Thunderbeat, klipsy tytanowe) pozwala na precyzyjne przeprowadzania zabiegu typu nerve-sparing, zachowanie szyi pęcherza moczowego, oraz ostrożne preparowanie okolicy szczytu stercza. Zachowanie szyi pęcherza moczowego w trakcie przeprowadzania radykalnego usunięcia gruczołu krokowego z powodu nowotworu może istotnie poprawić pooperacyjne trzymanie moczu, chociaż wyniki takiego postępowania oraz związane z tym wyniki onkologiczne dalej pozostają dla wielu urologów kontrowersyjne [101,117,118,119]. Podkreśla się także problem zaoszczędzenia szyi pęcherza [101] u pacjentów, którzy wcześniej przebyli leczenie endoskopowe gruczołu krokowego np.: TURP, oraz u tych, u których występuje duży środkowy płat stercza związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

1.10.1 Zachowanie szyi pęcherza a ryzyko pooperacyjnego nietrzymania moczu

Według wielu autorów zachowanie szyi pęcherza moczowego, choć w wielu sytuacjach operacyjnych jest trudną procedurą do wykonania, istotnie poprawia

powrót pełnej kontynencji zarówno we wczesnym jak i późnym okresie pooperacyjnym [101,117,118,119].

W pracy Ma X na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono znaczną poprawę trzymania moczu, oraz zmniejszoną ilość zwężeń cewki moczowej w grupie chorych z zachowaną szyją pęcherza moczowego. Nie stwierdzono różnicy znamiennej statystycznej między porównywanymi grupami rozpatrując wyniki onkologiczne tj. ilość pozytywnych marginesów, ilość wznów biochemicznych oraz ilość nieszczelnych zespołów cewkowo-pęcherzowych. Według innego autora [120], ilość dodatnich marginesów pooperacyjnych może być większa w grupie chorych z zachowaną szyją, co jednak w jego materiale mogło wynikać z dużej ilości przypadków nowotworów z inwazją pozatorebkową. Istotny byłby więc odpowiedni dobór chorych, u których można by przeprowadzić planowo procedurę protekcji szyi pęcherza moczowego.

1.10.2 Zachowanie szyi pęcherza moczowego a ryzyko pozytywnego marginesu

Technika z zachowaniem szyi pęcherza moczowego jest nadal przedmiotem kontrowersji, ponieważ z jednej strony znacząco może u chorych poprawić wyniki funkcjonalne [101,117,118,119,120] ale z drugiej strony, przy źle dobranych chorych do zastosowania tej techniki może nieść za sobą zwiększone ryzyko pozytywnych marginesów chirurgicznych (PSM) [120]. Z kolei Smolski [118] na podstawie metaanalizy stwierdza, że nie wzrasta ilość pozytywnych marginesów w grupie z zachowaną szyją pęcherza w porównaniu do grup kontrolnych. Nie ma także dużego odsetka izolowanych pozytywnych marginesów w części preparatu pooperacyjnego od strony szyi pęcherza moczowego i jest szacowany na 0,36%-1% w stosunku do wszystkich operowanych, gdzie odsetek jest oceniany wg różnych prac na poziomie 12%-36%. Jeśli już zostały stwierdzone PSM, to zwykle są one wielogniskowe, obejmujące nie tylko część preparatu od strony szyi pęcherza moczowego, ale także inne rejony gruczołu krokowego. Ryzyko PSM od strony pęcherzowej znacząco wzrasta w grupie chorych z wysokim stopniem złośliwości guza w

skali Gleasona oraz podejrzeniem pozatorebkowej ekspansji nowotworu [118]. Porównuje się także chorych poddanych procedurze zachowania szyi pęcherza oraz chorych poddanych procedurze rekonstrukcji szyi pęcherza nie stwierdzając większej ilości PSM w grupach z oszczędzoną szyją pęcherza, natomiast w grupie po rekonstrukcji szyi stwierdzono znacząco gorsze wyniki kontynencji.

1.10.3 Zachowanie pełnej funkcjonalnej długości zwieracza cewki moczowej a ryzyko nietrzymania moczu

Wiedza o budowie anatomicznej cewki moczowej i jej zwieraczy, struktur otaczających oraz fizjologicznych podstawach kontynencji pozwala na coraz bardziej precyzyjne preparowanie struktur istotnych w prawidłowym trzymaniu moczu. Do postępu w tej kwestii przyczynia się także rozwój nowoczesnych urządzeń i narzędzi operacyjnych. Dokładną technikę preparatyki włókien mięśniowych gładkich formujących zwieracz wewnętrzny cewki przedstawił w swojej pracy Brunocilla [121]. W pierwszej kolejności najistotniejsza jest identyfikacja włókien okrężnych tworzących pierścienie wokół biegnących w kierunku wzgórka nasiennego włókien podłużnych, z wypreparowaniem maksymalnie długiego odcinka cewki moczowej. Preparatyka odbywa się na „tępo” i polega na separowaniu tkanek w warstwach anatomicznych z jak najrzadszym używaniem urządzeń tnąco-koagulujących, celem zachowania jak największej ilości włókien mięśniowych zwieracza wewnętrznego. Według autora, ten sposób operacji pozwala na znacząca poprawę wczesnej kontynencji, przy braku wpływu na ilość pozytywnych marginesów i czas trwania operacji.

Kolejnym kluczowym miejscem operacji mającym zachować jak najdłuższy odcinek systemu zwieraczowego, jest odpowiednia preparatyka szczytu stercza celem wypreparowania maksymalnie długiej części poprzecznie prążkowanego zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Celem takiej preparatyki jest także zachowanie systemu stabilizującego zwieracz. Dokładną technikę preparatyki szczytu opisał Schlomm [122] na podstawie badania

przeprowadzonego na grupie 691 chorych poddanych prostatektomii radykalnej. Badania anatomiczne i funkcjonalne pokazują, że długość zwieracza zewnętrznego odpowiedzialnego za prawidłową kontynencję wynosi od 1,5 do 2,4 cm i w dużej części ten odcinek zwieracza jest zlokalizowany śródsterczowo, pomiędzy szczytem stercza a wżgórkim nasiennym. U podstaw tak dużej różnicy leży indywidualny kształt szczytu stercza u każdego chorego. Anatomicznie zwieracz ten składa się z silnych okrężnych włókien poprzecznie prążkowanych i wewnętrznej słabszej warstwy podłużnych włókien mięśniowych gładkich. Preparowanie tej części zwieracza w czasie prostatektomii jest znacznie utrudnione przez obecność otaczających struktury tj. przez kompleks żylny Santoriniego oraz przebiegające obustronnie, bocznie i do tyłu szczytu stercza, pęczki naczyniowo nerwowe Walsh'a. Dodatkowo wpływ na powrót funkcji zwieracza zewnętrznego po operacji ma prawidłowo zachowana fiksacja zwieracza. Budowa dna miednicy, jako kompleksu mięśniowego statycznego i dynamicznego, pozwala na prawidłową stabilizację umieszczonej pomiędzy tymi strukturami cewki moczowej z jej zwieraczem zewnętrznym. Należy podkreślić, że cewka moczowa w tej okolicy nie jest ściśle zrośnięta z tkanką gruczołową stercza i ostrożna preparatyka na „tępo” w warstwach anatomicznych jest w stanie zachować maksymalnie długi odcinek cewki otoczonej przez zwieracz zewnętrzny. Mięśnie dna miednicy, w szczególności część łonowo-kroczoza dźwigacza odbytu w sposób hamakowy tworzą punkt podparcia dla cewki moczowej, dodatkowym wsparciem stabilizującym bocznie zwieracz zewnętrzny cewki są więzadła kulszowo-sterczowe Mueller'a. Dokładna znajomość anatomii pozwala na oszczędzenie struktur mięśniowych zwieraczy, ich unerwienia i zapewnienie odpowiedniej stabilizacji cewki. Schlomm podkreśla, że dodatkowym elementem chroniącym system zwieraczowy i zachowanie erekcji jest unikanie zakładania szwów na godzinie 5 i 7-mej w trakcie wykonywania zespolenia cewkowo-pecherzowego, ponieważ w tej okolicy zlokalizowane są struktury nerwowe odpowiedzialne za erekcję oraz gałęzie nerwów sromowych wnikające w cewkę błoniastą. Schlomm i współautorzy w swej pracy przeprowadzili badanie porównawcze na grupie 691 chorych poddanych prostatektomii radykalnej, podzielonych losowo na 2 grupy: pierwsza 406 chorych poddanych technice zachowania pełnej długości funkcjonalnej zwieracza zewnętrznego cewki i druga 285 osobowa, u

której wykonano operację w sposób klasyczny. Nie było różnic statystycznych w charakterystyce poszczególnych grup. Ocenie poddano kontynencję po 7 i 12 miesiącach od operacji i stwierdzono znacznie lepsze wyniki w grupie pierwszej z zachowanym pełnej długości zwieraczem (odpowiednio 50,1% i 96,9%), w porównaniu do grupy drugiej operowanej metodą klasyczną (odpowiednio 30,1% i 94,7%). Nie stwierdzono znamienne statystycznie różnic w ilości pozytywnych marginesów (PSM) w obu grupach ocenianych w dwóch kategoriach: całych preparatach oraz osobno w pokrytych tuszem śródsterczowych granicach resekcji cewki błoniastej. Obecność pozytywnych marginesów wynosił odpowiednio: całościowo dla wszystkich stopni zaawansowania pT w 1 grupie 11,8%, w 2 grupie 14% oraz PSM w granicach resekcji cewki odpowiednio w 1 grupie 0,5% i w 2 grupie 1,3% [122].

2.Cel pracy

Założono, że u chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu ryzyko naciekania sterczowego odcinka cewki moczowej jest niewielkie, co mogłoby pozwolić na wykonanie doszczętnego odpreparowania cewki moczowej od tkanki gruczołu krokowego u chorych operowanych techniką laparoskopową, ograniczając skalę powikłań pooperacyjnych, bez zwiększonego ryzyka braku radykalności onkologicznej przy takim postępowaniu.

Celem zaprojektowanego prospektywnie badania były następujące elementy:

- Ocena technicznej możliwości oddzielenia tkanki gruczołu krokowego od odcinka sterczowego cewki moczowej przeprowadzonego w warunkach *ex vivo* u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu, poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii.
- Ocena obecności nacieku nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w wypreparowanym odcinku sterczowym cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych po laparoskopowej radykalnej prostatektomii przeprowadzonej u chorych z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego ograniczonym do narządu.
- Ocena czynników ryzyka naciekania odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu, poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii.

3. Materiał i metody

3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Do badania zostali zakwalifikowani chorzy na raka gruczołu krokowego poddani zabiegowi laparoskopowej radykalnej prostatektomii w Klinicznym Oddziale Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii. Operacje oraz prace badawcze zostały przeprowadzone od 12.2008r. do 10.2015r. W opracowaniu wykorzystano badania stosowane rutynowo w praktyce klinicznej i w praktyce anatomopatologicznej. Dobór pacjentów do badania był uwarunkowany obecnością przy operacji autora pracy oraz spełnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.

Kryteria włączenia do badania:

1. Wiek chorego \leq 75 roku życia,
2. Histopatologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego,
3. Choroba klinicznie ograniczona do stercza lub miejscowo zaawansowana,
4. Jakakolwiek wartość PSA,
5. Stopień złośliwości raka stercza - Gleason score \leq 10.

Kryteria wyłączenia z badania

1. Obecność przerzutów odległych,
2. Wcześniejsze leczenie raka stercza metodą operacyjną, radioterapią i/lub terapią hormonalną.

3.2 Grupa chorych poddanych badaniu i oceniane parametry

Do badania zostało zakwalifikowanych 88 chorych, u których z powodu stwierdzonych nieprawidłowości w badaniu per rectum (DRE) i/lub z powodu podwyższonego stężenia PSA w surowicy krwi, wykonano biopsję rdzeniową wielomiejscową na drodze przezodbytniczej. U tych pacjentów stwierdzono w badaniu biopsyjnym nowotwór gruczołowy stercza (Adenocarcinoma

prostatae). Na podstawie dodatkowych badań obrazowych u tychże pacjentów ustalono miejscowe zaawansowanie nowotworu stercza. Chorzy ci, po przeprowadzeniu z nimi rozmowy wyjaśniającej istotę choroby, sposoby leczenia radykalnego (operacja- prostatektomia radykalna i radioterapia radykalna: napromienianie z pól zewnętrznych EBRT i brachyterapia BRT) skuteczność leczenia i możliwe powikłania po leczeniu oraz po uzyskaniu od nich zgody na leczenie, zostali zakwalifikowani do postępowania operacyjnego - prostatektomii radykalnej laparoskopowej.

U wszystkich chorych włączonych do badania przed zabiegiem zostały ocenione parametry:

- stężenie PSA w surowicy krwi,
- objętość stercza na podstawie przezodbytniczego badania ultrasonograficznego,
- stopień zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego według skali TNM z 2002 oraz 2009,
- stopień złośliwości raka stercza określony według klasyfikacji Gleasona na podstawie transrektalnej rdzeniowej biopsji gruczołu krokowego.

W preparatach pooperacyjnych poddano ocenie takie parametry jak:

- stopień patologicznego zaawansowania miejscowego pT,
- stopień złośliwości w skali Gleasona,
- oceniono doszczętność resekcji chirurgicznej gruczołu krokowego , oceniono marginesy pooperacyjne,
- długość wypreparowanej cewki moczowej,
- obecność nacieku nowotworowego w wypreparowanej cewce moczowej,
- odległość nowotworu od nabłonka wypreparowanej cewki w mm u pacjentów z inwazją nowotworu na wypreparowaną cewkę moczową,
- grubość pozostawionej tkanki gruczołowej na wypreparowanej cewce moczowej.

3.3 Metodyka statystyki

Zastosowano następujące metody analizy statystycznej:

1. Statystykę opisową, w której dla wszystkich parametrów mierzalnych (wiek pacjentów, stężenie PSA w surowicy krwi, objętość stercza, pomiary związane z cewką moczową i naciekaniem nowotworu). Wyznaczono średnią, odchylenie standardowe, medianę, pierwszy i trzeci kwartył oraz wartości minimalną i maksymalną. Zbadano normalność rozkładów cech mierzalnych testem Kołmogorowa-Smirnowa.
2. Tabele jednodzielną do oceny częstości oraz dwuzdzelną dla oceny częstości i współzależności dwóch cech, częstości występowania dla cech typu skala, kategoria i binarnych (stopnie Gleasona, stopień zaawansowania klinicznego (cT), stopień zaawansowania patologicznego (pT), naciek pęcherzyków nasiennych (SVI), naciekanie pozasterczkowe (ECE), obecność dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM). Ocena współzależności pary cech dokonana została za pomocą testu chi-kwadrat.
3. Współczynnik Kappa Cohena do oceny zgodności pomiarów cTNM z pTNM oraz stopnia Gleasona przedoperacyjnego ze stopniem Gleasona pooperacyjnego. Współczynnik Kappa osiąga wartości od -1 do 1. Im bliższy wartości 1 tym zgodność jest większa.
4. Test t-Studenta dla cech posiadających rozkład normalny oraz test Manna-Whitneya dla cech, których rozkład statystyczny nie był rozkładem normalnym do zbadania zróżnicowania cechy w badanych dwóch grupach.
5. Wyznaczono tzw. p-wartości, które odzwierciedlają istotność statystyczną.

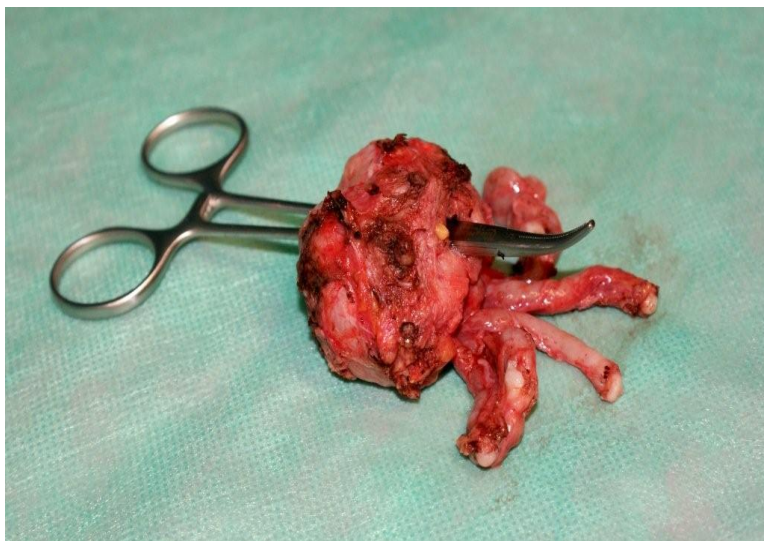
Małe p-wartości, mniejsze od 0,01, oznaczają że znamienność statystyczna jest bardzo wysoka; p-wartości z przedziału o krańcach 0,01 i 0,05 wskazują na istotną znamienność statystyczną; p-wartości należące do przedziału o końcach 0,05 oraz 0,1 uprawniają do stwierdzenia, że znamienność statystyczna jest

dość istotna. Jeżeli p-wartość jest liczbą większą od 0,1, to stwierdzamy, iż zebrane dane nie dają podstaw do uznania znamienności statystycznej.

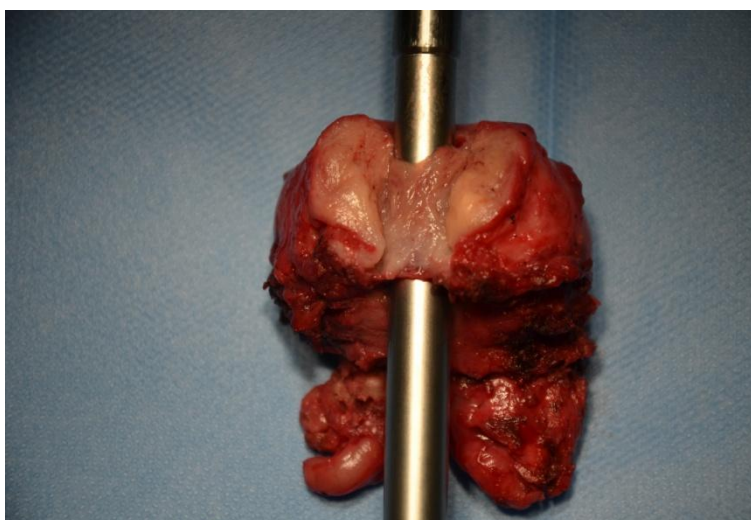
Obliczenia wykonano oprogramowaniem MedCalc Statistical Software version 17.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2016). Do badań statystycznych wykorzystano również program Microsoft Office Excel 2007.

