

Kirurgija raka prostate

Andrej Kmetec

Uvod

Pri klinično lokaliziranem raku prostate je radikalna prostatektomija (RP) najpogostejši način zdravljenja. Čeprav je možno še zdravljenje z radioterapijo, brahiterapijo in ponekod tudi s krioterapijo, kirurška odstranitev žleze z odstranitvijo raka-stega tkiva omogoča v onkološkem smislu popolno ozdravitev (1). Delo Walshja in Donkerja na področju kirurške anatomije prostate je pripomoglo k razvoju operativne tehnike z majhno obolevnostjo, majhno izgubo krvi, predvsem pa z ohranitvijo urinske kontinence in potence (2, 3). Operativne izkušnje in tehnika operacije so se v zadnjih desetih do petnajstih letih močno izboljšale, tako da imamo lahko pri operaciji predvsem tri cilje: odstraniti rakasto tkivo v celoti, ohraniti kontinenco in potenco, če je bil bolnik pred posegom povsem kontinenten in potenten (4). Menimo, da so možno-sti, da te cilje dosežemo z operacijo v dveh letih po diagnozi, vsaj 60 % (5). Rezultati prospektivnih raziskav kažejo, da je po radikalni prostatektomiji desetletno preživetje med 91 % in 98 %, medtem ko pri radioterapiji ugotavljajo 74- do 89-odstotno preživetje (6). Te raziskave so tudi pokazale, da je bilo po RP 71 % bolnikov po desetih letih brez ponovitve bolezni (7). Vendar to hkrati pomeni, da pride po radikalnem zdravljenju pri skoraj tretjini bolnikov do biokemične ali lokalne ponovitve bolezni (8). Dejavniki tveganja za napredovanje bolezni so: vrsta rakastega tkiva pri histološkem pregledu in Gleasonov seštevek, omejenost bolezni in stadij pred operacijo, vraščanje v semenske mešičke, zasevki v bezgavkah ter pozitivni kirurški robovi. Seveda vplivajo tudi drugi dejavniki, na primer pridružene bolezni, bolnikova starost, prehrana ali drugi biološki dejavniki. Zato je treba, preden se odločimo za kirurško zdravljenje, katerega cilj je popolna ozdravitev, pravilno izbrati bolnike.

Izbor bolnikov in predoperativne preiskave

Osnovne preiskave, na podlagi katerih se odločimo za vrsto zdravljenja, so test PSA, digitorektalni pregled in ultrazvočno vodena biopsija prostate s histološkim pregledom tkiva. Danes je določitev vrednosti PSA prvi pokazatelj, na podlagi katerega se odločamo za biopsijo prostate. Zgornja mejna vrednost (cut off) je bila glede na Evropsko randomizirano študija presejanja raka prostate (ERSPC) določena pri 3 ng/ml (9). Pri tej vrednosti je bila občutljivost testa PSA le 40,5 %, specifičnost pa 66,1 % (10, 11). Vendar je treba opozoriti, da ima skoraj 20 % bolnikov s klinično pomembnim rakom prostate PSA pod mejnimi vrednostmi (12). Skoraj tretjina bolnikov z rakom, ki se pri digitorektalnem pregledu ne tiplje, bolniki pa so pozneje podvrženi RP, ima ugotovljeno majhno prostornino raka (pod 0,5 ccm) in majhen gradus. Pri takšnih tumorjih je naravni potek dolg in ne skrajšajo bistveno življenjske dobe (13), zato je potrebno pretehtati, kaj lahko bolniki pridobijo z operativno odstranitvijo žleze. Razumljivo

je, da digitorektalni pregled danes nima takšne diagnostične ali presejalne vloge, kot jo je imel nekoč, vendar je še vedno podlaga dobre urološke prakse. Svojo vrednost ohranja predvsem pri nižjih vrednostih PSA (pod mejno vrednostjo), ko lahko pri digitorektalnem pregledu tipen rak prostate pomeni agresivnejšo obliko raka z Gleasonovim seštevkom nad 7 (14). Pri agresivni, slabo diferencirani obliki raka izdelujejo epitelne celice prostatičnih vodov manj PSA, zato ga v serumu ugotovimo v manjši koncentraciji.

Glavni diagnostični postopek za ugotavljanje raka je ultrazvočno vodena biopsija prostate. Rakasto območje, navadno v perifernem predelu, se pokaže kot hipoeohogeno območje v sicer ultrazvočno homogenem žlezem tkivu.

