

# Robotska radikalna prostatektomija

---

**Sambolić, Tomislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:633369>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Sambolić**

# **Robotska radikalna prostatektomija**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Tomislava Kuliša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

PSA – prostata specifični antigen

DRP – digitorektalni pregled

BHP – benigna hiperplazija prostate

TRUS – transrektalni ultrazvuk

ASAP – atipična proliferacija malih stanica

PIN – prostatična intraepitelna neoplazija

mpMRI – multiparametrijska magnetska rezonanca

RP – radikalna prostatektomija

3D-CRT – trodimenzionalna konformalna radioterapija

IMRT – *intensity modulated* radioterapija

IGRT – *image-guided* radioterapija

RARP – robotom asistirana radikalna prostatektomija

LRP – laparoscopska radikalna prostatektomija

ORP – otvorena radikalna prostatektomija

EBL – procijenjeni gubitak krvi

DVC – dorzalni vaskularni kompleks

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	I
<b>SUMMARY</b> .....	II
<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1) Rak prostate .....	1
1.1.1) Epidemiologija .....	1
1.1.2) Etiologija .....	1
1.1.3) Patologija .....	2
1.1.4.) Klinička slika .....	5
1.1.5) Dijagnostika .....	5
1.1.6) Liječenje .....	8
1.2) Povijest robotske kirurgije .....	10
1.3) Robotska kirurgija u urologiji .....	11
1.4) Robotska radikalna prostatektomija .....	12
1.4.1) Uvod .....	12
1.4.2) Karakteristike robotskih sustava .....	12
1.4.2.1) da Vinci (Intuitive Surgical (Sunnyvale, US)) .....	12
1.4.2.2) Senhance robotic system (TransEnterix Surgical Inc., Morrisville, NC, USA) .....	13
1.4.3) Operacija .....	14
1.4.4) Prednosti .....	16
1.4.5) Usporedba robotom asistirane radikalne prostatektomije i laparoscopske radikalne prostatektomije .....	16
1.4.6) Usporedba robotom asistirane radikalne prostatektomije i laparoscopske radikalne prostatektomije s otvorenom radikalnom prostatektomijom .....	18
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	19
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	19
3.1) Opći ciljevi .....	19
3.2) Specifični ciljevi .....	19
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	20
4.1) Ispitanici .....	20
4.2) Metode .....	20
<b>5. REZULTATI</b> .....	21
<b>6. RASPRAVA</b> .....	27
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	31
<b>8. ZAHVALE</b> .....	32
<b>9. POPIS LITERATURE</b> .....	33
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	41

## SAŽETAK

### ROBOTSKA RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Tomislav Sambolić

Rak prostate je najčešći rak i drugi vodeći uzrok smrti među muškarcima u Hrvatskoj, a u svijetu zauzima drugo mjesto po učestalosti i peto mjesto po smrtnosti. Rak prostate je bolest starijih muškaraca s prosječnom dobi pri postavljanju dijagnoze od 65 godina. Velika većina bolesnika s ranim stadijem raka prostate je asimptomatska ili su znakovi nespecifični zbog toga što je karcinom najčešće lokaliziran u perifernoj zoni prostate. Prisutnost simptoma obično ukazuje na lokalno uznapređovalu ili metastatsku bolest. Zahvaljujući raširenoj praksi testiranja serumske koncentracije prostata specifičnog antigena i naknadnoj biopsiji prostate bolest se često dijagnosticira u ranom kliničkom stadiju. Zahvaljujući razvitku tehnologije sve je veća upotreba robotskih sustava u kirurgiji, poglavito u urologiji gdje je robotom asistirana radikalna prostatektomija na putu da postane zlatni standard u liječenju lokaliziranog raka prostate. U Klinici za urologiju KBC-a Zagreb Senhance robotskim sustavom je od studenog 2019. do veljače 2021. operirano 90 pacijenata (od kojih je 80 imalo prikladan video materijal), za koje su zabilježeni podaci s ciljem analize krivulje učenja. Također, kako bi se usporedio napredak, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine te je provedena statistička analiza prikupljenih podataka. Zabilježen je brz napredak u izvođenju operacije sa statistički značajnim smanjenjem trajanja operacije i procijenjenog gubitka krvi između dvije skupine ispitanika. Vrijednosti koje su dobivene u ovom istraživanju slične su vrijednostima dobivenima u drugim svjetskim centrima gdje je broj učinjenih robotom asistiranih radikalnih prostatektomija drugim robotskim sustavom znatno veći, međutim potrebno je još stjecanja iskustva kako bi se analizirao plato krivulje učenja i optimalni rezultati.

**Ključne riječi:** rak prostate, robotom asistirana radikalna prostatektomija, Senhance robotski sustav

## SUMMARY

### ROBOTIC RADICAL PROSTATECTOMY

Tomislav Sambolić

Prostate cancer is the most common cancer and the second leading cause of death among men in Croatia, and in the world it ranks second in terms of frequency and fifth in terms of mortality. Prostate cancer is a disease of older men with an average age at diagnosis of 65 years. The vast majority of patients with early-stage prostate cancer are asymptomatic or the signs are nonspecific because the cancer is most often localized in the peripheral zone of the prostate. The presence of symptoms usually indicates locally advanced or metastatic disease. Owing to the widespread practice of testing serum concentrations of prostate-specific antigen and subsequent biopsy, prostate disease is often diagnosed at an early clinical stage. Thanks to the development of technology, the use of robotic systems in surgery is increasing, especially in urology where robot-assisted radical prostatectomy is on its way to becoming the gold standard in the treatment of localized prostate cancer. From November 2019 to February 2021, 90 patients were operated using the Senhance robotic system at the Clinic of Urology of the University Hospital Center Zagreb (80 of whom had suitable video material), for whom data were recorded with the aim of analyzing the learning curve. Also, to compare the progress, patients were divided into two groups and a statistical analysis of the collected data was performed. Rapid progress was noted in performing operations with a statistically significant reduction in the duration of surgery and estimated blood loss between the two groups of subjects. The values obtained in this study are similar to those obtained in other world centers where the number of robotic assisted radical prostatectomies performed with the other robotic system is significantly higher, however more acquisition of experience is needed to analyse a learning curve plateau and optimal results.

**Key words:** prostate cancer, robotic assisted radical prostatectomy, Senhance robotic system

# 1. UVOD

## 1.1) Rak prostate

### 1.1.1) Epidemiologija:

S procijenjenih gotovo 1,4 milijuna novih slučajeva i 375 000 smrtnih slučajeva diljem svijeta, rak prostate je drugi najčešći rak i peti vodeći uzrok smrti od raka među muškarcima u 2020 godini (1). Učestalost raka prostate varira više od 25 puta diljem svijeta; stope su najviše u Australiji/Novom Zelandu i Sjevernoj Americi te u zapadnoj i sjevernoj Europi, uglavnom zbog raširene prakse testiranja prostata specifičnog antigena (PSA) i naknadne biopsije prostate u navedenim regijama. Stope incidencije također su relativno visoke u određenim manje razvijenim regijama kao što su Karibi, Južna Afrika i Južna Amerika, ali ostaju niske u azijskoj populaciji (1). Za razliku od incidencije, postoji relativno manje varijacije u stopama smrtnosti diljem svijeta nego što je zabilježeno za incidenciju, pri čemu je broj smrtnih slučajeva od raka prostate veći u manje razvijenim regijama. Stope smrtnosti općenito su visoke u populacijama afričkog podrijetla (Karibi i Supsaharska Afrika), srednje u Americi i Oceaniji i vrlo niske u Aziji (1).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2019. najčešće sijelo raka u muškaraca bila je prostata s 20% i ukupno 2731 novootkrivenih slučajeva. Iste godine od raka prostate preminulo je 807 muškaraca (2). S dobno standardiziranom stopom incidencije za rak prostate od 128,5 na 100 000 Hrvatska je ispod prosjeka za Europu (148,1 na 100 000) te se nalazi na 29. mjestu od 40 europskih zemalja. Za razliku od incidencije, dobno standardizirana stopa mortaliteta u Hrvatskoj od 51,9 na 100 000 je veća od europskog prosjeka koji iznosi 38,2 na 100 000, čime je Hrvatska smještena na jedanaesto mjesto (3).

### 1.1.2) Etiologija

Epidemiološke studije raka prostate otkrile su brojne načine na koje biologija pojedinca i način života utječu na rizik od razvoja raka prostate i preživljavanje od ove bolesti. Iako ostaju mnoga pitanja o etiologiji ove uobičajene bolesti, trenutno razumijevanje čimbenika rizika ukazuje na načine za prepoznavanje osoba s visokim rizikom i korištenje promjena ponašanja kako bi se smanjio teret bolesti (4). Čimbenici rizika se dijele na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjivi čimbenici rizika su: dob, etnička pripadnost i obiteljska anamneza. Pod promjenjive čimbenike rizika spadaju: prehrana, debljina, zanimanje i pušenje.



Rak prostate je bolest starijih muškaraca. Rijetko se javlja prije 40. godine života, ali rizik za razvoj raka prostate raste nakon 50. godine. Prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze je gotovo 66 godina (5). Bashir i sur. zaključili su kako osobe starije od 55 godina imaju 17 puta veći rizik od razvoja raka prostate u usporedbi s osobama mlađima od 55 godina (6).

Afroamerikanci imaju najveću stopu raka prostate u svijetu (223,0 na 100 000 muškaraca). Incidencija među Afroamerikancima je oko 60% veća nego kod bijelaca. U razdoblju od 2007. do 2011., stopa smrtnosti Afroamerikanaca bila je 2,4 puta veća od bijelaca (7).

Nemesure i sur. su u svojoj studiji otkrili da muškarci čiji su očevi ili braća oboljeli od raka prostate imaju 3 puta veći rizik od razvoja ove bolesti u usporedbi s muškarcima bez obiteljske povijesti. Osim toga, muškarci kojima su od raka prostate oboljeli od dva ili više srodnika prvog stupnja imali su gotovo 5 puta veći rizik od razvoja bolesti (8).

U svojoj studiji, Mahmood i sur. su otkrili da je rizik od razvoja raka prostate bio gotovo 12 puta veći u muškaraca koji su konzumirali veću količinu crvenog mesa i mliječnih proizvoda (9). S druge strane, rizik od raka prostate se smanjuje čestim unosom tekućine i povećanjem konzumacije voća (6). U istoj studiji Bashir i sur. su otkrili da pretili muškarci s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 25 imaju više od pet puta povećan rizik od raka prostate (6).

Zanimanje je u velikoj korelaciji s rizikom od raka prostate u mnogim studijama. Ragin i sur. su proveli meta-analizu kako bi istražili učinak poljoprivrede i pesticida koji se koriste na rak prostate. Ustanovili su da farmeri imaju oko četiri puta veći rizik od raka prostate u odnosu na kontrolnu skupinu (10).

Općenito, pušenje se ne smatra čimbenikom rizika za rak prostate. Međutim, meta-analiza 24 kohortne studije izvijestila je o značajnom povećanju rizika od raka prostate kod teških pušača. Također, pušači imaju 14% veći rizik od smrti od prostate rak u usporedbi s nepušačima (11). Zasebna studija pokazala je da je među bivšim pušačima koji su prestali pušiti 10 ili više godina prije postavljanja dijagnoze, rizik od smrtnosti i recidiva raka prostate bio sličan kao kod osoba koje nikada nisu pušile (12).

### 1.1.3) Patologija

Adenokarcinom prostate je najčešći patohistološki oblik karcinoma prostate, a 90% svih slučajeva čini acinarni tip adenokarcinoma. Nozološki razlikujemo dvije skupine karcinoma prostate. Prvu skupinu čine morfološke varijante acinarnog adenokarcinoma, dok pod drugu skupinu spadaju rijetki karcinomi čija je histološka slika atipična za prostatu (13). Morfološke

varijante acinarnog adenokarcinoma definirane 2004. godine od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) uključuju: atrofične, pseudohiperplastične, *foamy* (pjenaste), koloidne, *signet ring-like* varijante (karcinom stanica prstena pečatnjaka), onkocitne i limfoepiteliomu slične karcinome. Druga skupina karcinoma čija je histološka slika atipična za prostatu čini oko 10% karcinoma koji potječu iz prostate. To uključuje sarkomatoidni karcinom, duktalni adenokarcinom, urotelni karcinom, skvamozni i adenoskvamozni karcinom, karcinom bazalnih stanica i neuroendokrini tumor, točnije karcinom malih stanica (14). Duktalni karcinom najčešći je od rijetkih histoloških podtipova karcinoma prostate, te čini 5% ukupnih slučajeva karcinoma prostate i najčešće se javlja u starijih muškaraca (15).

McNeal je prostatu podijelio u četiri zone: centralna zona, periferna zona, prijelazna zona i anteriorna fibromuskularna stroma (16). U 70% slučajeva adenokarcinom je lokaliziran u perifernoj zoni, u 25% slučajeva u prijelaznoj, a samo 5% karcinoma se pojavljuje u centralnoj zoni (17).

Svakom pacijentu važno je odrediti histološki gradus karcinoma i klinički stadij bolesti. Za procjenu gradusa adenokarcinoma u kliničkoj praksi najprimjenjivaniji je Gleasonov zbroj, a klinički stadij određuje se prema TNM klasifikaciji.

