Povezanost prostatične intraepitelne neoplazije s pojavnošću karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji prostate

Grubišić, Igor

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:867372

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Igor Grubišić

Povezanost prostatične intraepitelne neoplazije s pojavnošću karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji prostate

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Klinici za urologiju i Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Borislav Spajić

Svom mentoru doc.dr.sc. Borislavu Spajiću zahvaljujem na vodstvu, vrijednim savjetima, strpljivosti i podršci koju mi je pružao tijekom planiranja i izrade ove disertacije.
Velika hvala svim djelatnicima Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ koji su mi pomogli u izradi ove disertacije. Zahvaljujem i dr.sc. Josipu Šimičiću na svoj pomoći i potpori.
Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji i roditeljima jer bez njihove podrške, razumijevanja i ljubavi ne bih ovo postigao.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Epidemiologija i etiologija ... 1
1.2. Patologija i patohistologija ... 7
1.3. Prekursori karcinoma prostate ... 11
1.3.1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) ... 11
1.3.2. Atipična proliferacija malih žlijezda (ASAP) ... 15
1.3.3. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) ... 15
1.3.4. Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) ... 16
1.5. Dijagnostika karcinoma prostate ... 17
1.5.1. Digitorektalni pregled (DRP) ... 17
1.5.2. Prostata specifični antigen (PSA) ... 18
1. 5. 3. Slikovne metode ... 21
1.5.4. Biopsija prostate ... 25
1.5.5. Stratifikacija bolesnika ... 29
1.6. Liječenje karcinoma prostate ... 31
1.6.1. Aktivni nadzor i oprezno čekanje ... 31
1.6.2. Radikalna prostatektomija ... 32
1.6.3. Radioterapija ... 36
1.6.4. Hormonska terapija ... 37
1.6.5. Hormonski refrakteran karcinom prostate ... 39
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA ... 40
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA ... 41
3.1 Opći cilj ... 41
3.2. Specifični ciljevi ... 41
4.ISPITANICI I METODE ... 42
4.1. Ispitanici ... 42
4.2. Metode ... 42
4.3. Statistička analiza ... 44
5. REZULTATI ... 45
5.1. Usporedna analiza entiteta istraživane i kontrolne skupine ... 45
5.1.1. Opisna statistika obilježja pacijenata ... 45
5.1.2.Usporedba vrijednosti PSA, lokacije i broja bioptata s PIN-om kod bolesnika koji nisu imali karcinom prostate u ponovljenoj biopsiji s vrijednostima PSA, lokacijom i

brojem bioptata s PIN-om kod bolesnika koji su u ponovljenoj biopsiji imali karcinom prostate 49
5.1.3. Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj karcinom prostate 57
5.1.4. Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj biopsiji nisu imali karcinom prostate. 58
5.2. Analiza povezanosti označenih obilježja 58
5.2.1. Povezanost unilateralne lokacije bioptata s utvrđenim PIN-om u odnosu na iste lokalizacije s nalazom karcinoma prostate nakon ponovljene biopsije 58
5.2.2. Povezanost bilateralne lokacije bioptata s utvrđenim PIN-om u odnosu na iste lokacije s nalazom karcinoma prostate nakon ponovljene biopsije 62
5.3. Evaluacija povezanosti i analiza zavisnosti označenih obilježja 64
5.3.1. Utjecaj ovisnosti broja nalaza karcinoma ponovljene biopsije 64
5.3.2. Ocjena korelacije vrijednosti nalaza unilateralnih lokacija bioptata 67
6. RASPRAVA 71
7. ZAKLJUČAK 78
8. SAŽETAK 80
9. SUMMARY 81
10. LITERATURA 82
11. ŽIVOTOPIS 101

POPIS OZNAKA I KRATICA

ASR – dobno-standardizirana stopa

PSA – prostata specifični antigen

BRB – biokemijski relaps bolesti

PIN – prostatična intraepitelna neoplazija

ASAP – atipična proliferacija malih žlijezda

PIA – proliferativna upalna atrofija

AAH – adenomatozna hiperplazija

DRP – digitorektalni pregled

TRUZ – transrektalni ultrazvuk

mpMRI – multiparametrijska magnetska rezonanca

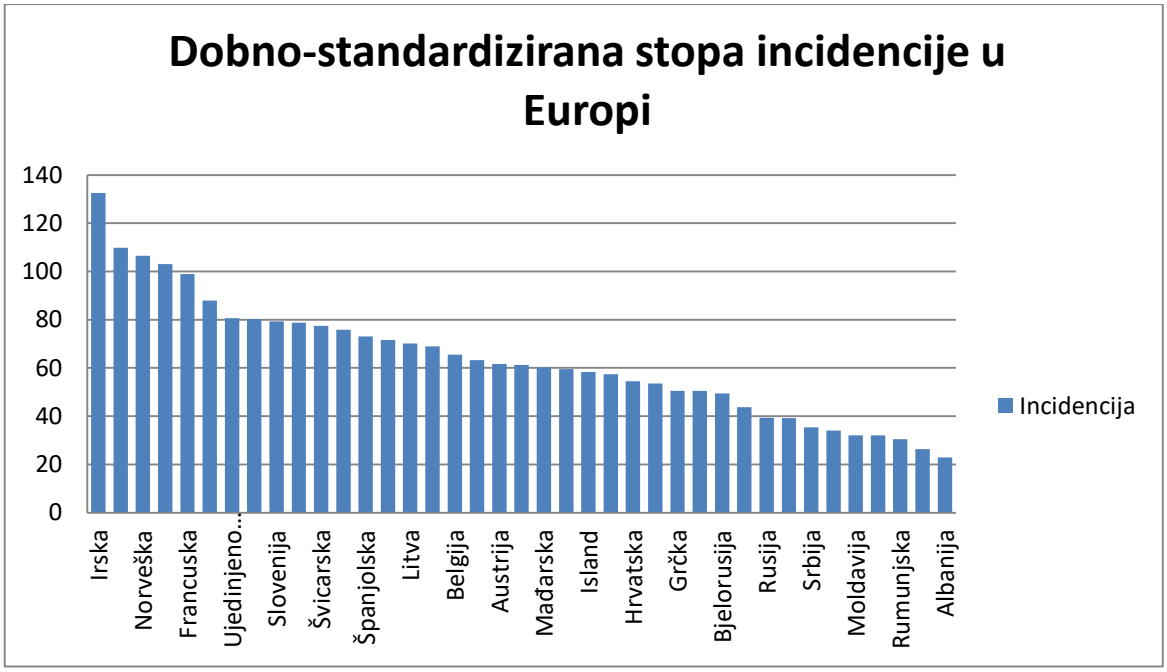
1. UVOD

1.1. Epidemiologija i etiologija

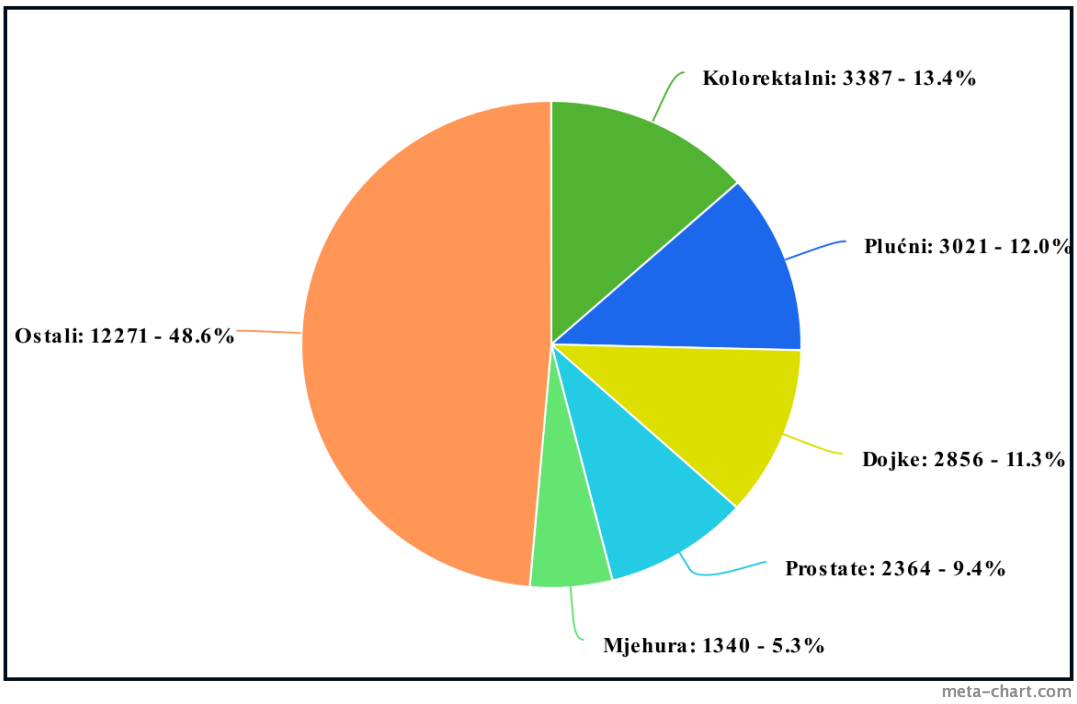
Procjenjuje se da je karcinom prostate druga najčešća maligna bolest muškaraca u svijetu te peta po smrtnosti od malignoma. Prema podacima za 2018. godinu broj novootkrivenih slučajeva karcinoma prostate u svijetu iznosi skoro 1,3 milijuna (1.276.106) s dobno-standardiziranom stopom (ASR) 29,3/100.000 dok je broj umrlih 358.989 (ASR = 7,6/100.000)(1). Stopa incidencije karcinoma u svijetu je u konstantnom porastu, a najveći porast se bilježi u periodu kada je uvedeno testiranje vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) u kliničku praksu. Sve učestalije PSA testiranje je dovelo do povećanja broja biopsija prostate u asimptomatskih bolesnika. Predviđa se povećanje incidencije u svijetu do čak 2,3 milijuna, a mortaliteta i do 740.000 u sljedećih 20 godina, uglavnom zbog porasta broja stanovnika te starenja populacije (2). Dok je incidencija u svijetu i dalje najveća među razvijenim zemljama, u posljednjih 5 godina se prati njena stabilizacija odnosno smanjenje. Smatra se da je razlog tomu smanjeno korištenje PSA testiranja u tim zemljama. Primjerice Canadian Task Force on Preventive Health Care, UK National Screening Committee i Europsko društvo za onkologiju ne preporučuju rani populacijski probir. Drugi razlog bi mogao biti veća sklonost liječnika prema praćenju vrijednosti PSA nego prema invazivnim dijagnostičkim postupcima (3).

Može se primijetiti kako je incidencija karcinoma prostate u Europi veća što je zemlja razvijenija. Dobno-standardizirana stopa incidencije je veća u sjevernoj (ASR = 85,7/100.000) i zapadnoj Europi (ASR = 75,8/100.000) nego u južnoj (ASR = 60,7/100.000) i istočnoj Europi (ASR = 42,2/100.000). U Hrvatskoj dobno-standardizirana stopa incidencije iznosi 54,5/100.000 te je rangirana kao 25. od 39 zemalja iz Europe (Slika 1). Prema posljednjim podacima iz GLOBOCAN baze podataka iz 2018. godine, karcinom prostate je u Hrvatskoj po broju novootkrivenih slučajeva u muškoj populaciji na prvom mjestu s 2.346 nova slučaja, dok je u ukupnoj populaciji na trećem mjestu iza karcinoma pluća i dojke (Slika 2 i 3) (4). Dobno-standardizirana stopa mortaliteta u cijeloj Europi iznosi 11,3/100.000 dok je u Hrvatskoj 15,5/100.000, što svrstava Hrvatsku među prvih 10 zemalja po stopi

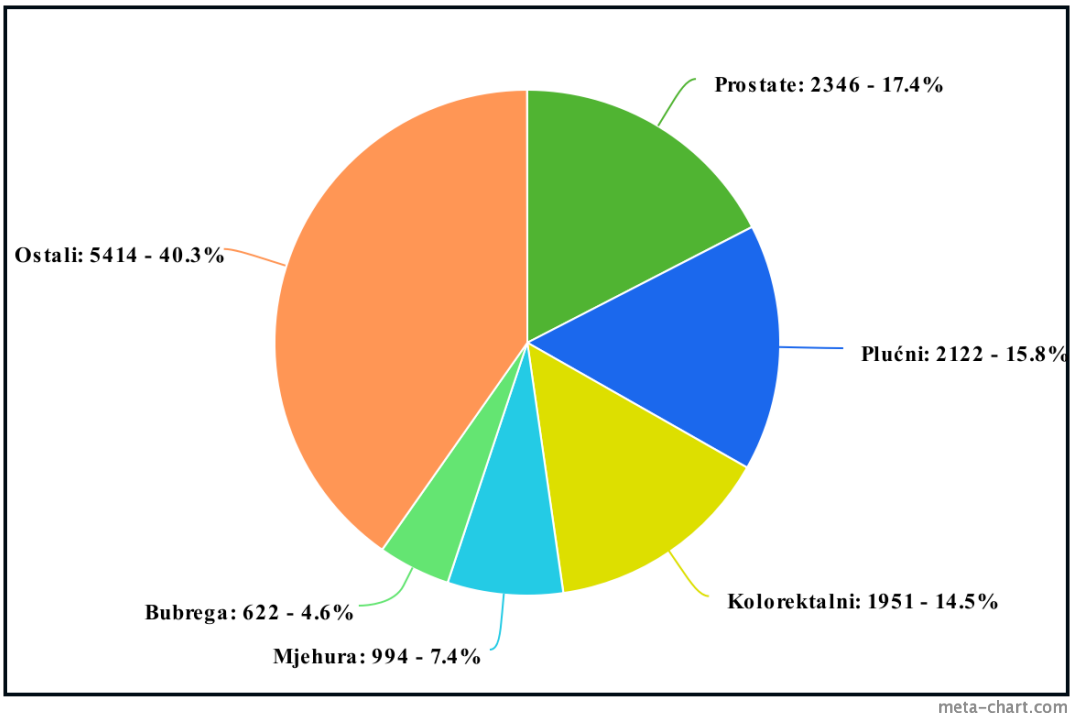
mortaliteta (Slika 4). Prema tim istim podacima u Hrvatskoj je bilo 857 zabilježenih smrtnih slučajeva uzrokovanih karcinomom prostate (4).



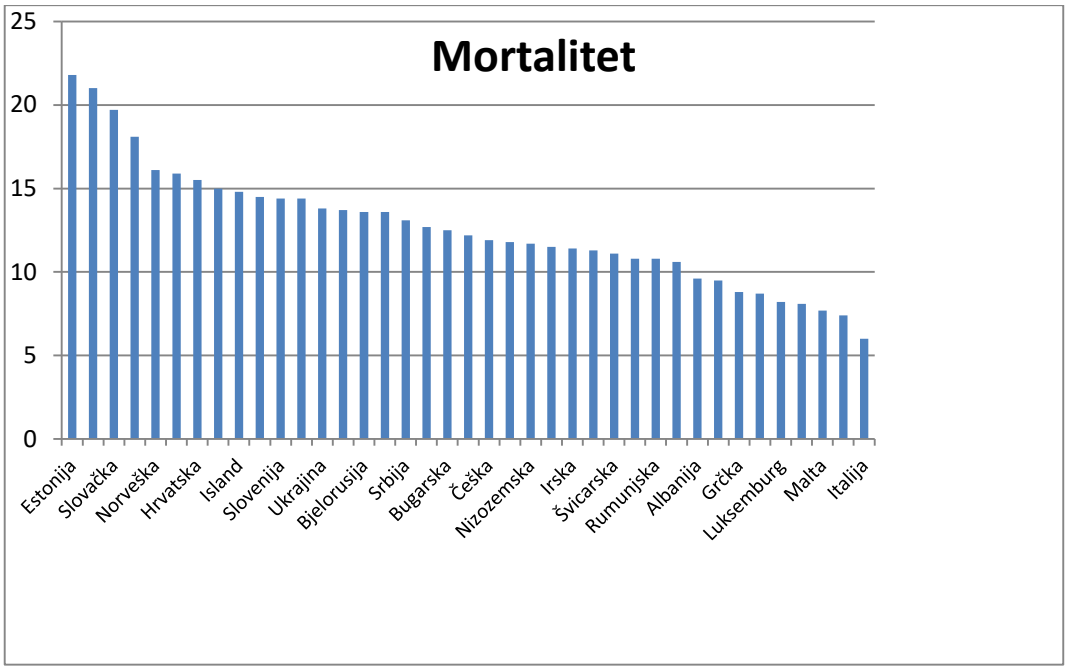
Slika 1. Dobno-standardizirana stopa incidencije karcinoma prostate u Europi (4).