Pomembno je vprašanje, koliko biopsij prostate je treba narediti. Pri tem ne gre samo za potrditev diagnoze, ampak tudi za ugotavljanje razširjenosti bolezni v žlezi. Danes mnogi menijo, da je običajnih šest premalo, zato se urologi glede na velikost prostate odločamo za deset do dvanajst biopsij, z dodatnimi biopsijami na sredini žleze, da se zajame še prehodni predel prostate (15). Enkratna negativna biopsija ni vedno dovolj, da izključimo rak prostate. Ob naraščajočem PSA jo je treba ponoviti čez šest mesecev. Biopsijo je priporočljivo ponoviti do trikrat (16).

Na podlagi preiskav in testov določimo klinični stadij bolezni, ki ga razvrstimo po sistemu TNM. Vendar so zaradi ugotavljanja morebitne razširjenosti bolezni glede na histološki izvid (slabo diferenciran karcinom), PSA prek 20 ng/ml in Gleasonov seštevek nad 7 potrebne še dodatne preiskave, kot so scintigram skeleta, računalniška tomografija (CT) ali magnetna resonanca (NMR). Za RP so po priporočilih Evropskega urološkega združenja primerni bolniki s stadijem bolezni T1b–T2, No, Mo in pričakovano življenjsko dobo vsaj deset let, bolniki z dolgo pričakovano dobo in stadijem T1a ter bolniki s stadijem T3, Gleasonovim seštevkom pod 8 in PSA pod 20 ng/ml (8). V praksi pa vidimo, da biopsija prostate, Gleasonov seštevek in PSA ne prikažeta povsem dejanskega stadija, saj lahko dobimo celo v 30–50 % podcenjen stadij in prisotnost raka z Gleasonovim seštevkom nad 7. V takih primerih dobimo v histološkem pregledu odstranjene prostate večje število pozitivnih kirurških robov in seveda višji stadij bolezni T3 (17). To je razlog, da le 20 % bolnikov s T3 stadijem po petih letih nima ponovnega porasta (biokemičnega recidiva) PSA (18).

V zadnjih desetih letih se je izpopolnilo poznavanje anatomskih posebnosti medeničnega dna in prostate, tehnika RP se je zelo izpopolnila in standardizirala. Izguba krvi pri operaciji je v mejah, ko je ni več treba nadomestiti, zlasti odstotek zapletov inkontinence se je bistveno zmanjšal. Težava, ki je ostala po operaciji, pa je bila pogosta erektilna disfunkcija (ED), celo pri 60–70 % operirancev. Natančne anatomsko-histološke študije so pokazale, da je možno ohraniti živčno-žilni splet, ki izhaja iz pelvičnega plexusa in poteka ob sprednjem

robu semenskih mešičkov, nato ob strani in zadajšnjem delu prostate ter vstopa kot kavernozi živci ob straneh membranozne sečnice v kavernoza telesa. Za takšen poseg, ko obojestransko ohranimo živčno-žilni splet (nerve-sparing operation), so primerni samo bolniki s stadijem bolezni T1c, Gleasonovim seštevkom pod 7, PSA pod 10 ng/ml. Pri bolnikih s stadijem T2a pa lahko ohranimo splet vsaj na eni strani (8, 19). Zavedati se moramo, da je treba pred operacijo natančno določiti stadij bolezni, sicer lahko z ohranitvijo živčnega pleteža tvegamo radikalnost operacije.