Gleasonov sustav temelji se na činjenici da je tumorsko tkivo inhomogeno, pa se prilikom određivanja gradusa zbrajaju dva najčešće prisutna tipa neoplastičnih žlijezda s pregledanog preparata. Mikroskopski se svaki karcinom gradira prema diferenciranosti od 1 do 5 te stoga Gleasonov zbroj može imati vrijednost od 2 do 10. Gleasonov zbroj 2-4 označava dobro diferencirane tumore. Srednje diferencirani tumori imaju zbroj 5-7, a slabo diferencirani 8-10 (18). Svjetska zdravstvena organizacija je 2016. donijela novu klasifikaciju u kojoj se adenokarcinom dijeli na pet gradusnih skupina. Skupina gradusa 1 uključuje Gleasonov zbroj 6. Zbrojevi od 2 do 5 teoretski spadaju u prvu skupinu, ali se klinički rijetko pronalaze. Skupina gradusa 2 uključuje karcinome čiji je najzastupljeniji obrazac 3, a drugi najzastupljeniji 4 te je Gleasonov zbroj  $3+4=7$ . Skupina gradusa 3 također ima Gleasonov zbroj 7, ali je najzastupljeniji obrazac 4, a drugi najzastupljeniji 3 ( $4+3=7$ ). Skupinu gradusa 4 karakterizira Gleasonov zbroj 8. Najslabije diferencirani tumori koji imaju Gleasonov zbroj 9 ili 10 spadaju u gradusnu skupinu 5 (19). Procjena kliničkog stadija određuje se po TNM klasifikaciji. Komponentna T označava opseg i veličinu tumora, komponenta N zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a komponenta M prisutstvo metastaza. TNM klasifikacija prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate. (prilagođeno prema Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. Prema: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>)

	STADIJ	OBILJEŽJA
Primarni tumor (T)	TX	Primarni se tumor ne može procijeniti
	T0	Nema dokaza primarnog tumora
	T1	Klinički nedetektabilan tumor
	T1a	Slučajan nalaz i nalaz tumora u <5% reseciranog tkiva
	T1b	Slučajan nalaz tumora u >5% reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektiran biopsijom (zbog povišenog PSA)
	T2	Tumor palpabilan unutar prostate
	T2a	Tumorom zahvaćena polovica jednog lobusa prostate ili manje
	T2b	Tumorom zahvaćeno više od polovice jednog lobusa prostate, ali ne oba
	T2c	Tumorom zahvaćena oba lobusa prostate
	T3	Tumor proširen ekstrakapsularno
	T3a	Unilateralno ili bilateralno ekstrakapsularno širenje tumora s mikroskopskim širenjem na vrat mokraćnog mjehura
	T3b	Tumor zahvaća seminalne vezikule
T4	Tumor fiksiran ili invadira oklone organe osim seminalnih vezikula, npr. rektum, vanjski sfinkter, levatore i/ili zid zdjelice	
Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima(N)	NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
	N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
	N1	Prisutne regionalne metastaze
Udaljene metastaze (M)	MX	Udaljene metastaze se ne mogu procijeniti
	M0	Bez udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze u kosti
	M1c	Metastaze u ostala sijela

#### 1.1.4.) Klinička slika

Velika većina bolesnika s ranim stadijem raka prostate je asimptomatska ili su znakovi nespecifični zbog toga što je karcinom najčešće lokaliziran u perifernoj zoni prostate. Prisutnost simptoma obično ukazuje na lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Opstruktivne ili iritativne tegobe mokraćnog sustava mogu biti rezultat lokalnog rasta tumora u uretru ili vrat mokraćnog mjehura ili iz njegovog izravnog proširenja u trigonum mokraćnog mjehura. Iritativni znakovi uključuju učestalo dnevno mokrenje (polakisurija), učestalo noćno mokrenje (nikturija) i iznenadni i neodgodivi nagon na mokrenje (urgencija). Znakovi koji upućuju na opstrukciju su otežano započinjanje mokrenja, tanak i isprekidan mlaz te nepotpuno pražnjenje mjehura. Međutim, mnogo češće se takvi simptomi mogu pripisati koegzistirajućoj benignoj hiperplaziji prostate.

Bolovi u kostima i patološki prijelomi kosti su najčešći znak metastatski proširenog karcinoma prostate (20).

#### 1.1.5) Dijagnostika

Osnovna dijagnostika karcinoma prostate uključuje digitorektalni pregled, mjerenje serumske koncentracije PSA, transrektalni ultrazvuk, ultrazvukom vođena biopsija. Uz navedene metode dodatno se koriste radiološke tehnike poput multiparametrijske magnetske rezonance.

Digitorektalni pregled (DRP) je početni dio fizikalnog pregleda bolesnika, a izvodi se transrektalnim palpiranjem prostate prstom. Tijekom izvođenja DRP-a nužno je odrediti veličinu i konzistenciju prostate. Prilikom palpacije dostupna je stražnja periferna zona prostate u kojoj je lokalizirano 70% karcinoma prostate. Sumnju na maligni proces treba pobuditi nalaz palpabilnih tvrdih čvorića ili tvrdi cijeli lobus ili čitava prostata. Glavni nedostaci ove metode pregleda su nemogućnost pregleda centralne i prijelazne zone prostate i loša specifičnost (polovicu palpabilnih induracija čine prostatoliti i ožiljno tkivo od preboljelih infekcija) (21).

Prostata specifični antigen je serinska proteaza iz obitelji humanih kalikreina koju proizvode i benigna i maligna tkiva prostate. Cirkulira u serumu kao slobodni ili vezani oblik. PSA se koristi kao dijagnostički (probirni) alat, za stratificiranje rizika poznatih karcinoma prostate i za praćenje karcinoma nakon liječenja. Kao što je ranije spomenuto, PSA je specifičan za prostatu, a ne za karcinom prostate. Druga stanja kao što su benigna hiperplazija prostate (BHP), prostatitis, urinarne infekcije, kao i kateterizacija i perinealne ozljede (primjerice dugotrajna vožnja biciklom) mogu povisiti PSA, proizvodeći lažno pozitivne rezultate. "Normalni" PSA tradicionalno se definira kao  $\leq 4$  ng/mL, a pozitivna prediktivna vrijednost

serumskog PSA između 4 i 10 ng/mL je približno 20-30%. Za razine veće od 10 ng/mL, pozitivna prediktivna vrijednost raste s 42% na 71,4%. Međutim, tijekom godina postalo je jasno da ne postoji jedinstveni “normalni” prag za PSA; PSA varira kao kontinuirana varijabla, koja odražava dob, veličinu prostate i rizik od raka prostate (20). Rezultati studije Prostate Cancer Prevention Trial, koja je uključivala biopsiju bez obzira na razinu PSA pokazali su da ne postoji razina PSA ispod koje rizik od raka prostate postaje nula. PSA prilično ukazuje na kontinuum rizika – što je viša razina, to je veći rizik (21). Nedavne populacijske studije više puta su pokazale da medijan PSA među muškarcima u dobi između 45 i 55 godina iznosi približno 0,7 ng/mL, a da je za muškarce s PSA <1,0 ng/mL u značajnoj većini u svim dobnim skupinama rizik od progresivnog raka prostate tijekom sljedećih 25 godina je izrazito nizak (22). Sadašnje strategije probira i otkrivanja raka prostate stoga uključuju s PSA i druge čimbenike rizika kao što su obiteljska povijest, rasa i dob (23).

Istražene su brojne strategije za povećanje značenja PSA pri otkrivanju klinički značajnog raka prostate. Njihov zajednički cilj općenito bio je smanjiti prekomjerno otkrivanje i pretjerano liječenje smanjenjem broja lažno pozitivnih rezultata testa, čime se povećava specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost testa za lezije visokog stupnja i dovodi do manjeg broja nepotrebnih biopsija i snižavanja troškova. U tu svrhu mogu se mjeriti odnos slobodnog i vezanog PSA, gustoća PSA i brzina porasta PSA.

U prosjeku 70 do 90% PSA u serumu čini vezani PSA, a ostalih 10-30% čini slobodni PSA (fPSA). U muškaraca s normalnim DRP i ukupnom razinom PSA između 4 i 10 ng/mL, granična vrijednost od 25% slobodnog PSA otkrila bi 95% karcinoma uz izbjegavanje 20% nepotrebnih biopsija (20). Rastom karcinoma unutar prostate dolazi do porasta volumena prostate i posljedično otpuštanja veće količine PSA. Omjer izmjerene vrijednosti PSA i volumena prostate (potvrđen TRUS-om ili MRI) naziva PSA gustoća (engl. PSA density). U slučaju vrijednosti nižih od 0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup> s velikom sigurnošću se može isključiti karcinom prostate, a za više vrijednosti potrebna je biopsija za potvrdu dijagnoze (24). Brzina porasta PSA (engl. PSA velocity) je indeks kojim se mjeri brzina porasta koncentracije PSA u serumu. U zdravih pojedinaca brzina porasta PSA iznosi 0,03 ng/mL/god, dok je kod muškaraca s malignim oboljenjem zamijećen brži porast. Biopsija prostate indicirana je u osoba čija je brzina porasta PSA  $\geq 0,75$  ng/mL/god (25).

U svrhu probira, preporučeno je određivanje PSA muškarcima starijima od 50 godina i muškarcima starijima od 45 godina s pozitivnom obiteljskom anamnezom (26).

Transrektalni ultrazvuk (TRUS) postao je standardna slikovna metoda za otkrivanje bolesti prostate, a ultrazvučno vođene biopsije zlatni su standard za rano otkrivanje raka prostate (27). Na TRUS-u se karcinom prostate vizualizira kao hipoehogena lezija u 60% do 70% i kao izoehogena lezija u 30% do 40% slučajeva. Hiperehogene lezije su rijetke, s incidencijom od približno 1,5%. Prijavljeno je da se neki neobični tipovi adenokarcinoma prostate pojavljuju kao hiperehogene lezije (npr. u slučajevima dukalnog adenokarcinoma sa središnjom nekrozom, dismorfne kalcifikacije i taloženje intraluminalnih kristala) (28).

Ultrazvučno vođena biopsija prostate izvodi se pomoću pištolja za biopsiju s oprugom uvedenog na sondu za snimanje. Prilikom zahvata koriste se biopsijske igle 18G te se uzima 10 do 12 uzoraka. Indikacije za biopsiju su suspektan nalaz DRP-a i povišene vrijednosti PSA. Biopsija prostate obično se izvodi uz lokalnu anesteziju i preventivnu primjenu antibiotika. Korištenje lokalne anestezije, koja se primjenjuje lokalno uz prednju stijenkku rektuma, ubrizgava se u prostatu ili uz nju, ili kombinacija to dvoje, smanjuje periproceduralnu nelagodu i uvijek je treba koristiti. Postproceduralna hematospermija, rektoragija i hematurija su vrlo česte i obično samoograničavajuće (20). Indikacije za ponovljenu biopsiju su: stalno povišen ili rastući PSA, suspektan nalaz DRP-a, nalaz atipične proliferacija malih stanica (ASAP), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN), pozitivan nalaz multiparametrijske magnetske rezonance (26).

Multiparametrijska magnetska rezonanca (mpMRI) prostate brzo raste u popularnosti. Ovaj pregled uključuje T2 sliku difuzijski mjerene slike (DWI); posljednje odražava povećanu gustoću stanične membrane i rezultirajući pad gustoće vode (tj. atoma vodika) raka u usporedbi s normalnim tkivom. Standardni mpMRI pregled također uključuje dinamičko mjerenje kontrasta (DCE), iako to dodaje vrijeme i troškove uz relativno nisku korist i nije uključeno u sve protokole. Interpretacija mpMRI prostate standardizirana je pomoću verzije 2 Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS), prema kojoj radiolozi sažimaju rezultate T2, DWI i DCE u ocjenu 1–5. Predviđa se da će PIRADS 1 i 2 isključiti karcinom visokog stupnja (Gleasonova skupina  $\geq 2$ ), 3 ukazuje na mogući karcinom visokog stupnja, a 4 i 5 ukazuju na vjerojatni rak visokog stupnja (29). Iako PIRADS predstavlja dosljedan okvir, varijabilnost među različitim radiolozima proučavana je samo povremeno i problem je čak i u centrima s velikim brojem ovih pregleda. Stoga bi mpMRI trebali izvoditi i čitati samo subspecijalisti orijentirani na prostatu (30).

### 1.1.6) Liječenje

Ovisno o dobi, vrijednosti PSA u serumu, Gleasonovu zbroju, TNM stadiju i komorbiditetima pacijenti se svrstavaju u jednu od tri rizične skupine. Pacijenti s niskim rizikom su oni kojima je vrijednost PSA  $\leq 10$  ng/mL, Gleasonov zbroj  $\leq 6$  i klinički stadij T1 ili T2a. Skupinu sa srednjim rizikom karakterizira vrijednost PSA između 10 i 20 ng/mL, Gleasonov zbroj 7 i klinički stadij T2b. Pacijenti koji spadaju u visokorizičnu skupinu imaju vrijednosti PSA  $> 20$  ng/mL, Gleasonov zbroj od 8 do 10 i klinički stadij T2c ili T3a (31). Tri su osnovna pristupa bolesnicima s karcinomom prostate: pažljivo čekanje, aktivno praćenje i aktivno liječenje.