Slika 2. Incidencija karcinoma u Hrvatskoj za 2018. podacima iz GLOBOCAN-a (4).



Slika 3. Incidencija karcinoma za muški spol u Hrvatskoj za 2018. prema podacima iz GLOBOCAN-a (4).



Slika 4. Dobno-standardizirana stopa mortaliteta od karcinoma prostate u Europi (4).

Među rizične čimbenike za nastanak karcinoma prostate spadaju dob, etničko porijeklo i genetski ustroj (5). Incidencija klinički dijagnosticiranog karcinoma prostate raste nakon 40. godine života te doseže svoj vrhunac pri dobnoj skupini između 65 i 74 godine. Postotak novootkrivenih slučajeva karcinoma prostate za dobnu skupinu 35 do 44 godine iznosi 0,5 %, za 45 do 54 godine 9,0 %, za 55 do 64 godine 32,7 %, za 65 do 74 godine 38,8 %, za 75 do 84 godine 15,1 %, za osobe od 85 godina i starije iznosi 3,9 % prema podacima SEER programa Nacionalnog instituta za karcinome (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) za razdoblje između 2011. i 2015. godine (6). Pojavnost karcinoma veća je kod osoba crne rase u usporedbi s drugim rasama. Osim povećane učestalosti, osobe crne rase imaju veće PSA vrijednosti, lošiji Gleasonov zbroj i veći stadij uznapredovalosti bolesti za vrijeme postavljanja dijagnoze (7).

Pretpostavlja se da između 5 i 20 % bolesnika s karcinomom prostate ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (8, 9). Mutacije gena koji sudjeluju u procesu popravka DNA dovode do povećanja rizika za nastanak mnogih malignih bolesti pa tako i za karcinoma prostate. Muškarci koji imaju mutiran gen BRCA1 imaju otprilike 3,75 puta veći rizik za nastanak karcinoma prostate, dok muškarci s mutiranim BRCA2 genom imaju 2,5 do 8,6 puta veći rizik za nastanak karcinoma od osoba koji nisu nosioci mutiranih gena (10, 11). U genetske promjene koje sudjeluju u karcinogenezi spadaju

promjene u broju somatskih kopija, strukturalna preslagivanja, točkaste mutacije i promjene u strukturi kromosoma (12). Promjene u broju somatskih kopija odnose se na amplifikaciju odnosno deleciju genetskog materijala koji ima ulogu u aktivaciji onkogena i inaktivaciji tumor supresor gena. U lokaliziranoj bolesti te su promjene fokalne dok u metastatskoj bolesti broj tih promjena naglo raste i zahvaća veliki dio genoma. Dakle, s povećanjem genomske nestabilnosti bolest napreduje (13).

Najčešća odstupanja u broju kopija DNA su delecije na kromosomima 5q, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p i 18q i amplifikacije na kromosomima 7 p/q, 8q, 9p, 10p i Xq. Najčešća kromosomska delecija u karcinomu prostate gubitak je na 8p. Takva je promjena često nađena u ranoj fazi bolesti te u PIN-u (14). Gubitak jedne kopije gena NKX3-1, koja se nalazi na 8p, primijećena je u ranoj fazi karcinoma prostate. Daljnji je gubitak kopija povezan s progresijom bolesti (15). Smanjena ekspresija PTEN i p27 povezana je s lošije diferenciranim karcinomom prostate, povećanom proliferacijom tumorskih stanica te povećanim rizikom od biokemijskog relapsa bolesti (BRB) u lokaliziranih karcinoma prostate (16). Amplifikacija MYC gena na kromosomu 8q u počecima se genetskih istraživanja povezivala samo s lošije diferenciranim karcinomom prostate, no, prema novijim istraživanjima, aktivacija je MYC gena povezana s pojavom PIN-a i s pojavom inicijalnih tumorskih stanica u ranoj fazi karcinoma prostate. Aktivacija MYC gena dovodi i do aktivacije telomeraze koja jest prisutna u karcinomu prostate, no nije i u benignom prostatičnom tkivu. Aktivacijom telomeraze više ne dolazi do skraćivanja telomera što posljedično dovodi do nestabilnosti genetskog materijala kromosoma (17).

Androgeni receptori steroidni su receptori koji vežu androgene (testosteron i dihidrotestosteron) koji su važni za normalni razvoj prostate, odnosno diferencijaciju sekretornih epitelnih stanica prostate. Amplifikacija AR gena na Xq koji kodira androgene receptore (AR) nađena je kod 20 – 50 % karcinoma prostate refrakternih na hormonalnu terapiju. Pojačana ekspresija AMACR gena na kromosomu 5p koji kodira enzim α-metilacil-CoAracemazu (AMACR) povezana je s povećanim rizikom od nastanka karcinoma prostate. AMACR je enzim koji ima ključnu ulogu u peroksisomalnoj β-oksidaciji razgranatog lanca masnih kiselina. AMACR je značajno pojačano izražen u stanicama karcinoma prostate u usporedbi s normalnim odnosno benignim epitelnim stanicama prostate. Funkcija AMACR u karcinomu prostate nije još uvijek do kraja jasna (18). Strukturalna preslagivanja su posljedica neispravnog

popravka DNA. Rezultat preslagivanja je postavljanje u bliski kontakt gena koji inače nisu povezani te se u nekim slučajevima dogodi i fuzija tih presloženih gena. Fuzija TMPRSS2 gena s ERG onkogenom najviše je istraživana u karcinomu prostate te je kao takva nađena u gotovo 50 % svih primarnih karcinoma prostate (12). Prema Nam i sur. (19), TMPRSS2:ERG fuzija povezana je s povećanim rizikom od relapsa bolesti nakon terapije za lokalizirane karcinome prostate. Točkaste mutacije odnose se na promjene u specifičnim nukleotidima ili aminokiselinama koje mogu rezultirati izmijenjenim genetskim produktom, odnosno stvaranjem proteina kojima je promijenjena funkcija ili stabilnost. Regija na kromosomu 17q21-22, na kojoj se nalazi transkripcijski faktor homeobox13 (HOXB13), identificirana je kao vjerojatno mjesto za gene koji su predisponirajući za karcinom prostate (20). Gubitak ekspresije GSTP1 gena, koji kodira enzim glutation S-transferazu P1 (GSTP1), nalazi se u preko 90 % karcinoma prostate, a uzrokovan je epigenetskim promjenama. GSTP1 sudjeluje u detoksikacijskim procesima tako što smanjuje reaktivnost aktivnih oksidansa. Pretpostavlja se da se gubitkom funkcije GSTP1 oksidativno-antioksidativna ravnoteža poremeti te da oksidativni stres nadvladava i samim time uzrokuje veća oštećenja i upalu epitelnih stanica prostate. Gubitak funkcije GSTP1 karakterističan je u PIN-u, proliferativnoj inflamatornoj atrofiji (PIA) i u ranoj fazi karcinoma prostate (21). Prepoznavanje DNA varijanti koje su povezane s agresivnim oblikom karcinoma prostate, uključujući karcinome s većim Gleasonovim zbrojem koji metastaziraju i koji imaju veću smrtnost, moglo bi biti od velikog značaja u smislu ranijeg prepoznavanja takvih bolesnika te su predmet novih istraživanja (22).

Pretpostavlja se da okolišni čimbenici također imaju svoju ulogu u etiopatogenezi karcinoma prostate. Hrana bogata mastima životinjskog porijekla pokazala se kao čimbenik rizika za nastanak karcinoma prostate, no potreban je veći broj istraživanja koja bi mogla potvrditi tu tezu (23, 24). Brojna *case-control* istraživanja pokazala su da pušenje povećava rizik nastanka karcinoma prostate te da se kod pušača češće nalazi slabije diferencirani tumor, odnosno uznapredovali stadij bolesti (25, 26). Nasuprot tome, kohortna istraživanja nisu dokazala da pušenje značajno povećava rizik od nastanka karcinoma prostate (27, 28). Iako je poznato da je pušenje rizični čimbenik za nastanak brojnih malignih bolesti, njegova uloga u nastanku karcinoma prostate još je uvijek nejasna.

Utjecaj hormona na razvoj karcinoma prostate proučava se već duži niz godina. Brojna su *in-vitro* i *in-vivo* istraživanja na životinjskim modelima dokazala da androgeni potiču ne samo razvoj normalnih stanica prostate nego i tumorskih stanica te je dokazano da uslijed smanjivanja razine androgena dolazi do apoptoze zdravih stanica odnosno regresije tumorskih stanica prostate (29, 30). Terapija deprivacijom androgena (ADT) u kliničkoj je praksi i dalje učestalo korištena metoda liječenja, pogotovo uznapredovalih karcinoma prostate (31), no prema nekim kliničkim ispitivanjima nema poveznice između androgena i karcinoma prostate (32, 33). Istraživanje koje je obuhvatilo 18 prospektivnih studija dokazalo je kako serumska razina testosterona, dihidrotestosterona, drugih aktivnih derivata androgena i estrogena koji su prikupljeni prije dijagnoze nisu povezani s povećanim rizikom od kasnijeg razvoja karcinoma prostate (33). I dalje se u znanstvenom svijetu vodi diskusija oko načina na koji spolni hormoni utječu na razvoj i progresiju karcinoma prostate.

1.2. Patologija i patohistologija

Histološki gledano, najčešći tip karcinoma prostate je adenokarcinom koji čini 90 – 95 % svih karcinoma prostate. Među ostale, rjeđe tipove karcinoma prostate spadaju karcinom pločastih stanica, karcinom bazalnih stanica, urotelni karcinom i drugi (34, 35). Glavni kriteriji za dijagnozu karcinoma prostate su infiltrativne male žlijezde, odnosno žljezdolike formacije ili kribiformne žlijezde koje su prevelike ili nepravilne da bi predstavljale prostatičnu intraepitelnu neoplaziju (PIN) te odsutnost bazalnih stanica i prisutnost uvećanih jezgara i jezgrica unutar stanica (36). Histološki gradus bolesti (engl. *grading*) određuje se prema Gleasonovu sustavu koji je osmišljen oko 70-ih godina prošlog stoljeća. Gleasonov sustav bazira se na arhitekturnim karakteristikama i izgledu tumorskih žlijezda. Sustav razlikuje pet histoloških obrazaca rasta (gradusa) koji se označavaju brojevima od 1 do 5, pri čemu manji broj označava bolji stupanj diferenciranosti. Pokazalo se da prognoza karcinoma prostate korelira sa zbrojem dva najzastupljenija histološka obrasca rasta (primarni i sekundarni) u pregledanom uzorku te je kao takav uveden pojam Gleasonov zbroj (GZ) koji može iznositi od 2 do 10 (37, 38). Svjetska zdravstvena organizacija je (SZO) 2016. godine predložila novu klasifikaciju u kojoj se prema Gleasonovom zbroju određuju gradusne skupine karcinoma prostate (Tablica 1) (35). Prema meta analizi koja je rađena na podacima i materijalima više od 20.000 muškaraca nakon radikalne prostatektomije, skupine

gradusa koreliraju s određenom prognozom petogodišnjeg perioda bez BRB (Tablica 2.) (39).

Tablica 1. Gleasonov zbroj s pripadajućom skupinom gradusa prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. godine.

Skupina gradusa	Gleasonov zbroj
1	≤ 6
2	3 + 4 = 7
3	4 + 3 = 7
4	8
5	9 - 10

Tablica 2. Petogodišnje preživljenje nakon radikalne prostatektomije bez BRB-a prema skupini gradusa karcinoma prostate.

Skupina gradusa	Petogodišnje preživljenje bez BRB-a (%)
1	96
2	88
3	63
4	48
5	26

Prema McNealu (40) prostata ima četiri zone: centralnu zonu, prijelaznu zonu, perifernu zonu i anteriornu fibromuskularnu zonu. Karcinom prostate najčešće se pojavljuje u perifernoj zoni (70 - 75 %), zatim u prijelaznoj zoni (15 - 20 %) te najmanje u centralnoj zoni (5 - 10%). Multifokalnost karcinoma prostate zastupljena je kod 85 % oboljelih (41). Periferno smješteni karcinomi prostate najčešće se šire izvan kapsule prodorom u perineuralni prostor. Karcinom prostate lokalnim širenjem preko kapsule ili preko ejakulatornih duktusa može zahvatiti sjemene mjehuriće, a najčešće metastazira u limfne čvorove, u kosti i pluća (42).

U cilju određenja proširenosti bolesti (*staging*) uvedena je TNM (eng. *tumor, node, metastases*) klasifikacija (Tablica 3). TNM klasifikacija ima tri sastavnice: T označava primarni tumor, N označava pojavnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima dok M označava pojavnost udaljenih metastaza. TNM klasifikacija daje vrijedne informacije o proširenosti bolesti koje pomažu u odlučivanju o načinu liječenja, kako bi se predvidjela prognoza te pratio rezultat liječenja (43).

Tablica 3. TNM klasifikacija karcinoma prostate iz 2017. godine.

	Stadij	Karakteristike
Klinički primarni tumor	Tx	Primarni tumor ne može se procijeniti
	T0	Ne postoji primarni tumor
	T1	Klinički nedetektabilni tumor
	T1a	Tumor je slučajan nalaz u < 5 % reseciranog tkiva
	T1b	Tumor je slučajan nalaz u > 5 % reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektiran biopsijom prostate (pri povišenoj vrijednosti PSA)
	T2	Palpabilan tumor unutar prostate
	T2a	Tumor zahvaća ≤ polovinu jednog lobusa prostate
	T2b	Tumor zahvaća > od polovine jednog lobusa prostate, ali ne oba lobusa
	T2c	Tumor zahvaća oba lobusa
	T3	Ekstrakapsularno širenje tumora prostate
	T3a	Ekstrakapsularno širenje tumora unilateralno ili bilateralno
	T3b	Tumor zahvaća sjemene mjehuriće
	T4	Tumor je fiksiran ili infiltrira okolne organe, osim sjemenih mjehurića, vanjskog sfinktera, rektum, levatore i/ili zdjelični zid
Patološki primarni tumor (pT)	pT2	Tumor lokaliziran unutar prostate
	pT3	Ekstraprostatično širenje
	pT3a	Ekstraprostatično širenje ili mikroskopsko širenje na vrat mokraćnog mjehura
	pT3b	Invazija sjemenih mjehurića
	pT4	Invazija rektuma, levatora i/ili zdjeličnog zida
Metastaze u regionalne limfne čvorove	Nx	Ne može se procijeniti
	N0	Bez metastaza u regionalne limfne čvorove
	N1	Metastaze u regionalne limfne čvorove
Udaljene metastaze	Mx	Ne može se procijeniti
	M0	Bez udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
	M2b	Metastaze u kostima
	M2c	Metastaze u ostala sijela

1.3. Prekursori karcinoma prostate

Patološki entiteti koji predstavljaju prekursore odnosno moguće prekursore karcinoma prostate su prostatična intraepitelna neoplazija (PIN – *prostatic intraepithelial neoplasia*), atipična proliferacija malih žlijezda (ASAP – *atypical small acinar proliferation*), proliferativna upalna atrofija (PIA – *proliferative inflammatory atrophy*) i adenomatozna hiperplazija (AAH – *atypical adenomatous hyperplasia*). Proučavanjem tih entiteta pokušava se shvatiti karcinogeneza tumora prostate te se samim time otvaraju vrata prema ranijem otkrivanju karcinoma prostate te mogućem razvoju kemoprotektivnih ili drugih mjera.