Hormonsko zdravljenje ob radikalni prostatektomiji

S hormonskimi zdravili lahko začnemo zdraviti pred radikalnim zdravljenjem, kar imenujemo neoadjuvantno, ali pa po njem, kar imenujemo adjuvantno zdravljenje. Namen neoadjuvantnega hormonskega zdravljenja pred RP je zmanjšati odstotek pozitivnih kirurških robov, kar dosežemo z znižanjem stadija bolezni, zmanjšanjem prostornine prostate in rakastega tkiva. Raziskave so pokazale, da se odstotek pozitivnih kirurških robov res zmanjša po 3, še bolj pa po 8–9 mesecih zdravljenja. Žal se je izkazalo, da se zlasti po kratkotrajnem zdravljenju ne podaljša niti čas (prosti interval) do ponovnega porasta PSA niti preživetje bolnikov (20). Namen adjuvantnega zdravljenja, ki ga začnemo po RP, je predvsem podaljšanje časa do morebitnega ponovnega porasta PSA in podaljšanje preživetje bolnikov z agresivno obliko bolezni. Uvedemo ga po radikalnem zdravljenju, ko dokončni histološki pregled pokaže pozitivne kirurške robove, ali če gre za klinični stadij T3 s PSA nad 20 ng/ml in Gleasonovim seštevkom 8–10. To so zelo ogroženi bolniki, pri katerih je 25-odstotna smrtnost v naslednjih petih letih in 50-odstotna v 10 letih (21). Hormonsko zdravljenje je priporočljivo začeti takoj po radikalni operaciji, saj se s tem smrtnost po 7 letih s 35 % zmanjša na 15 %. Tudi po 10 letih je preživetje bolnikov v skupini s takojšnjim začetkom hormonskega zdravljenja daljše kot v skupini s odloženim začetkom zdravljenja (22).

Kirurška tehnika

Mora izpolniti temeljni pogoj odstranitve vsega rakastega tkiva prostate in ohraniti anatomskih struktur, ki so podlaga za ohranitev kontinence in erekcije. Operacija poteka v več zaporednih fazah.

1. *Prikaz retropubičnega ali Retziusovega prostora*
Odrine se rahlo vezivno-maščobno tkivo tako, da se naredi iz anatomskega resnični prostor, potrebušnica se potisne navzgor. S tem prikažemo sečni mehur, medenično dno, ob strani pa iliakalni veni in arteriji.

2. Pelvična limfadenektomija

Pri lokaliziranem raku prostate so navadno našli le do 10 % zasevkov v področnih bezgavkah, zato so mnogi centri glede na predoperativni stadij opustili rutinsko limfadenektomijo. Vendar se to lahko nanaša le na bolnike s PSA pod 10 ng/ml, Gleasonovim seštevkom pod 7, in stadijem pod T2a, ker pri njih najdemo pozitivne bezgavke le pri 1–5 % (23, 24). Pri bolnikih s PSA nad 15 ng/ml in Gleasonovim seštevkom nad 6 pa je pelvična limfadenektomija vedno potrebna. Limfni vodi prostate se izlivajo v periprostatično kapsularno mrežje, od koder izvirajo tri skupine vodov. Ascendentni vod iz gornjega dela (baze) žleze se izliva v zunanje iliakalne bezgavke, stranski del žleze se izliva v hipogastrične bezgavke ob notranji iliakalni arteriji in zadajšnji vod iz spodnjega dela (apeksa) žleze v stranske ter sakralne vode ob promontoriju (25). Zato ne zadostuje samo limfadenektomija zunanjih in

notranjih iliakalnih bezgavk, saj se rak najpogosteje pojavlja v perifernem spodnjem delu prostate, od koder se vodi izlivajo v bezgavke ob sakrumu in promontoriju. Razlikujemo več variant limfadenektomije: minimalno, ki zajema le obturatorne bezgavke, standardno, ki zajame obturatorne in bezgavke ob zunanji iliakalni arteriji, ter razširjeno, ki zajame bezgavke v obturatorni jami, ob zunanji, notranji in ob skupni iliakalni arteriji. Skoraj 50 % bolnikov z zasevki v bezgavkah ima pozitivne bezgavke ob notranji iliakalni arteriji in skoraj 25 % vseh mikroasevkov se najde v bezgavkah na tem mestu, zato je pri bolnikih s stadijem T3 priporočljiva obsežna limfadenektomija vseh treh območij bezgavk (26).

3. Odpiranje endopelvične fascije

Pazljivo se na obeh straneh medeničnega dna zareže endopelvična fascija, da se ne poškodujejo pod njo ležeče pudendalne vene, ki jih je treba podvezati, da ne zakrvavijo. Mišice levatorja se odrinejo od roba prostate, s čimer odrinemo tudi živčno-žilni splet. Spredaj se fascija zareže vse do apeksa prostate, da se jasno prikaže apikouretralni kot in pudendalni živci ločijo od sečnice. Sledi prerez puboprostatičnih vezi, tako da se prostata sprosti od sramne kosti.