3.4 Technika preparowania cewki sterczowej

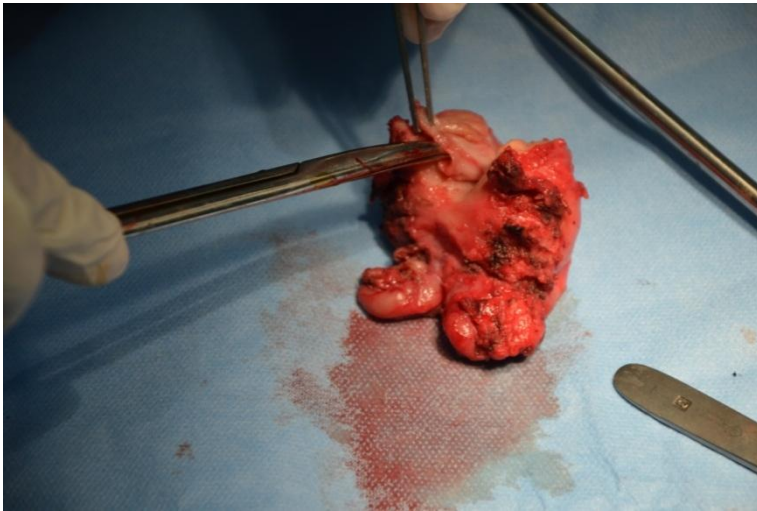
Po wykonaniu operacji - prostatektomii radykalnej metodą laparoskopową i usunięciu preparatu (gruczoł krokowy wraz z odcinkiem sterczowym cewki moczowej i pęcherzykami nasiennymi oraz dystalnymi odcinkami nasieniowodów) z ciała pacjenta w worku laparoskopowym, „ex vivo” poddajemy preparat właściwej obróbce tzn. wypreparowujemy cewkę sterczową oraz właściwie oznaczamy preparat dla potrzeb badania histopatologicznego. Gruczoł krokowy zostaje nacięty podłużnie, na powierzchni grzbietowej, czyli w miejscu gdzie istnieje najmniejsze prawdopodobieństwo występowania nowotworu gruczołowego, a następnie doszczętnie makroskopowo, przy użyciu standardowych narzędzi chirurgicznych, wypreparowano sterczowy odcinek cewki moczowej.



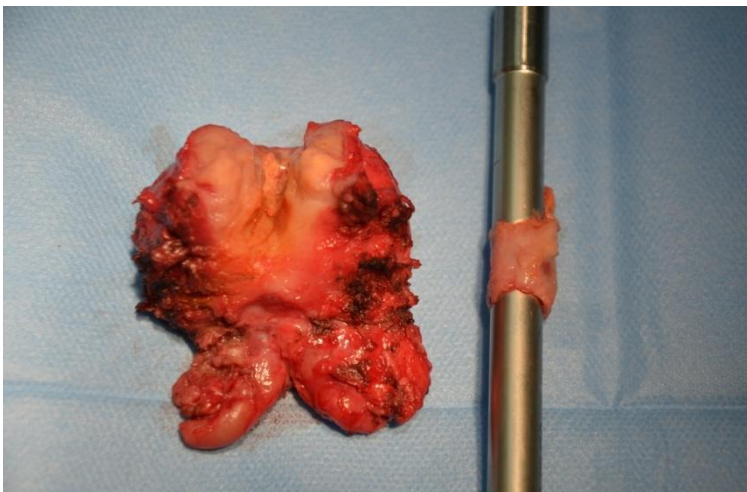
Rycina 9. Usunięty gruczoł krokowy z pęcherzykami nasiennymi i dystalnymi odcinkami nasieniowodów (do światła cewki sterczowej wprowadzono narzędzie chirurgiczne).



Rycina 10. Nacięcie podłużne grzbietowej powierzchni gruczołu krokowego (w świetle cewki narzędzie chirurgiczne).



Rycina 11. Preparowanie sterczowego odcinka cewki moczowej.



Rycina 12. Łoża po wypreparowanej cewce moczowej i osobno cewka moczowa (w jej świetle narzędzie chirurgiczne).

3.5 Sposób oznaczenia preparatów

Wszystkie preparaty, po odpowiednim oznaczeniu umożliwiającym właściwą identyfikację struktur anatomicznych (zaznaczenie i opisanie stron i szczytu stercza), zostały poddane standardowemu pooperacyjnemu badaniu histopatologicznemu ze szczególną oceną patomorfologiczną wypreparowanego sterczowego odcinka cewki moczowej.



Rycina13. Gruczoł krokowy i wypreparowana cewka moczowa rozpięte na krążku styropianowym.



Rycina14. Preparaty przygotowane do badania histopatologicznego po wcześniejszym utwaleniu w formalinie.

3.6 Badanie histologiczne preparatu

Preparat pooperacyjny oznaczony jest na sali operacyjnej przez pozostawienie w cewce plastikowej rurki oraz oznaczenie powierzchni pęcherzowej i szczytu stercza. Materiał operacyjny zostaje utrwalony w 10% zbuforowanej formalinie w odpowiednio dużym naczyniu, aby nie został zgnieciony i ilość utrwalacza przewyższała 10-cio krotnie wielkość materiału.

W pracowni cała prostata zostaje pokryta niezmywalnym tuszem (inne kolory dla płata prawego i lewego), aby określić brzegi preparatu a tym samym marginesy chirurgiczne.

Następnie materiał pobierany jest wg protokołu Rosai'a [123]. Odcinane są pęcherzyki nasienne i a cały narząd jest ważony. Rozpoczyna się od odcięcia plastra grubości 5mm obejmującego dystalną część gruczołu (apex), a uzyskany w ten sposób fragment jest dzielony na część prawą i lewą. Każdy z fragmentów jest podzielony na trzy części i ułożony do osobnego koszyczka (błoczki 1 i 2).



Rycina 15. Pokrycie powierzchni stercza atramentem.



Rycina 16. Przygotowanie plastrów tkankowych ze szczytu stercza.



Rycina 17. Plastry ze szczytu stercza umieszczone w koszyczkach.

Następnie ścina się plastry z powierzchni pęcherzowej stercza, co daje kolejne cztery bloczki (3,4,5,6). Pozostały gruczoł, pocięty na równoległe do poprzednich cięć plastry grubości około 3mm jest pobierany w całości - płat prawy trzy kasetki (bloczki 7, 8, 9) i lewy trzy kasetki (bloczki (10,11,12).

Z pęcherzyków nasiennych pobiera się po trzy mniejsze wycinki z końców proksymalnych, dystalnych i środka (bloczki 13,14)

W przypadku stwierdzenia innych podejrzanych miejsc pobiera się jeszcze dodatkowe wycinki.



Rycina 18. Plastry tkankowe z obu płatów stercza.

Dokonuje się pomiarów osobno nadesłanej, wypreparowanej cewki sterczowej, a następnie jej powierzchnię pokrywa się niezmywalnym tuszem, oznaczając innymi kolorami każdy z marginesów (dystalny i proksymalny) i pozostałą część. Marginesy cewki pobiera się do osobnych kasetek (prostopadle do długiej osi cewki w przypadku braku zmian makroskopowych i równoległe do długiej osi w przypadku widocznych makroskopowo zmian). Pozostałą część cewki pobiera się w całości prostopadle do długiej osi cewki, cięciami co 1mm.

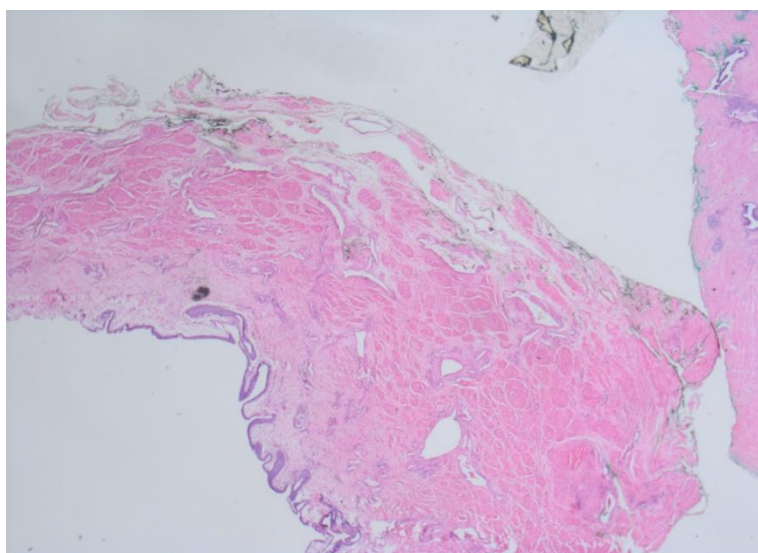


Rycina 19. Skrojona cewka sterczowa.

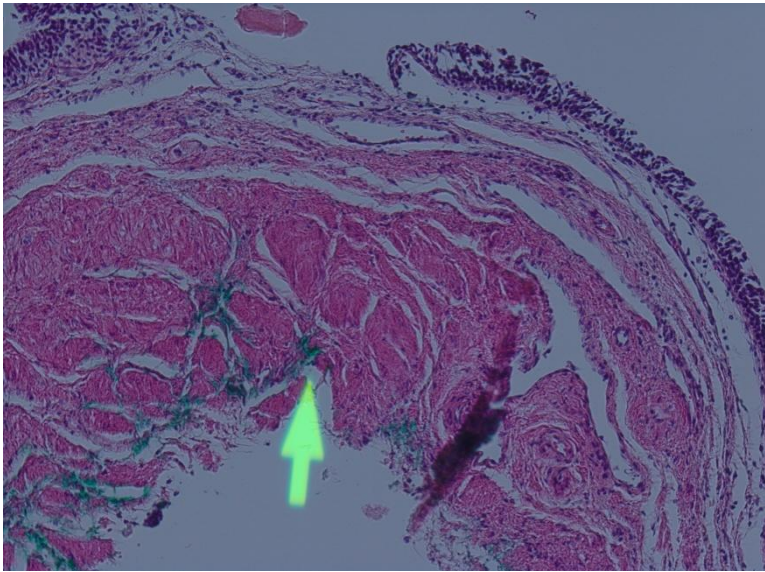


Rycina 20. Kasetki z przygotowaną cewką moczową.

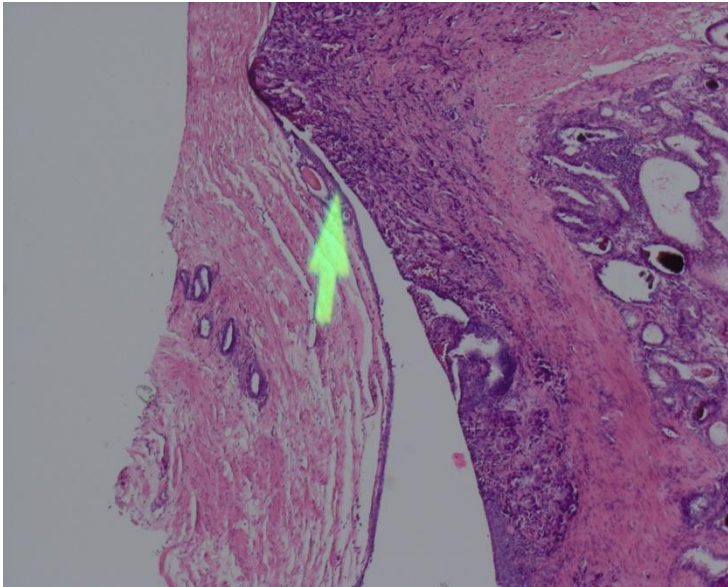
Z tak przygotowanych preparatów, po utworzeniu bloczków parafinowych i ich właściwym skrojeniu, przygotowuje się szkiełka z preparatami ocenianymi pod mikroskopem. Ocena całości preparatu była dokonywana przez 2 patologów, a dodatkową trzecią ocenę i wykonanie pomiarów preparatów z cewki moczowej dokonywał jeden patolog - Kierownik Zakładu Patologii Nowotworów ŚCO.



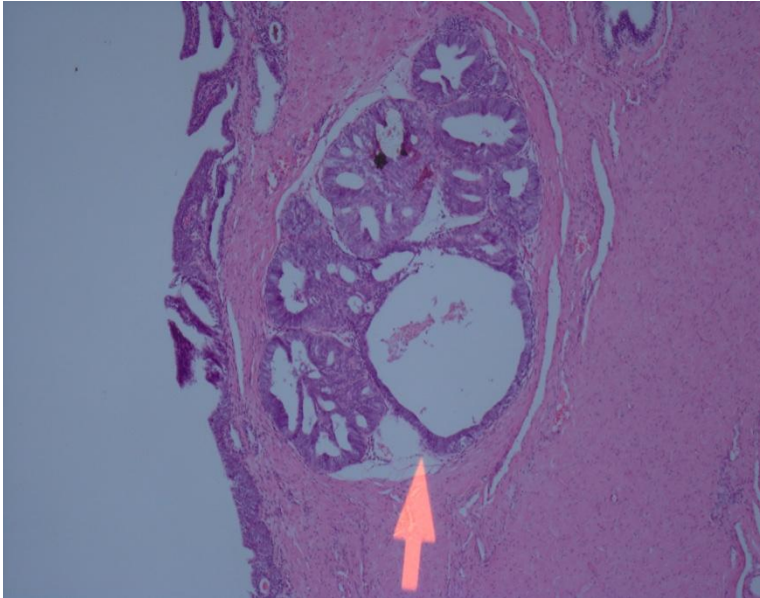
Rycina 21. Cewka moczowa prawidłowa – odcinek sterczowy powiększenie x40.



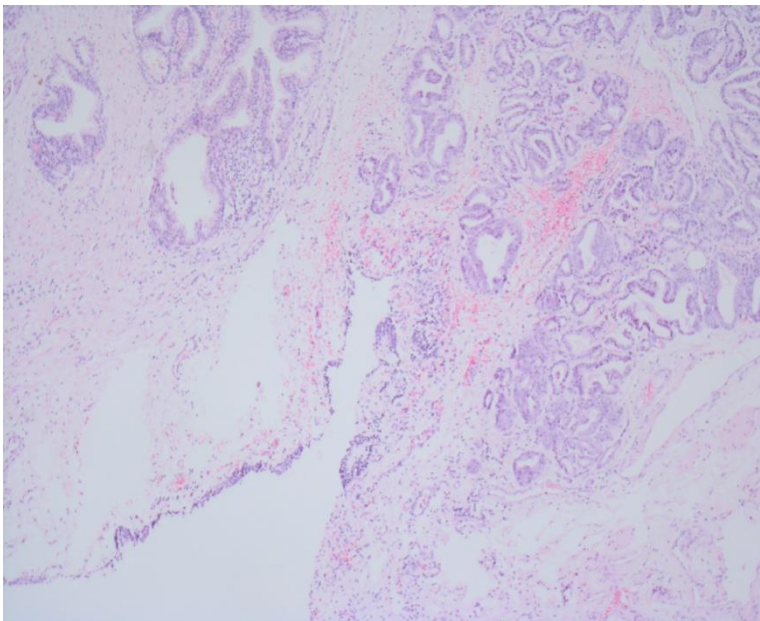
Rycina 22. Cewka moczowa prawidłowa. Margines zewnętrzny oznaczony niebieskim tuszem i strzałką - powiększenie x100.



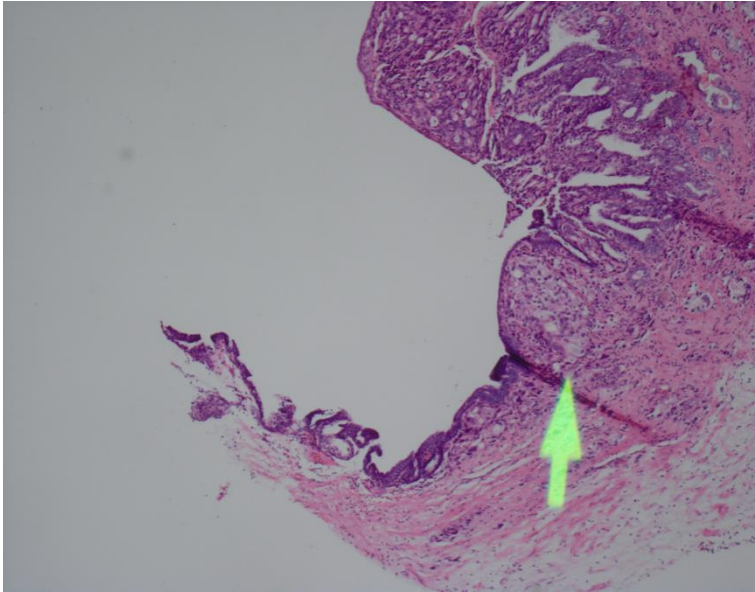
Rycina 23. Naciek nowotworowy na cewkę sterczową (zielona strzałka).



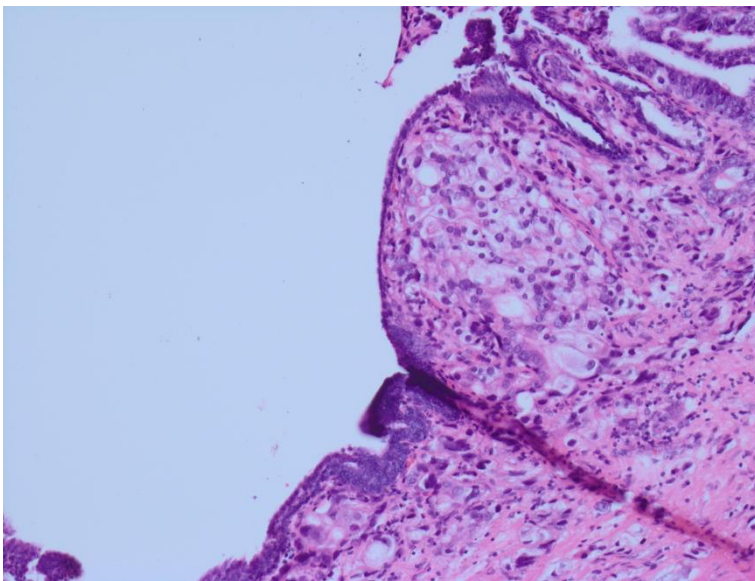
Rycina 24. Cewka sterczowa z naciekiem nowotworu gruczolakoraka prostaty (oznaczony czerwona strzałką). Nowotwór nie nacieka nabłonka.



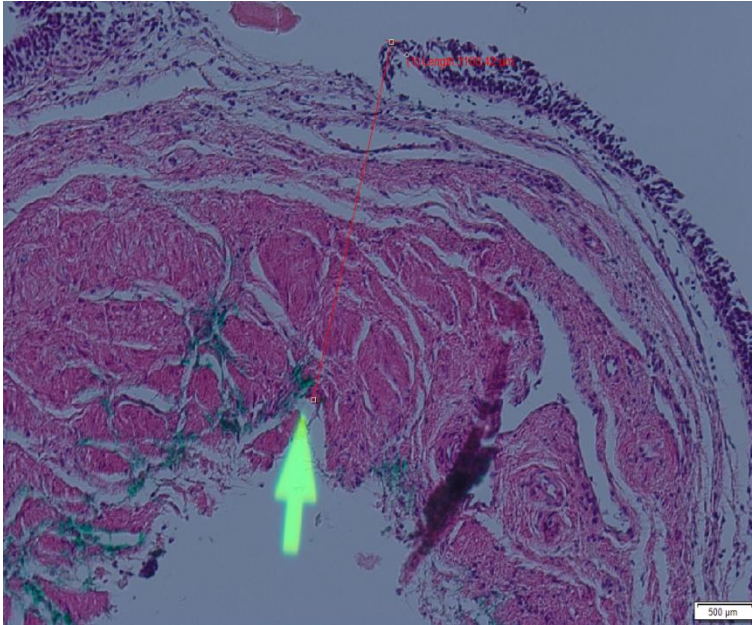
Rycina 25. Cewka moczowa z naciekiem gruczolakoraka prostaty – nacieki dochodzi do światła cewki moczowej (widok w centrum).