1.3.1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN)

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) je prvi put opisana 1969. godine kao neoplastična proliferacija prostatičnih epitelnih stanica koje su ograničene na postojeće duktuse i žlijezde same prostate (44). Kasnije, 1986. godine, PIN je okarakteriziran i nazvan intraduktalom displazijom (45), no taj naziv se nije zadržao te je zapravo tek 1987. uveden trenutni naziv prostatična intraepitelna neoplazija (46). PIN se nekada kategorizirao u 3 stupnja, od 1 do 3, no prema novijoj klasifikaciji PIN se dijeli u dva stupnja: niski, (engl. *lowgrade* PIN, LGPIN) koji je bio stupanj 1, i visoki (engl. *high grade* PIN, HGPIN), koji sadrži stupnjeve 2 i 3. Danas se konvencionalno upotreba pojma PIN bez dodatne kvalifikacije odnosi na HGPIN. PIN se standardno određuje histopatološkom analizom biopsija prostate, transuretralnih resekcija prostate te analizom prostata nakon radikalne prostatektomije. LGPIN se zbog velike varijabilnosti u načinu dijagnosticiranja između patologa ne određuje rutinski, već samo za potrebe istraživanja.

Incidencija PIN-a se povećava kako se povećava dob bolesnika. Incidencija osim o dobi ovisi i o rasi. Kako je i ranije spomenuto, pojavnost karcinoma prostate veća je kod osoba crne rase u usporedbi s drugim rasama (48). Otkrilo se kako je incidencija PIN-a kod osoba crne rase značajno veća u odnosu na osobe bijele rase u dobnoj skupini između 50 i 60 godina. Sakr i sur. (47) istražili su incidenciju PIN-a prema autopsijskim rezultatima analize 652 prostate. PIN se pojavljuje u 7 %, 26 %, 46 %, 72 %, 75 % i 91 % slučajeva u Afro-Amerikanaca prema desetljećima životne dobi od trećeg do osmog. Za iste je dobne skupine kod bijelaca nađena incidencija od 8 %, 23 %, 29 %, 49 %, 53 % i 67 %.

PIN je povezan s abnormalnostima fenotipa i genotipa koje s vremenom progrediraju. Tako promijenjene stanice imaju više sličnosti sa stanicama karcinoma prostate nego s benignim, normalnim stanicama prostate. Stanice u PIN-u progresivno gube neke od markera sekretorne diferencijacije kao što su PSA, prostatična kisela fosfataza, citoskeletni proteini, glikoproteini, p-kadherin, inhibin, ekspresija androgenih receptora i dr. Druge stanice PIN-a progresivno više izražavaju markere kao što su humani glandularni kalikrein 2, Her-2/neu, c-met protoonkogen, bcl2-onkoprotein, epidermalni čimbenik rasta, Ki-67 i dr. (48). PIN i karcinom prostate dijele slične genetske alteracije. Fluorescentnom insitu hibridizacijom se otkrilo kako je ukupna incidencija bilo koje aneuploidije u PIN-u između 50 i 70 %. Incidencija aneuploidije u PIN-u je slična onoj za karcinom prostate dok je niža od metastatskog karcinoma (49). Među čestim su genetskim promjenama povećanje ili smanjenje u regiji osmog kromosoma kod kojeg istovremeno dolazi do gubitka genetskog materijala na regiji na 8p i dodavanja materijala na 8q. Česte su i delecije na kromosomima 10q, 16q i 18q, dok su amplifikacije na kromosomima 7, 10, 12 i Y. Jedna od somatskih alteracija je i pojačana aktivacija telomeraze. Aktivacija telomeraze vidi se u oko 16 % PIN lezija, a čak 85 % u stanicama invazivnog karcinoma prostate. Smanjena ekspresija NKX3.1 i p27 značajna je u stanicama PIN-a. GSTP1 je hipermetilirana u otprilike 70 % lezija PIN-a. Pretjerana ekspresija gena p16, p53, Bcl-2, MYC i AMACR prisutna je u nekih lezija PIN-a. Otprilike 20 % lezija PIN-a sadrži TMPRSS2:ERG fuziju gena koja se nalazi i u otprilike 50 % karcinoma prostate.

LGPIN je karakteriziran abnormalno proliferativnim sekretornim stanicama unutar duktusa i žlijezda te su stanice bez značajnih citoloških atipija. Jezgre su tih stanica povećane dok su jezgrice male i neprimjetne. PIN ima izraženiju citološku atipiju, posebice izražene nukleole u stanicama koje variraju veličinom i povećan sadržaj kromatina koji je često nepravilno raspoređen uz prominentne jezgrice koje izgledom sliče jezgricama iz karcinomskih stanica prostate. U LGPIN lezijama bazalni je sloj stanica očuvan ili jako rijetko prekinut dok se prekid bazalnog sloja češće može zamijetiti u PIN-u. PIN se širi na različite načine kroz duktuse žlijezda prostate, na sličan način kao i stanice karcinoma prostate. Jedan od načina je da neoplastične stanice zamjenjuju normalne sekretorne luminalne stanice s očuvanjem stanica bazalnog sloja i bazalne membrane. Žarišta PIN-a se uglavnom teško razlikuju pod svjetlosnim mikroskopom od intraduktalnog odnosno intra-acinarnog širenja

karcinoma. Drugi način širenja je direktnom invazijom kroz duktuse odnosno acinuse s probijanjem bazalnog sloja stanica i bazalne membrane. Treći način širenja je proboj stanica između bazalnog sloja stanica i sloja sekretornih cilindričnih stanica, što je jako rijetko (48). Histološke karakteristike PIN-a su jako slične karakteristikama kojima se odlikuje karcinom prostate, no u PIN-u je arhitektura normalna te su uglavnom prisutne bazalne stanice, što u karcinomu prostate nije slučaj (46, 50).

Imunohistokemijske metode omogućuju dobar pregled bazalnog sloja stanica koristeći se monoklonskim protutijelima. Najčešće korišteni marker za imunohistokemijsko bojenje bazalnih stanica prostate je anti-keratin 34β-E12 koji je monoklonalno protutijelo na citoplazmatski citokeratin 34β-E12 velike molekularne težine. Spomenuti marker boji gotovo sve normalne bazalne stanice prostate bez bojanja sekretornih i stromalnih stanica. Istraživanja koja su koristila marker anti-keratin 34β-E12 pokazala su kako postoji prekid bazalnog sloja stanica u 56 % slučajeva PIN-a te je prekid učestaliji u acinusima koji se nalaze u blizini stanica karcinoma nego u udaljenijim acinusima (48). U druge markere za bazalni sloj stanica prostate spadaju proliferacijski, diferencijacijski i genetski markeri. Lokacija mnogih ovih markera u bazalnim stanicama (no ne i u sekretornim stanicama) sugerira da imaju ulogu u regulaciji staničnog rasta. P63 je marker, odnosno protutijelo protiv jezgrinog p63 koji bi mogao biti koristan za razdiobu PIN-a od karcinoma prostate. Noviji molekularni marker AMACR uveden je kako bi pomogao u razdiobi benignih od malignih acinusa. AMACR marker se pokazao jako korisnim u dijagnosticiranju ASAP-a i razlikovanju karcinoma od benignih acinusa liječenih hormonskom terapijom. Njegova prednost u odnosu na anti-keratin 34β-E12 pozitivna su granulirana bojenja karcinomskih stanica s malo ili nimalo bojenja u benignim acinusima (48).

Četiri glavna uzorka PIN-a su resičasti, plosnati, mikropapilarni i kribriformni (51). Ostali uzorci su mucinozni uzorak, uzorak prstena pečatnjaka i pjenušavi uzorak (52). Klinička značajnost tih različitih uzoraka uglavnom je nepoznata, no kribriformni uzorak uglavnom je zastupljen u pacijenata s invazivnim karcinomom prostate što bi moglo upućivati na intraduktalni rasap tumorskih stanica (53). PIN se uglavnom pojavljuje multifokalno, najčešće u perifernoj zoni (75 – 80 %), zatim u prijelaznoj zoni (10 – 15 %) te jako rijetko u centralnoj zoni prostate (5 %) što se pretežno podudara s lokacijom karcinoma prostate (54). PIN se pojavljuje u čak 80 do 90 % uzoraka prostata dobivenih radikalnom prostatektomijom i to uglavnom u neposrednoj blizini

karcinomu prostate te se ponekad vidi i izravni prijelaz sPIN-a na invazivni karcinom prostate (55–58). Prosječni volumen PIN-a u prostata s karcinomom je 1,2 – 1,32 cm^3 te volumen raste s povećanjem patološkog stadija bolesti, Gleasonovim zbrojem, pozitivnim kirurškim rubovima i perineuralnom invazijom (55). Incidencija PIN-a se kreće od 0,7 % do 20 % kod muškaraca kod kojih je rađena biopsija prostate (59–61). Učestalost istodobnog ili kasnijeg razvoja karcinoma prostate može biti veća ako više od jednog uzorka biopsije sadrži PIN. Rizik od nastanka invazivnog karcinoma prostate u muškaraca koji su na prvoj biopsiji prostate imali 1 do 2 bioptata sPIN-om je 30 %, s 3 bioptata je 40 % dok je s više od 3 bioptata rizik 75 % (62), međutim u tom se istraživanju koristila rutinska biopsija od šest uzoraka. Prema novijim istraživanjima u kojim se koristila proširena shema uzorkovanja bioptata, broj bioptata koji sadrži PIN nije pouzdano predvidio rizik pronalaska invazivnog karcinoma prostate na rebiopsiji (63).

Dijagnoza PIN-a postavlja se jedino mikroskopskim pregledom uzorka tkiva prostate. Digitorektalni pregled (DRP) nije koristan u detekciji PIN-a. Transrektalnim ultrazvukom (TRUZ) PIN se može okarakterizirati kao hipoehogeno područje izgledom slično karcinomu prostate, no takav nalaz još nije znanstveno potvrđen. Smatra se da se PIN ne može otkriti TRUZ-om jer su promjene koje se događaju u lezijama PIN-a na mikroskopskoj razini te su kao takve ispod detekcijskog praga za današnju tehnologiju ultrazvuka. Uvođenjem multiparametrijskog slikanja magnetskom rezonancom (mpMRI) u kliničku praksu, značajno se poboljšala slikovna dijagnostika za karcinome prostate. Napretkom u tehnologiji mpMRI i edukacijama radiologa te korelacijama nalaza mpMRI s patohistološkim nalazima nakon radikalnih prostatektomija, postalo je moguće identificirati i pratiti PIN. Dwivedi i sur. (64) zaključili su kako se koristeći različitim parametrima mpMRI moguće otkriti i pratiti lezije kao što je PIN. Također ja važno spomenuti kako je u praćenju bolesnika s PIN-om mpMRI metodom moguće otkriti napredovanje PIN-a u karcinom prostate. Svakako je potrebno još dodatnih istraživanja u ovom polju, no ovo je obećavajući razvoj koji može smanjiti broj prvih, ali i broj ponovljenih biopsija. Nekoliko je istraživanja pokazalo povezanost između povećane razine PSA i pojavnosti PIN-a (65, 66) dok druga istraživanja nisu dokazala takvu povezanost (67, 68). Prema istraživanjima uzoraka prostata nakon radikalne prostatektomije i preoperativne vrijednosti PSA, postoji slaba korelacija PIN-a i gustoće PSA (48). Terapija koja je

predviđena za invazivni karcinom prostate nije preporučena niti se koristi za liječenje PIN-a (69), no postoje dokazi kako terapija depriviranjem androgena (ADT) smanjuje prevalenciju PIN-a u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali takvu vrstu terapije (70). Smanjenje prevalencije je popraćeno epitelnom hiperplazijom, atrofijom žlijezda, odnosno smanjenjem omjera žlijezda naspram strome. Navedena saznanja govore u prilog da je displastični epitel prostate hormonski osjetljiv. U normalnom epitelu prostate, sekretorne luminalne stanice su jače osjetljive na nedostatak androgena nego stanice bazalnog sloja što bi moglo upućivati da stanice u PIN-u dijele tu osjetljivost na androgene. Najvjerojatnije objašnjenje za gubitak normalnih, hiperplastičnih i displastičnih epitelnih stanica pod ADT-om je ubrzanje procesa apoptoze (48). Pokazalo se kako neoadjuvantni ADT leuprolidom i flutamidom u 3 mjeseca rezultira s 50 %-tnim smanjenjem lezija PIN-a. Prestanak uzimanja flutamida rezultira povratom lezija PIN-a (71).

1.3.2. Atipična proliferacija malih žlijezda (ASAP)

Atipičnu proliferaciju malih žlijezda (ASAP) prvi je opisao Montironi sa svojim suradnicima kao fokus malih žljezdanih struktura koje su formirane od atipičnih epitelnih stanica (72). ASAP nije biološki entitet već stanje u kojem patolog nađe mali fokus atipičnih žlijezda (dvije do tri) koje su suspektne za adenokarcinom prostate, no nema dovoljno histoloških dokaza da bi se postavila konačna dijagnoza adenokarcinoma prostate (73). ASAP se pojavljuje između 1 % i 23 % (u prosjeku 5 %) uzoraka biopsija prostate. Osobe kojima je na biopsiji nađena ASAP imaju 40 do 50 %-tni rizik od nastanka karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama (69). Zbog tako visokog rizika, trenutne smjernice Europskog urološkog društva (EAU) preporučuju napraviti rebiopsiju prostate kod osoba koje imaju ASAP, no bez preporuke u kojem vremenskom intervalu (74).

1.3.3. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH)

Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) je prvi put opisana 1941. godine te je karakterizirana proliferacijom malih do srednje velikih acinusa koji obično tvore dobro ograničene nodule. AAH obično nema značajnu atipiju unatoč svojoj abnormalnoj arhitekturi te, za razliku od invazivnog karcinoma prostate, postoji prisutnost bazalnih

stanica (75). Prevalencija AAH je između 1,6 i 19,6 % u uzorcima dobivenih na transuretralnoj resekciji prostate te između 5 i 23 % u uzorcima dobivenih radikalnom prostatektomijom (55, 76). I dalje postoji kontroverza oko toga je li AAH prekursor karcinoma prostate. U prilog mogućeg prekursora ide istraživanje McNeala i sur. (77) koje je pokazalo da se kod 6,4 % bolesnika koji su imali AAH razvio karcinom. Mnogi autori predlažu teoriju da je AAH prekursor adenokarcinoma prostate niskog gradusa budući da se AAH najčešće nalazi u prijelaznoj zoni prostate gdje je često smješten adenokarcinom prostate niskog gradusa. Također je, prema histološkim i citološkim karakteristikama, vrlo sličan adenokarcinomu niskog gradusa (69, 78, 79). U drugim istraživanjima nije nađena poveznica AAH i razvoja adenokarcinoma prostate (80, 81). Može se zaključiti kako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga AAH u nastanku karcinoma prostate i utvrdio njegov klinički značaj.

1.3.4. Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA)

Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) predstavlja sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koji su udruženi s upalnim infiltratom. Primarno nastaje u perifernoj zoni prostate koja je i najčešće sjelo karcinoma prostate (82, 83). De Marzo i sur. (82) smatraju da bi PIA mogla biti indirektni prekursor karcinoma prostate, odnosno da između PIA-e i karcinoma prostate postoji međustadij – PIN. Tu su teoriju potkrijepili rezultatima koji pokazuju da je PIA u 34 % slučajeva izmiješana s PIN-om, da je fenotip većine stanica u PIA-i bio jednak onima u PIN-u te, ranije spomenuto, da entiteti PIA, PIN i karcinom prostate dijele isto anatomsko sijelo u prostati. Postoje i oprečna mišljenja oko uloge PIA-e u nastanku karcinoma prostate (84). Prisustvo PIA-e u bioptatu smatra se benignom promjenom te prema trenutnim smjernicama EAU njezino prisustvo ne opravdava ponovljenu biopsiju ako nisu prisutne druge kliničke promjene (74).