4. Podvezovanje hrbtnega venskega kompleksa Santorini

Je odločilnega pomena za nadzor krvavitve in s tem izgubo krvi. Najprej se podveže površinski del venskega kompleksa, pod katerim je globoki del kompleksa. Santorinijev pletež se podveže s šivom čim bolj distalno. Uspešno podvezovanje pleteža omogoča dober nadzor krvavitve, s tem pa dober pregled nad celotnim operativnim poljem.

5. Prikaz apeksa prostate in sečnice

Prikaz sečnice poteka tik ob njeni zunanji steni v kotu ob apeksu prostate, ker okoli nje potekajo pudendalna živčna vlakna za spongiozna telesa. Sečnica se prekine tik ob apeksu prostate, ki ga je treba posebno skrbno pripraviti. Celotni živčno-žilni splet se odrine vstran. Pri tem se je treba izogibati elektrokoagulacije tkiva. Zatem se v zadajšnjem delu prostate topo loči od rektuma in Denonvillerjeve fascije, nato pa še od rektouretralne mišice. Na zadajšnji del prostate je pritrjen del Denonvillerjeve fascije, ki jo je treba ostro ločiti, da se lahko prikažejo semenski mešički in semenovodi. Potem ko se v celoti prikažejo, se podveže njihovo žilje na bazi skupaj s semenovodi.

6. Prikaz vratu mehurja

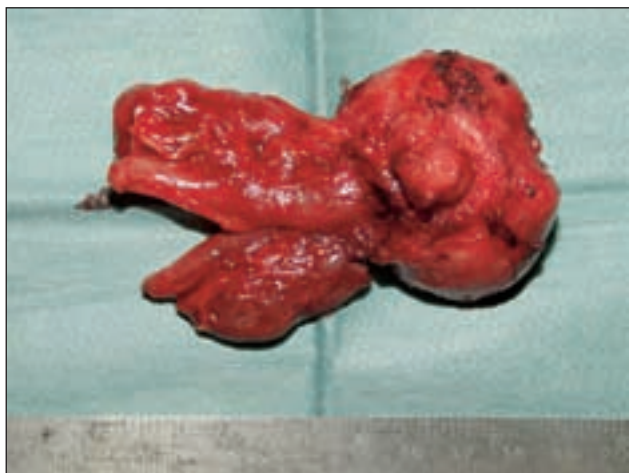
Vrat mehurja se odpre in baza prostate se topo loči od mehurja tako, da se ohrani vrat mehurja, ki ostane prehodan za širino prsta. Po navadi se sluznica na vratu mehurja s šivi obrne navzven. Če je vrat preširok, ga je treba z rekonstrukcijo zožiti, da se prilagodi sečnici.

7. Povezava mehurja s sečnico

Prek vstavljenega urinskega katetra se poveže sečnica, ki smo ji ohranili sfinkter, z vratom mehurja s petimi do šestimi posameznimi šivi ali pa s tekočim šivom. Bistveno je, da se sluznica sečnice dobro prilega sluznici vratu mehurja, tako da se povezava zaraste brez brazgotin in poznejših zožitev na povezavi (slika 1). Kateter ostane vstavljen teden do deset dni; v tem času je priporočljiva antibiotična zaščita, saj vnetje še pospešuje razraščanje vezivnega tkiva in povzroči na mestu povezave zgodnje zožitve, s tem pa zastajanje seča v mehurju in oteženo uriniranje.

Izguba krvi

Poznavanje anatomije medeničnega dna in tehnika operacije RP sta toliko napredovali, da je izguba krvi med operacijo v



Slika 1. Prostata s semenskimi mešički in semenovodi

mejah, ko ni potrebno nadomeščanje izgube s heterologno ali avtologno krvjo. V večini centrov po svetu in tudi pri nas se izguba krvi giblje do 500 ml, kar pri zdravih moških ne predstavlja večje težave. Pri bolnikih, kjer ni večje izgube krvi, je okrevanje bistveno lažje in hitrejšo. Danes je poznano, da je preživetje rakavih bolnikov, ki dobijo transfuzijo krvi, slabše kot pri tistih, ki transfuzije ne potrebujejo. Vzrok za to je imunosupresivni učinek transfuzije (27).