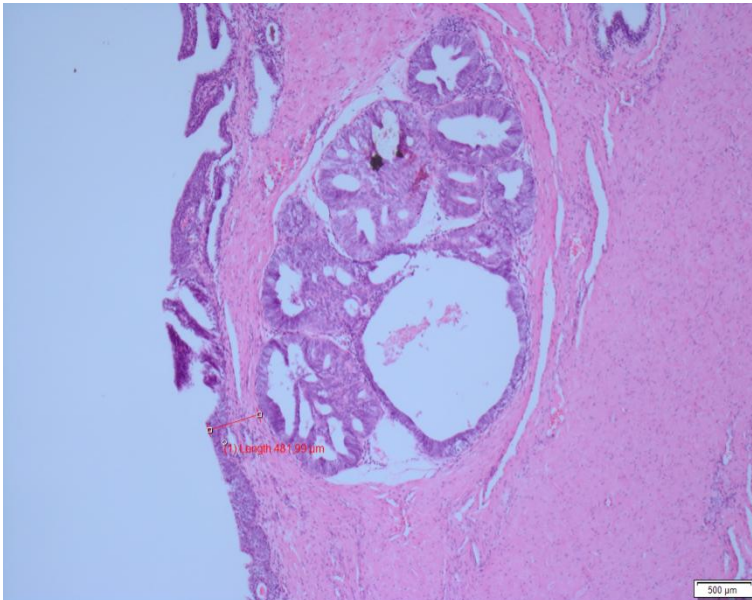
Rycina 26. Naciek gruczolakoraka prostaty w nabłonku cewki powiększenie x40.



Rycina 27. Naciek gruczolakoraka prostaty w nabłonku cewki powiększenie x100.



Rycina 28. Pomiar grubości cewki moczowej -mierzona od tuszu do nabłonka - grubość wypreparowanej cewki 3,1mm (pomiar oznaczony strzałką).



Rycina 29. Pomiar odległości nacieku gruczolakoraka od nabłonka cewki.

Końcowe rozpoznanie histopatologiczne zawiera informacje dotyczące:

1. Typu histologicznego raka i jego stopień zróżnicowania wg Gleasona,
2. Lokalizację guza, naciekanie naczyń, nerwów, wielogniskowość, zajęcie płatów,
3. Staging - rozmiary guza (objętość lub co najmniej największy procent zajęcia powierzchni przekroju, naciekanie szczytu (apex), naciekanie torebki i tkanek otaczających, pęcherzyków nasiennych, ocenę granic cięcia chirurgicznego,
4. Obecność PIN (jest lub nie, lokalizacja PIN w stosunku do guza),
5. Osobno, jeżeli są pobrane, zajęcie węzłów chłonnych z podaniem, ile jest zajętych przez przerzuty.

4. Wyniki i ich analiza

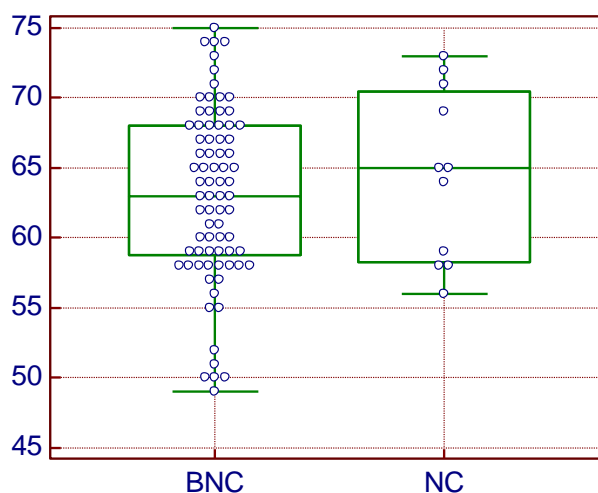
4.1 Charakterystyka badanej grupy

Do badania zostało zakwalifikowanych 88 chorych leczonych operacyjnie z powodu nowotworu gruczołu krokowego w latach 2008 – 2015 w jednym ośrodku, w Oddziale Klinicznym Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii. Operację laparoskopowej prostatektomii radykalnej przeprowadzali doświadczeni w tej technice operatorzy zatrudnieni w ŚCO, a preparatyki pooperacyjnej „ex vivo” gruczołu krokowego z wypreparowaniem sterczowego odcinka cewki moczowej dokonywał jeden z operatorów (autor tej pracy). Dobór pacjentów do badania był uwarunkowany jedynie obecnością przy operacji autora pracy oraz spełnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia z badania. Parametry oceniane przedoperacyjnie przedstawia tabela VIII. Parametry w grupach BNC i NC przedstawiono w tabeli IX.

Tabela VIII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów (n=88) pod względem wieku, PSA i objętości stercza.

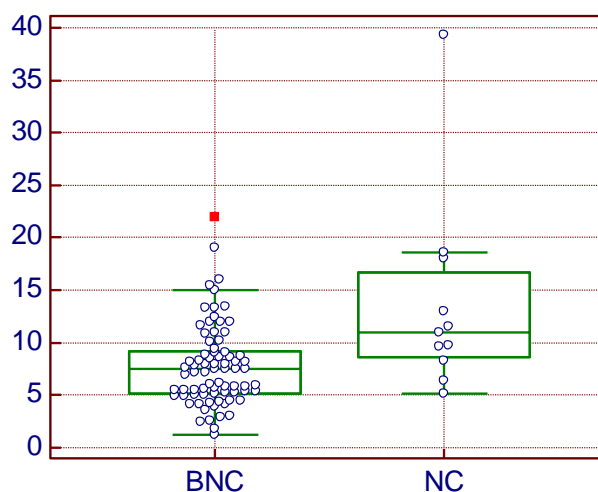
Cecha Parametr	Wiek w latach	PSA przedoperacyjne ng/ml	V stercza (cm ³)
- średnia (SD)	63,2 (6,2)	8,5 (5,2)	42,5 (22,0)
- mediana (Q ₁ -Q ₃)	64 (58,5 – 68,0)	7,6 (5,3 – 10,6)	35,5 (26,4 – 48,7)
- min. – maks.	49 – 75	1,2 – 39,6	18,0 – 129,0

Wiek – najmłodszym operowanym chorym był 49 latek a najstarszy chory miał 75 lat. Średnia wieku w grupie z brakiem nacieku cewki przez raka (BNC) wynosiła 63,0 ± 6,2 lat, w grupie z naciekiem cewki (NC) wynik ten wynosił 64,6±6,2 lat. Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie (p=0,458) w wieku chorych w powyższych grupach.



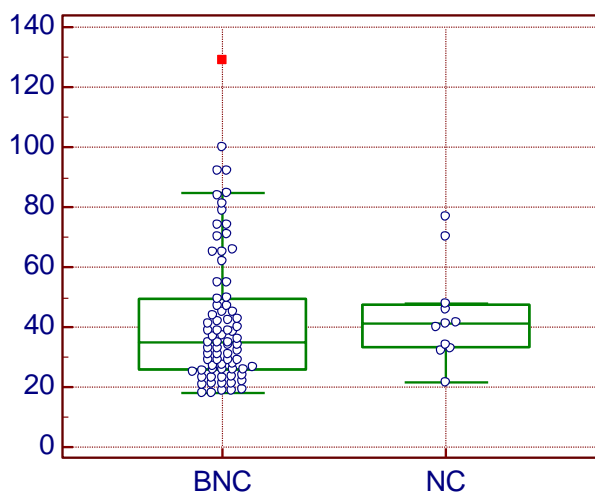
Rycina 30. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku - grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).

PSA wyjściowe – oznaczane przed wykonaniem biopsji gruczołu krokowego w całej grupie chorych kształtowało się w zakresie od 1,2 ng/ml do 39,6 ng/ml. W grupie BNC wynosiło średnio $7,7 \pm 3,9$ ng/ml (min 1,2 ng/ml - max 22 ng/ml) oraz w grupie NC średnio $13,7 \pm 9,5$ ng/ml (min 5,1 ng/ml - max 39,3 ng/ml). Stwierdzono w zakresie tego parametru różnicę znamienne statystyczną ($p < 0,005$) pomiędzy grupami BNC i NC.



Rycina 31. Charakterystyka badanej grupy pod względem PSA wyjściowego (ng/ml) grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).

Objętość stercza mierzona z trzech wymiarów w badaniu ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS) zawierała się w przedziale 18cm³ -129 cm³. W grupie BNC średnio 42,3±22,8cm³ (18cm³ - 129 cm³), zaś w grupie NC średnio 44,0±16,3cm³ (21,7cm³ - 76,7cm³). Cecha powyższa nie wykazała różnicy znamiennej statystycznie (p=0,318).



Rycina 32. Charakterystyka badanej grupy pod względem objętości stercza - grupa z obecnością nacieku sterczowego odcinka cewki moczowej (NC) vs. grupa bez nacieku cewki (BNC).

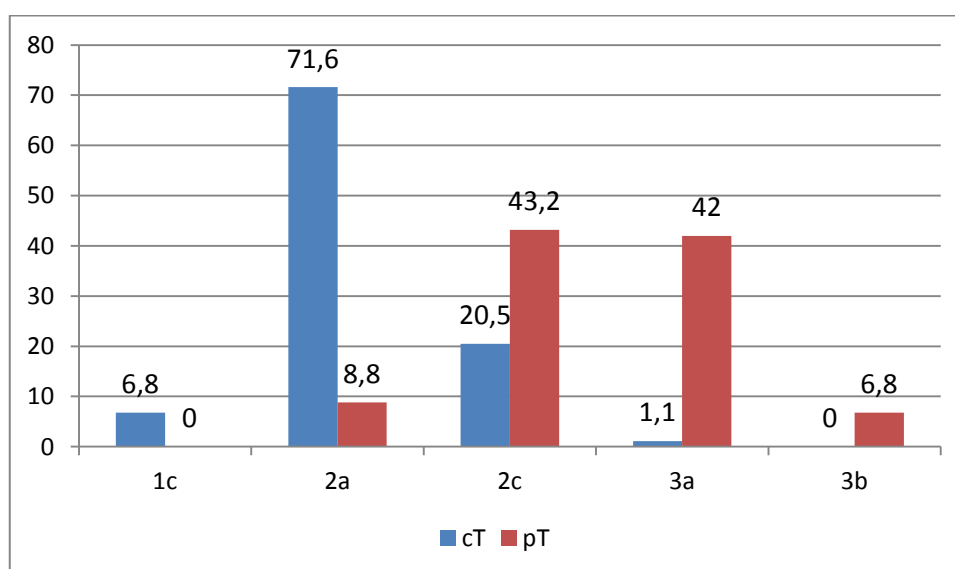
Tabela IX. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku (lata); PSA wyjściowego (ng/ml) i objętości stercza (cm³) z podziałem na grupy: z obecnością nacieku cewki(NC) i grupę bez nacieku cewki(BNC).

Parametr \ Grupa	Bez nacieku cewki	Obecny naciek cewki	p-wartość
Liczba	77	11	-
Wiek			
- średnia (SD)	63,0 (6,2)	64,6 (6,2)	0,458
- mediana (Q ₁ -Q ₃)	63,0 (57,8 – 68)	65 (58,3 – 70,5)	
- min. – maks.	49 - 75	56 - 73	
PSA			
- średnia (SD)	7,7 (3,9)	13,7 (9,5)	0,005
- mediana (Q ₁ -Q ₃)	7,5 (5,2 – 9,2)	11,0 (8,6 – 16,8)	
- min. - maks.	1,2 – 22,0	5,1 – 39,3	
V stercza			
- średnia (SD)	42,3 (22,8)	44,0 (16,3)	0,318
- mediana (Q ₁ -Q ₃)	35,0 (26,0 – 49,5)	41 (22,2 – 47,5)	
- min. – maks.	18,0 – 129,0	21,7 – 76,7	

Cecha cT i pT. W całej badanej grupie chorych poddano analizie stopień zaawansowania miejscowego nowotworu gruczołu krokowego z podziałem na ocenę kliniczną - przedoperacyjną i patologiczną - pooperacyjną wg TNM w zakresie cechy T. W ocenie klinicznej stwierdzono najniższy stopień zaawansowania określony cT1c, zaś najwyższym stopniem był cT3a. W tej grupie najrzadziej występował stopień zaawansowania cT3a, najczęściej stwierdzano cT2a. W ocenie patologicznej najniższym stopniem był pT2a, zaś najwyższym pT3b. Na podstawie wyników zawartych w tabeli X można wysnuć wniosek o pewnym niedoszacowaniu zaawansowania miejscowego choroby w ocenie klinicznej – przedoperacyjnej w zakresie cechy T.

Tabela X. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem cechy T w ocenie klinicznej cT i patologicznej pT.

Okres \ T	1c	2a	2c	3a	3b
cT	6 (6,8%)	63 (71,6%)	18 (20,5%)	1 (1,1%)	-
pT	-	7 (8,8%)	38 (43,2%)	37 (42,0%)	6 (6,8%)



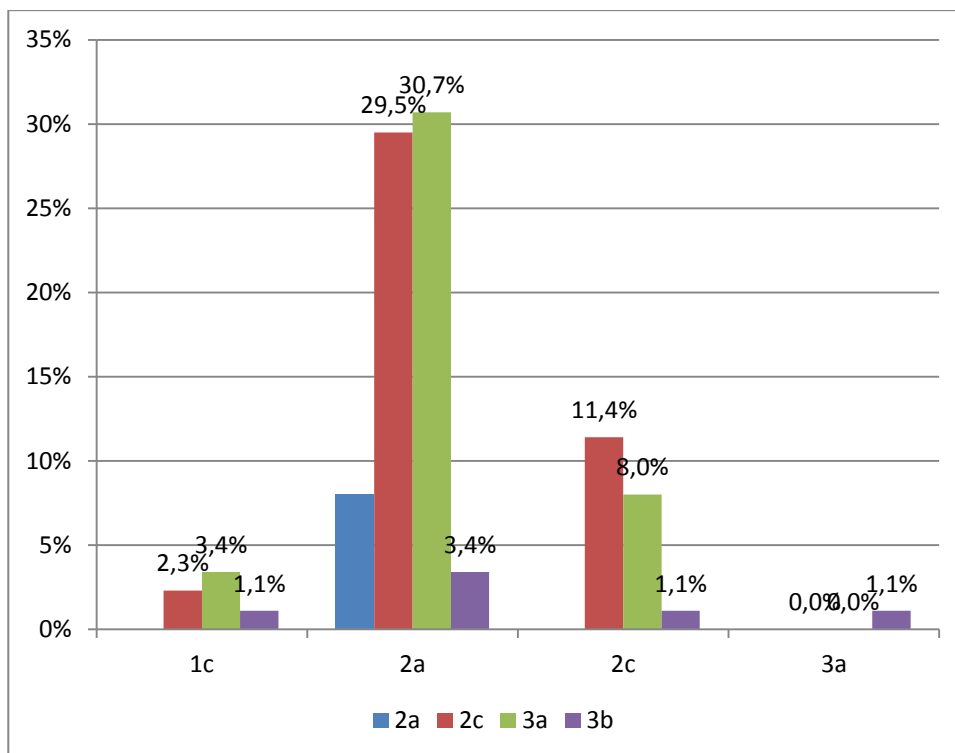
Rycina 33. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem cechy T w ocenie klinicznej cT i patologicznej pT.

Zależność cTMN i pTNM jest istotna w sensie statystycznym ($p=0,0286$; $CC=0,418$). Jednak zgodność wyrażona współczynnikiem Kappa wynosi $K=0,051$ ($-0,008 - 0,109$), co świadczy o bardzo słabej zgodności oceny przed- i po-operacyjnej TNM.

Tabela XI. Zgodność oceny stopnia zaawansowania przed (cT) i po operacji (pT) w grupie chorych poddanych prostatektomii radykalnej

TNM	cT1c	cT2a	cT2c	cT3a	Razem wiersz
pT2a	0	7	0	0	7 (8,0%)
pT2c	2	26	10	0	38 (43,2%)
pT3a	3	27	7	0	37 (42,0%)
pT3b	1	3	1	1	6 (6,8%)
Razem kolumna	6 (6,8%)	63 (71,6%)	18 (20,5%)	1 (1,1%)	88
$p=0,0286$; $Kappa=0,051$					

Legenda	
0 (0%)	Przeszacowanie stopnia cT
17 (19%)	Zgodność oceny stopnia cT i pT
71 (81%)	Niedoszacowanie stopnia cT

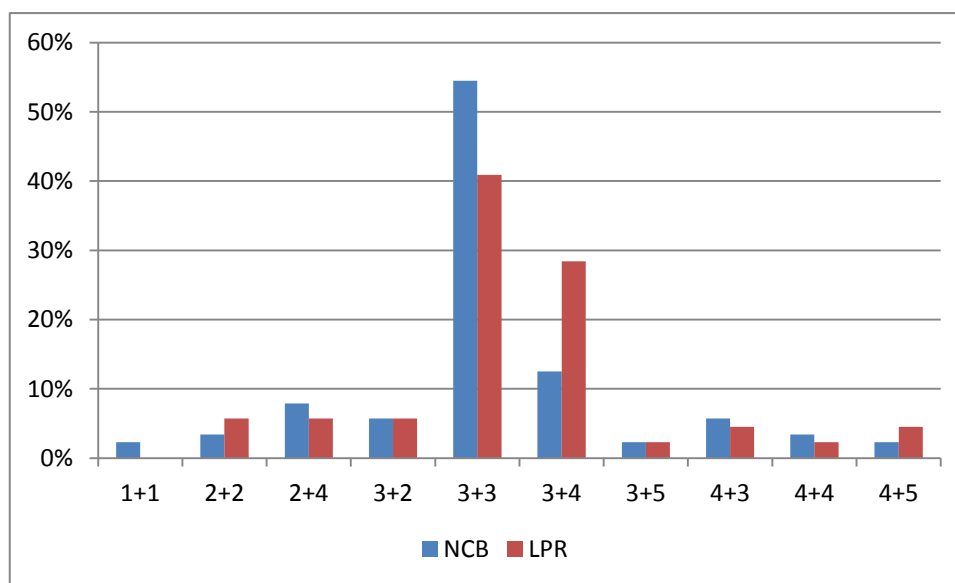


Rycina 34. Zgodność oceny stopnia zaawansowania przed (cT) i po operacji (pT) w grupie chorych poddanych prostatektomii radykalnej

Skala Gleasona. Stopień złośliwości onkologicznej oceniano w preparatach przedoperacyjnych (uzyskanych na drodze biopsji rdzeniowej przezodbytniczej) oraz pooperacyjnych (po resekcji całości gruczołu krokowego) określany wg klasycznej skali Gleasona (tabela XII) oraz pogrupowanych wg zaleceń ISUP z 2014 roku (tabela XIII) .