1.4. Klinička slika karcinoma prostate

Karcinom prostate uglavnom se otkriva u asimptomatskih bolesnika. U trenutku postavljanja dijagnoze 78 % bolesnika ima lokalizirani karcinom prostate, 12 % bolesnika ima zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova dok 6 % bolesnika ima udaljene metastaze (85). Iako rijetko, simptomi koji se mogu javljati kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate preklapaju se sa simptomima benigne hiperplazije prostate. To se prvenstveno odnosi na opstruktivne smetnje poput naprezanja kod mikcije, mikcija tankim i oslabljenim mlazom, produljena mikcija, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura te retencija. Moguća je pojava iritativnih smetnji, hematurije i hematospermije. Najčešći simptom kod bolesnika s udaljenim metastazama je bol u kostima budući da su kosti najčešće sijelo metastaza.

1.5. Dijagnostika karcinoma prostate

Standardni dijagnostički postupci u otkrivanju karcinoma prostate su digitorektalni pregled (DRP), serumska razina PSA, slikovne metode te biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom (TRUZ). Konačna dijagnoza potvrđuje se nalazom tumorskih stanica u bioptičkom materijalu uzoraka tkiva prostate.

1.5.1. Digitorektalni pregled (DRP)

DRP i dalje je neizostavan dio kliničkog pregleda kod sumnje na karcinom prostate. Njime se mogu detektirati čvorovi, indurati ili asimetričnost prostate što se može smatrati abnormalnim nalazom (85). DRP-om se mogu palpirati samo tumori u posteriornom i lateralnom dijelu prostate jer su ti dijelovi prostate dostupni rektalnom palpacijom. Ostali nedostatci DRP-a su subjektivnost, niska senzitivnost odnosno niska pozitivna prediktivna vrijednost koja iznosi između 22 i 36 % (86). Prema Humphreyu, abnormalni nalaz DRP-a ukazuje na karcinom prostate u 15 do 40 % slučajeva (87). Iako ima svojih nedostataka, abnormalan nalaz DRP-a i dalje je indikacija za biopsiju bez obzira na vrijednost PSA. (74)

1.5.2. Prostata specifični antigen (PSA)

PSA je otkrio Hara 1971. godine u sjemenoj tekućini, a Wang i sur. (88) su ga 1979. godine otkrili u prostati. PSA je prema svojoj građi glikoprotein građen od 240 aminokiselina, molekularne mase oko 33 kilodaltona koji se stvara u epitelnim stanicama prostate te se kao takav nalazi u sjemenoj i prostatičnoj tekućini te u serumu. Funkcionalno gledajući, PSA je enzim, serinska proteaza, čija je funkcija likvefakcija sperme. Na 19. kromosomu se nalazi gen za kodiranje PSA koji pripada skupini humanih kalikreinskih gena (hKLK) kojih ima 15, a gen za PSA je hKLK 3 gen. Zbog toga se PSA zove i humani kalikrein 3. Od 70 do 90% PSA u serumu cirkulira vezan na inhibitore proteinaza kao što su alfa-1-antikimotripsin i alfa-2-makroglobulin dok od 10 do 30 % cirkulira slobodno (89). Iako je PSA specifičan za prostatu a ne za karcinom, povišenje razine PSA u serumu povećava vjerojatnost malignog procesa. Istraživanja su pokazala kako većina muškaraca starijih od 40 godina ima vrijednosti PSA manje od 4 ng/ml te je ta vrijednost uzeta kao prag kod dijagnoze karcinoma prostate (90). Međutim, u dosta je slučajeva zabilježeno postojanje karcinoma prostate pri niskim vrijednostima PSA. Tako su Thompson i sur. (91) otkrili da rizik pojave klinički značajnog karcinoma prostate (GZ ≥ 7) raste i do 6,7 % pri vrijednostima PSA ≤ 4 ng/ml. Povećanje razine PSA ne mora uvijek upućivati na pojavu malignog procesa u prostati jer razine PSA mogu povisiti brojna benigna stanja kao što su BPH, upala prostate, perinealna trauma, razina androgena, hormonski preparati i instrumentalna manipulacija urotrakta. Većina tih benignih stanja (osim BPH) mogu se pokušati eliminirati i testiranje razine PSA ponovi se za nekoliko tjedana (92). Zbog nedovoljne specifičnosti PSA za otkrivanje karcinoma prostate i njegova razlučivanja od BPH-a, uvedeni su različiti indeksi s ciljem smanjivanja nepotrebnih biopsija prostate. Ti su indeksi dinamika vrijednosti PSA, gustoća ukupnog PSA, gustoća PSA za prijelaznu zonu, dobno specifični PSA te udio slobodnog i ukupnog PSA (93).

Dinamika vrijednosti PSA može se mjeriti pomoću ubrzanja PSA (*PSA velocity*) i vremena udvostručivanja PSA (*PSA doubling time*). Ubrzanje PSA podrazumijeva praćenje dinamike vrijednosti PSA tijekom određenog razdoblja. Brzina porasta koncentracije PSA u serumu je najveća u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, manja u bolesnika s lokaliziranim karcinomom, još manja u bolesnika s BPH-om te najmanja u zdravih osoba. Porast od 0,75 ng/ml godišnje u barem tri mjerenja

u razdoblju od 1,5 do 2 godine smatra se sumnjivim za karcinom prostate. Vrijeme udvostručivanja PSA mjeri koliko se brzo vrijednost PSA udvostručava te je vrijeme udvostručivanja kraće u bolesnika s višim stupnjem gradusa karcinoma prostate. U bolesnika s agresivnim karcinomom prostate dolazi do udvostručavanja PSA za dvije godine (94, 95).

S obzirom na veliku učestalost BPH, računanje gustoće ukupnog PSA može pomoći u razlikovanju serumske vrijednosti PSA među prostatama različitih veličina. Gustoća ukupnog PSA računa se dijeljenjem ukupne serumske razine PSA s procijenjenim volumenom žlijezde koji se utvrđuje TRUZ-om. Što je veća gustoća ukupnog PSA, to je veća vjerojatnost pojave karcinoma prostate uz prosječnu gornju normalnu vrijednost od 0,15. Kriterij gustoće PSA prijelazne zone uveden je na temelju činjenice da se tkivo BPH nalazi skoro isključivo u prijelaznoj zoni prostate. Djavan i sur. (96) zaključili su kako granična vrijednost gustoće PSA > 0,25 ima 95 % osjetljivosti i 47 % specifičnosti testa za otkrivanje karcinoma prostate uz napomenu da se radi o prostatama većim od 30 grama, odnosno prijelazne zone veće od 20 grama.

Razina vrijednosti PSA raste starenjem te je uveden kriterij dobno specifični PSA kojem je cilj ustanoviti normalne vrijednosti PSA za različite dobne skupine. Preporučena dobno specifična gornja razina serumskog PSA je 2,5 ng/ml za dobnu skupinu od 40 do 49 godina, 3,5 ng/ml za dobnu skupinu od 50 do 59 godina, 4,5 ng/ml za dobnu skupinu od 60 do 69 te 6,5 ng/ml za dobnu skupinu od 70 od 79 godina. Taj kriterij uveden je s ciljem povećanja osjetljivosti kod mlađih i specifičnosti kod starijih muškaraca u odnosu na normalni prag vrijednosti PSA od 4,0 ng/ml (97).

Uz ukupni PSA (tPSA), omjer slobodnog (fPSA) i ukupnog PSA (f/t PSA) može pomoći u razlikovanju karcinoma prostate od BPH. Ako je udio fPSA veći od 25 % te ako je omjer f/t PSA iznad 20 %, povećava se vjerojatnost da se radi o BPH. Time se smanjuje broj nepotrebnih biopsija (98).

Od kada se PSA uveo u praksu, došlo je do znatnog pomaka u procjeni stadija bolesti koja se do tada oslanjala na DRP. Uz negativan nalaz DRP-a i PSA ispod 4,0 ng/ml, vjerojatnost je lokaliziranog karcinoma prostateod od 81 do 84 %. Uz negativan DRP i PSA između 4 i 10 ng/ml, vjerojatnost lokalizirane bolesti je od 53 do 67 % dok je uz negativan DRP i PSA između 10 i 20 ng/ml ta vjerojatnost od 31 do 56 % (99).

PSA se kao tumorski marker kombinira s drugim parametrima u predviđanju stadija bolesti te su tako nastali posebni tablični sustavi nazvani nomogramima. Najpoznatiji među nomogramima su Partinov, Kattanov i D'Amicov koji pomažu u određivanju stadija bolesti, određivanju preživljenja bez biokemijskog relapsa i predviđanju zahvaćenosti limfnih čvorova ili sjemenih mjehurića tumorom i metastazama u kostima (100). Korištenje ovih nomograma može biti ograničeno zbog nemogućnosti predviđanja prognoze u općoj populaciji bolesnika te se još uvijek intenzivno provode istraživanja potencijalnih biomarkera s ciljem otkrivanja karcinoma prostate u ranom stadiju. Prostate Health Index (PHI) test i četverostruki kalikreinski test iz seruma odnosno plazme u komercijalnoj su upotrebi i odobreni od strane Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Država (FDA). Cilj je oba testa smanjiti broj nepotrebnih biopsija kod bolesnika koji imaju samo povišenu vrijednost PSA. Oba testa su se pokazala superiornijim od omjera f/t PSA u otkrivanju karcinoma prostate s boljim predviđanjem klinički značajnog karcinoma prostate u muškaraca čija je vrijednost PSA između 2 i 10 ng/ml (101, 102). Gen za karcinom prostate 3 (PCA3) je prostata specifični biomarker koji se nalazi u sedimentu urina. Po svojem sastavu PCA3 je nekodirajuća prostata specifična mRNA koja je vrlo visoko zastupljena u tkivu karcinoma prostate u usporedbi s benignim tkivom prostate. Test na PCA3 također se pokazao kao superiorniji test od omjera f/t PSA u otkrivanju karcinoma prostate u muškaraca s povišenim vrijednostima PSA (103). Klinička značajnost tih testova još se uvijek istražuje te se prema trenutnim smjernicama EAU korištenje spomenutih testova preporučuje samo kako bi se izbjegle nepotrebne biopsije prostate kod asimptomatskih bolesnika s negativnim DRP-om i vrijednostima PSA između 2 i 10 ng/ml (74).

1. 5. 3. Slikovne metode

1.5.3.1. Transrektalni ultrazvuk (TRUZ)

Watanabe i sur. (104) prvi put su opisali TRUZ dok su ga u rutinsku kliničku praksu uveli Hodge i sur. (112) TRUZ prikazuje prostatično tkivo i eventualne promjene u samoj strukturi. Otprilike 65 % karcinoma prostate prikazuje se na TRUZ-u kao hipoehogena zona, oko 30 % kao izoehogena zona dok ih se rijetko prikazuje kao hiperehogena zona. TRUZ kao dijagnostička metoda za detekciju karcinoma prostate nije pouzdan te je zapravo glavni značaj ove metode orijentacija prilikom uzimanja bioptičkih uzoraka prostate.

1.5.3.2. Multiparametrijska magnetska rezonanca (mpMRI)

Multiparametrijska magnetska rezonanca ima sve veću ulogu u ranoj detekciji i samom stupnjevanju (eng. *staging)* karcinoma prostate. U samim počecima magnetska rezonanca pokušala se koristiti kao *staging* metoda kod bolesnika s karcinomom prostate za procjenu direktne ekstrakapsularne proširenosti karcinoma, no ta metoda nije se pokazala uspješnom zbog slabih jakosti magnetskih polja i loših kvaliteta slika (105). Pojačavanjem snage samih uređaja i uvođenjem novih slikovnih parametara, nastala je mpMRI. U procesu nastanka slika prostate mpMRI-om, pojavljivalo se puno artefakata zbog crijevnog sadržaja i peristaltike. Uvođenjem lijekova koji smanjuju motilitet crijeva i endorektalne zavojnice, znatno se smanjila pojavnost artefakata. Napretkom rezolucije slika prostate pojavila se potreba za sustavom standardizirane terminologije u evaluaciji istih. Europsko društvo za urogenitalnu radiologiju (ESUR) 2012. godine je uvelo prvu verziju terminologije za evaluaciju magnetske rezonance prostate nazvanu PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*)**.** Zbog konceptualnih i evaluacijskih nejasnoća, ESUR je 2015. godine uveo drugu verziju PI-RADS koja u usporedbi s prvom verzijom ima veću senzitivnost i specifičnost (106). PI-RADS sustav podijelio je prostatu i okolno tkivo na 39 sektora od kojih 36 pripada prostati, 2 sjemenim mjehurićima te 1 vanjskom uretralnom sfinkteru. PI-RADS sustav za svaku leziju koristi skalu od 5 stupnjeva koja se temelji na vjerojatnosti prisustva klinički značajnog karcinoma prostate. Sustav bodovanja prikazan je u Tablici 4 (107).

Tablica 4. PI-RADS kategorije prema vjerojatnosti prisustva klinički značajnog karcinoma prostate.

	VJEROJATNOST prisustva klinički značajnog karcinoma prostate
PIRADS 1	**Vrlo mala**
PIRADS 2	**Mala**
PIRADS 3	**Srednja**
PIRADS 4	**Velika**
PIRADS 5	**Jako velika**

Mogućnost mpMRI-a za pronalazak karcinoma prostate skupine gradusa 1 manja je od 30 % kod karcinoma manjih od 0,5 cm^3 koji su histopatološki identificirani nakon radikalne prostatektomije. U istraživanju koje je uspoređivalo mpMRI s template biopsijom kao referentnom točkom, mpMRI je imao osjetljivost 70 % i specifičnost 27 % za identifikaciju karcinoma prostate skupine gradusa 1 (108). Nadalje, isto istraživanje pokazalo je da je u otkrivanju karcinoma prostate skupine gradusa ≥ 2 osjetljivost mpMRI 91 %, a specifičnost 37 %, dok je za karcinome skupine gradusa ≥ 3 osjetljivost 95 %, a specifičnost 35 %.