Urinska inkontinenca

Z večanjem števila posegov in zboljšanjem tehnike operacije se je odstotek težje inkontinence močno zmanjšal. V večini centrov se giblje okoli 10–15 %; večinoma gre za stresno inkontinenca, ko urin uhaja pri kašljanju ali težji telesni dejavnosti. Prave inkontinence je le 1–5 %, pa še ta se bistveno zboljša po enem letu, zato je priporočljivo do tedaj odložiti zlasti invazivno zdravljenje inkontinence. Lažjo in srednje težko inkontinenca poskušamo zdraviti z antimuskarinskimi zdravili ali pa povečamo upor v sečnici s transuretralno aplikacijo raznih snovi, ki nabrekne pod sluznico zvečajo upor v sečnici. Podobno delujejo baloni, ki se postavijo v kot med sečnico in vratom mehurja ter po potrebi še napolnijo. Te metode so uspešne, predvsem če gre za stresno inkontinenca. Pri popolni inkontinenci je potrebna vstavev umetnega sfinktra. Včasih povzročajo inkontinenca in tanek ali prekinjen curek tudi zožitev v predelu povezave med mehurjem in sečnico. S preprostim endoskopskim posegom zožitev prerežemo na več mestih, tako se mesto povezave široko razpre (28).

Pozitivni kirurški robovi

Po definiciji govorimo o pozitivnem kirurškem robu, kadar se rakasto tkivo nahaja v ali manj kot 1 mm od kirurškega roba ali pa sega vse do zunanje površine prostate (29). Pogosto gre za zarezanje v ovojnico prostate, kar se najpogosteje dogaja v apeksu in prispeva več kot 70 % pozitivnih kirurških robov (30). Nevarnost za pozitiven kirurški rob obstaja zlasti, kadar želimo v posterolateralnem delu žleze ohraniti žilno-živčni splet. Pojav pozitivnih robov se je v zadnjih desetih letih močno zmanjšal tako v svetu kot tudi pri nas – z okoli 41 % na vsega 16 % (30). Vzrok je po eni strani boljše poznavanje anatomije in operativne tehnike ter po drugi strani ustrezna izbira bolnikov, primernih za kirurško zdravljenje. Pomen

pozitivnih kirurških robov je v tem, da pride pri 40–60 % bolnikov s pozitivnimi robovi do biokemičnega recidiva v petih letih, pri negativnih robovih pa le v 20 % (31). Poleg kirurških robov je pomemben napovedni dejavnik za napredovanje bolezni Gleasonov seštevek. Pri pozitivnih robovih in Gleasonovem seštevku pod 6 je verjetnost biokemične ponovitve enaka kot pri negativnih robovih, pri seštevku nad 7 in pozitivnih robovih pa je verjetnost ponovitve bolezni zelo velika (30). Zato pri pozitivnih robovih in večjem Gleasonovem seštevku priporočajo po operaciji zgodnje lokalno obsevanje, ker podaljša čas do morebitne ponovitve bolezni (32). Druga možnost je adjuvantno hormonsko zdravljenje, navadno kot monoterapija z antiandrogeni.

Pooperativna erektilna disfunkcija (ED)

Kljub ohranitvi živčno-žilnega spleta pri RP pride po operaciji pogosto do nezmožnosti erekcije. Vzrok so poškodbe kavernoznih živec ob sečnici, predvsem pa slaba preskrba s kisikom spongioznih teles spolovila. Zaradi kronične hipoksije pride do celične apoptoze v gladkih mišicah, kar povzroči povečano nalaganje vezivnega tkiva in slabo raztegljivost spongioznih teles. Pojavijo se vensko-okluzivne motnje, to je slab dotok arterijske krvi v spolovilo in prehitro venski odtok (33, 34). Da bi preprečili nastanek teh sprememb, priporočamo zgodnjo uporabo inhibitorjev encima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) dva- do trikrat tedensko ali pa injekcij alprostadila z začetnim odmerkom 5 µg. Pomembna je zlasti uporaba zvečer, saj imajo nočne erekcije tudi sicer preventivni učinek pri ohranjanju erektilne funkcije. Spontana erekcija naj bi se povrnila po 12–18 mesecih (35). Med inhibitorji PDE5 se najpogosteje uporablja sildenafil, v največjem odmerku 100 mg. Odgovor na zdravljenje s sildenafilom, pri bolnikih z ohranjenim živčnim pletežem, je po raznih avtorjih med 35 in 75 % (36). Podobne rezultate dobimo z vardenafilom in tadalafilom.