Tabela XII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem stopnia złośliwości wg Gleasona.

Stopień wg Gleasona	biopsja rdzeniowa (NCB)	preparat pooperacyjny (LPR)
1+1	2 (2,3%)	-
2+2	3 (3,4%)	5 (5,7%)
2+4	7 (8,0%)	5 (5,7%)
3+2	5 (5,7%)	5 (5,7%)
3+3	48 (54,5%)	36 (40,9%)
3+4	11 (12,5%)	25 (28,4%)
3+5	2 (2,3%)	2 (2,3%)
4+3	5 (5,7%)	4 (4,5%)
4+4	3 (3,4%)	2 (2,3%)
4+5	2 (2,3%)	4 (4,5%)
Razem	88 (100%)	88 (100%)



Rycina 35. Charakterystyka badanej grupy pacjentów pod względem stopnia złośliwości wg Gleasona (NCB - biopsja rdzeniowa; LPR - prostatektomia radykalna laparoskopowa).

Tabela XIII. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie stopnia złośliwości Gleasona w grupach ISUP.

Skala	1	2	3	4	5
Gleasona przedoperacyjny wg ISUP2014	65 (73,9%)	11 (12,5)	5 (5,7%)	5 (5,7%)	2 (2,35)
Gleasona pooperacyjny wg ISUP2014	51 (58,5)	25 (28,4%)	4 (4,5%)	4 (4,5%)	4 (4,5%)

Zależność stopnia Gleasona przed i po LPR jest istotna w sensie statystycznym ($p=0,0125$; $CC=0,732$). Jednak zgodność wyrażona współczynnikiem Kappa wynosi 0,109 (-0,001 – 0,217), co świadczy o bardzo słabej zgodności oceny przed- i po-operacyjnej stopnia Gleasona (patrz tabela XIV).

Tabela XIV. Zgodność oceny stopnia złośliwości wg Gleasona NCB vs. LRP.

Gl. NCB Gl. LPR	1+1	2+2	2+4	3+2	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	Razem
2+2	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	5 (5,7)
2+4	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	5 (5,7)
3+2	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	5 (5,7)
3+3	1	0	3	4	23	2	1	2	0	0	36 (40,9)
3+4	0	0	1	0	13	6	1	2	2	0	25 (28,4)
3+5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2 (2,3)
4+3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	4 (4,5)
4+4	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2 (2,3)
4+5	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4 (4,5)
Razem	2 (2,3%)	3 (3,4%)	7 (8,0%)	5 (5,7%)	48 (54,5%)	11 (12,5%)	2 (2,3%)	5 (5,7%)	3 (3,4%)	2 (2,3%)	88
$p=0,0125$; Kappa=0,109											

Legenda	
22 (25%)	Przeszacowanie stopnia Gleasona NCB
30 (34%)	Zgodność oceny stopnia Gleasona NCB i LPR
36(41%)	Niedoszacowanie stopnia Gleasona NCB

Obecność dodatnich marginesów pooperacyjnych na powierzchniach bocznych i powierzchni pęcherzowej preparatu.

Stwierdzenie w badaniu histopatologicznym obecność komórek nowotworowych na powierzchni stercza pokrytego przez patologa tuszem nazywamy pozytywnymi marginesami chirurgicznymi (PSM).

W badanej grupie pacjentów dodatnie marginesy chirurgiczne stwierdzono u 35 chorych tj. u 39,77% badanych.

Tabela XV. Liczba chorych z ujemnym (NSM) i dodatnim marginesem pooperacyjnym zewnętrznym (PSM).

Liczba badanych	Razem	NSM	PSM
N (%)	88 (100%)	53 (60,2%)	35 (39,8%)

4.2 Ocena technicznej możliwości oddzielenia tkanki gruczołu krokowego od odcinka sterczowego cewki moczowej.

W trakcie oceny patologicznej preparatów dokonano pomiarów długości wypreparowanych cewek sterczowych, oceniono minimalną, maksymalną i średnią grubość pozostawionej tkanki gruczołowej w poszczególnych preparatach. Dane przedstawiono w tabelach XVI i XVII.

Tabela XVI. Wymiary wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym.

Długość wypreparowanej cewki (mm)	N	Średnia (SD)	Mediana (Q1-Q3)	Min.- maks.
Wartość	88	32,2 (10,47)	30,0 (25,0 – 40,0)	18,0 – 75,0

Tabela XVII. Grubość tkanki gruczołowej pozostawionej na wypreparowanej cewce sterczowej.

Cecha Parametr	Minimalna grubość pozostawionej tkanki na cewce w mm	Maksymalna grubość pozostawionej tkanki na cewce w mm	Średnia grubość w mm
- liczba	88	88	88
- średnia (SD)	1,0 (0,7)	4,2 (1,8)	2,6 (1,1)
-mediana (Q ₁ -Q ₃)	0,9 (0,5 – 1,2)	3,8 (2,8 – 5,5)	2,5 (1,7 – 3,3)
- min. – maks.	0,0 – 4,1	1,2 – 8,2	0,8 – 5,7

Wypreparowane odcinki cewki moczowej „ex vivo” charakteryzowały się dużą rozbieżnością pod względem ich długości między 18 mm a 75 mm, oraz obecność pozostawionej na cewce tkanki gruczołowej. Grubość pozostawionej tkanki gruczołowej wahała się między 0 mm a 8,2 mm. Cewki moczowe wypreparowane z dużych rozmiarowo gruczołów były znacznie dłuższe, ale z tak zmienionych wielkościowo gruczołów krokowych preparowanie jest znacznie trudniejsze. W każdej analizowanym preparacie cewki moczowej określano grubość minimalną i maksymalną.

4.3 Ocena obecności nacieku nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w wypreparowanym odcinku sterczowym cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych oraz odległości nowotworu do nabłonka cewki w odcinku sterczowym.

Poddano ocenie wyniki badania histopatologicznego pod względem obecności nacieku nowotworowego w wypreparowanej pooperacyjnie cewki moczowej sterczowej. U 77(87,5%) chorych patolodzy nie stwierdzili obecności komórek nowotworowych w wypreparowanej cewce moczowej, a obecność nacieku nowotworowego zaobserwowano u 11(12,5%) chorych (tabela XVIII).

Tabela XVIII. Liczba chorych bez nacieku raka na powierzchni wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym (BNC) i z naciekiem na powierzchni cewki (NC).

Liczba badanych	Razem	BNC	NC
N (%)	88 (100%)	77 (87,5%)	11 (12,5%)

W preparatach, w których był obecny naciek nowotworowy dokonano oceny odległości granicy nowotworu od nabłonka cewki sterczowej (tabela XIX). Odległość ta wynosiła od 0,01 mm do 3,9 mm, co w przypadku używania aktualnie znanych nam narzędzi chirurgicznych nie pozwala na radykalne odpreparowanie tkanki raka od nabłonka cewki sterczowej bez jej uszkodzeń.

Tabela XIX. Odległość nowotworu od nabłonka wypreparowanej cewki moczowej w odcinku sterczowym w preparatach z obecnością nacieku nowotworowego na cewkę (NC).

Odległość nowotworu od światła wypreparowanej cewki (mm)	N	Średnia (SD)	Mediana (Q1-Q3)	Min.- maks.
Wartość	11	1,37 (1,16)	1,10 (0,35 – 2,18)	0,01 – 3,90

4.4 Ocena czynników ryzyka naciekania odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu, poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii

W celu znalezienia czynników korelujących z wystąpieniem infiltracji nowotworowej na cewkę w odcinku sterczowym poddano ocenie na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopsyjnego i pooperacyjnego, takie cechy raka stercza jak:

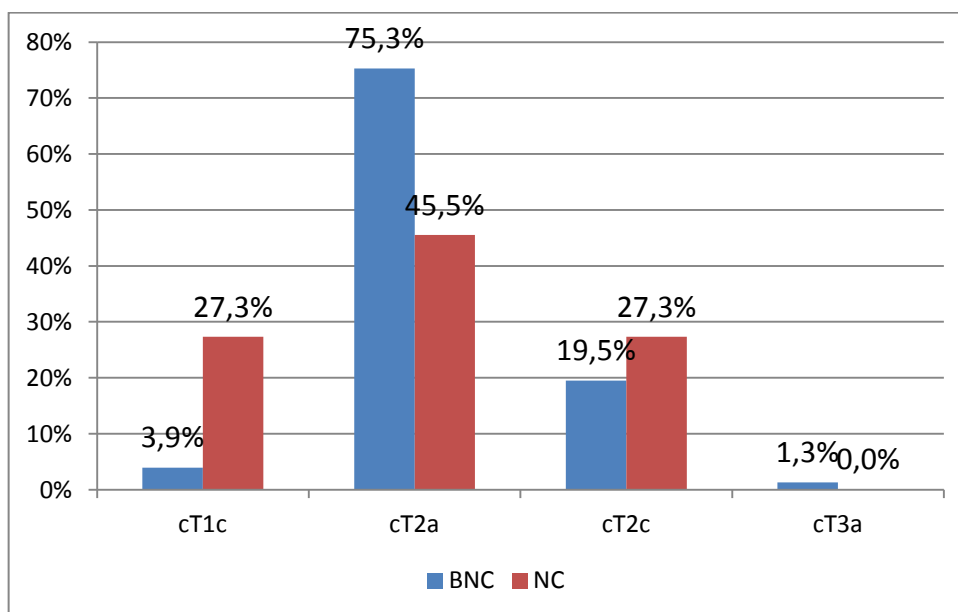
- stopień miejscowego zaawansowania klinicznego cT oraz patologicznego (pooperacyjnego) pT,
- angioinwazja,
- nacieki pni nerwowych,
- obecność dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM),
- stopień agresywności w skali Gleasona,
- stopień agresywności nowotworu w skali Gleasona z podziałem na grupy wg ISUP 2014,
- zależność obecności nacieku z grupami ryzyka wg EAU.

4.4.1 Infiltracja cewki a stopień miejscowego klinicznego cT oraz patologicznego pT

Obecność nacieku cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych stwierdzono w grupie chorych ze stopniem zaawansowania klinicznego cT1c u 3(27,3%) chorych oraz w stopniu cT2a u 5(45,5%) chorych i cT2c u 3(27,3%) chorych. Stwierdzono statystycznie **istotną ($p=0,0251$)** zależność w rozkładzie cT przedoperacyjnym pomiędzy analizowanymi grupami (BNC ,NC)- tabela XX.

Tabela XX. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a **cecha kliniczna cT**.

Naciek cewki \ cT	cT				Suma
	cT1c	cT2a	cT2c	cT3a	
BNC	3 (3,9%)	58 (75,3%)	15 (19,5%)	1 (1,3%)	77 (100%)
NC	3 (27,3%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	11 (100%)
Suma	6 (6,8%)	63 (71,6%)	18 (20,5%)	1 (1,1%)	88 (100%)
p=0,0251					



Rycina 36. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha kliniczna cT.

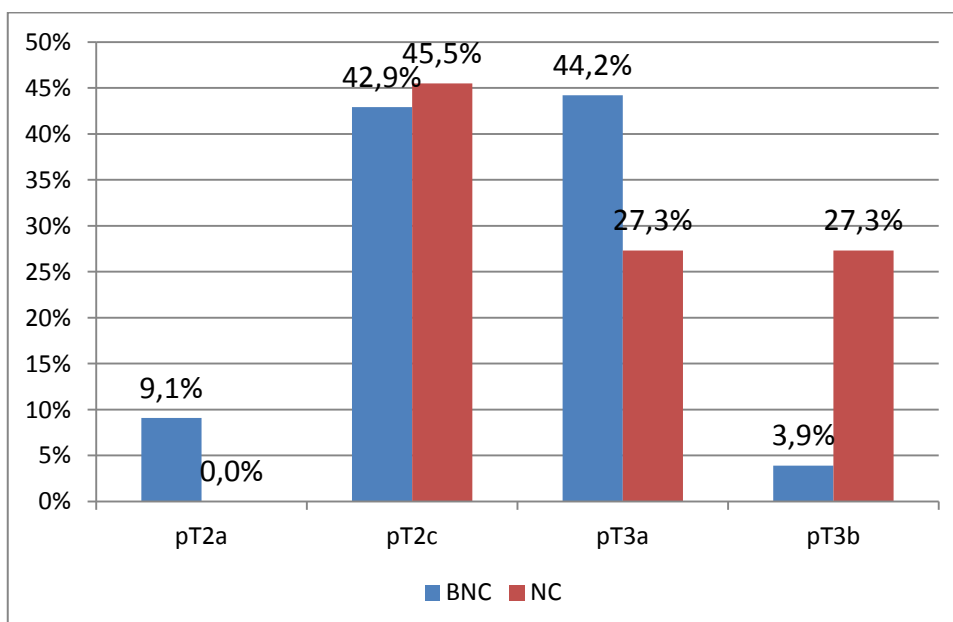
Obecność nacieku cewki moczowej stwierdzono w grupie chorych ze stopniem zaawansowania patologicznego w stadium pT2c u 5(45,5%)chorych co stanowi 45,5% chorych oraz w stopniu pT3a u 3(27,3%) chorych oraz w stopniu pT3b u 3(27,3% chorych. Stwierdzono istotną statystycznie zależność

($p=0,0246$) w rozkładzie pT pooperacyjnym a analizowanymi grupami (BNC, NC)-patrz tabela XXI.

Stwierdzono, że naciek raka na cewkę sterczową różnił się w grupach oceny klinicznej cT (występował w cT1c, cT2a i cT2c) w porównaniu do oceny patologicznej w zakresie cechy pT (pT2c, pT3a i pT3b). Może wynikać to z niedoszacowania stopnia zaawansowania choroby w ocenie klinicznej na podstawie badań obrazowych (TRUS, MR).

Tabela XXI. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a **cecha patologiczna pT.**

Naciek cewki \ pTNM	pTNM				Suma
	pT2a	pT2c	pT3a	pT3b	
BNC	7 (9,1%)	33 (42,9%)	34 (44,2%)	3 (3,9%)	77 (100%)
NC	0 (0,0%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	11 (100%)
Suma	7 (8,0%)	38 (43,2%)	37 (42,0%)	6 (6,8%)	88 (100%)
$p=0,0246$					



Rycina 37. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a cecha patologiczna pT.

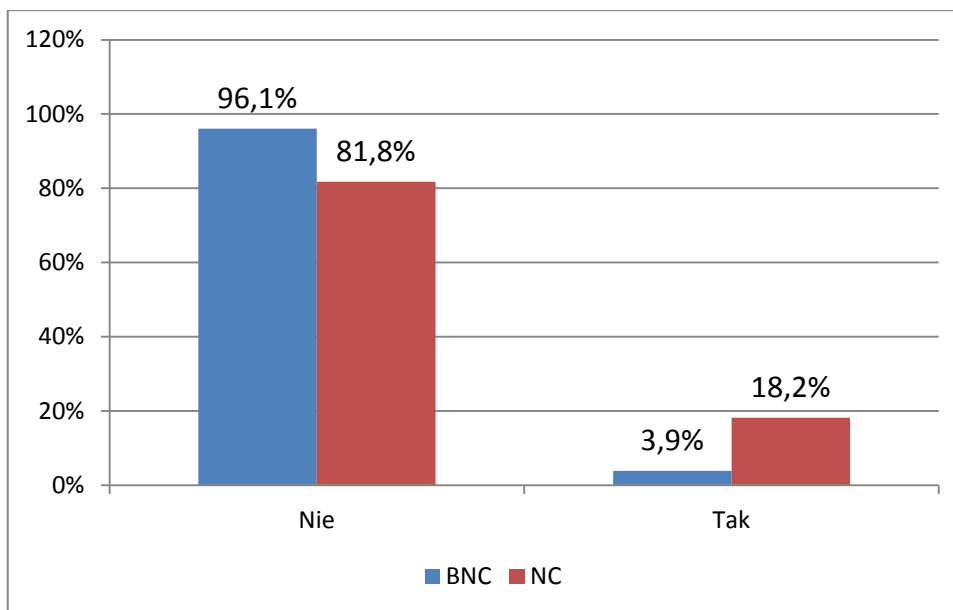
4.4.2 Infiltracja cewki a obecność angioinwazji

Obecność komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych nazywamy angioinwazją. Cecha ta może świadczyć o ryzyku rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych drogą naczyń, a tym samym o możliwości dawania przerzutów odległych.

Obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych została stwierdzona u 5 (5,7%) chorych spośród 88 badanych (tabela XXII). Porównując grupy z infiltracją cewki (NC) i bez nacieku (BNC) częstotliwość występowania angioinwazji wynosi odpowiednio (NC) u 2(18,2%) chorych i (BNC) u 3(3,9%) chorych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stwierdzeniem angioinwazji w preparatach pooperacyjnych a obecnością nacieku cewki moczowej ($p=0,0570$).

Tabela XXII. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych.

Angioinwazja \ Naciek cewki	Nie N (%)	Tak N (%)	Suma
BNC	74 (96,1%)	3 (3,9%)	77 (100,0%)
NC	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11 (100,0%)
Suma	83 (94,3%)	5 (5,7%)	88 (100,0%)
$p=0,0570$			



Rycina 38. Infiltracja cewki w preparatach pooperacyjnych a obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych.

4.4.3 Infiltracja cewki a obecność nacieku pni nerwowych

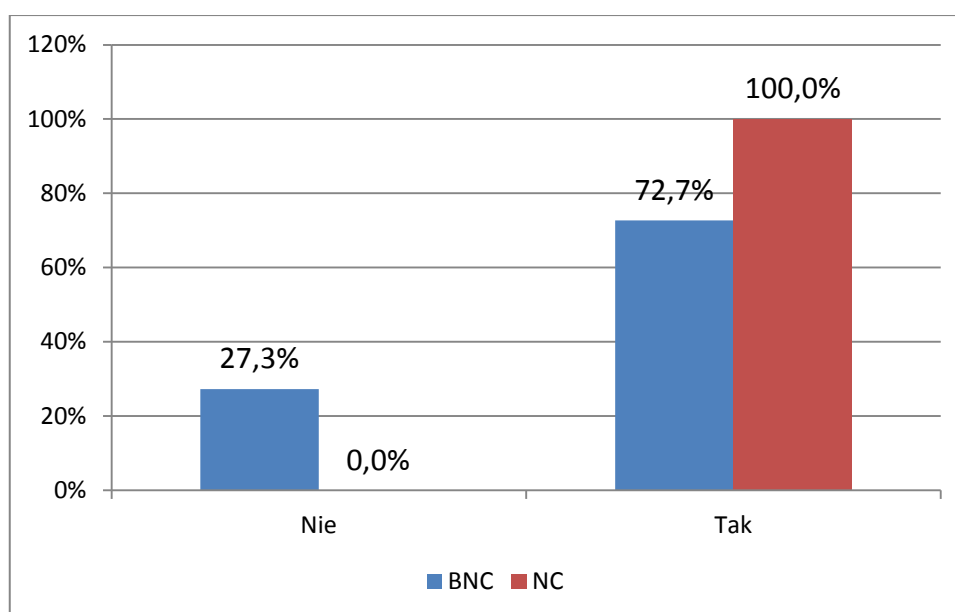
Nowotwór gruczołu krokowego może mieć tendencję do szerzenia się wzdłuż wnikańcych w stercz włókien nerwowych, tym samym szybciej uzyskując większą możliwość rozprzestrzeniania się.