Opcija pažljivog čekanja se primjenjuje u asimptomatskih bolesnika bez udaljenih metastaza s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina, PSA  $< 50$  ng/mL i vremenom udvostručenja PSA  $> 12$  mjeseci. Bolesnici se prate bez kontrolnih dijagnostičkih postupaka sve do pojave simptoma. Ukoliko dođe do pojave simptoma, napušta se pažljivo čekanje i započinje aktivno liječenje (32).

U aktivnom praćenju, muškarci s vrlo dobro karakteriziranim, ranim stadijima i karcinomom niskog stupnja vrlo se pažljivo prate serijskim DRP-ovima i PSA procjenama, te naknadnim protokolarnim biopsijama vođenim TRUS-om kako bi se potvrdila stabilnost tumora. Karcinomi se obično liječe na prvi znak subkliničke progresije (33). Iako između 20% do 41% muškaraca na takvim režimima može zahtijevati liječenje unutar 5 godina praćenja, liječenje pri progresiji pokazalo se jednako učinkovito za većinu muškaraca kao što bi bilo da se započelo u trenutku postavljanja dijagnoze. Aktivno praćenje sada se preporučuje za većinu muškaraca s niskorizičnom bolešću, starije muškarce (stariji od 70 godina) i one s komorbiditetima kojima je očekivano trajanje života manje od 10 godina (34).

Radikalna prostatektomija (RP) je kirurška metoda liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, a podrazumijeva uklanjanje prostate i resekciju sjemenih mjehurića zajedno s okolnim tkivom radi osiguranja negativnog resekcijskog ruba. Indicirana je u bolesnika koji spadaju u skupine niskog i srednjeg rizika s očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina (35). S druge strane, posljednjih godina RP je postala tretman izbora u odabраних bolesnika s lokalno uznapredovalim i visokorizičnim lokaliziranim karcinomom prostate (cT3b–T4 i 0 ili bilo koji TN1) u okviru strategije multimodalnog liječenja, kao što je spomenuto u smjernicama EAU-ESTRO-SIOG (36). Radikalna prostatektomija može se izvesti otvoreno retropubično, laparaskopski i robotom asistirana. Akutne komplikacije RP su krvarenje i ozljeda rektuma. Do krvarenja dolazi najčešće zbog neodgovarajuće kontrole dorzalnog vaskularnog kompleksa,

ali i zbog pokušaja poštede neurovaskularnih snopova. Rektalna laceracija je rijetka i može se pojaviti tijekom disekcije prostate. Kasne komplikacije su anastomotske strikture, koje su rijetke nakon adekvatne rekonstrukcije vrata mokraćnog mjehura, urinarna inkontinencija i erektilna disfunkcija. Urinarna inkontinencija je za većinu muškaraca komplikacija koja najviše onesposobljava i vrlo je teško predvidjeti. Razlog je oštećenje sfinktera uretre ili njegove inervacije (36). Bolesnici s kraćim sfinkterima će češće imati urinarnu inkontinenciju koja će se poboljšati vježbama mišića dna zdjelice (37). Eretilna disfunkcija povezana je s dobi, preoperativnom erektilnom funkcijom i onkološki potrebnim stupnjem resekcije jednog ili dva neurovaskularna snopa. Nakon otvorene RP-e, većina pacijenata će doživjeti smanjenu erektilnu funkciju, ali kada su pošteđeni jedan ili dva snopa, reinervacija će trajati oko 8-9 mjeseci s daljnjim oporavkom tijekom 2 godine (38). U pacijenata kojima je rađena limfadenektomija kao komplikacija javlja se nastanak limfokele. Incidencija se kreće od 2% do 61%. U većini slučajeva razvoj limfokele je klinički asimptomatski. Simptomi se razvijaju u do 9% pacijenata. Kako se povećavaju ili postaju superinficirane, zadržavanje limfne tekućine u retropubičnom prostoru duž ilijačnih žila može uzrokovati širok spektar posljedica kao što su bol u zdjelici, neurološki simptomi, znakovi sistemske infekcije, poremećaj mokrenja, edem donjih ekstremiteta i duboka venska tromboza. U najgorem slučaju to može dovesti do životno opasnih stanja poput urosepse i plućne embolije (39).

Radioterapija se kao prvi izbor liječenja primjenjuje u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate u kojih je operacija kontraindicirana zbog lošeg općeg stanja ili komorbiditeta, te u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate (cT3b-T4). Zračenje se može primijeniti adjuvantno nakon RP, ali i palijativno u slučaju metastatski proširene bolesti. Terapija se provodi metodama 3-dimenzionalne konformalne radioterapije (3D-CRT), intensity modulated radioterapije (IMRT) i image-guided radioterapije (IGRT) kojima se apliciraju visoke doze zračenja (od 74 do 81 Gy) (40). Izvor zračenja može nalaziti izvan tijela ili unutar prostate. Moguće komplikacije uključuju postradijacijski cistitis, postradijacijski proktitis, erektilnu disfunkciju i urinarnu inkontinenciju (41).

Hormonska terapija temelji se na činjenici da je većina karcinoma prostate hormonski osjetljiva i da će se smanjenjem koncentracija testosterona usporiti daljnji rast tumora i dovesti do apoptoze stanica raka prostate. Indicirana je u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate te kod starijih bolesnika i onih s kraćim očekivanim životnim vijekom s ciljem usporavanja napretka bolesti i poboljšanja kvalitete života. Smanjena koncentracija androgena postiže se kirurškom ili farmakoterapijskom kastracijom. Kirurška kastracija podrazumijeva



uklanjanje testisa, a farmakoterapijska kastracija postiže se primjenom LHRH agonista, LHRH antagonista, antiandrogena, inhibitora sinteze androgena i estrogenima. Nuspojave ove terapije su: umor, ginekomastija, sniženje libida i kardiovaskularne nuspojave (42).

## 1.2) Povijest robotske kirurgije

Robotska kirurgija je ukorijenjena u povijesti laparoskopske kirurgije. Godine 1986. razvoj prvog videokompjutorskog čipa koji je omogućio povećanje i projekciju slika na televizijske ekrane potaknuo je svjetsko prihvaćanje laparoskopske kirurgije (43). Ovaj brzi porast laparoskopskih zahvata doveo je do interesa za istraživanje sposobnosti laparoskopije na daljinu, što je u konačnici dovelo do razvoja prvih robotskih kirurških sustava. Jedan od prvih takvih sustava bio je Green Stanford Research Institute Telepresence Surgical System (GTSS), suradnja između više istraživača počevši od 1980-ih, koju je vodio dr. Phillip Green sa Stanford Research Institute (44). Ovaj sustav, sličan suvremenim "master-slave" robotskim kirurškim sustavima, uključivao je udaljeno operativno mjesto, kiruršku radnu stanicu i trodimenzionalnu vizualizaciju kirurškog mjesta. Koliko god slični standardnim laparoskopskim instrumentima, instrumenti Green Surgical Systema zadržali su samo četiri stupnja slobode (45). Godine 1992. ovaj je poduhvat dobio zamah zahvaljujući uključivanju i financiranju Agencije za napredne obrambene istraživačke projekte Sjedinjenih Američkih Država (DARPA), koja je zamislila robotski tele-kirurški sustav koji omogućuje kirurzima izvođenje operacija na daljinu uživo na bojnopolju (46). Kroz ovaj početni program naprednih biomedicinskih tehnologija financiran od strane DARPA-e, Computer Motion, Inc. 1993. je razvio Automatizirani endoskopski sustav za optimalno pozicioniranje (AESOP).

Nakon što je tim Green Surgical System uspio izvesti prvi daljinski telekirurški zahvat 1994. na ex vivo svinjskom crijevu, koncept je zainteresirao dr. Frederica Molla, općeg kirurga koji je već osnovao i prodao dvije tvrtke koje su razvijale laparoskopske alate – Origin Medisystems, Inc. i Endotherapeutics (47,48). Moll je zatražio pomoć inženjera elektrotehnike Roberta Youngea i Johna Freunda, a 1995. su uspješno dogovorili tehnološke licence od Stanford Research Institute, International Business Machines Corporation i Massachusetts Institute of Technology kako bi osnovali Intuitive Surgical Devices, Inc. (kasnije promijenjeno u Intuitive Surgical, Inc.). Do proljeća 1996. prilagodili su GTSS model kako bi uključili artikulirajuću EndoWrist™ tehnologiju koja je omogućila sedam stupnjeva pokreta zapešća da oponaša ljudski zglob, pomažući Intuitive Surgicalu da se odvoji od svojih konkurenata (45).

Umjesto da se usredotoče na telemedicinu, Intuitive je nastojao iskoristiti tehnologiju EndoWrist™ kako bi olakšao usvajanje svoje tehnologije.

Tijekom sljedeće 3 godine, Intuitive Surgical će nastaviti revidirati i prilagođavati svog robota i naposljetku se registrirao kod Komisije za vrijednosne papire i burze 1998. U to vrijeme dokument nije spominjao radikalnu prostatektomiju kao jednu od da Vinci-jevih potencijalnih upotreba (49). Međutim, do 2000. godine više je skupina izvještavalo o korištenju da Vinci-ja za izvođenje robotske prostatektomije uz pomoć EndoWrist™ tehnologije (50,51,52,53). a u svibnju 2001. da Vinci kirurški sustav dobio je odobrenje američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) za operaciju prostate. U prosincu 2018., Intuitive Surgical prodao je 4.986 da Vinci robotskih kirurških sustava diljem svijeta, s 3.196 da Vinci sustava instaliranih u Sjedinjenim Američkim Državama (54).

### 1.3) Robotska kirurgija u urologiji

Urolozi su bili na čelu usvajanja robotike. Od odobrenja FDA 2001. za operaciju prostate potpomognutu da Vincijem, robotska prostatektomija je postala najčešće izvođeni robotski onkološki zahvat u Sjedinjenim Državama (55). Do 2003. godine procijenjeno je da je robotska prostatektomija imala približno 22% tržišnog udjela od svih radikalnih prostatektomija koje se izvode u Sjedinjenim Državama (56). Brzo usvajanje robotske prostatektomije stavilo je urologiju u središte marketinške strategije Intuitive Surgical-a, što je potaknulo korištenje da Vinci-ja u drugim onkološkim zahvatima genitourinarnog sustava- robotskoj parcijalnoj nefrektomiji 2002., radikalnoj cistektomiji 2003., retroperitonealnoj limfadenektomiji 2006. i ingvinalnoj limfadenektomiji 2009.(57,58,59,60,61). Do 2013. Oberlin je procijenio da se tržišni udio robotske prostatektomije povećao na 85%, ističući brzu stopu difuzije kirurškog robota u urologiji (56).

## 1.4) Robotska radikalna prostatektomija

### 1.4.1) Uvod

Robotska asistirana radikalna prostatektomija (RARP) je kirurška metoda liječenja karcinoma prostate indicirana u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate koji imaju očekivano trajanje života 10 ili više godina te nemaju kontraindikacije za elektivni zahvat (26).

### 1.4.2) Karakteristike robotskih sustava

#### 1.4.2.1) da Vinci (Intuitive Surgical (Sunnyvale, US))

Sustav da Vinci je sofisticirani "master-slave" robot koji uključuje 3-dimenzionalnu vizualizaciju, povećanje od 10 do 15 puta, skaliranje pokreta, instrumentaciju na zapešću i udoban sjedeći položaj za kirurga.

Sustav se sastoji od 3-4 višezglobne robotske ruke smještene na radnom stupu, od kojih jedna kontrolira binokularni endoskop, a druge upravljaju EndoWrist™ instrumentima. Koriste se dvije moguće leće (0° i 30°). Dvije upravljačke ručke kontrolirane prstima ("master") smještene na mobilnoj konzoli kontroliraju robotske ruke ("slave") na radnom stupu, a nožna pedala kontrolira kretanje kamere. Manipulacija upravljačkim rukama se prenosi na računalo koje filtrira, mjeri i prenosi kirurgove pokrete na robotske ruke i instrumente. Pokret instrumenta može se skalirati od 1:1 (što omogućuje prijenos točnih pokreta prsta na vrh instrumenta) do 1:3 i 1:5 (koji smanjuju pokrete kako bi se omogućila precizna i delikatna disekcija). Ovo skaliranje omogućuje finije i preciznije izvođenje određenih koraka operacije. Uklanjaju se tremor i mali, nenamjerni pokreti kao posljedica držanja instrumenata tijekom duljeg razdoblja. Nema mjerljivog kašnjenja između pomaka ručki na konzoli i kretanja instrumenata unutar pacijenta. Instrumenti dopuštaju 7 stupnjeva slobode u svom kretanju, čak i više od ljudske ruke (62).

Prednosti da Vinci sustava su: bolja vizualizacija operacijskog polja i kratka krivulja učenja koja rezultira manjim gubitkom krvi, kraćim trajanjem operacijskog postupka i skraćenim boravkom u bolnici. Slusarenco i sur. analizirali su krivulju učenja RARP kirurga s iskustvom u laparoskopskoj radikalnoj prostatektomiji (LRP) nakon 145 izvođenih operacija. Zaključili su kako je za postizanje trajanja operacije od 180 minuta potrebno 80 slučajeva. Procijenjeni gubitak krvi (EBL), koji je iznosio približno 150 ml, postignut je otprilike nakon 50 operacija. S druge strane, postotak pozitivnih kirurških rubova se nije značajno promijenio nakon izvođenja 145 operacija (63). Chen i sur. su ustvrdili da je kirurg dosegao plato nakon 200 odrađenih RARP, s daljnjom mogućnošću poboljšanja. Uz to su zaključili kako je stopa

pozitivnih kirurških rubova uglavnom određena stadijem tumora, a ne iskustvom operatera (64).