Napretkom u tehnici snimanja i izvještavanju, mpMRI se počeo koristiti kao pomoćno sredstvo u izvođenju biopsija prostate. Slike koje su prethodno snimljene mpMRI-om se ukomponiraju s realnim, uživo snimljenim slikama TRUZ-a te je kao takva nastala fuzijska biopsija prostate. Najjednostavnija tehnika fuzijske biopsije prostate je kognitivna fuzijska biopsija jer ne zahtijeva posebne hardverske i softverske dodatke, već sam kliničar u svojoj glavi spaja prethodno snimljene mpMRI slike s trenutnim uživo snimljenim TRUZ slikama te izvodi biopsiju prostate. Druga je tehnika fuzijske biopsije prostate slikom vođena ciljana biopsija prostate u kojoj se prethodno obrađene slike mpMRI-a spajaju s ultrazvučnim slikama u stvarnom vremenu pomoću odgovarajućeg uređaja koji sadrži poseban softver razvijen za ovaj postupak. To je *de facto* isti proces koji kliničar radi u svojoj glavi prilikom izvođenja kognitivne fuzijske biopsije, samo što u ovom slučaju taj cijeli proces radi računalni program. Treća tehnika je *in-bore* biopsija koja je tehnički najzahtjevnija te se izvodi u samo par centara u svijetu. Postupak biopsije prostate izvodi se tijekom samog snimanja MRI-

om u stvarnom vremenu s već prethodno namještenim uređajem na suspektne lezije prostate. U nekoliko se velikih istraživanja evaluirala tehnika biopsije prostate vođene MR-om (ciljana biopsija) u usporedbi s tradicionalnom TRUZ sistemskom biopsijom. U PRECISION studiji, u kojoj je sudjelovalo 500 bolesnika kojima je to prva biopsija, sposobnost detekcije karcinoma prostate bila je značajno veća kod ciljane biopsije (38 %) u usporedbi sa sistemskom biopsijom (26 %) (109). U MRI-FIRST studiji, u kojoj je sudjelovalo 250 bolesnika kojima je to bila prva biopsija, prvo je urađena sistemska biopsija prostate koju je radio operater koji je nije znao mpMRI nalaz te je odmah potom bila urađena ciljana biopsija koju je provodio drugi operater. Ciljana biopsija je imala bolji postotak u otkrivanju karcinoma prostate skupine gradusa ≥ 2 (32,3 %) u usporedbi sa sistemskom biopsijom (29,9 %), no ta razlika nije bila značajna. Međutim, postotak u otkrivanju karcinoma skupine gradusa ≥ 3 značajno je veći u ciljanoj biopsiji (19,9 %) u usporedbi sa sistemskom biopsijom (15,1 %) (110). Rezultati istraživanja Dursta i sur. (108) pokazali su kako vjerojatnost otkrivanja karcinoma prostate skupine gradusa ≥ 2 kod bolesnika s prethodno negativnom biopsijom u usporedbi ciljane i sistemske biopsije iznosi 1,44 dok za karcinome skupine gradusa ≥ 3 iznosi 1,64. Ista usporedba napravljena je na bolesnicima kojima je to prva biopsija te je razlika između te dvije metode bila puno manja i statistički nije bila značajna. Prema prethodno navedenim studijama izračunalo se kolika je vrijednost kombinacije sistemske i ciljane biopsije kad se rade zajedno. Dodavanjem ciljane biopsije sistemskoj biopsiji kod bolesnika na prvoj biopsiji povećava se vjerojatnost otkrivanja karcinoma prostate skupine gradusa ≥ 2 za oko 20 % te za skupine gradusa ≥ 3 za otprilike 30 %. U bolesnika na ponovljenoj biopsiji kombinacijom metoda povećava se vjerojatnost otkrivanja karcinoma prostate skupine gradusa ≥ 2 za oko 40 % te za skupine gradusa ≥ 3 za otprilike 50 %. Također se izračunalo da bi izbacivanjem sistemske biopsije iz kombinacije kod bolesnika na prvoj biopsiji promaklo otprilike 16 % karcinoma skupine gradusa ≥ 2 te 18 % skupine gradusa ≥ 3, a kod bolesnika na ponovljenoj biopsiji promaklo bi otprilike 10 % karcinoma skupine gradusa ≥ 2 te 9 % skupine gradusa ≥ 3 (74).

Dijagnostička vrijednost mpMRI u otkrivanju karcinoma prostate još se uvijek istražuje. Prema nekim autorima mpMRI bi se trebao obavljati prije svake biopsije prostate, prema drugima mpMRI bi se trebao koristiti samo prije ponovljene biopsije prostate kod muškaraca kod kojih postoji klinička sumnja na karcinom unatoč prethodnoj

negativnoj biopsiji. Trenutne smjernice EAU preporučuju napraviti mpMRI prije prve biopsije prostate i u slučaju ponavljanja biopsije kada prethodno nije bio napravljen mpMRI (74).

1.5.3.3. Ostale slikovne metode

Kompjuterizirana tomografija (CT) ima malu ulogu u prikazivanju intraprostatične patologije i lokalnog širenja dok se ponajviše koristi u otkrivanju metastatske bolesti odnosno zahvaćenosti limfnih čvorova. CT je kao metoda procjene zahvaćenosti limfnih čvorova indiciran kod bolesnika s vrijednostima PSA ≥ 20 ng/ml, kliničkim stadijem T2b ili višim i GZ ≥ 7. Veličina limfnih čvorova u manjoj dužini > 8 mm unutar zdjelice i > 10 mm izvan zdjelice smatra se malignom. Osjetljivost metode je manja od 40 % dok je specifičnost oko 98 % (74).

Scintigrafija skeleta pomoću 99mTc-metilen difosfonata najraširenija je metoda u otkrivanju koštanih metastaza. Osjetljivost ove metode je 79 % sa specifičnosti od 82 %. Vrijednost PSA, klinički stadij bolesti i skupina gradusa bolesti znatno utječu na vrijednost ove dijagnostičke metode, no prema smjernicama EAU, scintigrafija skeleta trebala bi se učiniti kod simptomatskih bolesnika neovisno o vrijednostima PSA, skupini gradusa bolesti ili kliničkog stadija (74).

Prostata specifični membranski antigen korišten u sklopu pozitron emisijske tomografije kombinirane s kompjuteriziranom tomografijom (PSMA PET/CT) novija je i sve korištenija metoda u kojoj se pomoću radionuklida ^{68}Ga i ^{18}F pokušavaju detektirati udaljene metastaze karcinoma prostate. Osjetljivost i specifičnost ove metode za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova je 86 % (74).

1.5.4. Biopsija prostate

Indikacije za biopsiju prostate su abnormalan DRP, PSA > 4 ng/ml u visoko rizičnim dobnim skupinama te PI-RADS lezije 4 ili 5 (111). U 1989. godini prvi se put uvela sekstant biopsija vođena TRUZ-om te je ta metoda revolucionirala sposobnost detekcije karcinoma prostate. U izvornom obliku uzimalo se 6 bioptata u parasagitalnoj ravnini na polovici od sredine do ruba prostate obostrano s tri mjesta: baza, sredina i apeks. Takva sistematska shema pokazala se značajno boljom u detekciji karcinoma prostate u usporedbi s do tada postojećim metodama otkrivanja karcinoma prostate (112). Nakon što su istraživanja McNeala i sur. (41) pokazala kako većina karcinoma prostate (oko 80 %) potječe iz periferne zone, nastale su nove preporuke za pojačanje uzorkovanja kritične periferne zone prostate. Sekstant biopsija imala je svojih nedostataka zbog relativno visokog broja lažno negativnih rezultata. Levine i sur. (113) u svojem su istraživanju uveli dva konsekutivna seta sekstant biopsija na istom pacijentu. Rezultati su pokazali kako je drugi set sekstant biopsije imao porast od 37 % u detekciji karcinoma prostate. Kao druga boljka sekstant metode pokazalo se da se stopa otkrivanja karcinoma prostate smanjuje u odnosu na volumen prostate. Stope otkrivanja karcinoma su bile 40 %, 37 %, 29 %, 22 %, 15 % i 12 % za prostate obujma 20 cm^3, 30 cm^3, 40 cm^3, 50 cm^3, 60 cm^3 i 70 cm^3 te se zaključilo kako do tada standardnih šest bioptata nije jednako učinkovito za velike prostate u odnosu na manje (114). S vremenom su istraživane sheme s povećanim brojem uzoraka. Ekew i sur. (115) uveli su biopsiju 5 regija gdje su uz standardnu sekstant biopsiju (regije 2 i 4) dodali dva bioptata obostrano iz lateralnih rubova prostate (regije 1 i 5) i tri bioptata od sredine prema apeksu, središnjem dijelu prostate i bazi (regija 3). Stopa otkrivanja karcinoma prema njihovoj shemi iznosila je 40% što je puno više u usporedbi s 20 - 25 % stope u serijama sekstant biopsija. Vodeći problem s navedenom shemom biopsije bila je povećana stopa komplikacije u vidu hematurije koja se pojavila u čak 80 % pacijenata zbog penetracije iglom kroz uretru prilikom uzorkovanja bioptata iz regije 3. Presti i sur. (116) istražili su uvođenje dodatna 4 lateralna bioptata periferne zone rutinskoj sekstant shemi. Došli su do zaključka da tradicionalna sekstant shema može promašiti i preko 20 % karcinoma prostate. Gore i sur. (117) evaluirali su shemu biopsije od 12 bioptata kod skoro 400 pacijenata. Koristili su standardnu sekstant shemu u kombinaciji sa sekstant shemom lateraliziranom prema perifernoj zoni koja bi obuhvaćala apeks, sredinu i bazu obostrano. Rezultati njihovog istraživanja

pokazali su kako je stopa otkrivanja karcinoma na prvoj biopsiji 42% te da je standardna sekstant shema otkrila samo 71 % karcinoma od ukupnog broja otkrivenih karcinoma prostate. Presti i sur. (118) su 2003. godine napravili istraživanje analizirajući podatke od skoro 2.300 pacijenata na prvoj biopsiji prostate koji su bili podvrgnuti shemi uzimanja 12 bioptata. Zaključili su kako je ukupna stopa otkrivanja karcinoma prostate 44 %. Također su zaključili kako je povećanje dobi pacijenta povezano s većom stopom otkrivanja karcinoma, većim brojem pozitivnih bioptata, većim postotkom cilindra bioptata zauzetim karcinomom te većom stopom otkrivanja visoke skupine gradusa karcinoma (gradus 4 ili 5).

1.5.4.1. Patologija bioptata iglene biopsije prostate

Dijagnoza karcinoma prostate postavlja se patohistološkom analizom bioptiranog tkiva. Osim same dijagnoze, patohistološkom analizom može se dobiti niz dodatnih parametara koji se mogu koristiti kao dodatna informacija u procjeni stadija bolesti. U te parametre spadaju GZ, skupina gradusa, broj biopsijskih cilindara zahvaćenih karcinomom, postotak cilindra zauzetog karcinomom te lokalizacija cilindra s karcinomom.

U mnogim istraživanjima bila je proučavana veza volumena tumora s razinom vrijednosti PSA, skupinom gradusa, pozitivnim kirurškim rubovima, ekstraprostatičnom ekspanzijom i drugim kliničko patološkim parametrima. Zaključilo se kako je volumen tumora, koji bi bio evaluiran nakon radikalnih prostatektomija, snažan prediktor biologije karcinoma prostate, no poželjno je odrediti volumen tumora preoperativno kako bi se uspjeli razlučiti pacijenti koji imaju insignifikantni tumor od onih kojima je liječenje potrebno (119). Tako se broj biopsijskih cilindara zahvaćenih karcinomom počeo koristiti kao pokazatelj volumena tumora. Brojna su istraživanja pokazala povezanost većeg broja biopsijskih cilindara zahvaćenih karcinomom s češće pozitivnim kirurškim rubom, s većim volumenom tumora, s češćom invazijom sjemenih mjehurića, s metastazama u limfne čvorove te s češćim relapsom nakon liječenja. Također je zaključeno kako je kod 3 pozitivna cilindra bolest ograničena na prostatu u do 40 % slučajeva, kod 4 pozitivna cilindra u do 25 % slučajeva, kod 5 pozitivnih cilindara u do 11 % slučajeva, a kad je svih 6 cilindara pozitivno bolest je lokalizirana u do 7 % slučajeva (119–121). Postotak cilindra zauzetog karcinomom

također je mjera volumena tumora. Bostwick i sur. (122) pokazali su da 50 % zauzeća cilindra tumorom korelira s kapsularnom penetracijom i invazijom sjemenih mjehurića u 20 % slučajeva pri vrijednostima PSA ≤ 4,0 ng/ml. Postotak cilindra zauzetog karcinomom je mjera koja bi zajedno s drugim parametrima (vrijednost PSA, klinički stadij bolesti) mogla pomoći u preoperativnom predviđanju patološkog stadija (119). Freedland (123) je preoperativno stratificirao pacijente prema postotku cilindara zauzetih karcinomom u niskorizične, srednjerizične i visokorizične grupe za BRB nakon radikalne prostatektomije. U niskorizičnoj su grupi pacijenti čiji su cilindri zauzeti tumorom do 20 %, u srednjerizičnoj su grupi cilindri zauzeti tumorom između 20 i 55 % dok su u visokorizičnoj grupi cilindri više od 55 % zauzeti tumorom. Badalment i sur. (124) otkrili su povezanost lokalizacije cilindra zahvaćenog tumorom s pozitivnim kirurškim rubovima te ekstraprostatičnim širenjem. Prisutnost tumora u cilindru uzetom iz apikalnog dijela prostate značajno je povezana s pozitivnim kirurškim rubovima, dok je prisutnost tumora u cilindru uzetom iz baze prostate povezana s ekstraprostatičnim širenjem. Druga su istraživanja pokazala da se ne treba voditi samo lokalizacijom pozitivnih cilindara, već ih treba ukomponirati zajedno s vrijednostima PSA i GZ kako bi se mogla točnije predvidjeti mogućnost pozitivnih kirurških rubova i ekstraprostatičnog širenja (125).

Iako se dijagnoza karcinoma prostate postavlja pregledom bioptata svjetlosnim mikroskopom, postoje teži i zahtjevniji slučajevi koji se mogu razriješiti dodatnom imunohistokemijskom analizom. Imunohistokemija (IHC) je metoda kojom se lociraju specifični antigeni u stanicama odnosno tkivu, a temelji se na prepoznavanju kompleksa antigen-antitijelo (126). Prostata specifičan membranski antigen (PSMA) je glikoprotein koji se nalazi u tkivu prostate te u manjoj mjeri u živčanom sustavu, tankom crijevu i salivarnom žljezdanom tkivu. PSMA je eksprimiran u normalnim stanicama, u PIN-u, ali i u malignim stanicama prostate s tim da maligne stanice jače eksprimiraju spomenuti antigen. PSMA ekspresija korelira sa stadijem bolesti, GZ-om te je neovisan prediktor povrata karcinoma prostate (127). Odsustvo bazalnih stanica jedan je od glavnih kriterija na kojem se temelji dijagnoza karcinoma prostate te je u nekim slučajevima teško ocijeniti prisustvo bazalnog sloja. Pokazalo se kako karcinom prostate ima značajno veću ekspresiju AMACR nego normalni epitel prostate. Međutim, AMACR nije potpuno specifičan za karcinom prostate, već se nalazi i u PIN-u te se zbog toga koristi u kombinaciji s drugim markerima kao što su p63 i HMWCK

(126, 128). P63 je nuklearni protein čija je ekspresija ograničena na bazalne stanice tkiva prostate. HMWCK je citokeratin visoke molekularne težine koji se koristi za prikazivanje bazalnih stanica u žarištu atipičnih žlijezda prostate. Kombinacija AMACR/p63/HMWCK pomaže u potvrđivanju odsustva bazalnih stanica te znatno pomaže u postavljanju dijagnoze karcinoma prostate u morfološki atipičnom malom žarištu žlijezda prostate (126, 129). Spomenuta je kombinacija IHC bojenja korisna za razlikovanje malih žarišta karcinoma prostate od PIN-a. U karcinomu prostate je odsutan bazalni sloj stanica dok je u PIN-u održan ili fragmentiran. Upravo taj fragmentirani sloj bazalnih stanica u PIN-u otežava postavljanje jasne dijagnoze te se spomenute kombinacije IHC bojenja koriste kao pomoć (130).

1.5.4.2. Ponavljanje biopsije

Procijenjeno je da se 20 do 30 % slučajeva karcinoma prostate ne otkrije pri prvoj biopsiji (118). Vjerojatnost otkrivanja karcinoma pada s brojem ponavljanja biopsije. Djavan i sur. (96) u svojem su istraživanju objavili kako su u prvoj biopsiji otkrili karcinom kod 22 % bolesnika, u drugoj biopsiji kod 10 %, u trećoj kod 5 % i u četvrtoj ponovljenoj biopsiji kod 4 % bolesnika. Ako bolesnik s negativnim nalazom prethodne biopsije ima perzistirajući povišene i/ili rastuće vrijednosti PSA i/ili abnormalan nalaz DRP-a te ako ima pozitivan nalaz na mpMRI, biopsija se ponavlja (74). Problem predstavljaju bolesnici s BPH kod kojih će uvećana prostata dovesti do porasta PSA i samim time do negativnih rezultata biopsije odnosno do suvišnih biopsija. Međutim bolesnik i uz BPH može imati odnosno dobiti karcinom. Zbog niske specifičnosti PSA, u razlikovanju BPH i karcinoma koriste se i drugi parametri kao što su dinamika vrijednosti PSA, gustoća ukupnog PSA, gustoća PSA za prijelaznu zonu, dobno specifični PSA te udio slobodnog i ukupnog PSA.