Obecność nacieku pni nerwowych w preparatach pooperacyjnych stwierdzono w przypadku 67(76,1%) chorych z całej grupy badanej (tabela XXIII). W grupie z naciekiem cewki NC stwierdzono nacieki pni nerwowych u wszystkich 11(100%) badanych, zaś w grupie bez infiltracji cewki BNC u 56(72,7%) chorych. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nacieków pni nerwowych pomiędzy badanymi grupami (**p=0,0484**).

Tabela XXIII. Infiltracja cewki moczowej a obecność nacieku pni nerwowych.

Infiltracja cewki \ Naciek pni nerwowych	Nie	Tak	Suma
	N (%)	N (%)	
BNC	21 (27,3%)	56 (72,7%)	77 (100,0%)
NC	0 (0,0%)	11 (100%)	11 (100,0%)
Suma	21 (23,9%)	67 (76,1%)	88 (100,0%)

p=0,0484



Rycina 39. Infiltracja cewki a obecność nacieku pni nerwowych

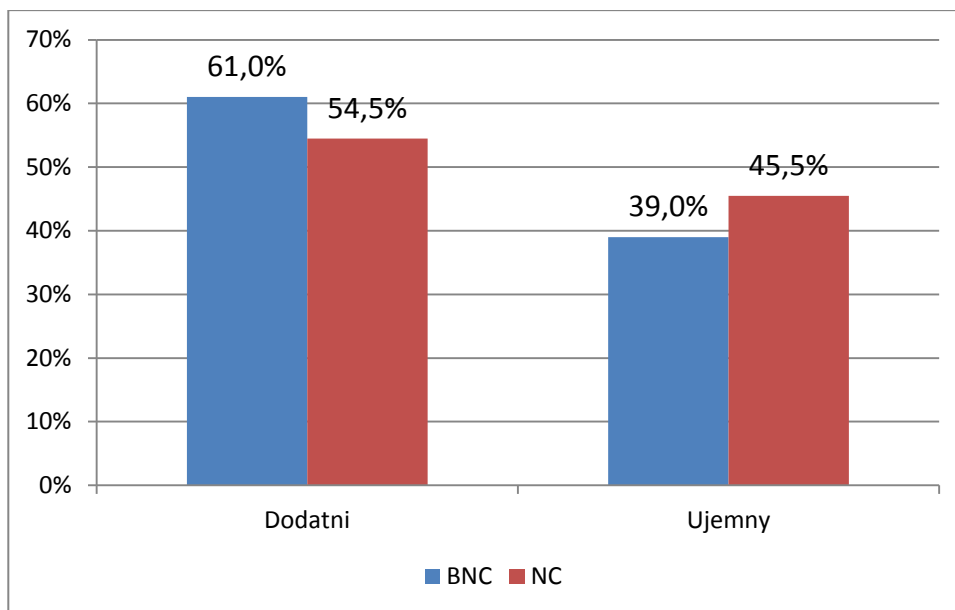
4.4.4 Infiltracja cewki a obecność pozytywnych marginesów chirurgicznych

Obecność komórek nowotworowych w granicach resekcji gruczołu krokowego, czyli pozytywny margines chirurgiczny (PSM) jest jednym z czynników prognostycznych przebiegu choroby, a także czynnikiem mogącym świadczyć o większym stopniu zaawansowania miejscowego niż pierwotnie zakładano na podstawie badań przedoperacyjnych. Najczęściej PSM są stwierdzane w okolicy szczytu stercza, w okolicy odpreparowywanych pęczków naczyniowo-nerwowych w przypadku operacji „nerve sparing” oraz na powierzchni pęcherzowej resekowanego gruczołu. PSM nie zawsze świadczą o nieradykalności resekcji gruczołu krokowego.

Dodatknie marginesy chirurgiczne stwierdzono u 35(39,8%) chorych. W grupie z naciekiem cewki (NC) stwierdzono PSM stwierdzono u 5(45,5%) chorych, zaś w grupie bez nacieku (BNC) u 30(39%) chorych (tabela XXIV). Można więc stwierdzić, że nie stwierdzono w sensie statystycznym zależności pomiędzy pooperacyjnymi pozytywnymi marginesami chirurgicznymi a naciekiem cewki moczowej ($p=0,6823$).

Tabela XXIV. Infiltracja cewki moczowej a stan zewnętrznych marginesów chirurgicznych.

Margines operacyjny \ Naciek cewki	Nie N (%)	Tak N (%)	Suma
BNC	47 (61,0%)	30 (39,0%)	77 (100,0%)
NC	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100,0%)
Suma	53 (60,2%)	67 (39,8%)	88 (100,0%)
$p=0,6823$			



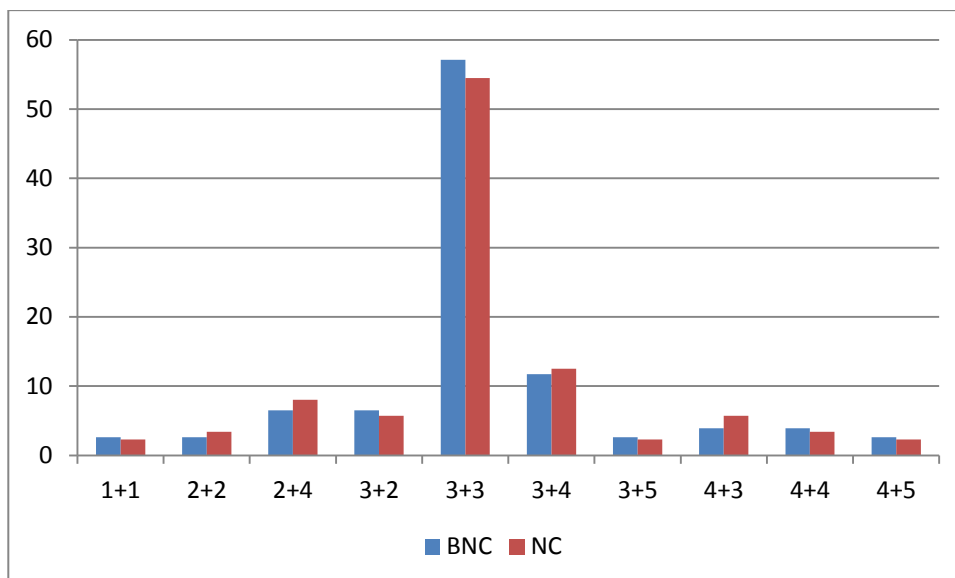
Rycina 40. Infiltracja cewki moczowej a stan zewnętrznych marginesów chirurgicznych.

4.4.5 Infiltracja cewki a stopień agresywności nowotworu w skali Gleasona

W obecnych czasach najlepszym miernikiem oceniającym agresywność nowotworu jest skala Gleasona, która najlepiej koreluje z przebiegiem choroby nowotworowej oraz z wynikami leczenia. Rozkład stopnia agresywności wg Gleasona w zależności od naciekania cewki moczowej przedstawiono w tabeli XXV i XXVI.

Tabela XXV. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona w preparatach biopsyjnych.

Gleason Nacieki cewki		Gleason										Suma
		1+1	2+2	2+4	3+2	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	
BNC	N	2	2	5	5	44	9	2	3	3	2	77
	%	2,6	2,6	6,5	6,5	57,1	11,7	2,6	3,9	3,9	2,6	100
NC	N	0	1	2	0	4	2	0	2	0	0	11
	%	0,0	9,1	18,2	0,0	36,4	18,2	0,0	18,2	0,0	0,0	100
Suma	N	2	3	7	5	48	11	2	5	3	2	88
	%	2,3	3,4	8,0	5,7	54,5	12,5	2,3	5,7	3,4	2,3	100
p=0,4023												

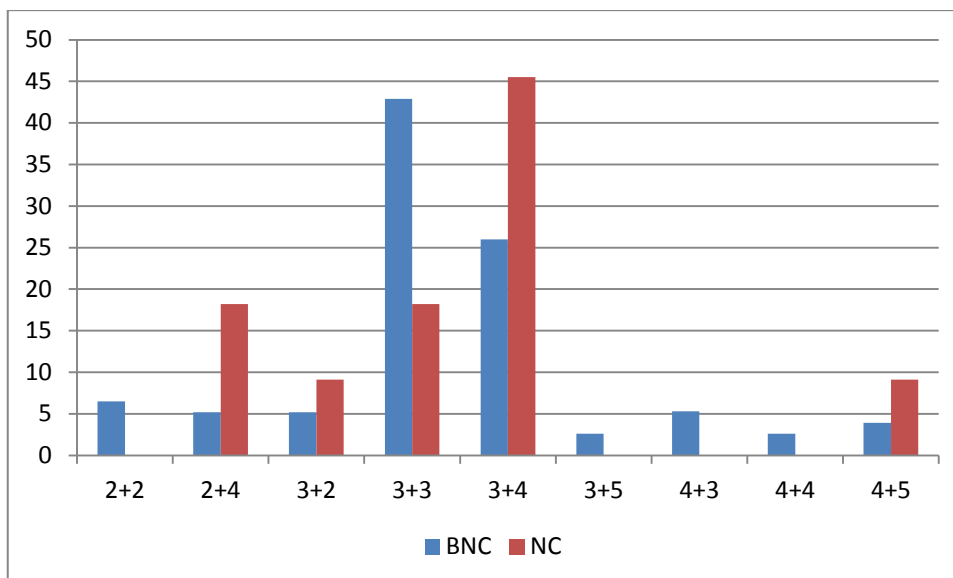


Rycina 41. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona **w preparatach biopsyjnych.**

Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy naciekiem cewki moczowej a stopniem Gleasona w preparatach pobiopsyjnych ($p=0,4023$). Najczęściej naciek cewki występował w stopniach Gleasona (2+4) 18,2%; (3+3) 36,4%; (3+4) 18,2% oraz (4+3) 18,2%.

Tabela XXVI. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona **w preparatach pooperacyjnych.**

Gleason \ Naciek cewki		Gleason									Suma
		2+2	2+4	3+2	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	
BNC	N	5	4	4	33	20	2	4	2	3	77
	%	6,5	5,2	5,2	42,9	26,0	2,6	5,3	2,6	3,9	100
NC	N	0	2	1	2	5	0	0	0	1	11
	%	0,0	18,2	9,1	18,2	45,5	0,0	0,0	0,0	9,1	100
Suma	N	5	6	5	35	25	2	4	2	4	88
	%	5,7	3,4	5,7	39,8	28,4	2,3	4,5	2,3	4,5	100
$p=0,3410$											



Rycina 42. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka w skali Gleasona **w preparatach pooperacyjnych.**

W preparatach pooperacyjnych najczęściej nacieki cewki (NC) występowały w grupie chorych z Gleasonem (2+4) u 18,2%; (3+3) u 18,2% oraz (3+4) u 45,5% chorych z naciekiem cewki. Nie stwierdzono zależności znamiennej statystycznej ($p=0,3410$) pomiędzy naciekiem cewki a stopniem Gleasona w preparatach pooperacyjnych.

4.4.6 Infiltracja cewki a stopień agresywności nowotworu w skali Gleasona z podziałem na grupy wg ISUP 2014

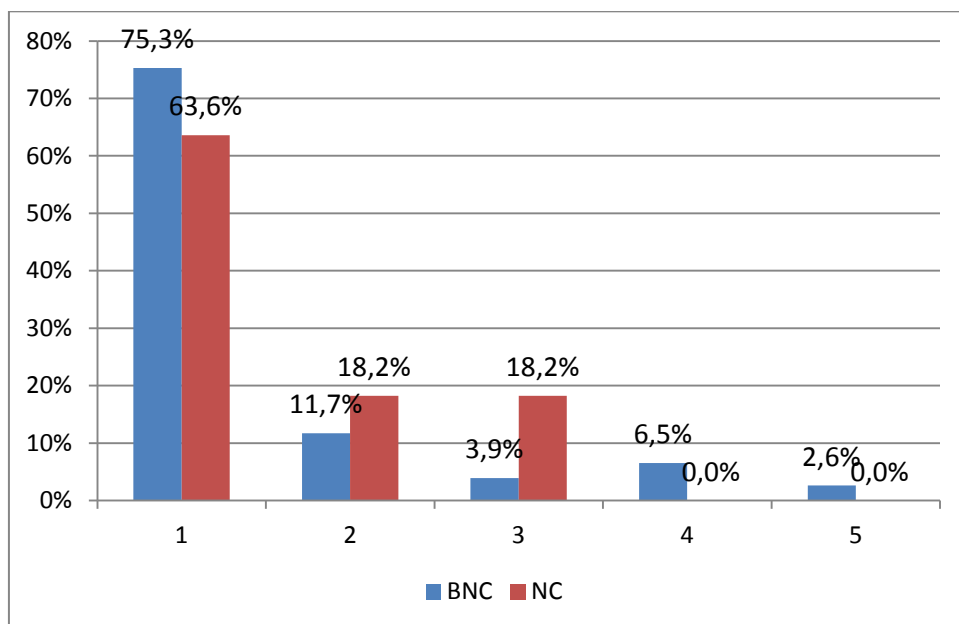
Ze względu na zaproponowany przez Międzynarodowe Towarzystwo UroPatologów (ISUP) nowy podział skali Gleasona, podjęto próbę znalezienia zależności pomiędzy naciekiem cewki a nowymi grupami skali Gleasona w preparatach biopsyjnych (tabela XXVII) i pooperacyjnych (tabela XXVIII).

Nacieki cewki (NC) moczowej przez nowotwór stwierdzono w grupie 1 w 63,6%, w grupie 2 - 18,2% oraz w grupie 3 - 18,2%. Nie stwierdzono zależności znamiennej statystycznych pomiędzy naciekiem cewki a grupami wg ISUP **w preparatach biopsyjnych** ($p=0,2914$).

Tabela XXVII. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona **w preparatach biopsyjnych.**

Grupa ISUP Naciek cewki	1	2	3	4	5	Suma
BNC	58 75,3%	9 11,7%	3 3,9%	5 6,5%	2 2,6%	77 100,0%
NC	7 63,6%	2 18,2%	2 18,2%	0 0,0%	0 0,0%	11 100,0%
Suma	65 73,9%	11 12,5%	5 5,7%	5 5,7%	2 2,3%	88 100,0%

p=0,2914



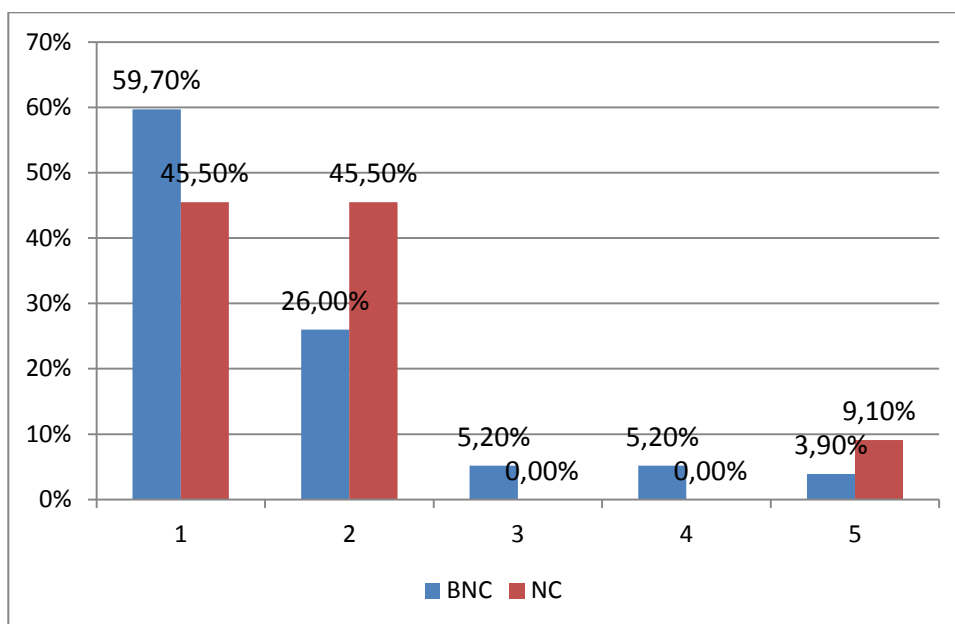
Rycina 43. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona **w preparatach biopsyjnych.**

Naciek cewki moczowej (NC) stwierdzono w 1 grupie ISUP (Gleason 2 do 6) u 5(45,5%) chorych ,w grupie 2 wg ISUP u 5(45,5%) chorych oraz grupie 5 ISUP (Gleason 8) u 1 chorego (9,1%). Nie stwierdzono zależności znamiennej statystycznych pomiędzy naciekiem cewki a grupami wg ISUP **w preparatach pooperacyjnych** (p=0,5028).

Tabela XXVIII. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona **w preparatach pooperacyjnych.**

Grupa ISUP \ Naciek cewki	1	2	3	4	5	Suma
BNC	46 59,7%	20 26,0%	4 5,2%	4 5,2%	3 3,9%	77 100,0%
NC	5 45,5%	5 45,5%	0 0,0%	0 0,0%	1 9,1%	11 100,0%
Suma	51 58,0%	25 28,4%	4 4,5%	4 4,5%	4 4,5%	88 100,0%

p=0,5028



Rycina 44. Infiltracja cewki moczowej a stopień złośliwości raka wg grup ISUP skali Gleasona **w preparatach pooperacyjnych.**

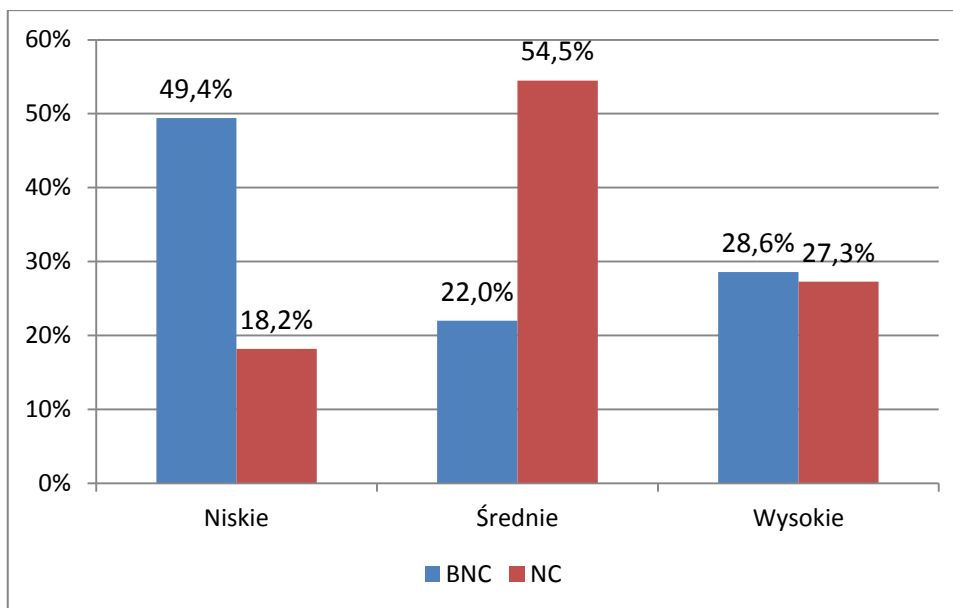
4.4.7 Infiltracja cewki a grupy ryzyka wg EAU

Biorąc pod uwagę różny charakter nowotworu i odmienny przebieg kliniczny choroby w zależności od stężenia PSA, stopnia agresywności ocenianego w skali Gleasona oraz miejscowego zaawansowania, który został stwierdzony na podstawie wieloletnich badań nad rakiem stercza, nowotwór złośliwy gruczołu podzielono na 3 grupy prognostyczne: niskiego ryzyka, pośredniego ryzyka i wysokiego ryzyka wznowy biochemicznej. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [4] dla każdej z grup zaproponowano nieco odmienny sposób postępowania leczniczego. Poddano więc także ocenie obecność nacieku cewki moczowej w poszczególnych grupach rokowniczych. Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli XXIX.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznej zależności pomiędzy grupami NC i BNC a grupami ryzyka EAU ($p=0,512$).