Glavni nedostatak da Vinci robotskog sustava je cijena. Početna cijena sustava je oko 2 milijuna USD, uz godišnje održavanje od oko 100.000 USD i prosječnu cijenu pojedinačnog operativnog zahvata od 1400 do 1600 USD čine ovaj sustav dostupnim samo određenim svjetskim centrima. Uz visoku cijenu, kao nedostatak da Vinci robotskog sustava se navodi potpuni izostanak osjeta dodira (65).

#### 1.4.2.2) Senhance robotic system (TransEnterix Surgical Inc., Morrisville, NC, USA)

Prvotno zvan Telelap ALF-X robotski sustav razvila je talijanska tvrtka Sofar. U 2015. godini američka tvrtka TransEnterix je otkupila odjel za kiruršku robotiku tvrtke Sofar, a 2016. je ALF-X dobio CE oznaku kojom je odobrena prodaja u Europi. Ubrzo nakon TransEnterix je ALF-X preimenovao u Senhance robotski sustav. Američka FDA je odobrila Senhance 2017. i od tada je moguća prodaja na američkom tržištu. Inicijalno je primjenjivan za ginekološke i abdominalne operacije, ali s vremenom se krenuo koristiti u pedijatriji, torakalnoj kirurgiji i urologiji (66). Broj institucija koje koriste ovaj sustav raste, posebno u Europi gdje je dostupnost drugih robotskih sustava ograničena u usporedbi sa Sjedinjenim Državama (67).

Sustav Senhance sastoji se od otvorene kirurške konzole, laparoskopskog stupa i do četiri robotske ruke. Njegova takozvana "open-platform architecture" omogućuje korištenje postojeće laparoskopске opreme, čime se smanjuju kapitalna ulaganja. Otvorena kirurška konzola omogućuje laku komunikaciju među članovima tima, ali i lako praćenje opreme i pacijenta (68).

Sustav ima integriranu 3D kameru koja sa 16-strukim povećanjem nudi vrlo kvalitetno vidno polje i preciznu procjenu najtanjih struktura tkiva. Uz 'Eye-Sensing Control', kamerom se može upravljati precizno pokretima oka kirurga nakon početne kalibracije (69).

Velika prednost Senhance robotskog sustava je haptički osjet tkiva. Pritisak na tkivo ili povlačenje iz tkiva ili, na primjer, povlačenje šava se vraćaju kirurgu putem ugrađenih senzora. Stoga je moguće ne oslanjati se samo na vizualnu kontrolu operacijskog polja (69).

Instrumenti su za višekratnu upotrebu, dostupni u različitim uzorcima, i slični laparoskopskim instrumentima. Stoga se kirurg s iskustvom u laparoskopiji može lako prilagoditi i koristiti ovaj instrument. Nadalje, zbog trajnosti i ponovne upotrebe instrumenata te upotrebe uobičajenih

laparoskopskih troakara za višekratnu upotrebu, cijena po operaciji tek je nešto veća od one kod tradicionalne laparoskopije (70).

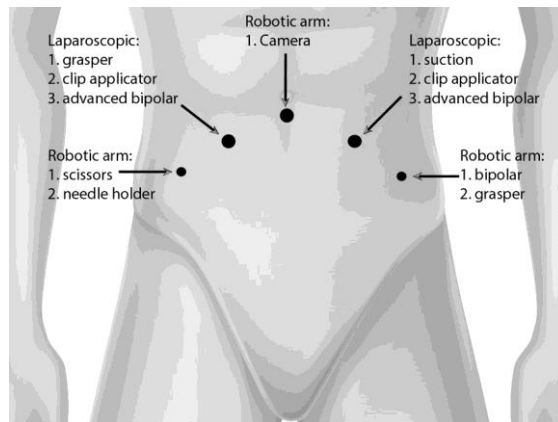
Troškovi održavanja i rada Senhancea niži su u usporedbi s da Vinci sustavima zbog njegovih instrumenata za višekratnu upotrebu i mogućnosti korištenja iste opreme koja se primjenjuje u LRP. Kuliš i sur. su na temelju iskustva iz vlastitog centra zaključili: tijekom opisanih 107 RARP morali su promijeniti 7 škara, 4 bipolarne pincete, 1 Maryland hvatač i 1 iglodržać. Svi ostali instrumenti funkcioniraju ispravno i nakon više od 150 odrađenih operacija. Za usporedbu, tijekom odrađenih 61 LRP promijenili su 6 škara i 5 bipolarnih pinceta, te kada se podijeli cijena zamijenjenih instrumenata s brojem odrađenih operacija i nadoda cijena plastičnih prevlaka za robotske ruke, RARP je 920 USD skuplja od LRP (68). Druga studija usporedila je cijenu laparoskopske, Senhance i da Vinci histerektomije. Najskupljim se pokazao da Vinci robotski sustav s cijenom od 1393 USD po zahvatu, Senhance i laparoskopska histerektomija su imale približne cijene od 559 i 498 USD (71).

Još jedna prednost je korištenje ekstrapéritonealnog pristupa, koji kirurgu omogućuje izbjegavanje trbušne šupljine i mogućih popratnih morbiditeta. Konačno, budući da se sustav temelji na laparoskopiji, ako postoji potreba za konverzijom na LRP, to se može učiniti jednostavno, brzo i sigurno samo uklanjanjem robotskih ruku i umetanjem laparoskopskih instrumenata pomoću istih trokara.

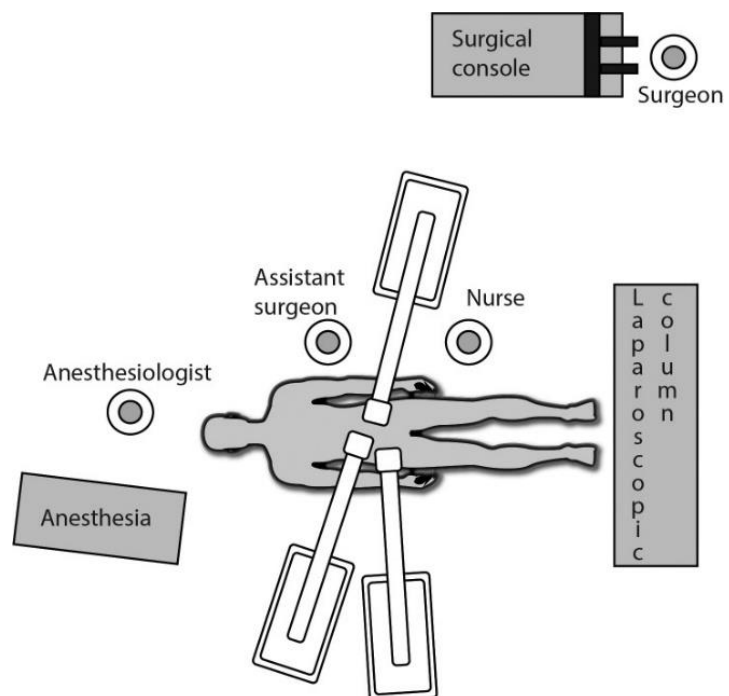
#### 1.4.3) Operacija

Prilikom izvođenja RARP moguća su dva pristupa: transperitonealni i ekstrapéritonealni. Prednost transperitonalnog pristupa je veći radni prostor, dok je s ekstrapéritonealnim pristupom smanjen rizik od intra-abdominalnih komplikacija (72). Akand i sur. potvrdili su prednosti ekstrapéritonealnog pristupa s visokom razinom dokaza. Zaključili su kako je ukupno trajanje operacije i anestezije kraće, kraće je vrijeme kateterizacije i hospitalizacije te je procijenjeni gubitak krvi manji (73). Na Klinici za urologiju KBC-a Zagreb koristi se ekstrapéritonealni pristup te su u tablici 2 opisani koraci na koje je operacija podijeljena za potrebe analize krivulje učenja.

Sam zahvat se radi u anesteziji u ležećem i Trendelenburgovom položaju. Različiti trokari se ugrađuju nakon stvaranja pneumoperitoneuma (slika 1). Robotske ruke se zatim povezuju s trokarima; kirurg usmjerava robotske ruke i kameru dok asistent manipulira ostalim instrumentima poput aspiracije i povlačenja (slika 2) (36).



Slika 1. Pozicija troakara (70).



Slika 2. Pozicija robotskih ruku i asistenata (70).

**Tablica 2.** Koraci ekstraperitonealne robotom asistirane radikalne prostatektomije

	<b>Korak</b>
1	Uspostava prostora
2	Postavljanje trokara
3	Priprema operativnog polja (čišćenje masti)
4	Limfadenektomija
5	Dokiranje robotskih ruku
6	Incizija endopelvične fascije obostrano i detekcija vrata moračnog mjehura
7	Incizija anteriorne strane vrata mokraćnog mjehura
8	Incizija posteriorne strane vrata mokraćnog mjehura
9	Disekcija ductusa deferensa i sjemenih vezikula
10	Odvajanje prostate od rektuma
11	Postavljanje šava na dorzalni vaskularni kompleks
12	Zamjena šivaćih instrumenata za disekcijske
13	Incizija dorzalnog vaskularnog kompleksa do prednje uretre
14	Potpuna mobilizacija prostate
15	Stavljanje prostate u vrećicu i postavljanje vrećice pod stražnji trbušni zid
16	Završna hemostaza
17	Postavljanje šava po Rocco-u
18	Šivanje stražnjeg djela anastomoze
19	Šivanje prednje uretre
20	Postavljanje drena

#### 1.4.4) Prednosti

Prednosti RARP-a uključuju vizualizaciju mjesta unutar zdjelične šupljine iz različitih kutova, pružajući kirurgu izvrstan pregled. Kamere visoke razlučivosti koje generiraju trodimenzionalne slike i robotske ruke omogućuju kirurzima izvođenje preciznije disekcije anatomskih struktura, što potencijalno dovodi do boljeg funkcionalnog očuvanja (74).

#### 1.4.5) Usporedba robotom asistirane radikalne prostatektomije i laparoskopske radikalne prostatektomije

Rozet i suradnici su od svibnja 2003. do svibnja 2005. pregledali 133 pacijenta koji su bili podvrgnuti ekstraperitonealnoj RARP i usporedili ih sa 133 uparena pacijenta liječena ekstraperitonealnim laparoskopskim pristupom. Bolesnici su bili upareni prema dobi, indeksu tjelesne mase, prethodnim abdominalnim/zdjeličnim operacijama, rezultatu Američkog društva anesteziologa (ASA score), PSA, patološkom stadiju i Gleasonovom zbroju. Preoperativni, perioperativni i postoperativni podaci, uključujući komplikacije i onkološke rezultate, analizirani su između 2 skupine. Nekoliko operativnih i perioperativnih parametara

procijenjeno je između 2 postupka, uključujući trajanje operacije, procijenjeni gubitak krvi, stopu transfuzije, duljina boravka u bolnici i kateterizacije mokraćnog mjehura. Također su procijenjeni morbiditeti i komplikacije te status kirurških rubova. Obradom dobivenih podataka zaključili su da nisu uočene statističke razlike u pogledu trajanja operacije, procijenjenog gubitka krvi, boravka u bolnici ili kateterizacije mokraćnog mjehura između 2 skupine. Stopa transfuzije bila je 3% za LRP i 9,8% za RARP ( $p=0,03$ ). Prelazak s RARP na LRP bio je nužan u 4 slučaja. Nijedan od slučajeva LRP nije bilo potrebno pretvoriti u otvorenu radikalnu prostatektomiju. Postotak većih komplikacija bio je 6,0% za LRP naspram 6,8% za RARP ( $p=0,80$ ). Stopa pozitivnih kirurških rubova bila je 15,8% za LRP naspram 19,5% za RARP ( $p=0,43$ ) (75).

Iako su obje metode u mnogočemu slične, glavna razlika između RARP-a i LRP-a je krivulja učenja. Schuessler je 1992. godine izvršio prvu LRP, a 1997. objavljena je prva serija slučajeva o LRP, koju je objavila ista grupa (76). U toj prvoj seriji slučajeva, prosječno vrijeme operacije za prvih devet pacijenata bilo je 9,4 sata. Guillonneau je kasnije 1999. objavio seriju slučajeva od 65 pacijenata sa prosječnim operativnim vremenom od 4,5 sata, što ukazuje da bi neki kirurzi sa značajnim iskustvom mogli postići prihvatljivo operativno vrijeme (77).

Unatoč smanjenju operativnog vremena za 52%, LRP nije dobivala na popularnosti u urološkoj zajednici zbog svoje duge krivulje učenja. Broj operacija potreban za postizanje kompetencije procjenjuje se na između 200-750 slučajeva. Za usporedbu, krivulja učenja za RARP da smanji operativno vrijeme ispod 4 sata bila je otprilike 40 slučajeva (78). Omogućavanjem kompetencije s manjim brojem slučajeva, vjerojatno zahvaljujući da Vincijskoj EndoWrist™ tehnologiji, prosječni urolog mogao bi s većom lakoćom usvojiti robotsku prostatektomiju nego laparoskopski pristup (79).