Osim perzistirajuće povišenih i/ili rastućih vrijednosti PSA i/ili abnormalnog nalaza DRP-a, patološki nalaz prethodne negativne biopsije uvelike utječe na odluku o ponovaljanju biopsije. Ako se na prethodnom negativnom nalazu otkrije ASAP, vjerojatnost nalaza karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji je između 30 i 40 %. U slučaju da se na prethodnom nalazu nađe PIN u više od 3 cilindra, vjerojatnost nalaza karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji je oko 30 % (131), no ako se odmah uz PIN nalazi nekoliko atipičnih žlijezda, rizik raste na oko 50 % (132). Prema smjernicama

NCCN –a i EAU-a za bolesnike s negativnom biopsijom prostate i povišenim PSA preporučuje se napraviti mpMRI prostate te učiniti biomarkerske testove kao što su PHI i PCA3 (74, 133).

1.5.5. Stratifikacija bolesnika

Stratifikacija bolesnika, nakon postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, uvelike pomaže u odabiru terapije, praćenju ishoda liječenja te prognoze same bolesti. Postoje brojni prediktivni modeli koji prema definiranim parametrima predviđaju vjerojatnost ishoda bolesti i liječenja. Oni služe kao pomoćni alat u donošenju medicinskih odluka uzimajući u obzir komparativne prednosti i nedostatke u domenama kao što su kvaliteta života i komplikacije liječenja. Do sada su brojni parametri bili uzeti u obzir kako bi se predvidio ishod liječenja karcinoma prostate. Pod parametre ishoda liječenja su se uzimali različiti klinički parametri kao što su ukupno preživljenje, preživljenje bez bolesti, zatim kirurški parametri kao što su vjerojatnost ekstrakapsularnog širenja karcinoma, zahvaćanje sjemenih mjehurića i pozitivni kirurški rubovi. Utvrđeno je kako su se vrijednost PSA (prije bilo kakvih modaliteta liječenja), klinički stadij bolesti po TNM klasifikaciji te biopsijski GZ pokazali kao nezavisni prediktivni čimbenici različitih kombinacija parametara koji utvrđuju ishod liječenja u nemetastatskom karcinomu prostate (134). D'Amico i sur. (135) 1998. godine predložili su stratifikaciju bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate prema riziku od BRB-a nakon radikalne prostatektomije ili radioterapije u tri skupine. U skupinu s niskim rizikom spadaju bolesnici s cT1-T2a stadijem bolesti, GZ < 7 i PSA < 10 ng/ml. U skupini srednjeg rizika su bolesnici s cT2b stadijem bolesti i/ili GZ 7 i/ili PSA između 10 i 20 ng/ml. U skupini visokog rizika su bolesnici s ≥ T2c stadijem bolesti, ili GZ > 7, ili PSA > 20ng/ml. Brojne su onkološke i urološke organizacije uvele svoje stratifikacijske sustave te se međusobno razlikuju prema broju rizičnih skupina te prema veličini pojedinih parametara. EAU je prihvatilo D'Amicov stratifikacijski sustav s pojedinim promjenama te je isti prikazan u Tablici 5 (74). Danas se razmatra uvođenje novih parametara i definiranje novih rizičnih grupa u stratifikaciji bolesnika s karcinomom prostate. Među te nove parametre spadaju genetski kao što su CYP3A4 genotip, ponavljanja u sekvenci CAG androgen receptora, p53, Bcl-2, Ki67. Uz genetske parametre, proučavaju se biokemijski (razine kisele fosfataze, kreatinina), parametri PSA (ubrzanje i vrijeme udvostručenja PSA) te patološki parametri

(varijante GZ, broj pozitivnih cilindara u biopsiji) (136). Potrebna su još dodatna istraživanja i evaluacije postojećih u usporedbi s novijim stratifikacijskim sustavima.

Tablica 5. Rizične grupe bolesnika za BRB lokaliziranog i lokalno uznapredovanog karcinoma prostate.

Niski rizik	Srednji rizik	Visoki rizik	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	bilo koja vrijednost PSA
i GZ < 7	ili GZ 7	ili GZ > 7	bilo koji GZ
i cT1-T2a	Ili cT2b	ili cT2c	cT3-cT4 ili cN+
Lokalizirana bolest			Lokalno uznapredovala bolest

1.6. Liječenje karcinoma prostate

1.6.1. Aktivni nadzor i oprezno čekanje

Budući da je karcinom prostate heterogena bolest, pokušavaju se razlučiti bolesnici s karcinomima koji su indolentnog tijeka od agresivnih karcinoma koji su skloni metastaziranju i koji uzrokuju smrt bolesnika. Insignifikantni karcinom se definira kao tumor koji ne predstavlja rizik od progresije i metastaza te kao takav ne uzrokuje smrt bolesnika (137). Epstein je među prvima uveo biopsijske kriterije insignifikantnosti u koje spadaju GZ ≤ 6, < 3 pozitivna cilindra u kojem je manje od 50 % tumorskog tkiva te PSA gustoća < 0,15 ng/ml (138). Treba napomenuti kako su navedeni kriteriji bili definirani na temelju opsolentnih sekstant biopsija. Brojna istraživanja kasnije su pokušala validirati Epsteinove kriterije i uvesti dodatne kriterije za bolju definiciju insignifikantnog karcinoma prostate. Kao rezultat različite urološke i onkološke organizacije koriste slične no ne jedinstvene kriterije za definiciju insignifikantnosti. Novija istraživanja pokušavaju otkriti biološke markere i korištenje slikovnih metoda za proširenje kriterija signifikantnosti karcinoma prostate, no još uvijek nisu uvršteni u službene preporuke.

Aktivni nadzor je pristup za skupinu bolesnika s insignifikantnim karcinomom prostate odnosno niskim rizikom kojima u trenutku dijagnoze nije potrebno promptno liječenje te se kod istih sustavnim praćenjem nastoji uočiti progresija bolesti kada se pristupa definitivnom liječenju s ciljem izlječenja. Cilj je izbjeći nepotrebno liječenje bolesnika s karcinomom koji vjerojatno neće progredirati te s njime povezan morbiditet. Za mnoge bolesnike u toj skupini bolest nikada ne zahtijeva liječenje odnosno liječenje se može odgoditi za duže razdoblje da se ne umanji značajna mogućnost izlječenja. Problem koji se ističe u aktivnom nadzoru je definicija insignifikantnog karcinoma prostate odnosno kriteriji za skupinu bolesnika s niskim rizikom. Prema EAU kriteriji za aktivni nadzor su biopsijski GZ ≤ 6, klinički stadij T1c/T2a, PSA < 10 ng/ml i gustoća PSA < 0,15 ng/ml (74). Sustavno praćenje u aktivnom nadzoru sastoji se od regularnih kontrolnih pregleda na kojem se nalaz DRP-a ponavlja najmanje jedanput godišnje, vrijednost PSA svakih 6 mjeseci te, ako je potrebno, ponavlja se biopsija (139). Važno je napomenuti kako je u aktivnom nadzoru bitno i mišljenje bolesnika koji zajedno s liječnikom sudjeluje u konačnoj odluci o svojem liječenju. Postoje bolesnici koji se ne mogu psihički nositi s činjenicom da imaju karcinom, a da ih se ne liječi te za njih uvijek

postoji opcija aktivnog liječenja. Tosoian i sur. (140) evaluirali su aktivni nadzor kao pristup na skoro 1.300 bolesnika te su kao rezultat dobili ukupno desetogodišnje preživljenje od 93 % i desetogodišnje preživljenje specifično za karcinom od 99,9 %.

Oprezno čekanje (eng. *watchfull waiting*) pristup je za bolesnike koji su od samog početka smatrani nepogodnim za kurativno liječenje te se u takvih bolesnika uvodi palijativno liječenje s obzirom na razvoj lokalne ili sistemske progresije osnovne bolesti s ciljem očuvanja kvalitete života. Uglavnom se radi o bolesnicima s uznapredovanim karcinom prostate ili o bolesnicima koji ne prihvaćaju kurativno liječenje ili njegove komplikacije, a imaju kratko očekivano trajanje života.

1.6.2. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija je kirurški zahvat u kojem se odstranjuje cijela prostata s kapsulom i sjemenim mjehurićima u kojoj se, kad god je to moguće, pokušava očuvati funkcija zdjeličnih organa. Zahvat je indiciran kod bolesnika kod kojih je moguće izlječenje s očekivanim trajanjem života od najmanje 10 godina (74). Očekivano trajanje života uvedeno je kao parametar koji određuje indikaciju umjesto dobne granice. Naime, neki su bolesnici starije životne dobi vrlo vitalni te imaju očekivano trajanje života dulje od prosjeka za svoju dob. Dok neki bolesnici mlađe životne dobi, zbog drugih bolesti i stanja, imaju kraće očekivano trajanje života za svoju dob te nisu kandidati za ovaj modalitet liječenja. Postoje različite tablice i nomogrami koji pomažu izračunati očekivano trajanje života bolesnika prema određenim parametrima.

Osim očekivanog trajanja života, komorbiditeti igraju važnu ulogu u odabiru bolesnika za ovu vrstu liječenja. Bolesnici s brojnim komorbiditetima kao što kardiovaskularne, respiratorne, cerebrovaskularne i druge bolesti, imaju smanjeno očekivano trajanje života te povećani rizik od komplikacija anestezije i kao takvi nisu kandidati za operaciju. Albertsen i sur. (141) došli su do zaključka kako su komorbiditeti jedni od glavnih prediktora smrti koje nisu povezane s karcinomom u grupi bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate liječenim radikalnom prostatektomijom. Također su pokazali kako su bolesnici s karcinomom prostate koji 10 godina nisu bili aktivno liječeni, a imaju značajne komorbiditete, umrli od bolesti koje nisu povezane s karcinomom prostate neovisno o dobi bolesnika ili o agresivnosti samog tumora.

Važno je napomenuti kako je bolesnikov odabir jako bitan u donošenju odluke oko odabira vrste liječenja. Bolesniku je važno objasniti sve pozitivne i negativne strane kirurškog liječenja odnosno rizike i moguće komplikacije anestezije. Nakon što je bolesniku objašnjeno njegovo stanje i bolest, raspoložive terapijske mogućnosti te njihove prednosti i nedostaci, treba poštovati njegov konačni odabir načina liječenja. Radikalna prostatektomija je metoda izbora za liječenje klinički lokaliziranog karcinoma prostate zbog prihvatljivog perioperativnog morbiditeta i smrtnosti te prihvatljivim nuspojavama uz visoke stope dugoročne kontrole samog karcinoma. Klinički lokalizirana bolest se prema TNM klasifikaciji smatraju T1a, T1b, T1c, T2a, T2b i T2c stadij bolesti (43). Bitno je napomenuti kako postoje potencijalne pogreške u određivanju kliničkog stadija bolesti što najbolje pokazuje istraživanje iz SEER baze podataka na oko 26.000 bolesnika koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji te su svi bolesnici imali klinički T1 ili T2 stadij bolesti i biopsijski GZ 6 ili 7 (skupine gradusa 1, 2 ili 3) (142). Rizik od uznapredovanog patološkog stadija (T2 stadij bolesti s pozitivnim kirurškim rubom, T3 ili T4 stadij bolesti nakon radikalne prostatektomije) odnosno rizik od podcijenjenog stadija (*understaging)* u skupini bolesnika s biopsijskim GZ 6 (skupina gradusa 1) je 16 % ako im je predbiopsijska vrijednost PSA < 10 ng/ml, dok rizik raste na 39 % ako je vrijednost PSA između 20 i 29,9 ng/ml. Rizik od podcijenjenog stadija u skupini bolesnika biopsijske skupine gradusa 2 je 28 % za predbiopsijske vrijednosti PSA < 10 ng/ml, dok rizik raste na 49 % ako je vrijednost PSA između 20 i 29,9 ng/ml. Rizik od podcijenjenog stadija u skupini bolesnika biopsijske skupine gradusa 3 je između 11 i 19 %, ovisno o predbiopsijskoj vrijednosti PSA.

Za bolesnike niskog rizika preporuča se aktivno praćenje dok se radikalna prostatektomija može razmatrati ako bolesnik iz te skupine želi aktivno liječenje uz uvjet da je očekivano trajanje života dulje od 10 godina (Tablica 5). Oko 90 % bolesnika iz skupine niskog rizika koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji nema BRB 5 godina nakon operacije, dok je njih 82 % bez BRB-a 10 godina nakon zahvata. Prognoza za bolesnike s niskim rizikom koji su ipak dobili BRB nakon radikalne prostatektomije je jako dobra. Ukupna stopa bolesnika bez lokalnog povrata bolesti je 98 % 5 godina nakon zahvata te 97 % 10 godina nakon zahvata. Stope bez sistemske progresije bolesti su 99,6 % 5 godina nakon zahvata te 99 % 10 godina nakon operativnog zahvata.

Bolesnicima srednjeg rizika svakako treba predložiti aktivno liječenje. 78 % bolesnika iz skupine srednjeg rizika koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji nemaju BRB 5 godina nakon operacije, dok je kod njih 65 % bez BRB 10 godina nakon zahvata (Tablica 5). Prognoza za bolesnike sa srednjim rizikom koji su ipak dobili BRB nakon radikalne prostatektomije je povoljna (143). Ukupna stopa bolesnika bez lokalnog povrata bolesti je 96 % 5 godina nakon zahvata te 92 % 10 godina nakon zahvata. Stope bez sistemske progresije bolesti su 96 % 5 godina nakon zahvata te 89 % 10 godina nakon operativnog zahvata. Važno je napomenuti kako je kod bolesnika sa srednjim rizikom mogućnost pozitivnih limfnih čvorova između 3,7 i 20 % (144). Disekcija zdjeličnih limfnih čvorova bi se trebala napraviti tijekom radikalne prostatektomije ako procijenjeni rizik za pozitivnim limfnim čvorovima premašuje 5 % (74).

Radikalna prostatektomija kod bolesnika s visokim rizikom, ali s lokaliziranom bolesti, može doći u obzir ako tumor nije fiksiran za okolne zdjelične strukture i ako tumor ne invadira uretralni sfinkter (Tablica 5.). Proširena disekcija zdjeličnih limfnih čvorova bi se uvijek trebala napraviti jer je procijenjeni rizik za pozitivnim limfnim čvorovima veći od 5 % (145). 68 % bolesnika iz skupine visokog rizika koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji nemaju BRB 5 godina nakon operacije, dok je kod njih 55 % bez BRB-a 10 godina nakon zahvata (143). Bolesnici te skupine imaju veliki rizik od BRB-a te se kod njih često mora uključiti sekundarna terapija (radioterapija, terapija depriviranjem androgena).

U bolesnika s lokalno uznapredovanom bolesti, radikalna prostatektomija s proširenom disekcijom zdjeličnih limfnih čvorova se može uzeti u obzir jedino kao dio multi modalne terapije u izabranih bolesnika (74).