Ker se s širokim testiranjem s PSA starostna doba bolnikov z rakom prostate, primernih za kirurško zdravljenje z ohranitvijo živčnega pleteža, znižuje, je ohranitev potence pomemben dejavnik pri ohranjanju kakovosti življenja.

Spremljanje bolnikov po RP

Redno spremljanje bolnika po operaciji izvajamo prvo leto vsake tri mesece, nato pa na pol leta. Namen tega je sprva predvsem zdravljenje in izboljšanje kontinence in potence, pozneje pa ugotavljanje morebitnega ponovnega pojava bolezni. Pri okoli 27–53 % bolnikov se lahko po radikalnem zdravljenju v 10 letih bolezni ponovi (37). Po smernicah EAU menimo, da gre za ponovitev bolezni, če sta dve zaporedni vrednosti PSA po RP več kot 0,2 ng/ml (38). Govorimo o biokemični ponovitvi bolezni, ki je z današnjimi slikovnimi preiskavami še ne moremo dokazati, le včasih nam uspe z ultrazvočno vodeno biopsijo dokazati lokalno ponovitev bolezni. Predvidevamo, da gre za lokalno ponovitev, če PSA poraste 3 leta po radikalnem zdravljenju in se njegova vrednost podvoji po 11 mesecih. Če pa poraste PSA prej kot v letu dni in se podvoji vrednost v manj kot 6 mesecih, lahko pričakujemo oddaljen razsoj bolezni. Pri porastu vrednosti PSA po radikalnem zdravljenju na 1,5 ng/ml ali več je priporočljivo še lokalno obsevanje operativnega območja (38).

Naši rezultati po RP s kontinenco in ED

Pri 376 bolnikih, operiranih med letoma 1994 in 2004, smo

naredili anketno raziskavo, v kateri smo ugotavljali kontinen-
co in erektilno disfunkcijo (ED). Iz odgovorov smo ugotovili,
da 52,3 % bolnikov ni imelo nobenih težav s kontinenco po
operaciji, 36,4 % je imelo stresno inkontinenco, od teh je le
tretjina bolnikov potrebovala do dva vložka dnevno. Težjo
stopnjo inkontinence je navedlo 11,2 % vprašanih. Kar 11 %
od vseh vprašanih je navedlo težave z inkontinenco že pred
operacijo. ED po operaciji je navedlo 68,3 % bolnikov, 10,2
% je imelo spontano erekcijo, prav toliko jih je uporabljalo
inhibitorje PDE5 ali alprostadil injekcije. Ustrezno spolno de-
javnost imelo 20,4 % anketirancev. Če bi anketirali le bolnike
zadnjih pet let, ko skušamo pri operaciji ohraniti živčni splet,
bi bili rezultati potence verjetno bistveno boljši. Naši rezultati
ne odstopajo bistveno od rezultatov drugih evropskih centrov.

Sklep

RP postaja ena najpogostejših uroloških operacij. Število
operacij se pri nas povečuje skoraj za 10 % letno, tako da
smo v letu 2006 naredili na Kliničnem oddelku za urologijo
že 150 tovrstnih posegov. S porastom števila RP se izboljšu-
jejo tehnična dovršenost, izkušnje in ustrezno zdravljenje
zapletov. Izbiranje bolnikov, ki so primerni za kirurški poseg,
izboljšuje rezultate zdravljenja in ozdravljenja. Zavedati se
moramo, da se zdravljenje ne konča z operacijo, ampak je
treba bolnika redno spremljati in ob ponovitvi bolezni začeti
dodatno ustrezno zdravljenje.