Kuliš i sur. prvi su proveli usporedbu između radikalne prostatektomije asistirane Senhance robotskim sustavom i LRP. Prvo su učinili 61 LRP, a zatim 107 RARP. Prosječno trajanje operacije za RARP iznosilo je 195 min, a za LRP 200 min ( $p=0.7928$ ). Procijenjeni gubitak krvi za RARP iznosio je 300 ml, a za LRP 350 ml ( $p=0.5845$ ). Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti kako ne postoji statistički značajna razlika između RARP i LRP. Procjena trenda smanjivanja trajanja operacije, dokiranja i procijenjenog gubitka krvi pokazuje strmu krivulju učenja za obe operativne tehnike. Iako iskustvo u laparoskopskoj kirurgiji nije preduvjet za RARP, kirurzi koji su iskusni u LRP se brzo i lako prilagode na Senhance robotski sustav i nakon 40 učinjenih operacija prođu strmi dio krivulje učenja (68).



#### 1.4.6) Usporedba robotom asistirane radikalne prostatektomije i laparoskopske radikalne prostatektomije s otvorenom radikalnom prostatektomijom

Otvorena radikalna prostatektomija (ORP) je standardni postupak za liječenje klinički lokaliziranog raka prostate; međutim, ovaj je zahvat povezan sa značajnim gubitkom krvi, postoperativnom boli i dugim trajanjem hospitalizacije. Laparoskopska radikalna prostatektomija prvi put je rađena početkom 1990-ih, s ciljem smanjenja postoperativne boli, postoperativnog morbiditeta i omogućavanja bržeg oporavka. Stoga je LRP postao alternativni standardni postupak za RP. Međutim, neka ograničenja LRP-a rezultirala su dugotrajnom krivuljom učenja za urologe, što je ometalo primjenu LRP-a u cijelom svijetu. Alternativno, robotom asistirana radikalna prostatektomija uvedena je 2000-ih, s ciljem smanjenja tehnički izazova laparoskopskih zahvata. RARP ima neke prednosti u usporedbi sa standardnom laparoskopijom, uključujući zglobne instrumente, filtraciju tremora, trodimenzionalnu vizualizaciju i kraću krivulju učenja. Stoga je RARP široko prihvaćen kao standardni postupak za klinički lokaliziranu rak prostate diljem svijeta. Cao i sur. proveli su pregled literature i meta-analizu te evaluirali perioperativne, funkcionalne i onkološke ishode RARP, LRP i ORP. Rezultati su pokazali kako nije bilo značajnih razlika između RARP/LRP i ORP u ukupnoj stopi komplikacija, stopi velikih komplikacija, ukupnoj stopi pozitivnih kirurških rubova. Štoviše, RARP/LRP i ORP pokazali su sličnost u stopi biokemijskih recidiva 3, 12 i 24 mjeseca nakon operacije. Kontinencija mokraće 12 mjeseci nakon operacije između RARP i ORP također je usporediva (71.6% i 70.8%, respektivno). Eretilna funkcija 12 mjeseci nakon RARP bila je 14.6%, dok je kod ORP bila 20.3%. RARP/LRP su bili povezani sa značajno manjim procijenjenim gubitkom krvi, nižom stopom transfuzije i kraćim trajanjem hospitalizacije. A RARP/LRP je zahtijevao više operativnog vremena i troškova (80).

Kretschmer i sur. proveli su analizu krivulje učenja na temelju 2000 ORP koje je učinio jedan kirurg. Zaključili su kako je potrebno između 500 i 750 učinjenih ORP da bi se postigli rezultati usporedivi s iskusnim kirurgom, a napretci u trajanju operacije su vidljivi nakon tisuću učinjenih ORP (81).

Krivulja učenja za radikalnu prostatektomiju asistiranu Senhance robotskim sustavom do sada nije istraživanja te se očekuje kako će ovaj diplomski rad doprinijeti istraživanju istog.

## **2. HIPOTEZA**

Porastom broja učinjenih Senhance RARP doći će do smanjenja ukupnog trajanja operacije i smanjenja procijenjenog gubitka krvi.

## **3. CILJEVI RADA**

### **3.1) Opći ciljevi:**

Opći cilj istraživanja je analiza rezultata i ishoda radikalne prostatektomije asistirane Senhance robotskim sustavom na Klinici za urologiju KBC-a Zagreb.

### **3.2) Specifični ciljevi:**

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Analiza trajanja pojedinačnih koraka operacije između dvije skupine ispitanika;
2. Analiza procijenjenog gubitka krvi između dvije skupine ispitanika.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1) Ispitanici

Pacijenti podvrgnuti operativnom postupku imali su rak prostate niskog ili srednjeg rizika i bili su dobrog općeg zdravlja (ASA score  $\leq 3$ ).

Uključni kriteriji za operaciju su: rak prostate  $\leq$  Gleasonove gradusne skupine 3, klinički stadij  $\leq$  cT2c, volumen prostate  $< 90\text{mL}$ , BMI  $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ . Isključni kriteriji su komorbiditeti poput kronične opstruktivne bolesti pluća zbog brige vezane uz pneumoperitoneum. Prethodne operacije popravka hernije i preboljela bolest uzrokovana koronavirusom (COVID-19) nisu spadale u isključne kriterije. Rizik od metastaza u limfnim čvorovima bio je izračunat pomoću novog Brigantijevog nomograma (referenca).

Svi pacijenti su potpisali informirani pristanak.

### 4.2) Metode

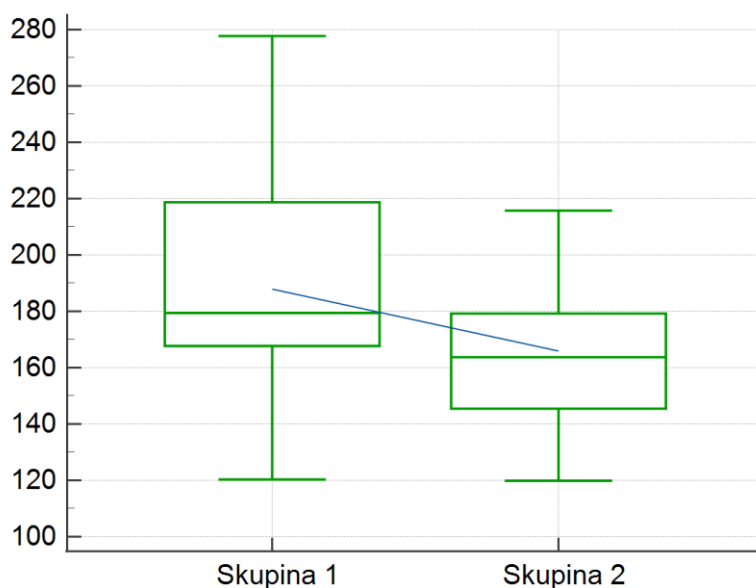
Provedeno je prospektivno prikupljanje podataka za 90 uzastopnih pacijenata operiranih s eRARP-om od studenog 2019. do veljače 2021. pomoću Senhance™ robotskog sustava. Od 90 učinjenih operacija utvrđeno je da za njih 10 video materijal nije potpun. Sukladno tome, analizirani su podaci za 80 operacija. Nakon što je završeno prikupljanje podataka obrađen je video materijal i zabilježena su točna trajanja pojedinih dijelova operacije koja je podijeljena u 20 standardiziranih koraka (Tablica 2), te je provedena deskriptivna statistička analiza za sve prikupljene varijable pomoću MedCalc statističkog softvera, verzija 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021). Također, pacijenti su podijeljeni na dvije grupe; prvu grupu sačinjavali su prvih 40 pacijenata operiranih Senhance™ robotskim sustavom, dok su u drugu grupu stavljeni drugih 40 pacijenata podvrgnutih istom terapijskom postupku. Između dvije grupe provedena je statistička usporedba trajanja pojedinih koraka operacije i procijenjenog gubitka krvi s pomoću Mann-Whitney-jeva U testa.  $p$  vrijednost  $< 0.05$  je smatrana statistički značajnom.

## 5. REZULTATI

Tablica 3. Deskriptivna statistika numeričkih podataka za svih 80 pacijenata

Podaci o pacijentima	medijan	min	max	SD
Dob (godine)	65	47	79	6.71
Preoperativni PSA (ng/mL)	6.30	1.03	25.81	3.29
Volumen prostate (mL)	40	20	90	14.83
Briganti nomogram (%)	1	0	31	0.06
Procjenjeni gubitak krvi (mL)	375	50	800	167.22
Vizualna analogna skala, razina boli				
1. postoperativni dan	3	0	8	1.62
3. postoperativni dan	1	0	5	1.27
na dan otpusta	0	0	5	0.94
Hospitalizacija (dani)	5	4	7	0.72
Vađenje katetera (dani)	13	5	18	2.18

Medijan trajanja operacije je  $170.87 \pm 31.48$  minuta. Najkraće zabilježeno trajanje operacije je 119.88 minuta, a najduže 277.73 minute.

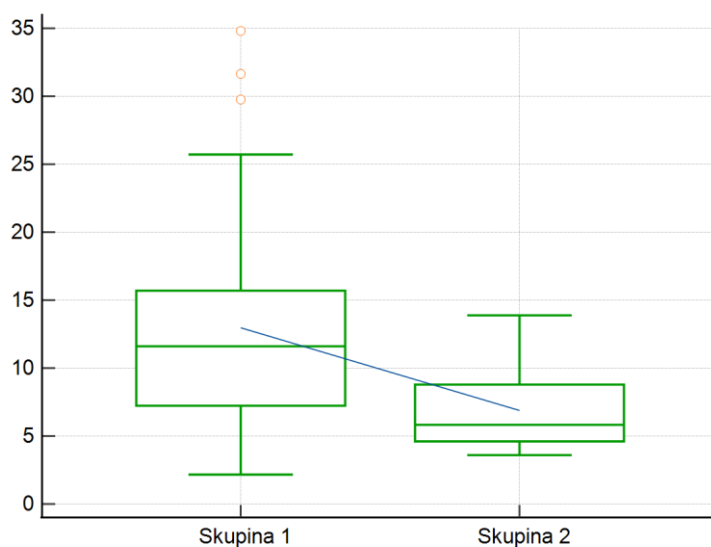


Slika 3. Grafički prikaz usporedbe trajanja operacije između dvije skupine

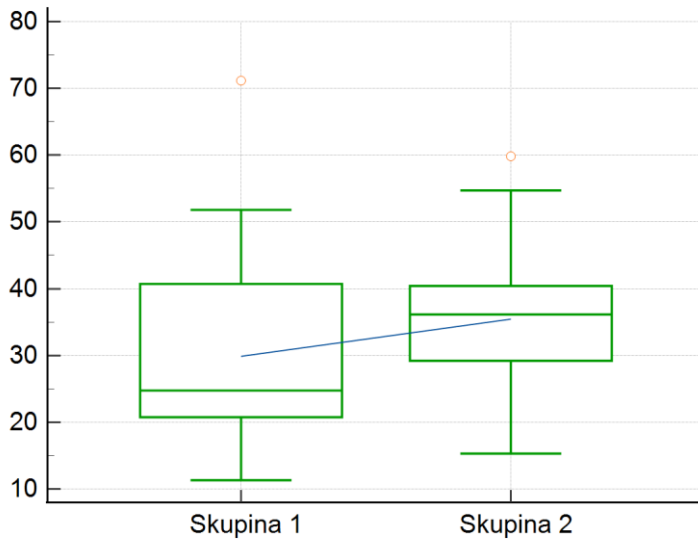
Tablica 4. Statistička usporedba trajanja pojedinih koraka operacije, procijenjenog gubitka krvi i vremena vađenja katetera