Kod radikalne prostatektomije upotrebljavaju se četiri pristupa: perinealni, retropubični, laparoskopski i robotski pristup. Young i Halsted su 1904. godine u bolnici John Hopkins učinili prvu uspješnu ekstrakapsularnu prostatektomiju perinealnim pristupom te su time započelu eru radikalne prostatektomije. Milin je 1945. godine prvi opisao radikalnu prostatektomiju retropubičnim pristupom. Istim pristupom se poslužio von Rubin Flocks za uvođenjem zdjelične limfadenektomije 1959. godine. Tijekom godina tehnološkog napretka u razvijanju minimalno invazivne abdominalne kirurgije, nastao je laparoskopski pristup. Prvu seriju laparoskopskih radikalnih

prostatektomija opisao je Amerikanac Schussler 1991. godine. Nedostatak laparoskopskog pristupa bilo je trajanje zahvata koji je u počecima ove metode u prosjeku trajao 9,4 sata. Usavršavanjem tehnike operatera ova operacija se danas izvodi u gotovo jednakom trajanju kao i otvorene operacije. Prednost ove metode je manji gubitak krvi i brži oporavak bolesnika sa skoro istim brojem postoperativnih komplikacija retropubičnog pristupa (146). Robotski pristup je zapravo „profinjena“ laparoskopska kirurgija u kojoj robotski sustav omogućava bolju vidljivost, bolju kontrolu instrumenata, preciznije disekcije te bolju ergonomiju za operatera. Prva radikalna prostatektomija uz pomoć robotskog sustava DaVinci učinjena je 2000. godine u Frankfurtu. Nakon toga je sve više centara u SAD-u i zapadnoj Europi počelo koristiti robotski pristup. Iskusnim operaterima je lakše bilo s klasične otvorene kirurgije prijeći na robotsku nego na laparoskopsku. Krivulja učenja za robotski pristup puno je manja u odnosu na laparoskopski pristup jer operater s robotskim pristupom ima potpunu kontrolu svih instrumenata i kamere. Ostale prednosti u odnosu na laparoskopski pristup su brži oporavak i smanjeno korištenje postoperativne analgezije. Ozbiljni nedostatak robotskog pristupa je cijena. U Kanadi su pokazali kako je razlika u cijeni između otvorene i robotske radikalne prostatektomije šest tisuća dolara (147).

Postoperativne komplikacije radikalne prostatektomije, bez obzira na pristup, prisutne su u nekoj mjeri ovisno o centrima i operaterima. Incidencija urinarne inkontinencije nakon radikalne prostatektomije ovisi o definiciji inkontinencije koja se koristi u upitnicima, o tome je li upitnik ispunjavao bolesnik ili operater, o vremenu proteklom nakon operacije te je li se koristila tehnika očuvanja živaca (engl. *nerve-sparing*). Na temelju upitnika koje su bolesnici ispunjavali, 25 % bolesnika ima blage simptome inkontinencije dok od 5 do 10 % bolesnika smatra da ima umjerene do teške simptome inkontinencije (148). Urinarna inkontinencija se najčešće javlja odmah nakon operacije te se postepeno s vremenom funkcija mokrenja vraća. Često se koriste konzervativne mjere liječenja kao što je trening jačanja mišića dna zdjelice mjesecima nakon operativnog zahvata u nastojanju kontroliranja simptoma inkontinencije. Za bolesnike sa značajnom perzistirajućom inkontinencijom u obzir dolaze sling metode ili postavljanje umjetnog sfinktera. Učestalost erektilne disfunkcije nakon radikalne prostatektomije ovisi o dobi bolesnika, erektilnoj funkciji preoperativno i je li se koristila *nerve-sparing* tehnika. U slučaju da se nije koristila *nerve-sparing* tehnika, erektilna

disfunkcija je skoro pa neizbježna. U slučaju da je očuvan jedan neurovaskularni snop, 58 % bolesnika će imati sačuvanu erektilnu funkciju dok će njih 82 % imati sačuvanu erektilnu funkciju ako se očuvaju oba neurovaskularna snopa (149).

1.6.3. Radioterapija

Radioterapija je modalitet liječenja karcinoma prostate u kojem se koristi ionizirajuće zračenje. Liječenje ovom metodom može biti primarno (radikalna radioterapija), adjuvantno (postoperacijska radioterapija) i palijativno (zračenje metastaza). Ovisno o poziciji izvora zračenja može se koristiti teleradioterapija, *external beam* radioterapija (EBRT) u kojoj je izvor udaljen od tkiva koje se zrači ili brahiterapija u kojoj se izvor zračenja stavlja u prostatu. Danas se kao standard koristi konformalna trodimenzionalna tehnika radioterapije kod koje se za planiranje zračenja koristi CT. Cilj EBRT-a je dostaviti terapijsku dozu zračenja tumoru dok se u isto vrijeme minimalizira zračenje okolnog zdravog tkiva. Razvilo se mnogo tehnika koje pokušavaju zadovoljiti taj cilj. Modulator intenziteta je napredna tehnika EBRT-a koja proizvodi ionizirajuće zrake koje se razlikuju po intenzitetu te je omogućeno preciznije ciljati kompleksne i nepravilne volumene tumora. *Image-guided* radioterapija tehnika je koja koristi dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike prije svakog tretmana kako bi se što preciznije odredila lokalizacija tumora u odnosu na okolno tkivo. Korištenjem navedene tehnike još se više uspijeva minimalizirati zračenje okolnog zdravog tkiva. Pokazalo se kako je radioterapija u kombinaciji s ADT-om superiorna u odnosu na samu radioterapiju te na odgođen ADT koji se primijenio na relapsu bolesti. Za bolesnike s umjerenim rizikom koji se liječe radioterapijom preporučuje se korištenje ADT-a 6 mjeseci, dok je za bolesnike visokog rizika uz radioterapiju potrebno i liječenje ADT-om kroz 3 godine (74). Zelefsky i sur. (150) su pokazali uspješnost EBRT-a kao primarnog liječenja karcinoma prostate na oko dvije tisuće bolesnika. U periodu od 7 godina nakon zračenja, preživljenje je bez BRB-a za skupinu bolesnika s niskim rizikom 90 %, za skupinu bolesnika sa srednjim rizikom 72 % te je za skupinu bolesnika s lokaliziranom bolesti i visokim rizikom 54 % (Tablica 5). Najčešće komplikacije EBRT-a su cistitis, uretritis, erektilna disfunkcija i akutni radijacijski proktitis. Otprilike polovica bolesnika ima simptome donjeg urinarnog trakta zbog cistitisa odnosno uretritisa. Simptomi uglavnom nestaju nakon nekoliko tjedana po

završetku zračenja. Učestalost erektilne disfunkcije povećava se s vremenom i ovisi o drugim faktorima (dob, druge bolesti, korištenje antiandrogene terapije). Od 60 do 70 % bolesnika žali se na umjerene do teške probleme s erekcijom 2 godine nakon EBRT-a. Akutni radijacijski proktitis sa simptomima abdominalnih grčeva, tenezmima i učestalih defekacija s mogućim pojavama hematokezija pojavljuje se u oko 20 % bolesnika (148).

Brahiterapija je metoda zračenja u kojoj se izvor zračenja uvodi u prostatu transperinealnim pristupom uz pomoć TRUZ-a. Cilj brahiterapije je maksimizirati zračenje tumora uz minimaliziranje zračenja okolnog zdravog tkiva. Za razliku od EBRT kod kojeg je potrebna svakodnevna terapija, u brahiterapiji je potreban samo jedan tretman (u rijetkim situacijama više). Brahiterapija može biti niskodozna s permanentnom primjenom radioaktivnog implantata kao što su I-125 i Pd-103. Visokodozna brahiterapija provodi se privremenim ugrađivanjem radioaktivnog implantata kao što je Ir-192 koji se kasnije izvadi. Indikacije za niskodoznu brahiterapiju su cT1b-T2a, N0, M0, inicijalna vrijednost PSA ≤ 10 ng/ml, skupina gradusa 1 s ≤ 50 % bioptata zahvaćenih karcinomom ili skupina gradusa 2 s ≤ 33 % bioptata zahvaćenih karcinomom, volumen prostate < 50 cm^3, IPSS (*International Prostatic Symptom Score*) ≤ 12 i maksimalni protok urina ≥ 15 ml/min. Niskodozna brahiterapija može se kombinirati s ERBT-om za bolesnike niskog i srednjeg rizika (74). Zelefsky i sur. (151) pokazali su uspješnost brahiterapije kao primarnog liječenja karcinoma prostate na skoro 2.700 bolesnika. U periodu od 8 godina nakon zračenja preživljenje bez BRB-a za skupinu bolesnika s niskim rizikom je 82 %, za skupinu bolesnika sa srednjim rizikom je 70 % te za skupinu bolesnika s lokaliziranom bolesti i visokim rizikom je 48 % (Tablica 5) . Brahiterapija se ne preporučuje kod bolesnika koji imaju značajne simptome donjeg urinarnog trakta ili kod onih koji su prethodno imali TURP. Komplikacije brahiterapije jako su slične kao i kod ERBT-a s nešto učestalijim tegobama urinarnog trakta, a s nešto manje gastrointestinalnih tegoba (148).

1.6.4. Hormonska terapija

Hormonska terapija koristi se kod bolesnika s lokalno ili sustavno uznapredovanom bolesti kod kojih se radikalnim liječenjem ne očekuje izlječenje odnosno kada liječenje

ne daje očekivanu kontrolu bolesti. Terapija deprivacijom androgena (ADT) može se ostvariti smanjenjem sekrecije testikularnih androgena ili inhibirajući androgene receptore. Jedna od opcija ADT-a je kirurška kastracija. To je jednostavni, jeftini kirurški zahvat s minimalnim brojem komplikacija u kojem se uklanja testikularno tkivo koje proizvodi 90 – 95 % testosterona u tijelu. Ova metoda najbrže ostvaruje kastracijske vrijednosti testosterona koje se u različitim literaturama različito i navode. Prije 40-ak godina utvrdila se kastracijska vrijednost testosterona od < 50 ng/dL (1,7 nmol/L). Danas se teži vrijednostima < 20 ng/dL (1 nmol/L). Nekim je bolesnicima ova metoda neprihvatljiva iz psiholoških razloga i radije biraju farmakološku terapiju. Terapija estrogenima smanjuje lučenje testosterona putem negativne povratne sprege inhibirajući lučenje LHRH iz hipotalamusa. Zbog ozbiljnih nuspojava, kao što je tromboembolija, estrogeni nisu prva linija ADT-a. Dugodjelujući LHRH agonisti (buserelin, goserelin, leuprorelin) trenutno su najčešći lijekovi u ADT-u. LHRH agonisti u početku stimuliraju otpuštanje LH i FSH iz hipofize i time povećavaju razinu testosterona. Takav učinak zove se *flare* fenomen. Nakon otprilike 10 dana dolazi do obrnutog učinka, odnosno do suprimiranja otpuštanja LH i FSH iz hipofize odnosno do smanjenja lučenja testosterona te se ostvaruje kastracijski efekt. Kastracijske vrijednosti testosterona postižu se kroz 2 do 4 tjedna terapije. Zbog *flare* fenomena se uz LHRH agoniste moraju primjenjivati antiandrogeni kako bi se spriječilo kliničko pogoršanje ili čak nagla smrt. LHRH antagonisti odmah se vežu za LHRH receptore i time blokiraju otpuštanje LH i FSH te posljedično dolazi do brzog spuštanja razine testosterona. Kod većine bolesnika kastracijske se vrijednosti testosterona ostvaruju u trećem danu (152). Za razliku od LHRH agonista, kod primjene LHRH antagonista ne nastaje *flare* fenomen. Kako su LHRH agonisti relativno novi u primjeni, još uvijek nema dovoljno istraživanja koja bi pokazala superiornost ove terapije u odnosu na LHRH agoniste. Antiandrogeni su lijekovi koji kompetiraju s androgenima na razini receptora. To dovodi do nepromijenjenih ili do čak malo povišenih vrijednosti testosterona. Antiandrogeni se po svojoj kemijskoj strukturi dijele na steroidne i nesteroidne antiandrogene. Steroidni antiandrogeni su derivati hidroksiprogesterona te zbog toga imaju i učinak na suprimiranje sekrecije LH. Zbog navedenog svojstva, nuspojave te skupine lijekova su gubitak libida i erektilna disfunkcija. Glavni predstavnik steroidnih antiandrogena je ciproteron acetat. Nesteroidni antiandrogeni djeluju isključivo na razini androgenih receptora te ne utječu na sintezu testosterona te samim time ne remete libido i seksualnu aktivnost. Najčešće nuspojave su

ginekomastija i oštećenje jetre te je u tih bolesnika potrebno redovito kontrolirati jetrene enzime. Glavni predstavnici nesteroidnih antiandrogena su flutamid, nilutamid i bikalutamid.

1.6.5. Hormonski refrakteran karcinom prostate

Unatoč ADT-u, bolesnici uglavnom razviju hormonski refrakteran karcinom 18 – 24 mjeseca kasnije. Hormonski refrakteran karcinom očituje se u kastracijskim razinama serumskog testosterona od < 50 ng/dL (< 1,7 nmol/L) uz BRB koji se definira trima uzastopnim povišenjima vrijednosti PSA s razmacima od najmanje tjedan dana rezultirajući u dva 50 %-tna povećanja u odnosu na najniže vrijednosti PSA nakon liječenja ili prisustvo radiološke progresije (≥ 2 nove koštane lezije) (74). Smatra se kako hormonski refrakteran karcinom prostate nastaje kroz dva međusobno povezana mehanizma: mehanizam neovisan o androgenom receptoru i mehanizam ovisan o androgen receptoru. Unutarstanične razine androgena povećane su te dolazi do povećane ekspresije androgenih receptora na stanicama hormonski refrakternog karcinoma prostate. Zbog tako adaptivnog mehanizma stanica karcinoma, počeli su se razvijati lijekovi koji utječu na androgenu osovinu stanica karcinoma. Jedan od prvih takvih lijekova je abirateron acetat koji značajno smanjuje unutarstaničnu razinu testosterona inhibirajući njegovu sintezu u nadbubrežnim žlijezdama te unutar stanica karcinoma. Abirateron se mora uzimati zajedno s prednizonom odnosno prednizolonom zbog prevencije sekundarnog hiperaldosteronizma. Enzalutamid je nesteroidni antiandrogen s visokim afinitetom za androgeni receptor. Enzalutamid, za razliku od ostalih antiandrogena, blokira prijenos androgen receptora u jezgru i time suprimira bilo kakvu moguću aktivnost agonista. Za metastatski hormonski refrakteran karcinom prostate se uz navedenu terapiju koriste i kemoterapijski lijekovi kao što su docetaksel i kabazitaksel. Prognoza bolesnika s hormonski refrakternim karcinomom prostate ovisi o nekoliko čimbenika uključujući opće stanje bolesnika, prisutnost koštanih metastaza i razine alkalne fosfataze u serumu. Koštane metastaze će se pojavit kod 90 % bolesnika s hormonski refrakternim karcinomom i mogu uzrokovati značajan morbiditet uključujući bol, patološke prijelome, kompresiju leđne moždine te smanjen rad koštane srži. Paraneoplastični sindrom se također javlja, uzrokujući anemiju, gubitak težine, umor, hiperkoagulabilnost i povećanu osjetljivost na infekcije (153).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Lokacija i učestalost PIN-a u prvoj biopsiji prostate povezane su s povećanom učestalosti karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama prostate.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1 Opći cilj

Utvrditi učestalost i lokaciju PIN-a u prvoj biopsiji prostate kod bolesnika koji su na ponovljenoj biopsiji prostate imali karcinom prostate.

3.2. Specifični ciljevi

1. Usporediti vrijednosti PSA, lokaciju i broj bioptata s PIN-om kod bolesnika koji nisu imali karcinom prostate u ponovljenoj biopsiji s vrijednostima PSA, lokacijom i brojem bioptata s PIN-om kod bolesnika koji su u ponovljenoj biopsiji imali karcinom prostate.
2. Usporediti vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini (bez PIN-a) s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj biopsiji karcinom prostate.
3. Usporediti vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini (bez PIN-a) s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a na ponovljenoj biopsiji nisu imali karcinom prostate.

4.ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem su korišteni podaci iz arhive nalaza Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice“. Identitet pacijenata uključenih u istraživanje je zaštićen. Osobni podaci pacijenata zamijenjeni su kliničkim brojem i poznati su samo istraživačima.

Pretražena je arhiva nalaza Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice” u razdoblju od 1. 1. 2008. do 31. 12. 2017. svim pacijentima kojima je učinja klinička obrada i biopsija prostate zbog sumnje na karcinom prostate. Strukturiranim upitima (queries) prema zadanim kriterijima, pretraživana je relacijska baza podataka koja sadržava ukupno 315.354 biopsijskih nalaza za istraživano razdoblje. Ukupno su 28.854 nalaza biopsija upućena od strane Klinike za urologiju od kojih se 13.623 odnose na prostatu. 11.294 nalaza odnose se na bioptate bez operativnog zahvata.