Tabela XXIX . Infiltracja cewki moczowej a grupy ryzyka wg EAU.

Grupa ryzyka EAU \ Naciek cewki	Niskie	Pośrednie	Wysokie	Suma
BNC	38 49,4%	17 22,0%	22 28,6%	77 100,0%
NC	2 18,2%	6 54,5%	3 27,3%	11 100,0%
Suma	40 45,5%	23 26,1%	25 28,4%	88 100,0%
$p=0,0512$				



Rycina 45. Infiltracja cewki moczowej a grupy ryzyka wg EAU.

5. DYSKUSJA

Podstawą leczenia nowotworu gruczołu krokowego ograniczonego do stercza lub miejscowo zaawansowanego jest dobry efekt onkologiczny pozwalający na uwolnienie pacjenta od choroby, skutkiem czego jest wydłużenie mu życia wolnego od raka oraz przeżycia całkowitego.

Z punktu widzenia pacjentów oprócz efektu onkologicznego, istotnym zagadnieniem jest uniknięcie pooperacyjnych komplikacji, które mają znaczący wpływ na dalsze ich życie. Najważniejszymi powikłaniami mającymi aspekt psychologiczny oraz socjoekonomiczny są: nietrzymanie moczu oraz zaburzenia erekcji. Aktualne techniki leczenia nowotworu gruczołu krokowego nie pozwalają w 100% uniknąć wymienionych powikłań.

Leczenie radykalne nowotworu gruczołu krokowego zaawansowanego miejscowo według zaleceń EAU – Europejskiego Towarzystwa Urologicznego oraz AUA –Amerykańskiego Towarzystwa obejmuje leczenie operacyjne bądź leczenie radykalne radioterapią.

Leczenie operacyjne na całym świecie jest przeprowadzane różnymi technikami tj. klasyczną techniką otwartą załonową i przezkroczową lub technikami małoinwazyjnymi – laparoskopowymi (LRP) bądź laparoskopowymi z użyciem robota (RALP). Według wielu autorów odległe wyniki onkologiczne i funkcjonalne (tj. powrót kontynencji i erekcji) w tych technikach operacyjnych są porównywalne [93, 94, 95, 96, 124, 125]. W pracach Ficcaro i wsp. oraz Herrmanna i wsp. podkreślane są jednak duże zyski z zastosowania technik małoinwazyjnych tj. mniejsze blizny, lepszy efekt kosmetyczny krótszy czas hospitalizacji, mniejsza utrata krwi [13, 126]. Z kolei Sooriakumaran w innym wieloośrodkowym badaniu stwierdza mniejszy odsetek pozytywnych marginesów w technikach laparoskopowych: 22,8% w otwartych versus 16,3 % w laparoskopowych i 13,8 % w robotycznych, a radykalność onkologiczna ma przecież istotny wpływ na przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite [98]. Porównując techniki otwarte z laparoskopowymi i robotycznymi podkreśla się znacznie większe koszty związane z zastosowaniem technik mało inwazyjnych w szczególności robo tycznych [126].

W celu poprawy kontynencji po prostatektomii podejmuje się próby rekonstrukcji struktur anatomicznych w okolicy szyi pęcherza: więzadeł łonowo-sterczowych czy tylnej ściany szyi pęcherza w celu większej stabilizacji nowego zespolenia cewkowo-pecherzowego. Jedną ze skuteczniejszych technik zaproponował Rocco w 2006r. [127]. Autor zakłada szew fiksujący tylną ścianę pęcherza i szyi pęcherza z pozostałością powięzi Denonvilliers'a. Porównał 161 chorych z grupy z założonym szwem Rocco, z drugą historyczną grupą 50 chorych zoperowanych w sposób klasyczny (zaproponowany przez Walsh'a). Pełne trzymanie moczu po 3, 30 i 90 dniach od usunięcia cewnika różniło się znacząco na korzyść chorych z założonym szwem Rocco. Jeden rok po operacji poziom pełnej kontynencji nie różnił się znacząco i osiągnął odpowiednio w grupie z założonym szwem 96% i drugiej grupie 90% pacjentów.

W aktualnej literaturze wielu autorów podejmuje także pracę nad określeniem możliwości zachowania nieuszkodzonej szyi pęcherza moczowego podczas operacji usunięcia gruczołu krokowego z przyczyn nowotworowych, jako czynnika odpowiedzialnego za właściwe trzymanie moczu [101,117,118, 119,120,121]. Nyarangi i wsp. podkreślają, że zachowanie szyi pęcherza ma istotny wpływ na znacznie mniejszą ucieczkę moczu, a przez to znacznie wyższy poziom jakości życia pacjentów (QoL) w porównaniu do grupy kontrolnej, przy braku istotnej statystycznie różnicy w ilości pozytywnych marginesów 14,7% vs. 12,5% [119]. Dokładną technikę preparatyki szyi pęcherza moczowego oraz włókien mięśniowych gładkich formujących zwieracz wewnętrzny cewki moczowej przedstawił w swojej pracy Brunocilla i wsp. [121]. Według tego autora taki sposób operacji z zachowaniem szyi pęcherza, pozwala na znacząca poprawę wczesnej kontynencji. Oceniał poziom trzymanie moczu po 3, 7, 30 dniach oraz 3 i 12 miesiącach. Zaobserwował różnice w kontynencji pomiędzy badanymi grupami w 3 i 7 dniu od usunięcia cewnika odpowiednio w grupie z zachowaną szyją na poziomie 45% i 75% oraz w grupie kontrolnej 22% i 50%. Nie wykazano różnic statystycznie znamiennej w późniejszym okresie obserwacji. W ocenie Brunocilla zachowanie szyi pęcherza nie miało wpływu na ilość pozytywnych marginesów i czas trwania operacji [121].

Innym kluczowym miejscem operacji mającym zachować jak najdłuższy odcinek systemu zwieraczowego jest wypreparowania maksymalnie długiej części poprzecznie prążkowanego zwieracza zewnętrznego cewki moczowej przy zachowaniu systemu stabilizującego zwieracz. Dokładną technikę preparatyki szczytu gruczołu krokowego i techniczne podstawy preparatyki maksymalnej długości zwieracza zewnętrznego odpowiedzialnego za prawidłową kontynencję a zlokalizowanego w dużej części śródsterczowo, pomiędzy szczytem stercza a wzgórkiem nasiennym opisał Schlomm [122]. Zachowanie tych elementów odcinka sterczowego cewki moczowej w dużej mierze przyczynia się do poprawy efektów pooperacyjnych [122].

W dostępnej literaturze nie znaleziono prac oceniających możliwość pozostawienia nieuszkodzonego całego sterczowego odcinka cewki moczowej. Założeniem mojej pracy było poddanie ocenie całego fragmentu cewki w odcinku sterczowym. Dokonano analizy stopnia infiltracji przez nowotwór odcinka sterczowego cewki moczowej i podjęto próbę znalezienia czynników do tego predysponujących, co może pozwolić na wyselekcjonowanie pacjentów u których można by zachować maksymalnie długi odcinek cewki moczowej w tym odcinku lub nawet zachować jej ciągłość, a co za tym idzie zmniejszyłoby ryzyko powikłań pooperacyjnych .

5.1 Techniczne aspekty preparowania odcinka sterczowego cewki moczowej

Zachowanie ciągłości cewki może skrócić czas powrotu pełnego trzymania moczu oraz zminimalizować ryzyko powikłań jakim jest nieszczelność zespolenia cewkowo-pęcherzowego, a co się z tym wiąże uniknąć ryzyka włóknienia okolicznych tkanek oraz wydłużenia hospitalizacji. Wypreparowane w prezentowanej pracy cewki moczowe odcinka sterczowego „ex vivo”, charakteryzowały się dużą rozbieżnością pod względem ich długości oraz grubości pozostawionej na nabłonku cewki tkanki gruczołowej.

W grupie badanej długość wypreparowanej cewki odcinka sterczowego wynosiła od 18 mm do 75 mm (tabela XVI). Cewki moczowe wypreparowane

z dużych rozmiarowo gruczołów były znacznie dłuższe, ale z tak zmienionych gruczołów krokowych jest niezwykle trudno wypreparować cewkę moczową bez uszkodzenia jej ciągłości przy użyciu standardowych narzędzi operacyjnych, przez co rośnie ryzyko jej nieszczelności. Problemem może być także stabilność pozostawionego zbyt długiego fragmentu cewki sterczowej, a w konsekwencji problem z jej drożnością, zwężeniem jej światła, a nawet całkowitym jej załamaniem mającym wpływ na jakość mikcji, włącznie z całkowitym zatrzymaniem moczu. Aby odpowiedzieć sobie na te istotne problemy należałoby stworzyć sztuczny model cewki i na podstawie badań nad jej strukturą i długością, określić dopuszczalny rozmiar cewki pozwalający zachować jej stabilność i drożność.

Prace Mungovana i wsp. oraz Coakley'a i wsp. pokazują, że każdy milimetr dodatkowo zachowanej cewki błoniastej znacząco zmniejsza ryzyko pooperacyjnego nietrzymania moczu oraz skraca czas powrotu kontynencji [128,129]. Autorzy podkreślają ponadto, że na podstawie dokonanego pomiaru długości cewki błoniastej w badaniu rezonansu magnetycznego można przewidzieć ryzyko i długość trwania pooperacyjnego nietrzymania moczu. Można więc wnioskować, że jeszcze dłuższy pozostawiony odcinek cewki moczowej, tj. cewka w części błoniastej włącznie z cewką z odcinka sterczowego, może zmniejszyć ryzyko pooperacyjnego nietrzymania moczu.

Grubość pozostawionej na nabłonku cewki tkanki gruczołowej w badanych preparatach wynosiła między od 0 mm do 8,2 mm (tabela XVII). Nie było więc możliwości odpreparowania w każdym przypadku całej tkanki gruczołowej. Pozostawienie tkanki gruczołowej po operacji w ciele pacjenta może skutkować ponownym rozwojem choroby, a z całą pewnością utrudni pooperacyjną obserwację onkologiczną pacjenta, przy użyciu aktualnie stosowanego markera biochemicznego tj. PSA [4].

Preparowanie z oddzieleniem sterczowego odcinka cewki moczowej od całości usuniętego preparatu, w warunkach *ex vivo* pozwalało operatorowi na wydzielenie, do osobnych badań wyżej wymienionego fragmentu cewki moczowej. Ilość tkanki gruczołu pozostawionej na tak wypreparowanej cewce moczowej, mierzona grubością między błoną śluzową cewki a zewnętrznym marginesem tkankowym na wypreparowanej cewce moczowej, pokazuje jedynie orientacyjnie jak dokładnie operator był w stanie wykonać tą czynność.

Jest oczywiste, że w warunkach rzeczywistej laparoskopowej operacji byłoby to znacznie trudniejsze do osiągnięcia. Wykonanie tego etapu badania pozwoliło natomiast na realizację kolejnych celów projektu, zmierzającego ostatecznie do wskazania, w jakich przypadkach próba pozostawienia tego odcinka cewki moczowej nie byłaby obciążona zwiększonym ryzykiem onkologicznym, poprzez pozostawienie wraz z zachowaną cewką moczową tkanki nowotworowej.

5.2 Obecność tkanki nowotworowej oraz odległości nowotworu od nabłonka w wypreparowanych sterczowych odcinkach cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych po laparoskopowej radykalnej prostatektomii

Poddano ocenie wyniki badania histopatologicznego preparatów pooperacyjnych uzyskanych od 88 chorych poddanych leczeniu operacyjnemu prostatektomii radykalnej metodą laparoskopową. Ocena dotyczyła obecności nacieku nowotworowego w preparacie zawierającym wypreparowaną cewkę moczową w odcinku sterczowym. Stwierdzono, że u 77 chorych patolodzy nie znaleźli obecności komórek nowotworowych w wypreparowanej cewce moczowej, co stanowiło 87,5% badanej grupy, a obecność nacieku nowotworowego zaobserwowano u 11(12,5%) chorych (tabela XVIII).

Stwierdzenie w badaniu histopatologicznym obecność komórek nowotworowych na zewnętrznej powierzchni usuniętego stercza, pokrytego przez patologa tuszem nazywamy pozytywnymi marginesami chirurgicznymi (PSM).

W dostępnej literaturze nie znaleziono prac oceniających marginesy operacyjne w okolicy wypreparowanego sterczowego odcinka cewki moczowej. Można więc jedynie podjąć próbę porównania przed analogię ocenianych w niniejszej pracy marginesów chirurgicznych na powierzchni wypreparowanej cewki odcinka sterczowego, z klasycznymi ocenianymi marginesami operacyjnymi, tj. na powierzchniach bocznych stercza, na powierzchni pęcherzowej oraz w szczycie gruczołu krokowego.

Obecność pozytywnych marginesów po radykalnej prostatektomii ocenia się na 20 do 37 % [107,108,109]. W pracy Alkhateebiego i wsp. oceniono ryzyko wystąpienia cechy PSM na 20,8% i było uzależnione od przynależności chorego do grup ryzyka wznowy nowotworu wg EAU [109]. Pozytywne marginesy chirurgiczne zwiększają ryzyko wznowy biochemicznej, ale nie zwiększają śmiertelności specyficznej dla nowotworu, ani nie przewidują zmian przerzutowych [107,110,130]. Dotyczy to zarówno pojedynczych marginesów ogniskowych jak i dodatnich marginesów wielomiejscowych. Yossepowitch i wsp. potwierdzają zależność pomiędzy wyższym stopniem zaawansowania miejscowego pT a większą ilością pozytywnych marginesów [131].

W grupie 88 chorych operowanych w ŚCO, obecność dodatnich marginesów zewnętrznych stwierdzono u 35(39,8%) (tabela XV). Duża ilość pozytywnych marginesów wynika z dużego odsetka chorych 45(51,2%) w stadium zaawansowania pT3. Obecność komórek nowotworowych w marginesie wypreparowanej „ex vivo” cewki odcinka sterczowego w badanej grupie wyniósł 11(12,5%). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że odsetek PSM w wypreparowanych cewkach w odcinku sterczowym był znacząco niższy niż na pozostałych powierzchniach gruczołu krokowego poddanych działaniu chirurgicznemu (12,5% vs. 39,8%). Fakt ten pozwoliłby na przeprowadzenie operacji - prostatektomii z zachowaniem sterczowego odcinka cewki bez zwiększenia ryzyka wznowy biochemicznej i nawrotu miejscowego raka gruczołu krokowego, zwłaszcza jeśli dodatkowo określono by, które czynniki oceny przedoperacyjnej zwiększają ryzyko naciekania stercza w bezpośrednim sąsiedztwie cewki moczowej . Wyniki te należy traktować jednak z dużą ostrożnością ze względu na niewielką badaną grupę chorych i przed wdrożeniem takiego postępowania do rutynowej praktyki wymagają potwierdzenia w badaniach na większej ilości chorych.

W preparatach, w których był obecny naciekanie nowotworowy dokonano także oceny odległości granicy raka od nabłonka cewki sterczowej. Odległość ta wynosiła od 0,01 mm do 3,9 mm (tabela XIX), co w przypadku używania aktualnie dostępnych narzędzi chirurgicznych nie daje gwarancji na odpreparowanie tkanki gruczołu krokowego od nabłonka cewki sterczowej bez jej uszkodzenia. Do preparowania cewki moczowej używano standardowych narzędzi chirurgicznych o małych rozmiarach. Możliwe, że użycie mikronarzędzi

oraz powiększenie pola operacyjnego pod mikroskopem pozwoliłoby na znacznie bardziej precyzyjne oddzielenia cewki sterczowej od tkanki gruczołowej i tkanki nowotworowej.

5.3 Analiza czynników mogących korelować z ryzykiem infiltracji odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu

Powszechnie uznanym negatywnym czynnikiem rokowniczym w raku stercza jest stopień zaawansowania miejscowego (cecha T), zarówno w ocenie klinicznej (cT), jak i patologicznej (pT) [131,132,133].

W materiale własnym (n = 88) badając zależność pomiędzy stopniem zaawansowania miejscowego w cechach cT i pT a obecnością infiltracji nowotworowej cewki sterczowej (n = 11) stwierdzono, że w relacji do cechy cT infiltracja cewki wystąpiła u 3/11 (27,3%) z zaawansowaniem cT1c, u 5/11 (45,5%) w stadium cT2a oraz u 3(27,3%) w stadium cT2c (tabela XX). Mimo niewielkiej liczebności w poszczególnych grupach wykazano wyraźną zależność statystyczną ($p=0,0251$) między wzrastającym stopniem zaawansowania a częstością naciekania przez nowotwór cewki moczowej w odcinku sterczowym. W preparatach pooperacyjnych, czyli w ocenie patologicznej (pT) - naciek cewki stwierdzono u 5/11 (45,5%) w stadium pT2c; u 3/11 (27,3%) w stadium pT3a oraz u 3/11 (27,3%) chorych w stadium pT3b (tabela XXI). Tu również mimo niewielkiej liczebności w poszczególnych grupach wykazano istotną zależność ($p=0,0246$) między stopniem zaawansowania a częstością naciekania przez nowotwór cewki moczowej w odcinku sterczowym. Rozbieżności w rozkładzie nacieku cewki w materiale własnym w ocenie klinicznej cT oraz patologicznej pT, wynikały z niedoszacowania zaawansowania cT w badaniach przedoperacyjnych (tabela XI). Caster i wsp. oraz Winters i wsp. również zwracają uwagę na niedoszacowanie choroby w ocenie klinicznej stopnia zaawansowania choroby w stosunku do oceny patologicznej [102,103]. Eggener i wsp. analizując w

ocenie odległej 15-letniej obserwacji czynniki rokownicze co do przeżycia, za niekorzystne uznaje zarówno zaawansowanie pT, niskie zróżnicowanie guza wg skali Gleasona, oraz obecność przerzutów w obrębie regionalnych węzłów chłonnych [132].