Varijabla	Skupina 1					Skupina 2					p
	Veličina uzorka	medijan	min	max	IQR	Veličina uzorka	medijan	min	max	IQR	
Trajanje operacije	25	179.43	120.30	277.73	167.70-210.03	34	163.73	119.88	215.78	151.58-177.63	0.0087
Uspostava prostora	28	3.51	2.38	6.50	3.09-4.15	34	3,60	2.63	5.43	3,33-4,02	0.6406
Postavljanje trokara	28	4.32	2.17	10.85	3.66-5.02	35	3.55	1.80	9.95	3.01-5.17	0.1912
Trajanje limfadenektomije	2	23.28	21.6	24.95		9	23.60	18.97	33.87	20.69-28.77	0.8132
Dokiranje robotskih ruku	37	7.12	3.67	17.42	5.22-9.20	40	6.52	4.37	13.00	5.41-8.01	0.4881
Incizija endopelvične fascije i detekcija vrata mokraćnog mjehura	31	6.10	2.48	19.43	4.65-8.02	32	5.01	2.77	11.50	4.11-5.88	0.0634
Incizija anteriorne strane vrata mokraćnog mjehura	40	11.61	2.17	34.82	7.23-15.70	40	5.83	3.60	13.88	4.61-8.79	<0.0001
Incizija posteriorne strane vrata mokraćnog mjehura	40	15.42	8.70	38.10	11.6-19.43	40	14.08	7.60	37.22	11.09-18.13	0.3481
Disekcija ductusa deferensa	40	19.34	8.08	48.43	14.26-26.57	40	18.39	8.97	39.93	14.74-23.35	0.4914
Odvajanje prostate od rektuma	40	24.75	11.32	71.13	20.76	40	36.14	15.30	59.82	29.21-40.41	0.0229
Postavljanje šava na dorzalni vaskularni kompleks	6	5.77	3.52	8.67	3.57-7.43	39	4.42	2.23	11.15	3.96-5.71	0.4728
Zamjena instrumenata	6	1.98	1.37	2.81	1.47-2.48	39	2.13	0.78	7.05	1-45-2.56	0.8151
Disekcija dorzalnog venskog kompleksa do prednje uretre	40	8.73	4.53	43.97	5.63-13.33	40	3.17	2.02	13.55	2.57-4.33	<0.0001
Potpuna mobilizacija prostate	40	5.39	0.75	21.80	2.78-8.89	40	4.53	0.27	18.25	2.65-7.86	0.5768
Stavljanje prostate u vrećicu	40	5.22	173	12.72	3.73-7.23	40	4.78	1.52	16.55	3.98-6.91	0.7876
Završna hemostaza	40	6.27	1.13	35.28	4.51-9.88	40	5.47	1.80	20.33	3.53-9.65	0.4301
Stavljanje šava po Rocco-u	14	7.25	3.77	20.00	5.50-11.22	15	4.68	2.37	10.85	3.36-5.96	0.0088
Šivanje stražnjeg dijela anastomoze	39	14.92	8.13	36.95	12.22-19.05	40	9.44	5.80	23.73	8.13-11.76	<0.0001
Šivanje anteriorne uretre	39	17.18	8.05	34.33	13.59-24.10	40	8.96	5.37	22.73	7.48-13.25	<0.0001
Postavljajne drena	34	3.18	1.60	9.38	2.58-5.18	39	3.27	0.93	16.90	2.40-3.66	0.4999
Procjenjeni gubitak krvi	40	425	100	800	300-500	40	225	50	600	200-400	0.0002
Vađenje katetera	40	13	9	16	12.00-14.50	40	13	5	18	11-14	0.7320

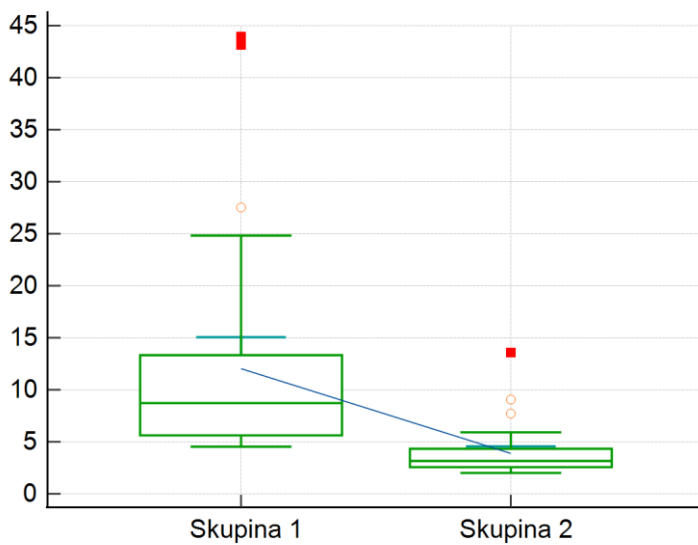
Analiza rezultata pomoću Man-Whitney testa je pokazala kako je između skupina došlo do statistički značajnog smanjenja vremena operacije sa 179.43 min na 163.73 min. Kad se operacija podijeli u korake statistički signifikantno skraćanje trajanja vidljivo je u koracima: incizija anteriorne strane vrata mokraćnog mjehura, disekcija dorzalnog vaskularnog kompleksa do apeksa prostate, šivanje stražnjeg dijela anastomoze i šivanje anteriorne uretre. Statistički signifikantno produljenje vidljivo je u koraku odvajanje prostate od rektuma što je posljedica preciznije disekcije u kasnijim slučajevima te većeg udjela prezerviranja neurovaskularnih snopova. U konačnici zabilježeno je statistički signifikantno smanjenjen procijenjeni gubitak krvi s 425 na 225 mL.



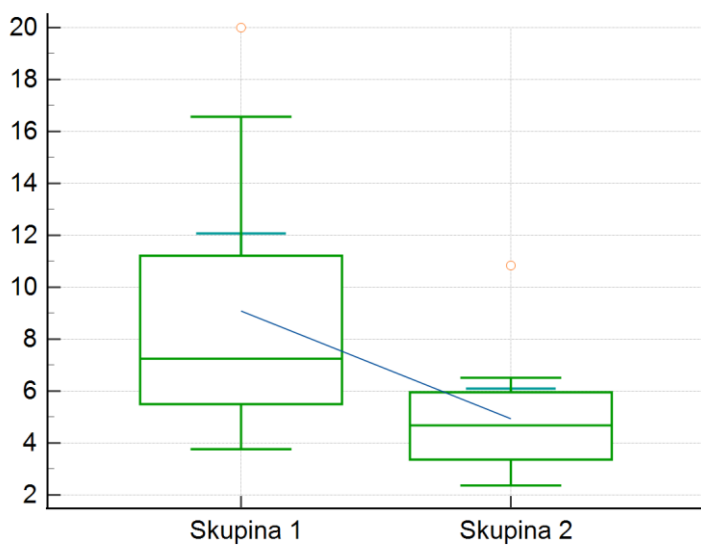
Slika 4. Grafički prikaz usporedbe trajanja incizije anteriorne strane mokraćnog mjehura između skupina



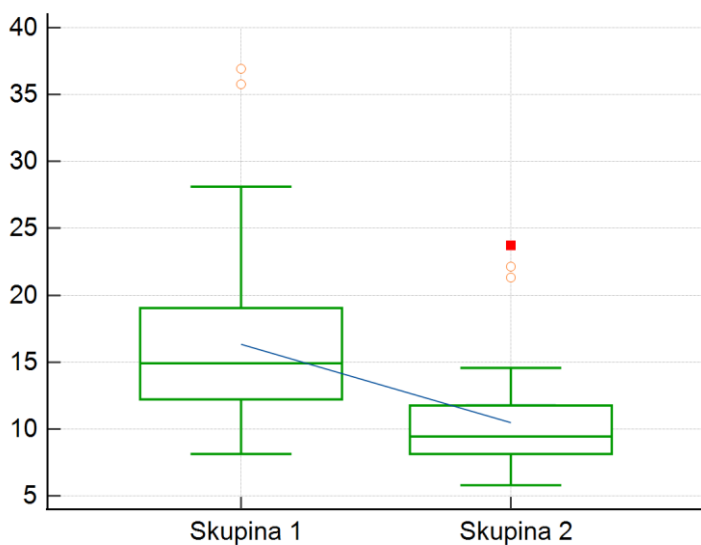
Slika 5. Grafički prikaz usporedbe trajanja odvajanja prostate od rektuma između skupina



Slika 6. Grafički prikaz usporedbe trajanja incizije dorzalnog vaskularnog kompleksa do apeksa prostate između skupina

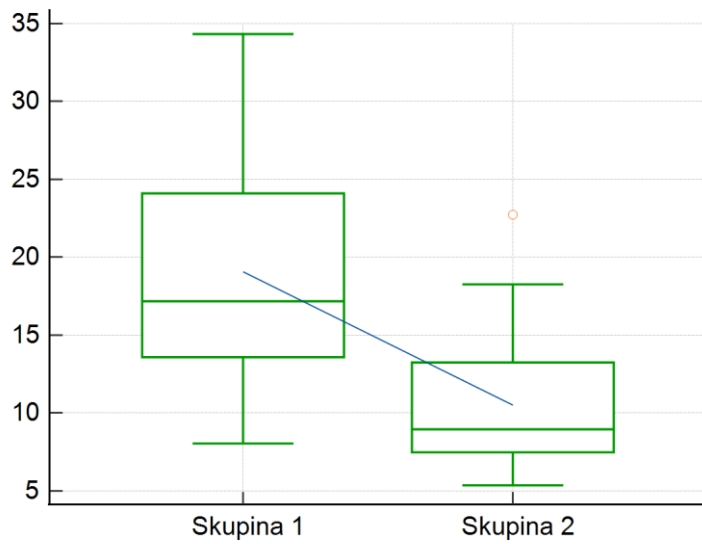


Slika 7. Grafički prikaz usporedbe trajanja stavljanja šava po Rocco-u između skupina

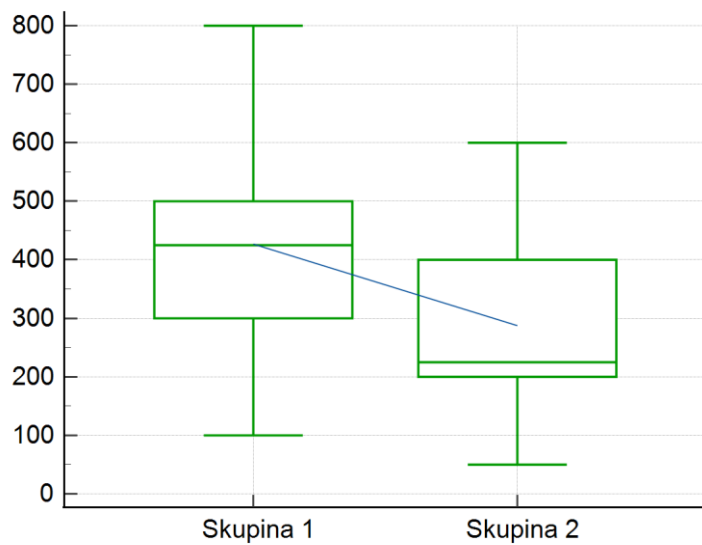


Slika 8. Grafički prikaz usporedbe trajanja šivanja stražnjeg dijela anastomoze između skupina





Slika 9. Grafički prikaz usporedbe trajanja šivanja anteriorne uretre između skupina



Slika 10. Grafički prikaz usporedbe procijenjenog gubitka krvi između skupina

## 6. RASPRAVA

Napretkom tehnologije minimalno invazivne tehnike dobivaju na sve većoj važnosti u medicini, stoga ne čudi sve veća učestalost robotom asistirane radikalne prostatektomije kao opcije liječenja lokaliziranog raka prostate. Do sada je objavljeno mnogo radova koji su analizirali primjenu da Vinci robotskog sustava ponajviše zbog dugogodišnjeg monopola nad tržištem robotske kirurgije. Senhance robotski sustav je na globalnom tržištu od 2017. godine i objavljeni radovi su primarno iz područja ginekologije i abdominalne kirurgije dok su istraživanja iz područja urologije rjeđa. Stoga je ovaj rad napravljen s ciljem analize rezultata RARP pomoću Senhance sustava Klinike za urologiju KBC-a Zagreb kako bi se evaluirala krivulja učenja i procijenilo u kojim koracima operacije postoji mjesta za napredak.

U ovom radu medijan dobi pacijenata u trenutku operacije iznosio je 65 godina. Medijan preoperativnog PSA iznosio je 6.30 ng/mL uz prosječan volumen prostate od 40 mL. Slične vrijednosti zabilježene su u radu Venckusa i sur. koji su izveli 127 RARP pomoću Senhance robotskog sustava. Njihova prosječna vrijednost za dob je iznosila 61 godinu i medijan PSA je bio 5.5 ng/mL. Glavni perioperativni parametri su trajanje operacije, procijenjeni gubitak krvi, trajanje hospitalizacije i vrijeme kateterizacije. Medijan trajanja svih operacija iznosio je 170.87 (119.88-277.73) minuta. Ovaj rezultat je sličan vrijednostima koje su objavili Venckus i sur. (180 (150-215) min)) i De Carlo i sur. za svoje iskustvo s da Vinci robotskim sustavom (187.91 (137-330 min)) (82,83). Kada usporedimo vrijednosti za Skupinu 1 i Skupinu 2 iz Tablice 4. uočavamo statistički značajnu razliku u duljini trajanja operacija. Medijan za Skupinu 1 je iznosio 179.43 min, a za Skupinu 2 163.73 min ( $p = 0.0087$ ). S obzirom na navedene rezultate može se zaključiti porast broja izvedenih operacija rezultira smanjenjem trajanja operacije.

Medijan procijenjenog gubitka krvi za svih 80 operacija je iznosio  $375 \pm 167.22$  mL što je više nego kod RARP izvedene pomoću Senhance robotskog sustava ( $250 \pm 236$  ml) (82). U istraživanju koje su proveli Simsir i sur. nakon 100 odrađenih RARP pomoću da Vinci robota dobiven je prosječni gubitak krvi od 150 mL (84). Rezultati statističke obrade podataka su pokazali velike razlike između dvije uspoređivane skupine. Medijan EBL Skupine 2 gotovo je dvostruko manji u usporedbi sa Skupinom 1 (225 ml vs. 425 ml,  $p = 0.0002$ ). Na slici 10. vidljiv je strmi pad procijenjenog gubitka krvi između dvije uspoređivane skupine. Sukladno dosadašnjim rezultatima očekuje se daljnji pad EBL s porastom broja izvedenih RARP.