Viri

- Cookson MM. Prostate cancer: screening and early detection. *Cancer Control* 2001; 8: 133–40.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatec-
tomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:
492–7.
- Walsh PC. Radical prostatectomy for localised prostate cancer
provides durable cancer control with excellent quality of life: a
structured debate. *J Urol* 2000; 163: 1802–7.
- Soloway MS. Frozen section for positive margins?. *Eur Urol* 2006;
49: 950–1.
- Bianco Jr F, Scardino Pt, Eastham JA. Radical prostatectomy: long
term cancer control and recovery of sexual and urinary function
(trifecta). *Urology* 2005, 66: 83–94.
- Lou-Yao GL, Yao SL. population based study of long term survival
in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;
349: 906–10.
- Colombel M, Xavier M, Florence ML, Jean Marie M. longterm sur-
vival after prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2006; 5: 127 (abstract
no 419).
- European Asociacion of Urology. Guidelines on prostate cancer,
2005.
- Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van den Kwast T, Kranse
R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate
cancer validation of screening without rectal examination.
Urology 2001; Jan (1): 83–90.
- Schröder FH, Alexander FE, Bangma CH, Hugsson J, Smith DS.
Screening and early detection of prostate cancer. *Prostate* 2000;
44: 255–63.
- Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG,
Wildhagen MF, Roobol MJ, et al. Prostate cancer detection in the
prostate specific antigen range 2,0 to 3,9ng/ml value of percent
free prostate specific antigen on tumor detection and tumor
aggressiveness. *J Urol* 2004; 171: 2245–9.
- Hudson MA, Bahnson RB, Catalona WJ. Clinical use of prostatic-
specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;
142: 1011–17.
- Epstein JI, Walsh PC; CarmichaelM, Brender CB: Pathologic
and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable
(stageT1c)prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368–374.
- Schröder FH, Gosselaar C, Roemeling S, Postma R, Roobol JM,
Bangma CH. PSA and the detection of prostate cancer after
2005. Part I. *Eur Urol Suppl* 4, 2006: 2–12.
- Norberg M, Hegevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch
C. The sextant protocol for ultrasound- guided core biopsies of
the prostate underestimates the presence of cancer. *Urol* 1997;
50(4); 562–6.
- Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, et al. Optimal predictors of
prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in
1,051 men. *J Urol* 2000; 163; 1144–8.
- Narain V, Bianco JR, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood Jr
DP. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict
pathologic findings and disease free survival? *Prostate* 2001; 49:
185–90.
- Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical
prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and
contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 1447–1452.
- Graefen M, Michl UHG, Heinzer H, Friedrich GM, Eichelberg
C, Haese A, Huland H. Indication, technique and outcome of
retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *EAU Update
Series* 3; (2005): 77–85.
- Gleave ME, Goldenberg L, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz
LH, et al. Randomized comparative study of 3 vs. 8 months of
neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3
year recurrence rates. *J Urol* 2003; 169 (Suppl. 4): 179.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical
outcome after radical prostatectomy or external beam radiation
therapy for patients with clinically localized carcinoma in the
prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95: 281–6.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED,
Trump D. Immediate hormonal therapy compared with obser-
vation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy
in men with node positive prostate cancer: results at 10 years of
EST 3886. *J Urol* 2003; 169 (Suppl): 396 (abs. 1480).
- Crawford ED, Batuello JT, Snow P, Gamito EJ, McLeod DG, Partin
AV, et al. The use of artificial intelligence technology to predict
lymph node spread in men with clinically localized prostate
carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2105–9.
- Algari M, Colton MD, Seidmon EJ, Greenberg RE, Hanno PM.
The staging pelvic lymphadenectomy: Implication as an adjunctive
procedure for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1997;
162: 243–6.
- Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical conside-
ration. *BJU* 1996; 78: 161–8.
- Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic
lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy
in prostate cancer: high incidence of Lymph node metastases. *J
Urol* 2001; 167: 1681–4.
- Paul R, Schmid R, Busch R, van Randenborgh H, Alschibaja
M, Scholer SHartung R. Influence of blood transfusions during
retropubic prostatectomy on disease outcome. *Urology* 2006;
67: 137–41.
- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potency,
continence and complication rates in 1,870 consecutive radical
retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999 Aug; 162(2): 433–8.

29. Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 626–32.
30. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 567–94.
31. Myers PR. Localised prostate cancer: important of conduct for radical prostatectomy. *Eur Urol (Suppl)*; 2001: 10–4.
32. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localised prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 2000; 163: 1178–82.
33. Yao KS, Clayton M, O'Dwyer PJ. Apoptosis in human adenocarcinoma HT29 cells induced by exposure to hypoxia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 158: 656–9.
34. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, et al. Penile weight and cell subtype specific changes in post radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 169: 1175–9.
35. Mulhall JP, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2004; 1 (suppl): 86.
36. Feng MI, Huang S, Kaptein J, et al. Effect of sildenafil citrate on post radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164: 1935–8.
37. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649–59.
38. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 546–51.