De La Roca i wsp. oraz Yossepowitch i wsp. także podkreślają zależność większego miejscowego zaawansowania pT3a, pT3b oraz obecność dodatnich marginesów pooperacyjnych (głównie w szczycie prostaty i jego powierzchniach tylnobocznych), a wystąpieniem wznowy biochemicznej po leczeniu radykalnym [131,133].

Kolejnym ocenianym parametrem w prezentowanym materiale była angioinwazja. Nie stwierdziłem znamiennej statystycznie zależności ($p=0,570$) pomiędzy obecnością angioinwazji w preparatach pooperacyjnych a wystąpieniem nacieku przez nowotwór cewki sterczowej. Obecność angioinwazji w preparatach pooperacyjnych została stwierdzona u 5(5,7%) chorych spośród 88 badanych. Porównując grupy z infiltracją cewki (NC) i bez nacieku (BNC) częstotliwość występowania angioinwazji wynosi odpowiednio w grupie NC 2(18,2%) oraz w grupie BNC 3(3,9%) chorych. De La Roca w swojej pracy oceniającej 228 poddanych prostatektomii radykalnej stwierdził obecność angioinwazji u 18(7,89%) chorych, co jest porównywalne z wynikami prezentowanymi w niniejszej pracy [133]. De La Roca podkreśla, że obecność angioinwazji koreluje z ryzykiem wystąpienia wznowy klinicznej po leczeniu radykalnym. Podobnie Guram stwierdza, że obecność inwazji naczyniowej w preparatach po prostatektomii radykalnej jest czynnikiem wysokiego ryzyka wystąpienia wznowy pooperacyjnej procesu nowotworowego i wymaga zastosowania adjuwantowego leczenia systemowego [134].

Rak stercza wykazuje predyspozycje do szerzenia się wzdłuż pni nerwowych. W analizowanym materiale własnym również zaobserwowano zależność pomiędzy stwierdzonym naciekiem cewki moczowej a inwazją okołonerkową. W grupie z naciekiem cewki u 11/11 (100%) chorych występował naciek okołonerkowy, a w grupie bez nacieku cewki u 56/77(72,7%) chorych. Potwierdza to więc ważność tego czynnika w prognozowaniu efektów leczenia

choroby nowotworowej gruczołu krokowego ($p=0,0484$) mimo wysokiej ogólnej częstości występowania tej cechy w raku stercza .

Cozzi i wsp. dokonując metaanalizy potwierdza dużą zależność pomiędzy stwierdzeniem inwazji okołonerwowej nowotworu w preparatach biopsyjnych, a wyższym stopniem zaawansowania miejscowego nowotworu stercza, zarówno wykraczaniem pozatorebkowym pT3a jak i naciekiem na pęcherzyki nasienne pT3b [135]. De Lancey i wsp. oraz De La Roca i wsp. określają inwazję okołonerwową jako niezależny czynnik rokowniczy determinujący naciekanie raka pozatorebkowo oraz wystąpienie pozytywnych marginesów. Pacjenci ci cechowali się także krótszym przeżyciem wolnym od choroby, a także mniejszym przeżyciem specyficznym dla nowotworu oraz przeżyciem całkowitym [133,136]. Katz także podkreśla że oprócz ścisłego związku pomiędzy infiltracją okołonerwową a wyższym stopniem zaawansowania miejscowego, istnieje także związek tej cechy z większym ryzykiem wystąpienia wznowy biochemicznej [137].

Kolejnym ocenianym w pracy czynnikiem prognostycznym był stan marginesów chirurgicznych. W grupie badanych chorych w niniejszej pracy dodatkowo marginesy chirurgiczne (PSM) stwierdzono u 35(39,8%) badanych. W grupie z naciekiem cewki (NC) PSM stwierdzono u 5(45,5%) chorych, zaś w grupie bez nacieku (BNC) u 30(39%) chorych (tabela XXIV). Tutaj, porównując obie grupy nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy ($p=0,6823$) pomiędzy grupami NC i BNC. Można więc stwierdzić, że ryzyko wystąpienia nacieku cewki moczowej nie koreluje z obecnością pozytywnych pooperacyjnych marginesów chirurgicznych. W związku z tym oraz potwierdzeniem przez innych autorów [108,131], że PSM nie jest samodzielnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia specyficznego dla nowotworu, można wnioskować, że wypreparowanie i pozostawienie w ciele chorego cewki moczowej sterczowej nawet w przypadku zwiększonego ryzyka PSM w obszarze torebki i/lub cewki sterczowej nie będzie miało istotnego wpływu na przeżycie całkowite, ale może mieć wpływ na częstsze występowanie wznowy biochemicznej.

Yossepowitch i wsp. podkreślają, że największy wpływ na wystąpienie pozytywnych marginesów operacyjnych ma doświadczenie operatora, mniejsze zaś znaczenie ma technika operacyjna (otwarta, laparoskopowa czy laparoskopowa z użyciem robota) [131]. Przebieg leczenia pacjentów po prostatektomii radykalnej z dodatnimi marginesami resekcji (PSM) jest bardzo zmienny. Nawet, jeśli wystąpiły PSM w preparatach histopatologicznych, nie u wszystkich chorych dojdzie do wznowy klinicznej bądź biochemicznej. Simon i wsp. przebadali grupę 936 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej przez jednego urologa, gdzie preparaty oceniał jeden patolog. Pozytywne marginesy chirurgiczne (PSM) stwierdzono w 37% preparatach, ale po średnim okresie obserwacji 45,8 miesiąca, jedynie u 19% pacjentów z PSM wystąpiła wznowa procesu nowotworowego, w porównaniu do grupy bez pozytywnych marginesów, gdzie wznowa wystąpiła u 7% chorych co w istotnym statystycznie stopniu różniło obie grupy [108]. Jednak zdaniem Simona, nie można podejmować decyzji o uzupełniającej terapii adjuwantowej bez brania pod uwagę wystąpienia innych istotnych dla wystąpienia wznowy czynników, takich jak: PSA>20ng/ml; Gleason score 7 lub wyższy, czy wystąpienie nacieku pęcherzyków nasiennych lub inwazję pozatorebkową. Yossepowitch, Sooriakumaran, Meeks i wsp. potwierdzają, że wystąpienie pozytywnych marginesów chirurgicznych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia wznowy biochemicznej, ale ma mniejszy wpływ na przeżycie całkowite [130,131,138]. Wpływ na przeżycie całkowite zależne od nowotworu u pacjentów z PSM zależy od innych niekorzystnych czynników rokowniczych, jakimi są wymienione w wyżej cytowanej pracy Simona [110]. Samodzielne wystąpienie PSM nie ma także decydującego wpływu na zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Zaoszczędzenie istotnych dla kontynencji struktur takich jak szyja pęcherza moczowego może wg Gołąbka skutkować większą ilością pozytywnych marginesów, a co się z tym wiąże koniecznością zastosowania terapii uzupełniającej w wybranej grupie wysokiego ryzyka [120].

Ocena zróżnicowania komórkowego w skali Gleasona jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych raka gruczołu krokowego, niezależnie od stosowanego rodzaju leczenia.

W badanym materiale nie stwierdzono zależności statystycznej ($p=0,4023$) pomiędzy naciekiem cewki moczowej a stopniem złośliwości w skali Gleasona **w preparatach biopsyjnych**. Najczęściej naciek cewki występował w stopniach wg skali Gleasona 2+4(18,2%); 3+3(36,4%); 3+4(18,2%) oraz 4+3(18,2%).

Analogicznie oceniono zależność obecności infiltracji nowotworowej na cewkę sterczową a stopniem złośliwości **w preparatach pooperacyjnych**. W preparatach tych najczęściej naciek cewki (NC) występował w grupie chorych z Gleasonem 2+3(18,2%); 3+2(18,2%) oraz 3+3(45,5%). Wyniki powyższe nie wykazały jednak znamienności statystycznej ($p=0,3410$).

Bostwick, Hruza i Mithal podają, że skala Gleasona ściśle koreluje z obrazem klinicznym nowotworu [86,87,88]. Wyższy wynik wskazuje na większe prawdopodobieństwo choroby wykraczającej poza narząd, wystąpienie zmian przerzutowych, gorsze wyniki po leczeniu choroby wyjściowo ograniczonej do narządu [86]. Zwiększa także ryzyko wznowy biochemicznej [87] oraz zwiększa ryzyko zgonu związanego z rakiem [88]. Sooriakumaran z kolei w swoim materiale nie znalazł powiązania pomiędzy wystąpieniem dodatnich marginesów operacyjnych a stopniem agresywności wg Gleasona [138].

W badanym materiale poddano ocenie obecność nacieku cewki moczowej (NC) przez raka z grupami ISUP wyłonionymi z **preparatów biopsyjnych**. Stwierdzono, że w grupie 1 wg ISUP, infiltracja wystąpiła u 7/11 (63,6%) chorych, w grupie 2 wg ISUP u 2/11 (18,2%) chorych oraz w grupie 3 wg ISUP u 2/11 (18,2%) chorych (tabela XXVII). Nie wystąpiła zależność statystyczna między grupami ISUP (ustalonych na podstawie preparatów biopsyjnych) a grupami NC i BNC.

Analogicznie obecność nacieku cewki moczowej (NC) poddano ocenie w korelacji z grupami ISUP ustalonymi na podstawie **preparatów pooperacyjnych**. Stwierdzono infiltracje (NC) w 1 grupie ISUP (Gleason 2 do 6) u 5/11 (45,5%) chorych, w grupie 2 u 5/11 (45,5%) chorych oraz grupie 4 ISUP (Gleason 8) u 1/11(9,1%) chorego (tabela XXVIII). Poddając ocenie zarówno preparaty biopsyjne jak i specymeny po prostatektomii nie udało się znaleźć zależności pomiędzy naciekiem cewki moczowej przez nowotwór stercza, a stopniem złośliwości w skali Gleason zarówno w dotychczasowej

dwuczłonowej klasyfikacji($p=0,2914$), jak i w nowych 5 stopniowych grupach Gleasona (wg ISUP) ($p=0,5028$).

Zaproponowana przez ISUP (Międzynarodowe Towarzystwo UroPatologów) w 2010r., a zaakceptowana przez Światową Organizację Zdrowia WHO w 2016r. nowa 5 stopniowa klasyfikacja oparta na skali Gleasona ma uprościć klasyfikację a przez to zmniejszyć liczbę niepotrzebnie leczonych pacjentów tzw. overtreatment w nowotworach wolno rozwijających się o niskiej agresywności [89]. Khochikar zwraca uwagę na dużą użyteczność nowej klasyfikacji i jej wpływ na wybór sposobu leczenia oraz rokowania [139].

W pracy dokonano dodatkowo analizy obecności infiltracji cewki moczowej przez nowotwór stercza w poszczególnych grupach rokowniczych wg EAU. Stwierdzono wystąpienie NC w grupie niskiego ryzyka u 2(18,2%) chorych, pośredniego ryzyka u 6(54,5%) chorych oraz w grupie wysokiego ryzyka u 3(27,3%) chorych. Nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy grupami ($p=0,512$) (tabela XXIX).

Głównymi elementami kwalifikującymi pacjentów do grup rokowniczych wznowy procesu nowotworowego wg EAU w oparciu o klasyfikację D'Amico są: wyjściowe PSA, stopień zaawansowania w cechach cTNM oraz stopień złośliwości oceniany w skali Gleasona [4,140,141]. Ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby z uwzględnieniem ryzyka wznowy procesu nowotworowego pozwala na wdrożenie najskuteczniejszego rodzaju leczenia przy ograniczeniu ryzyka wystąpienia możliwych powikłań. Uzyskanie dodatkowych prognostycznych informacji z preparatów pooperacyjnych może pozwolić na indywidualizację pooperacyjnego postępowania z pacjentem w szczególności u chorych z grupy wysokiego ryzyka wznowy biochemicznej [141].

6. Wnioski

1. W analizowanym materiale u 88 chorych z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii laparoskopowej skutecznie wypreparowano „ex vivo” sterczowy odcinek cewki moczowej we wszystkich preparatach. Stwierdzono jednocześnie, że nie jest technicznie możliwe wypreparowanie tego odcinka cewki moczowej bez pozostawienia na niej fragmentów tkanki gruczołowej prostaty. Grubość pozostawionej tkanki gruczołowej wahała się między 0 mm a 8,2 mm.

2. W badanej grupie chorych w 11(12,5%) przypadkach stwierdzono w badaniu patologicznym obecność komórek nowotworowych w marginesie wypreparowanej cewki odcinka sterczowego. W całości przebadanego materiału dodatnie marginesy (PSM) od strony wyizolowanej cewki moczowej stwierdzano jednak 3-krotnie rzadziej, niż na zewnętrznych marginesach usuniętego preparatu tkankowego (39,8%).

3. Naciekanie przez nowotwór sterczowego odcinka cewki moczowej miało potwierdzony statystycznie związek z następującymi cechami przedoperacyjnej oceny klinicznej:

- wyższe miana stężeń PSA,
- wyższy stopień zaawansowania miejscowego choroby (cT),

4. Naciekanie przez nowotwór sterczowego odcinka cewki moczowej miało potwierdzony statystycznie związek z następującymi cechami w ocenie patologicznej usuniętego preparatu operacyjnego:

- wyższy stopień zaawansowania miejscowego choroby (pT)
- obecność nacieków okołonerwowych w obrębie guza.

5. Wyniki uzyskane w przedstawionej pracy dają podstawę do dalszych badań nad strategią postępowania i techniką wykonania laparoskopowej radykalnej prostatektomii, zmierzającymi do zaoszczędzenia sterczowego odcinka cewki moczowej, celem ograniczenia pooperacyjnego nietrzymania moczu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty>
2. <https://nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>
3. <https://nccd.cdc.gov/uscs/cancersbyraceandethnicity.aspx>
4. EAU Guidelines; <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Andrzej Borówka, Jakub Dobruch, Piotr L. Chłosta „Urologia onkologiczna w Polsce” *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 371-386
6. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
7. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1-313.
8. Walsh PC1, Donker PJ1. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *J Urol.* 2017 Feb;197(2S):S165-S170. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.105. Epub 2016 Dec 21.
9. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982 Sep;128(3):492-7. PMID:7120554.
10. Chłosta P, Drewa T, Jaskulski J, Dobruch J, Szopiński T, Nyk Ł, Piotrowicz S, Borówka A Radykalna prostatektomia laparoskopowa z oszczędzeniem szyi pęcherza moczowego i zachowaniem pęczków nerwowo-naczyniowych: technika zabiegu i ocena wyników” *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 306-310
11. Chłosta P, Drewa T, Jaskulski J, Dobruch J et al.: Bladder neck preservation during classic laparoscopic radical prostatectomy – point of technique and preliminary results: Videosurgery and other miniinvasive techniques 2011; 6, 4.
12. Azuma H, Ibuki N, Inamoto T et al.: Laparoscopic radical prostatectomy: six key points of operative skill for achieving better urinary continence. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2010; 101: 1-12.
13. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):405-17. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045. Epub 2012 Jun 1. PMID:22749852
14. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Mottrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A, Villers A, Artibani W. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer

- Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016 Feb 2. pii: S0302-2838(16)00128-7.
15. Tunc L1, Akin Y, Gumustas H, Ak E, Peker T, Veneziano D, Guneri C Detailed Surgical Anatomy of Prostate: Relationship between Urethra and Dorsal Vein Complex with Apex. *Urol Int.* 2016 Feb 9.
 16. Selman SH1. The McNeal prostate: a review. *Urology.* 2011 Dec;78(6):1224-8. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1395. Epub 2011 Sep 9.
 17. Seisen T1, Rouprêt M, Faix A, Droupy S The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts. *Prog Urol.* 2012 Jun;22 Suppl 1:S2-6. doi: 10.1016/S1166-7087(12)70028-3.
 18. 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.
 19. Chapter 23. Neoplasms of the Prostate Gland, Smith & Tanagho's General Urology, 18e Citation: McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's General Urology, 18e; 2013 Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=508§ionid=41088100> Accessed: March 21, 2017
 20. Dr. Patrick Walsh's Guide to Surviving Prostate Cancer by Patrick C. Walsh, M.D., and Janet Farrar Worthington <http://www.phoenix5.org/books/Walsh2/WalshRRP01.html>
 21. Carroll PR, Dixon CM. Surgical anatomy of the male and female urethra. *Urol Clin North Am* 1992; 19:339.
 22. A. Bochenek, M. Reicher: Anatomia człowieka, Tom II.
 23. W. Z. Traczyk, A. Trzebski: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej
 24. Sobotta Atlas anatomii człowieka wydanie 23 2010 ;wydanie IV polskie 2012
 25. Stamey TA : Cancer of the prostate an analysis of some important contributions and dilemmas . Monographs in Urology 1982 ;3:67-74
 26. Andrzej Borówka Jakub Dobruch;Piotr L. Chłosta Urologia onkologiczna w Polsce Borgis - Postępy Nauk Medycznych 4/2012, s. 371-386
 27. Gonzalgo ML 1, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J.Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2444-52.
 28. Ang M, Rajcic B, Foreman D, Moretti K, O'Callaghan ME Men presenting with prostate-specific antigen (PSA) values of over 100ng/mL. *BJU Int.* 2016 Feb 18. doi: 10.1111/bju.13411.
 29. DeLongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.

30. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:551.
31. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:2009.
32. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:388.
33. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002; 20:2863.
34. Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, et al. Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer* 2007; 110:2202.
35. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1.
36. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.
37. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366:141.
38. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337.
39. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894.
40. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107:797.
41. Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology* 2001; 58:318.
42. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005; 23:8152.
43. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:61.
44. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:876.
45. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006; 17:989.

46. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013; 63:800.
47. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4:486.
48. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol* 2014; 66:1054.
49. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170.
50. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2560.
51. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60:78.
52. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909-16.
53. Partin AW, Hanks GE, Klein EA, et al. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16:1024
54. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21:383.
55. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618.
56. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154:407.
57. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, Connelly R, Mcleod DG, Moul JW. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology*. 2002 Nov;60(5):756-9.
58. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Troyer DA, Higgins B, Ankerst DP, Thompson IM, Leach RJ, Parekh DJ. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2007 Oct;70(4):748-52.
59. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1470.

60. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860.
61. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2005; 174:877.
62. Chang SL, Harshman LC, Presti JC Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* 2010; 28:3951.
63. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, 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; 279:1542.
64. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152:2031.
65. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152:1163.
66. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215.
67. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1521.
68. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem* 1998; 44:1216.
69. Kuriyama M, Ueno K, Uno H, et al. Clinical evaluation of serum prostate-specific antigen-alpha1-antichymotrypsin complex values in diagnosis of prostate cancer: a cooperative study. *Int J Urol* 1998; 5:48.
70. Stamey TA, Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol* 2000; 163:119.
71. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:2017.
72. Allard WJ, Cheli CD, Morris DL, et al. Multicenter evaluation of the performance and clinical utility in longitudinal monitoring of the Bayer Immuno 1 complexed PSA assay. *Int J Biol Markers* 1999; 14:73.
73. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003 Dec; 170(6)

Pt 1):2181-

74. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Mangold LA, Mohr P, Bartsch G, Klocker H, Horninger W, Partin AW. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology*. 2003 Feb;61(2):274-6.
75. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1136-40.
76. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Targeted prostate biopsy and MR-guided therapy for prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Feb 24.
77. Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep*. 2016 Apr;17(4):32. doi: 10.1007/s11934-016-0589-z.
78. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015 Jan;313(4):390-7
79. Muthuveloe D, Telford R, Viney R, Patel P. The detection and upgrade rates of prostate adenocarcinoma following transperineal template-guided prostate biopsy – a tertiary referral centre experience. *Cent European J Urol*. 2016; 69: 42-47.
80. Lin CC, Huang WJ, Wu LJ, Chang YH, Lin AT, Chen KK Diagnosis of prostate cancer: repeated transrectal prostate biopsy or transurethral resection. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(9):448.
81. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, Johnston D, Chen M A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*. 2000;163(1):152.
82. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, Harik M, Marihart S, Marberger M, Djavan B The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1256
83. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):850-4. Epub 2011 Jul 23.
84. Li YH, Elshafei A, Li J, Hatem A, Zippe CD, Fareed K, Jones JS Potential benefit of transrectal saturation prostate biopsy as an initial biopsy strategy: decreased likelihood of finding significant cancer on future biopsy. *Urology*. 2014 Apr;83(4):714-8
85. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, Mottet N Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):77-83. Epub 2013

Jan 9.

86. Bostwick DG Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(8):796
87. Hruza M1, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, Rassweiler JJ. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2013 Feb;111(2):271-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11317.x. Epub 2012 Jul 3.
88. Mithal P1, Howard LE, Aronson WJ, Kane CJ, Cooperberg MR, Terris MK, Amling CL, Freedland SJ. Prostate-specific antigen level, stage or Gleason score: which is best for predicting outcomes after radical prostatectomy, and does it vary by the outcome being measured? Results from Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *Int J Urol.* 015 Apr;22(4):362-6. doi: 10.1111/iju.12704. Epub 2015 Feb
89. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee 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 Feb;40(2):244-52
90. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al.. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB. (Ed), Springer, New York 2017. p.715.
91. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jan;28(1):126-31.
92. Dobruch J, Piotrowicz S, Skrzypczyk M, Gołabek T, Chłosta P, Borówka Clinical value of extended pelvic lymph node dissection in patients subjected to radical prostatectomy. *A.Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014 Mar;9(1):64-70. doi:10.5114/witm.2014.40986. Epub 2014 Feb 26. PMID:24729812
93. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016.
94. Wood DP, Schulte R, Dunn RL, et al. Short-term health outcome differences between robotic and conventional radical prostatectomy. *Urology* 2007; 70:945.
95. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, Kaisary AV.: Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study. *J Urol.* 2006;175(5):1691-4
96. Raventós Busquets CX, Gómez Lanza E, Cecchini Rosell L i wsp.: Comparison between open and laparoscopic approach in radical prostatectomy. *Actas Urol Esp.* 2007;31(2):141-5
97. Touijer K, Eastham JA, Secin FP i wsp.: Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol.* 2008;179(5):1811-7
98. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2014; 66:450.

99. Piotr Chłosta, Jarosław Jaskulski, Paweł Orłowski, Ireneusz Szymański, Mateusz Obarzanowski, Jakub Dobruch, Andrzej Borówka Radykalne wycięcie stercza metodą laparoskopii przedotrzewnowej: doświadczenia własne na podstawie pierwszych dwudziestu dziewięciu operacji *Urologia Polska* 2006/59/Suplement 1
100. Piotr Chłosta, Paweł Orłowski, Jarosław Jaskulski, Mateusz Obarzanowski, Jakub Dobruch, Andrzej Borówka. Technika radykalnego wycięcia stercza metodą laparoskopii przedotrzewnowej *Urologia Polska* 2006/59/Suplement 1.
101. Chłosta PL, Drewa T, Jaskulski J, Dobruch J, Varkarakis J, Borówka A. Bladder neck preservation during classic laparoscopic radical prostatectomy - point of technique and preliminary results. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2012 Jun;7(2):89-95. doi: 10.5114/wiitm.2011.25981. Epub 2011 Nov 30. PMID:23256008
102. Caster JM, Falchook AD, Hendrix LH, Chen RC. Risk of Pathologic Upgrading or Locally Advanced Disease in Early Prostate Cancer Patients Based on Biopsy Gleason Score and PSA: A Population-Based Study of Modern Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:244.
103. Winters BR, Wright JL, Holt SK, et al. Extreme Gleason Upgrading From Biopsy to Radical Prostatectomy: A Population-based Analysis. *Urology* 2016; 96:148.
104. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24:395.
105. Eggener SE, Roehl KA, Smith ND, et al. Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173:1150.
106. Kasibhatla M, Peterson B, Anscher MS. What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8:167.
107. Mauermann J, Fradet V, Lacombe L, et al. The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naive pT2-4 N0 radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2013; 64:19.
108. Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006; 175:140.
109. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 2010; 183:145. *J Urol*.2010 Jan;183(1):145-50. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.132.
110. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol* 2014; 65:675.
111. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162:433.

112. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250.
113. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172:2227.
114. Van Kampen M, De Weerd W, Van Poppel H, et al. Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:98.
115. Manassero F, Traversi C, Ales V, et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007; 26:985.
116. Montgomery JS¹, Gayed BA, Daignault S, Latini JM, Wood DP, Montie JE, Wei JT, Schuster TG. Early urinary retention after catheter removal following radical prostatectomy predicts for future symptomatic urethral stricture formation. *Urology*. 2007 Aug;70(2):324-7.
117. Ma X, Tang K, Yang C, Wu G, Xu N, Wang M, Zeng X, Hu Z, Song R, Yuh B, Wae Z, ng Z, Y. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Sep 13. doi: 10.18632/oncotarget.11997.
118. Smolski M, Esler RC, Turo R, Collins GN, Oakley N, Brough R. „Bladder neck sparing in radical prostatectomy.” *Indian J Urol*. 2013 Oct;29(4):338-44. Doi: 10.4103/0970-1591.120118. PMID:24235797
119. Nyarangi-Dix JN¹, Radtke JP, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M. Impact of complete bladder neck preservation on urinary continence, quality of life and surgical margins after radical prostatectomy: a randomized, controlled, single blind trial. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):891-8. doi: 10.1016/j.juro. 2012.09.082. Epub 2012 Sep 24.
120. Golabek T, Jaskulski J, Jarecki P, Dudek P, Szopiński T, Chłosta P. Laparoscopic radical prostatectomy with bladder neck preservation: positive surgical margin and urinary continence status. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014 Sep;9(3):362-70. doi: 10.5114/witm.2014.45085. Epub 2014 Sep 5. PMID:25337159
121. Brunocilla E, Schiavina R, Borghesi M, Pultrone C, Cevenini M, Vagnoni V, Martorana G. Preservation of the smooth muscular internal (vesical) sphincter and of the proximal urethra during retropubic radical prostatectomy: a technical modification to improve the early recovery of continence. *Arch Ital Urol Androl*. 2014 Jun 30;86(2):132-4. doi: 10.4081/aiua.2014.2.132.
122. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, Haese A, Graefen M, Huland H. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011 Aug;60(2):320-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.040. Epub 2011 Mar 22. PMID:21458913
123. Ackerman's Surgical Pathology - Mosby 1996, str. 2699. Ganzer R, Do M, Rai BP, Dietel A, Stolzenburg J. Laparoscopic radical prostatectomy. *Urologe A*.

2015 Feb;54(2):172-7. doi: 10.1007/s00120-014-3664-4.

124. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1037-63. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.036. Epub 2009 Jan 25.

125. Herrmann TR¹, Rabenalt R, Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Imkamp F, Tezval H, Gross AJ, Jonas U, Burchardt M Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: does surgical approach and surgical experience matter? *World J Urol*. 2007 Apr;25(2):149-60. Epub 2007 Mar 13
126. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, Bozzini G, Gazzano G, Morabito A. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2201-6.
127. Mungovan SF¹, Sandhu JS², Akin O³, Smart NA⁴, Graham PL⁵, Patel MI⁶. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):368-378. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.023. Epub 2016 Jul 6.
128. Coakley FV¹, Eberhardt S, Kattan MW, Wei DC, Scardino PT, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship with membranous urethral length on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1032-5.
129. Meeks JJ¹, Eastham JA. Radical prostatectomy: positive surgical margins matter. *Urol Oncol*. 2013 Oct;31(7):974-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.12.011. Epub 2012 Jan 11.
130. Yossepowitch O¹, Briganti A², Eastham JA³, Epstein J⁴, Graefen M⁵, Montironi R⁶, Touijer K³. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):303-13. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.039. Epub 2013 Aug 3.
131. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869.
132. De La Roca RL¹, Da Cunha IW², Bezerra SM², Da Fonseca FP³. Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. *Int Braz J Urol*. 2014 May-Jun;40(3):306-15. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.03.
133. Guram K, Virgil G, Goran A: Vascular invasion as a marker for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *European Urology Supplements*. 2002;1: pp. 67.
134. Cozzi G¹, Rocco BM, Grasso A, Rosso M, Abed El Rahman D, Oliva I, Talso M, Costa B, Tafa A, Palumbo C, Gadda F, Rocco F . Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review

and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2013 Dec;47(6):443-8. doi: 10.3109/21681805.2013.776106. Epub 2013 Mar 15.

135. DeLancey JO¹, Wood DP Jr, He C, Montgomery JS, Weizer AZ, Miller DC, Jacobs BL, Montie JE, Hollenbeck BK, Skolarus TA. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology*. 2013 Feb;81(2):354-7. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.034.
136. Katz B¹, Srougi M, Dall'Oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J Jr, Antunes AA, Reis ST, Viana N, Sañudo A, Camara-Lopes LH, Leite KR. Perineural invasion detection in prostate biopsy is related to recurrence-free survival in patients submitted to radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2013 Feb;31(2):175-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.11.008. Epub 2011 Jul 27.
137. Sooriakumaran P¹, Dev HS², Skarecky D³, Ahlering T³. The importance of surgical margins in prostate cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Mar;113(3):310-5. doi: 10.1002/jso.24109. Epub 2016 Mar 23.
138. Khochikar M1 Newly Proposed Prognostic Grade Group System for Prostate Cancer: Genesis, Utility and its Implications in Clinical Practice. *Curr Urol Rep*. 2016 Nov;17(11):80.
139. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1938-42.
140. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1354-60; discussion 1360-1. Epub 2008 Mar 4.

8. STRESZCZENIE

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (PCa- prostate cancer) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn. Gruczolakorak stercza stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów w populacji męskiej w Polsce i stanowił w 2014 r. około 8% wszystkich zgonów z przyczyn nowotworowych.

Według zaleceń Europejskie Towarzystwa Urologicznego, u pacjentów z rozpoznaniem rakiem gruczołu ograniczonym do stercza, możliwymi do zastosowania opcjami terapeutycznymi są:

1. Aktywna obserwacja,
2. Uważne wyczekiwanie (Watchful waiting),
3. Radykalne leczenie chirurgiczne -radykalna prostatektomia,
4. Radykalna radioterapia.

Leczenie operacyjne - prostatektomia radykalna- jest wykonywana metodą otwartą (drogą załonową lub krocową), metodą laparoskopową lub laparoskopową z użyciem robota. Zakresem obejmuje usunięcie gruczołu krokowego, obu pęcherzyków nasiennych, sterczowy odcinek cewki moczowej, dystalne odcinki nasieniowodów oraz w wybranych przypadkach regionalne węzły chłonne. Leczenie operacyjne radykalne każdą z technik pozwala na uzyskanie dobrych wyników onkologicznych, ale nie jest pozbawione komplikacji z których nietrzymania moczu najbardziej obniża jakość życia pacjentów. Zaoszczędzenie szyi pęcherza moczowego oraz maksymalnie długiej czynnościowo cewki moczowej ma znaczący wpływ na poprawę kontynencji.

Cel pracy. Założono, że u chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu ryzyko naciekania sterczowego odcinka cewki moczowej jest niewielkie. Pozwoli to na wykonanie doszczętnego odpreparowania cewki moczowej od tkanki gruczołu krokowego u chorych operowanych techniką laparoskopową, przy założeniu, że ograniczy to skalę komplikacji pooperacyjnych, nie zwiększając ryzyka braku radykalności onkologicznej.

Celem zaprojektowanego prospektywnie badania były następujące elementy:

- Ocena technicznej możliwości oddzielenia tkanki gruczołu krokowego od odcinka sterczowego cewki moczowej przeprowadzonego w warunkach *ex vivo* u chorych poddanych laparoskopowej radykalnej prostatektomii.
- Ocena obecności nacieku nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w wypreparowanym odcinku sterczowym cewki moczowej w preparatach pooperacyjnych.
- Ocena czynników ryzyka naciekania odcinka sterczowego cewki moczowej przez nowotwór gruczołu krokowego.

Materiał i metody. Do badania zostało zakwalifikowanych 88 pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego, leczonych operacyjnie metodą laparoskopowej radykalnej prostatektomii w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w latach 2008-2015. Z uzyskanych pooperacyjnych preparatów, wypreparowano „*ex vivo*” sterczowy odcinek cewki moczowej. Preparaty poddano badaniom stosowanym rutynowo w praktyce klinicznej i anatomopatologicznej. Uzyskane wyniki opracowano w oparciu o standardowe modele analizy statystycznej.

Wyniki. W badanej grupie 88 chorych technicznie we wszystkich przypadkach wypreparowano odcinek cewki moczowej w odcinku sterczowym. Wyniki i zależności między analizowanymi cechami klinicznymi i patologicznymi w leczonej grupie, a naciekaniem cewki moczowej w odcinku sterczowym przedstawiono we wnioskach.

Wnioski.

1. W analizowanym materiale u 88 chorych z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii laparoskopowej skutecznie wypreparowano „*ex vivo*” sterczowy odcinek cewki moczowej we wszystkich preparatach. Stwierdzono jednocześnie, że nie jest technicznie możliwe wypreparowanie tego odcinka cewki moczowej bez pozostawienia na niej fragmentów tkanki gruczołowej prostaty. Grubość pozostawionej tkanki gruczołowej wahała się między 0 mm a 8,2 mm.
2. W badanej grupie chorych w 11(12,5%) przypadkach stwierdzono w badaniu patologicznym obecność komórek nowotworowych w marginesie

wypreparowanej cewki odcinka sterczowego. W całości przebadanego materiału dodatnie marginesy (PSM) od strony wyizolowanej cewki moczowej stwierdzano jednak 3-krotnie rzadziej, niż na zewnętrznych marginesach usuniętego preparatu tkankowego (39,8%).

3. Naciekanie przez nowotwór sterczowego odcinka cewki moczowej miało potwierdzony statystycznie związek z następującymi cechami przedoperacyjnej oceny klinicznej:

- wyższe miana stężeń PSA,
- wyższy stopień zaawansowania miejscowego choroby (cT),

4. Naciekanie przez nowotwór sterczowego odcinka cewki moczowej miało potwierdzony statystycznie związek z następującymi cechami w ocenie patologicznej usuniętego preparatu operacyjnego:

- wyższy stopień zaawansowania miejscowego choroby (pT)
- obecność nacieków okołonerwowych w obrębie guza.

5. Wyniki uzyskane w przedstawionej pracy dają podstawę do dalszych badań nad strategią postępowania i techniką wykonania laparoskopowej radykalnej prostatektomii, zmierzającymi do zaoszczędzenia sterczowego odcinka cewki moczowej, celem ograniczenia pooperacyjnego nietrzymania moczu.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, cewka moczowa męska, nietrzymanie moczu.

9. Summary

Prostate cancer (PCa) is one of the most frequently diagnosed malignancies in males. In Poland, adenocarcinoma of the prostate is the second cause of cancer-related mortality in males and it was estimated to cause 15% of all cancer deaths in 2014. According to the European Association of Urology Guidelines, the treatment modalities of localised prostate cancer involve:

1. Active surveillance,
2. Watchful waiting,
3. Radical surgical treatment - radical prostatectomy
4. Radical radiation therapy

Surgical management, i.e. radical prostatectomy, can be performed with either open (retropubic or perineal), laparoscopic or robotic approach. The extent of the surgery involves the removal of the prostate gland, both of the seminal vesicles, the prostatic urethra, the distal part of the vas deferens and, in some cases, the lymph nodes. The oncological results of any radical surgical technique are satisfactory. However, none of the methods is free of complications, including the urinary incontinence, which causes the greatest decline in the in quality of life. The preservation of the bladder neck, as well as the preservation of the longest functional urethra improves the urinary continence.

Aim of the study: Based on the assumption that the risk of urethral invasion is low at patients with organ-confined prostate cancer, it possible to perform radical dissection of the prostatic urethra from the remaining prostatic tissue during laparoscopic surgery. The assumption was that this approach would reduce the rate of postoperative complications without compromising oncological outcomes. The aims of this prospective study were as follows:

- Assessment of the technical feasibility of *ex vivo* dissection of the prostatic urethra from the prostatic tissue in specimens obtained after laparoscopic radical prostatectomy.
- Assessment of the cancer invasion in the prostatic urethra dissected from the postoperative specimens
- Evaluation of the risk factors associated with the cancer invasion into the prostatic urethra

Materials and methods. 88 patients diagnosed with prostate cancer, who underwent laparoscopic radical prostatectomy at Holy Cross Cancer Centre between 2008 and 2015, were enrolled in the study. The prostatic urethra was dissected *ex vivo* from the postoperative specimens and examined according to the routine clinical and pathologic practice. The results were analysed using standard statistical methods.

Results. The prostatic urethra was successfully removed in all 88 postoperative specimens. The correlation between the cancer invasion into the prostatic urethra and both clinical and pathologic characteristics are presented in the section “conclusions”

Conclusions

1. In a group of 88 patients with prostate cancer who underwent radical laparoscopic prostatectomy, the prostatic urethra was effectively removed *ex vivo* from all of the postoperative specimens. At the same time, it was found that the dissection of this part of the urethra without leaving the remnants of the prostate gland is not technically feasible. The depth of the remaining prostatic tissue varied between 0 and 8,2 mm.
2. In 11 cases (12,5% of all analyzed patients), cancer cells were detected within the dissected prostatic urethra. Positive surgical margins (PSM) were 3-times less common in the isolated urethra than in the outer margins of the removed specimen (39,8%).
3. There was a statistically significant correlation between the invasion of the prostatic urethra and the following preoperative clinical characteristics:
 - higher PSA level,
 - greater local extent of the disease assessed clinically (cT)
4. There was a statistically significant correlation between the invasion of the prostatic urethra and the following pathologic parameters:
 - greater local extent of the disease after pathologic staging (pT),
 - invasion of perineural tissue within the tumour

5. The results of this study provide foundation for further research involving modification of laparoscopic radical prostatectomy technique, which is aimed prostatic urethra preservation in order to reduce the rate of the postoperative urinary incontinence.

Keywords: prostate cancer, male urethra, urinary incontinence