Medijan trajanja hospitalizacije za sve pacijente bio je 5 dana, a kateteri su vađeni u prosjeku 13. postoperativni dan (za ovu varijablu nije bilo razlike između dvije skupine). De Carlo i sur. navode kako su pacijenti operirani pomoću da Vinci robotskog sustava u prosjeku proveli 3.85 dana u bolnici, a medijan vađenja katetera bio je 6.96 dana (83). Na duži boravak u bolnici i vrijeme za uklanjanje katetera u ovom istraživanju najviše je utjecao “siguran” pristup s obzirom da je ovo prvi robotski sustav u Republici Hrvatskoj te se očekuju smanjenja vremena nakon početne faze krivulje učenja.

Novel briganti nomogram pomoću preoperativne vrijednosti PSA, kliničkog stadija, Gleasonove gradusne skupine i postotka pozitivnih biopsijskih cilindara s najvišim i drugim najvišim gradusom raka prostate određuje rizik od zahvaćenosti limfnih čvorova metastazama. Prema smjernicama, granica za disekciju zdjeličnih limfnih čvorova je 7% (85). Medijan vrijednosti za sve pacijente iznosio je 0.01 (1%), te je disekcija zdjeličnih limfnih čvorova učinjena na 11 od 80 pacijenata (dva pacijenta iz Skupine 1 i devet pacijenata iz Skupine 2). Iz tablice 4 vidljivo je kako se medijan trajanja limfadenektomije za dvije skupine nije značajno mijenjao (23.28 min i 23.60 min, respektivno). Razlog ovoj stagnaciji je relativno malen broj izvedenih postupaka kao i sve šire polje izvedene limfadenektomije s novim slučajevima i iskustvom.

Pomoću Mann-Whitney statističkog testa provedena je analiza pojedinih koraka operacije te su dobivene vrijednosti uspoređene između dvije skupine, a dobiveni rezultati su prikazani u tablici 4. Prvi analiziran korak kojim se započinje operacija je uspostava prostora. Rezultati statističke analize ne pokazuju značajne razlike između dvije skupine s medijanom od 3.51 (2.38-6.50) min za Skupinu 1 i 3.60 (2.63-5.43) min za skupinu 2. Pozicioniranje trokara je slično kao kod laparoskopske radikalne prostatektomije (s kojom tim iz KBC-a Zagreb ima značajno iskustvo) te stoga ne čudi da je već u skupini 1 medijan bio kratak (4.32 (2.17-10.85) min). Usprkos tome medijan postavljanja trokara u Skupini 2 je manji i iznosi 3.55 (1.80-9.95) min. Jedna od glavnih zamjerki za Senhance robotski sustav je dodatno vrijeme koje je potrebno za dokiranje robotskih ruku. Medijan dokiranja robotskih ruku za Skupinu 1 iznosio je 7.12 (3.67-17.42) min, a za Skupinu 2 6.52 (4.37-13.00) min. Kako tim postaje sve iskusniji tako pada vrijeme potrebno za izvršavanje ovog koraka i ukupno trajanje operacije se ne povećava znatno. Prvi korak koji se u potpunosti radi s robotskim rukama je incizija endopelvične fascije i detekcija vrata mokraćnog mjehura. Medijan trajanja ovog koraka u Skupini 1 iznosio je 6.10 (2.48-19.43) min, a za Skupinu 2 5.01 (2.77-11.50) min. Iako su medijani za dvije skupine slični, usporedbom IQR-ova se može zaključiti kako je ostvaren brzi

napredak u savladavanju ovog koraka (IQR Skupine 1 je 4.65-8.02 min, a IQR Skupine 2 je 4.11-5.88 min). Statistički značajan napredak ostvaren je za inciziju anteriorne strane vrata mokraćnog mjehura ( $p < 0.0001$ ). Medijan trajanja ovog koraka se smanjio za gotovo dva puta kada usporedimo vrijednosti dobivene statističkom analizom, slika 4. U prvoj skupini je medijan iznosio 11.61 (2.17-34.82) min, a u drugoj 5.83 (3.60-13.88) min, čime zaključujemo kako ovaj korak ima brzu krivulju učenja, a daljnjim istraživanjima treba utvrditi je li dosegnut plato ili postoji još mjesta za napredak. Incizija posteriorne strane vrata mokraćnog mjehura se pokazala težim korakom za usvajanje, što je vidljivo prilikom usporedbe vrijednosti za dvije skupine - medijan trajanja u Skupini 2 je za 1.34 min manji u usporedbi sa Skupinom 1. U koraku - disekcija ductusa deferensa i sjemenih mjehurića također je uočen malen napredak prilikom usporedbe dvije skupine. Mogući razlog zbog kojih nije postignut veći napredak je slabija ekspozicija operativnog polja kod pristupa na posteriorne dijelove mjehura i prostate. Statistički značajnim se pokazalo povećanje medijana trajanja odvajanja prostate od rektuma ( $p = 0.0229$ ). Na slici 5 vidljivo je povećanje medijana za skupinu 2, također se može primijetiti smanjenje IQR za skupinu 2 usprkos ranije navedenom porastu medijana. Medijan za Skupinu 1 je iznosio 24.75 (IQR 20.76-40.72) min, a za Skupinu 2- 36.14 (IQR 29.21-40.41) min. Porastom iskustva izvođenja RARP su pacijenti odabrani za ovaj zahvat bili zahtjevniji zbog čega je bilo potrebno više vremena za pravilno i potpuno izvođenje ovog koraka čime se objašnjava ovakav rezultat, a također u kasnijim slučajevima bio je veći stupanj prezervacije neurovaskularnih snopova. Postavljanje šava na dorzalni vaskularni kompleks (DVC) ubrzava proces pronalaženja prave ravnine neposredno iznad uretre, omogućujući dobru hemostazu u kirurškom polju i pravilnu apikalnu disekciju. U ovom radu primijenjena je standardna tehnika pri kojoj se prvo podvezuje DVC nakon čega dolazi disekcija apeksa (86). U Skupini 1 ovaj postupak je primijenjen u 6 pacijenata s medijanom od 5.77 (3.52-8.67) min, s druge strane u Skupini 2 je DVC bio podvezan u 39 pacijenata s medijanom od 4.42 (2.23-11.15) min. Za smanjenje EBL u Skupini 2 osim iskustva kirurga zaslužno je i češće postavljanje šava na DVC. Zamjena šivaćih instrumenata za disekcijske rađena je kod pacijenata kojima je postavljen šav na DVC. Zahvaljujući građi Senhance robotskog sustava, ovaj korak se izvodi jednostavno i brzo s prosječnim trajanjem od 2 minute. Prosječno trajanje disekcije DVC do apeksa prostate u Skupini 1 trajalo je 8.73 (4.53-43.97) min, u Skupini 2 zabilježeno je statistički značajno smanjenje na 3.17 (2.02-13.55) min,  $p < 0.0001$ . Na brzu krivulju učenja ovog koraka upućuje činjenica da je medijan Skupine 2 manji od minimalno zabilježene vrijednosti Skupine 1 (slika 6).

Analizom podataka dobivenih za potpunu mobilizaciju prostate zaključujemo kako postoji mala razlika u medijanu za Skupinu 1 i 2 (5.39 i 4.53 min, respektivno). Usporedimo li te vrijednosti s minimalnim možemo zaključiti kako postoji mjesta za napredak i daljnje smanjenje ukupnog trajanja operacije. Nakon završetka mobilizacije prostate slijedi stavljanje u vrećicu i pozicioniranje pod stražnji trbušni zid. Slično kao i u koraku prije; usporedimo li medijane vidi se malen napredak, a vjerojatni razlog tomu je da se radi o jednostavnom postupku koji ne zahtjeva dugu krivulju učenja. Prije nego se započne šivanje anastomoze potrebno zaustaviti krvarenja i očistiti kirurško polje. Medijan završne hemostaze u Skupini 1 iznosio je 6.27 (1.13-35.28) min, a Skupine 2 5.47 (1.80-20.33) min. Vrijeme potrebno da se ovaj korak izvrši ovisi o kvaliteti izvedbe prijašnjih koraka. Šav po Rocco-u primijenjen je u 14 pacijenata iz Skupine 1 i 15 pacijenata iz Skupine 2 uz medijane od 7.25 min i 4.68 min, respektivno (slika 7). Krivulja učenja za ovaj korak je brza, ali s obzirom da njegova primjena prema mišljenju operativnog tima nije dovela do značajnih poboljšanja u brzom oporavku urinarne kontinencije odustalo se daljnje primjene. Usporedbom medijana šivanja stražnjeg dijela anastomoze vidi se smanjenje trajanja navedenog koraka. Prosječno trajanje za Skupinu 1 je iznosilo 14.92 (8.13-36.95) min, za Skupinu 2 vidi se smanjenje medijana za 36.7% te je iznosio 9.44 (5.80-22.73) min. Značajno smanjenje zabilježeno je i pri idućem koraku, šivanju anteriorne uretre gdje je medijan bio 17.18 (8.05-34.33) min i 8.96 (5.37-22.73) min za Skupinu 1 i 2, respektivno. (slika 8 i 9). Oba koraka imaju kratku krivulju učenja koja značajno doprinosi krajnjem smanjenju trajanja operacije. Posljednji korak operacije je postavljanje drena. Za razliku od prijašnja 2 koraka, u ovom nema značajne razlike u medijanima te je vjerojatno dosegnut plato krivulje učenja. Razlog tomu je veliko iskustvo tima u izvođenju ovog koraka zbog činjenice da se dren rutinski postavlja nakon radikalne prostatektomije.

## 7. ZAKLJUČAK

RARP postaje jedan od najučestalijih modaliteta liječenja raka prostate u svijetu. Usporedbom RARP s ORP i LRP dokazane su brojne prednosti, međutim gotovo svi radovi su se odnosili na da Vinci robotski sustav. Ovim radom se htjelo pokazati rezultate koji su ostvareni sa Senhance robotskim sustavom.

Osobitosti poput *'Eye-Sensing Control'* kamere, haptičke povratne informacije, otvorene kirurške konzole, mogućnosti korištenja postojeće laparoskopske opreme i niska cijena održavanja čine Senhance sigurnom i korisnom opcijom za izvođenje radikalne prostatektomije. Ovaj rad dokazao je kako radikalna prostatektomija asistirana Senhance robotskim sustavom ima brzu krivulju učenja. Uočene su značajne razlike u trajanju operacije, procijenjenom gubitku krvi i u pojedinim koracima operacije. Medijan trajanja operacije je nakon početnih 40 operacija iznosio 179.43 min, a nakon 80 operacija 163.73 min. Najveći napredak je ostvaren za korake: incizija anteriorne strane vrata mokraćnog mjehura (slika 4), disekcija dorzalnog vaskularnog kompleksa do apeksa prostate (slika 6), šivanje stražnjeg dijela anastomoze (slika 8) i šivanje anteriorne uretre (slika 9). Također značajan napredak je ostvaren s procijenjenim gubitkom krvi kada se usporede medijani za dvije skupine (425 i 225 ml, respektivno). Usporedimo li te vrijednosti dobivene u ovom radu s objavljenim radovima iz svjetskih centara vidljivo je kako je za neke korake dosegnuta maksimalna efikasnost, dok kod drugih koraka postoji još mjesta za napredovanje.

Potrebne su daljnje studije i operativno iskustvo za usporedbu i poboljšanje ishoda ovog zahvata.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru, dr. sc. Tomislavu Kulišu na stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Najviše zahvala upućujem svojoj obitelji; majci, ocu, bratu, sestri, baki, djevojci, Lili i Aresu na svojoj podršci i ljubavi koju su mi davali svih ovih godina, a pogotovo tijekom studiranja. Bez njih ovo ne bi bilo moguće.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44, Zagreb, 2021.
3. Reljić A, Čukelj P, Tomašković I, Ružić B, Šekerija M. (2018). Epidemiologija raka prostate u Hrvatskoj - stanje i perspektive. *Acta clinica Croatica* 57. (Supplement 1), 34-34. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.s1.03>
4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a030361. Published 2018 Dec 3. doi:10.1101/cshperspect.a030361
5. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>. [pristupljeno 12.05.2022.]
6. Bashir MN, Ahmad MR, Malik A. Risk factors of prostate cancer: a case-control study in Faisalabad, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(23):10237-40. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10237. PMID: 25556453.
7. Howlader N, Noone A M, Krapcho M, et al (2014). SEER cancer Statistics Review, 1975-2011 (Vintage 2011 Populations). Retrieved March 17, 2015, from <http://www.seer.cancer.gov/csr/2014>
8. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Family history of prostate cancer in a black population. *J Immigr Minor Health.* 2013;15(6):1107-1112. doi:10.1007/s10903-012-9710-7
9. Mahmood S, Qasmi G, Ahmed A, Kokab F, Zahid MF, Afridi MI, Razzaq A. Lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer among Pakistani men. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012 Apr-Jun;24(2):111-5. PMID: 24397069.
10. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, Ferguson TS, Patrick AL, Tulloch-Reid MK, Taioli E. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health.* 2013 Mar;7(2):102-9. doi: 10.1177/1557988312458792. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22948300; PMCID: PMC3662981
11. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010 Apr;100(4):693-



701. doi: 10.2105/AJPH.2008.150508. Epub 2009 Jul 16. PMID: 19608952; PMCID: PMC2836346.
12. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2548-55. doi: 10.1001/jama.2011.879. PMID: 21693743; PMCID: PMC3562349.
  13. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2015 Feb;37(1):39-47. PMID: 26072633.
  14. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):59-74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x. PMID: 22212078.
  15. Huang H, Chen F. Prostatic ductal adenocarcinoma exhibits more advanced histopathological features than acinar adenocarcinoma. *N. J Med Sci* 2012. Oct;5:208-211
  16. McNeal, J. E. (1980). Anatomy of the prostate: An historical survey of divergent views. *The Prostate*, 1(1), 3–13. doi:10.1002/pros.2990010103
  17. 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. doi: 10.1097/00000478-198812000-00001. PMID: 3202246.
  18. Carter HB, Allaf ME, Partin AW. *Diagnosis and Staging of Prostate Cancer*. U: Wein AJ KR, Novick AC, Partin, AW, Peters CA (ed.), *Campbell-Walsh Urology*. 9. izd. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; pp. 2912–25
  19. Krušlin B, Džombeta T, Tomas D, Ulamec M. Određivanje gardusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije iz 2016.godine. *Liječ Vjesn*. 2017;139(3-4):72-75
  20. McAninch JW, Lue TF. *Smith and Tanagho's General Urology*, 18ed. New York: McGraw-Hill; 2013
  21. Thompson I et al: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106–2131(doi: 10.1016/j.juro.2007.03.003).
  22. Preston MA et al: Baseline prostate-specific antigen level in midlife and aggressive prostate cancer in black men. *Eur Urol* 2018:1–9 (doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.032).
  23. Carter HB et al: Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419–426 (doi: 10.1016/j.juro.2013.04.119).
  24. Benson MC, Whang LS, Olsson CA (1992) The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*; 147:str. 817-21.

25. Carter HB, Pearson JD (1997) Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*;24:333-8
26. Solarić, Mladen, et al. "Clinical Recommendation for Diagnostics, Treatment and Monitoring of Patients with Prostate Cancer." *Liječnički vjesnik*, vol. 141, br. 11-12, 2019, str. 313-313. <https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-41>. Citirano 26.05.2022
27. Hendrikx, A., Safarik, L., & Hammerer, P. (2002). TRUS and Biopsy: Practical Aspects. *European Urology*, 41(6), I–X. doi:10.1016/s0302-2838(02)00044-1
28. Spajic, B., Eupic, H., Tomas, D., Stimac, G., Kruslin, B., & Kraus, O. (2007). The Incidence of Hyperechoic Prostate Cancer in Transrectal Ultrasound–Guided Biopsy Specimens. *Urology*, 70(4), 734–737. doi:10.1016/j.urology.2007.06.1092
29. Zhang L et al: A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol* 2017;27(12):5204–5214 (doi: 10.1007/s00330-017-4843-7)
30. Sonn GA et al: Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists. *Eur Urol Focus* December 2017 (doi: 10.1016/j.euf.2017.11.010).
31. D'Amico AV: Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;284(10):1280–1283 (doi: 10.1001/jama.284.10.1280).
32. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1141-62. doi: 10.1093/annonc/mds624. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23303340.
33. Klotz L et al: Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272–277 (doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192).
34. Chen RC et al: Active surveillance for the management of localized prostate cancer (cancer care Ontario guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2182–2190 (doi: 10.1200/JCO.2015.65.7759).
35. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21056534.
36. van Poppel H, Everaerts W, Tosco L, Joniau S. Open and robotic radical prostatectomy. *Asian J Urol*. 2019;6(2):125-128. doi:10.1016/j.ajur.2018.12.002

37. Van Kampen M., De Weerd W., Van Poppel H., De Ridder D., Feys H., Baert L. Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:98–102
38. Van der Aa F, Joniau S, De Ridder D, Van Poppel H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6(1):61-5. doi: 10.1038/sj.pcan.4500626. PMID: 12664068.
39. Magistro G, Tuong-Linh Le D, Westhofen T, et al. Occurrence of symptomatic lymphocele after open and robot-assisted radical prostatectomy. *Cent European J Urol*. 2021;74(3):341-347. doi:10.5173/ceju.2021.3.150
40. Solarić, M., Grgić, M., Omrčen, T., Petković, M., Fröbe, A., Belaj, N.. (2013). KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA. *Liječnički vjesnik*, 135 (11-12), 0-0. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/172515>
41. L.W. Brady, H.-P. Heilmann, M. Molls, C. Nieder- Radiation Oncology- An Evidence-Based Approach. Berlin: Springer; 2008. Str. 299-321.
42. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus* [Internet]. 2015 [pristupljeno 07.06.2022.];24(1 Urologija):45-50. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/144631>
43. Spaner SJ, Warnock GL. A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997;7:369-73. 10.1089/lap.1997.7.369
44. Green PS. Telepresence: dexterous procedures in a virtual operating field. *Surgical Endoscopy* 1991;57:192.
45. Schneeberger EW, Michler RE. An overview of the intuitive system: the surgeon's perspective. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;6:170-6. 10.1053/otct.2001.26962
46. Satava RM. Surgical robotics: the early chronicles: a personal historical perspective. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:6-16. 10.1097/00129689-200202000-00002
47. Kalan S, Chauhan S, Coelho RF, et al. History of robotic surgery. *J Robot Surg* 2010;4:141-7. 10.1007/s11701-010-0202-2
48. Johnson DD. Intuitive Surgical, Inc. International directory of company histories. Farmington Hills: St. James Press, 2016.
49. United States Securities and Exchange Commission. Intuitive Surgical I. Form S-1, 1998

50. Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B, et al. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol* 2001;40:70-4. 10.1159/000049751
51. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408-10. 10.1046/j.1464-410x.2001.00115.x
52. Rassweiler J, Frede T, Seemann O, et al. Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy. Initial experience. *Eur Urol* 2001;40:75-83. 10.1159/000049752
53. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001;165:1964-6. 10.1016/S0022-5347(05)66251-9
54. United States Securities and Exchange Commission. Intuitive Surgical I. Form 10-K, 2019
55. Fantus RJ, Cohen A, Riedinger CB, et al. Facility-level analysis of robot utilization across disciplines in the National Cancer Database. *J Robot Surg* 2019;13:293-9. 10.1007/s11701-018-0855-9
56. Oberlin DT, Flum AS, Lai JD, et al. The effect of minimally invasive prostatectomy on practice patterns of American urologists. *Urol Oncol* 2016;34:255.e1-5. 10.1016/j.urolonc.2016.01.008
57. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, et al. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology* 2004;64:914-8. 10.1016/j.urology.2004.06.049
58. Beecken WD, Wolfram M, Engl T, et al. Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy and intra-abdominal formation of an orthotopic ileal neobladder. *Eur Urol* 2003;44:337-9. 10.1016/S0302-2838
59. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92:232-6. 10.1046/j.1464-410X.2003.04329.x
60. Davol P, Sumfest J, Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 2006;67:199. 10.1016/j.urology.2005.07.022
61. Josephson DY, Jacobsohn KM, Link BA, et al. Robotic-assisted endoscopic inguinal lymphadenectomy. *Urology* 2009;73:167-70; discussion 170-1. 10.1016/j.urology.2008.05.060
62. Tewari, A., Peabody, J., Sarle, R., Balakrishnan, G., Hemal, A., Shrivastava, A., & Menon, M. (2002). Technique of da vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology*, 60(4), 569–572. doi:10.1016/s0090-4295(02)01852-6
63. Slusarenco RI, Mikheev KV, Prostomolotov AO, Sukhanov RB, Bezrukov EA. Analysis of Learning Curve in Robot-Assisted Radical Prostatectomy Performed by a Surgeon. *Adv Urol*.

- 2020 May 26;2020:9191830. doi: 10.1155/2020/9191830. PMID: 32547617; PMCID: PMC7270995.
64. Chen H, Lian B, Dong Z, Wang Y, Qu M, Zhu F, Sun Y, Gao X. Experience of one single surgeon with the first 500 robot-assisted laparoscopic prostatectomy cases in mainland China. *Asian J Urol.* 2020 Apr;7(2):170-176. doi: 10.1016/j.ajur.2019.12.004. Epub 2019 Dec 23. PMID: 32257810; PMCID: PMC7096692.
65. Menon, M., Shrivastava, A., & Tewari, A. (2005). Laparoscopic radical prostatectomy: Conventional and robotic. *Urology*, 66(5), 101–104. doi:10.1016/j.urology.2005.06.00
66. Rao, P. P. (2018). Robotic surgery: new robots and finally some real competition! *World Journal of Urology*, 36(4), 537–541. doi:10.1007/s00345-018-2213-y
67. deBeche-Adams T, Eubanks WS, de la Fuente SG. Early experience with the Senhance®-laparoscopic/robotic platform in the US. *J Robot Surg.* 2019 Apr;13(2):357-359. doi: 10.1007/s11701-018-0893-3. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426353
68. Kulis T, Hudolin T, Penezic L, Zekulic T, Saic H, Knezevic N, Kastelan Z. Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal Senhance radical prostatectomy. *Int J Med Robot.* 2022 Feb;18(1):e2344. doi: 10.1002/rcs.2344. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34662926.
69. Stephan D, Sälzer H, Willeke F. First Experiences with the New Senhance® Telerobotic System in Visceral Surgery. *Visc Med.* 2018 Feb;34(1):31-36. doi: 10.1159/000486111. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29594167; PMCID: PMC5869585.
70. Kaštelan, Željko et al. “Extraperitoneal radical prostatectomy with the Senhance Surgical System robotic platform.” *Croatian medical journal* vol. 60,6 (2019): 556-559. doi:10.3325/cmj.2019.60.556
71. Coussons, H., Feldstein, J., & McCarus, S. (2021). Senhance surgical system in benign hysterectomy: A real-world comparative assessment of case times and instrument costs versus da Vinci robotics and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy procedures. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, 17(4). doi:10.1002/rcs.2261
72. Horstmann M. Editorial Comment to Transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A prospective single surgeon randomized comparative study. *Int J Urol.* 2015 Oct;22(10):922. doi: 10.1111/iju.12878. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26213181.
73. Akand M, Erdogru T, Avci E, Ates M. Transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective single surgeon randomized comparative study. *Int. J. Urol.* 2015; 22: 961– 21.

74. Du Y, Long Q, Guan B, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2018;24:272-287. Published 2018 Jan 14. doi:10.12659/msm.907092
75. Rozet, F., Jaffe, J., Braud, G., Harmon, J., Cathelineau, X., Barret, E., & Vallancien, G. (2007). A Direct Comparison of Robotic Assisted Versus Pure Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Single Institution Experience. *The Journal of Urology*, 178(2), 478–482. doi:10.1016/j.juro.2007.03.111
76. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854-7. 10.1016/S0090-4295(97)00543-8
77. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 1999;39:71-5. 10.1002/(SICI)1097-0045(19990401)39:1<71::AID-PROS12>3.0.CO;2-K
78. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int* 2014;114:617-29. 10.1111/bju.12315
79. Shah, Anup A et al. “Diffusion and adoption of the surgical robot in urology.” *Translational andrology and urology* vol. 10,5 (2021): 2151-2157. doi:10.21037/tau.2019.11.33
80. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15770. doi:10.1097/MD.00000000000015770
81. Kretschmer, Alexander; Mandel, Philipp; Buchner, Alexander; Stief, Christian G.; Tilki, Derya (2015). Surgical learning curve for open radical prostatectomy: Is there an end to the learning curve?. *World Journal of Urology*, 33(11), 1721–1727. doi:10.1007/s00345-015-1540-5
82. Venckus, R., Jasenas, M., Telksnys, T., Venckus, M., Janusonis, V., Dulskas, A., & Samalavicius, N. E. (2021). Robotic-assisted radical prostatectomy with the Senhance® robotic platform: single center experience. *World Journal of Urology*. doi:10.1007/s00345-021-03792-5
83. De Carlo, F., Celestino, F., Verri, C., Masedu, F., Liberati, E., & Di Stasi, S. M. (2014). Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review. *Urologia Internationalis*, 93(4), 373–383. doi:10.1159/000366008

84. Simsir A, Kizilay F, Aliyev B, Kalemci S. Comparison of robotic and open radical prostatectomy: Initial experience of a single surgeon. *Pak J Med Sci.* 2021;37(1):167-174. doi:10.12669/pjms.37.1.2719
85. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, Fallara G, Pellegrino F, Nocera L, Karakiewicz PI, Tian Z, Freschi M, Montironi R, Montorsi F, Briganti A. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Oct;72(4):632-640. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.049. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412062.
86. Li, Huihuang & Chen, Jinbo & Cui, Yu & Liu, Peihua & Yi, Zhenglin & Zu, Xiongbing. (2019). Delayed versus standard ligature of the dorsal venous complex during laparoscopic radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Surgery.* 68. 10.1016/j.ijssu.2019.06.015.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 10. veljače 1998. godine u Zagreb. Pohađao sam OŠ Josipa Zorića u Dugom Selu, a 2012. sam upisao V. Gimnaziju u Zagrebu. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja 2016. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te ga završavam 2022. Tijekom studija sam sudjelovao u pisanju i objavljivanju znanstvenih članaka i radova iz neurologije.