Selektirano je 90 nalaza pacijenata za istraživanu skupinu prema definiranim kriterijima i 90 nalaza za kontrolnu skupinu. Bolesnici istraživane skupine zadovoljavaju kriterije da u prvoj biopsiji prostate imaju utvrđen nalaz PIN-a te da nemaju utvrđen nalaz ASAP-a. Bolesnici kontrolne skupine zadovoljavaju kriterije da u prvoj biopsiji prostate nemaju utvrđen nalaz PIN-a te da nemaju utvrđen nalaz ASAP-a. Bolesnici obiju skupina nisu bili pod ADT-om ili radioterapijom.

4.2. Metode

Klinički podaci o ispitanicima dobiveni su iz osobnih kartona bolesnika na Klinici za urologiju, a podaci o PHD-u iz kompjutorizirane baze podataka Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“ KBC-a „Sestre Milosrdnice“.

Bolesnici su prije svih biopsija potpisali informirani pristanak. Svi su bolesnici dobili antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom *per os* dan prije biopsije i na dan biopsije te nastavili uzimati antibiotik do ukupno 5 dana. Sve biopsije prostate izvedene su na uređaju Siemens SONOLINE Prima s rektalnom sondom od 5-7,5 MHz te bioptičkim "pištoljem" Magnum Bard i bioptičkim iglama Bard magnum biopsy needles na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. Tijekom uzimanja

bioptata, svaki uzorak je stavljen u posebni kontejner s oznakom mjesta na prostati s kojeg je biopsija uzeta. Biopsije su sadržavale bioptate prema regijama: apeks desno, sredina desno, tranzicijska zona desno, baza desno, apeks lijevo, sredina lijevo, tranzicijska zona lijevo, baza lijevo. Patohistološki nalaz kod biopsije prostate sadržavao je informacije o lokaciji uzetih cilindara, broju cilindara u kojima je utvrđen PIN, broju cilindara s utvrđenim karcinomom te njihov GZ. Dob, predbiopsijski PSA i nalaz DRP-a bolesnika utvrđeni su iz postojeće medicinske dokumentacije.

Bioptički preparati obrađeni su i pregledani na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak" Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. Biopsijski materijal je obrađen standardnom patohistološkom metodom koja uključuje: fiksaciju tkiva u 10 %-tnom puferiranom formalinu, uklapanje u parafinske blokove rezane u rezove debljine 4 do 5 μm, deparafiniziranje i bojenje standardnom metodom hemalaun-eozinom. Biopsijski tkivni cilindri pregledani su na prisutnost tumorskog tkiva svjetlosnim mikroskopom te je određena patohistološka dijagnoza. PIN je klasificiran McNealovim i Bostwickovim kriterijima (45).

4.3. Statistička analiza

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je analiza normalnosti raspodjele numeričkih podataka (Smirnov-Kolmogorovljev test) te su shodno dobivenim rezultatima primijenjene odgovarajuće parametrijske i/ili neparametrijske statističke analize i načini prikaza podataka.

Kvantitativni podaci prikazani su kroz raspone, aritmetičke sredine i standardne devijacije odnosno medijane i interkvartilne raspone u slučajevima neparametrijske raspodjele. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina rezultata (ispitivanih u odnosu na kontrolnu) utvrđene su nezavisnim t-testom, odnosno Mann-Whitney U-testom. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su Fisherovim egzaktnim testom odnosno Fisher-Freeman-Halton egzaktnim testom u slučaju kontingencijskih tablica koje su veće od formata 2x2. Izvedeni su odgovarajući koeficijenti korelacije između nizova podataka iz kliničkih nalaza, kao i iz nalaza biopsije.

Odgovarajućim regresijskim modelom (binarna logistička regresija i multivarijatni regresijski model) ocijenjen je utjecaj pozitivnosti korelacije nalaza PIN-a u odnosu na pojavnost karcinoma prostate, međuzavisno i na ostale značajke kliničkih varijabli. Analiza snage testa za provođenje binarne logističke regresije napravljena je pod sljedećim uvjetima: pretpostavljeni omjer vjerojatnosti pripadnosti skupini s karcinomom, ako je prethodno PIN bio pozitivan, je minimalno OR = 2, a razina značajnosti je $\alpha = 0,05$ kako bi se postigla zadovoljavajuća razina snage testa. Analiza snage testa provedena je pomoću računalnog programa G*Power for Windows, verzija 3.1.3.

Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi je korištena programska podrška STATISTICA verzija 12.0 (www.statsoft.com).

5. REZULTATI

5.1. Usporedna analiza entiteta istraživane i kontrolne skupine

5.1.1. Opisna statistika obilježja pacijenata

Kriterije za uključenje u ovo istraživanje zadovoljilo je 180 bolesnika. Svim ispitanicima su pri prvoj biopsiji uzeti podaci o dobi i predbiopsijskim vrijednostima PSA. Ispitanici su nakon prve biopsije podijeljeni u dvije skupine prema kriteriju nalaza PIN-a iz prve biopsije. Prva skupina je istraživana skupina čiji ispitanici imaju nalaz PIN-a u prvoj biopsiji te sadrži 90 bolesnika. Druga skupina je kontrolna skupina čiji ispitanici prema nalazu prve biopsije nemaju PIN te također sadrži 90 bolesnika. Ispitanici istraživane skupine pri prvoj su biopsiji u dobi od 53 do 84 godine (prosječno 69,7 godina) s rasponom vrijednosti PSA od 3,4 do 90,09 ng/ml (prosječna vrijednost 11,54 ng/ml). Ispitanici kontrolne skupine pri prvoj su biopsiji u dobi od 51 do 94 godine (prosječno 65,4 godine) s rasponom vrijednosti PSA od 4,1 do 24,2 ng/ml (prosječna vrijednost 8,53 ng/ml). Pri ponovljenoj biopsiji ispitanici istraživane skupine su u dobi od 55 do 85 godina (prosječno 70,7 godina) s rasponom vrijednosti PSA od 3,9 do 78,65 ng/ml (prosječna vrijednost 12,62 ng/ml). Pri ponovljenoj biopsiji ispitanici kontrolne skupine su u dobi od 54 do 95 godina (prosječno 67,2 godine) s rasponom vrijednosti PSA od 3,3 do 37 ng/ml (prosječna vrijednost 10,92 ng/ml). Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina rezultata utvrđene su nezavisnim t-testom, odnosno Mann-Whitney U-testom. Navedeni podaci deskriptivne statistike su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Deskriptivna statistika istraživane i kontrolne skupine.

Varijabla	PRVA BIOPSIJA			PONOVLJENA BIOPSIJA							
	Istraživana skupina n = 90	Kontrolna skupina n = 90	p vrijednost	Istraživana skupina n = 90	Kontrolna skupina n = 90	p vrijednost	Istraživana skupina, n = 90		p vrijednost	Kontrolna skupina, n = 90		p vrijednost
							ca prostate n = 29	bez ca prostate n = 61		ca prostate n = 8	bez ca prostate n = 81	
Dob												
Srednja vrijednost	69.7	65.4	0.0001	70.7	67.2	0.0005	71.55	70.3	0.43	69.75	67	0.58
Stand. devijacija	7.3	7.3		7.2	7.1		6.9	7.3		8.7	6.9	
Medijan	70	64		71	66		71	71		68	66	
Minimum	53	51		55	54		57	55		57	54	
Maximum	84	94		85	95		84	85		85	95	
Raspon	31	43		30	41		27	30		28	41	
PSA												
Srednja vrijednost	11.54	8.53	0.028	12.62	10.92	0.71	14.77	11.59	0.0023	12.75	10.74	0.05
Stand. devijacija	11.4	3.9		12.5	6.1		13.2	12.07		3.7	6.2	
Medijan	8.1	7.41		9.1	8.95		11.3	8.2		12.65	8.62	
Minimum	3.4	4.1		3.9	3.3		6	3.9		6.8	3.3	
Maximum	90.09	24.2		78.65	37		75	78.65		19	37	
Raspon	86.69	20.1		74.75	33.7		69	74.75		12.2	33.7	

Pri ponovljenoj biopsiji dob svih pacijenata u kontrolnoj skupini je za 1,8 god. (2,75 %) veća u odnosu na dob pacijenata kontrolne skupine pri 1. biopsiji, dok je PSA vrijednost za 2,39 (28,01 %) veća u odnosu na PSA pacijenata pri 1. biopsiji.

Pri ponovljenoj biopsiji dob svih pacijenata u istraživanoj skupini je za 1 god. (1,43 %) veća u odnosu na dob pacijenata istraživane skupine pri 1. biopsiji, dok je PSA vrijednost za 1,08 (9,3 %) veća u odnosu na PSA pacijenata pri 1. biopsiji.

U kontrolnoj skupini je zabilježeno 8 slučajeva karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji. Dob tih 8 pacijenata je 69,75 godina (raspon 57 – 85 god.) što je za 2,75 godina (4,1 %) više u odnosu na dob ostalih 82 pacijenta. PSA tih 8 pacijenata je 12,75 (raspon 6,8 - 19) što je za 2,01 (18,72 %) više u odnosu na PSA ostalih 82 pacijenta.

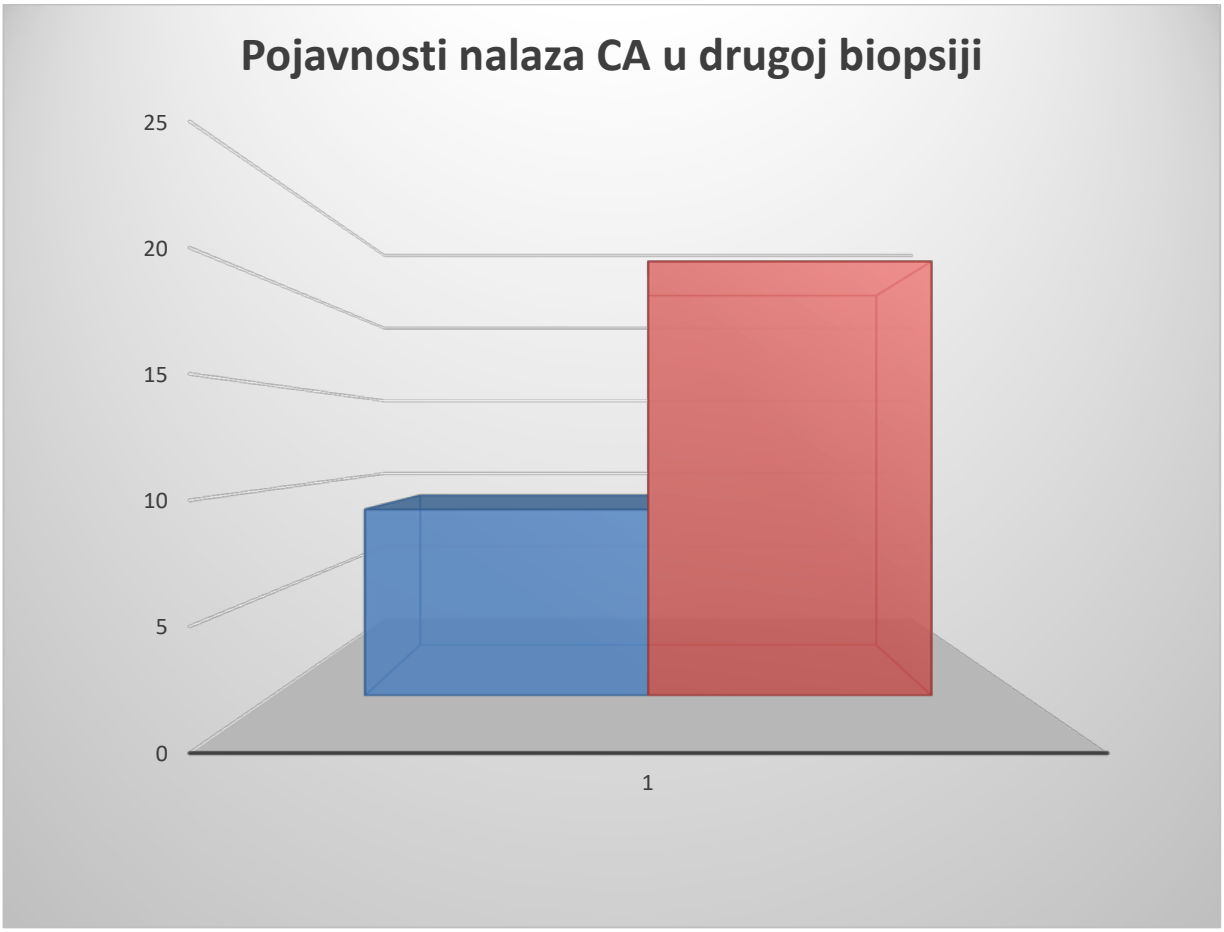
U istraživanoj skupini je zabilježeno 29 slučajeva karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji. Dob tih 29 pacijenata je 71,55 (raspon 57-84 god.) što je za 1,25 godina (1,77 %) više u odnosu na dob ostala 61 pacijenta. PSA tih 29 pacijenata je 14,77 (raspon 6 - 75) što je za 3,18 (27,43 %) više u odnosu na PSA preostalog 61 pacijenta.

Prema podacima u Tablici 6, primjećuje se razlika u udjelu pojavnosti karcinoma kod istraživane i kontrolne skupine. Udio pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji kod istraživane skupine iznosi 32,22 % (29 bolesnika), nasuprot udjelu pojavnosti karcinoma pri ponovljenoj biopsiji koji kod kontrolne skupine iznosi 8,89 % (8 pacijenata). Razlika učestalosti nalaza karcinoma kod ove dvije skupine je značajna, što je potvrđeno Fisherovim egzaktnim testom te prikazano u Tablici 7 i Slikom 5 ($p = 0,001$).

Tablica 7. Udio pojavnosti karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji prostate za obje skupine.

Ponovljena biopsija	Utvrđen karcinom prostate, n (%)	Nije utvrđen karcinom prostate, n (%)	p - vrijednost
Kontrolna skupina	8 (8,89)	82 (91,11)	
Istraživana skupina	29 (32,22)	71 (68,78)	0,001*

*Fisher egzaktni test



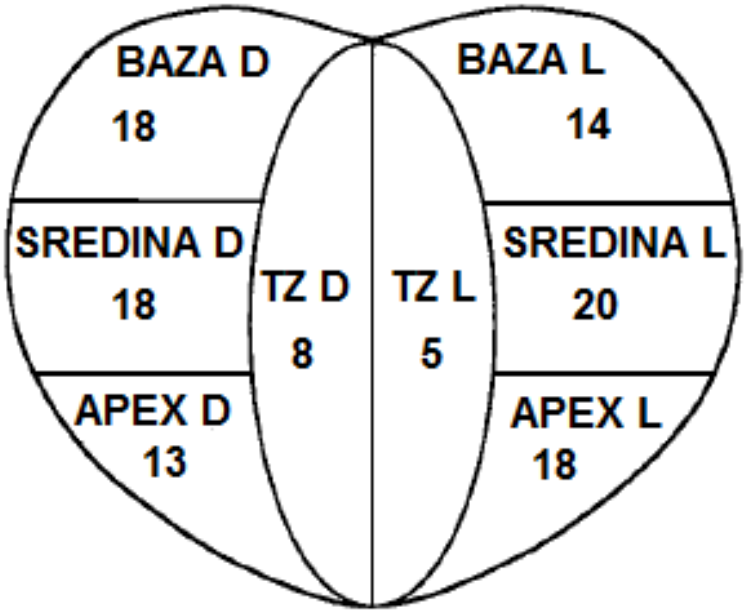
Slika 5. Histogram udjela pojavnosti karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji prostate za obje skupine.

5.1.2.Usporedba vrijednosti PSA, lokacije i broja bioptata s PIN-om kod bolesnika koji nisu imali karcinom prostate u ponovljenoj biopsiji s vrijednostima PSA, lokacijom i brojem bioptata s PIN-om kod bolesnika koji su u ponovljenoj biopsiji imali karcinom prostate

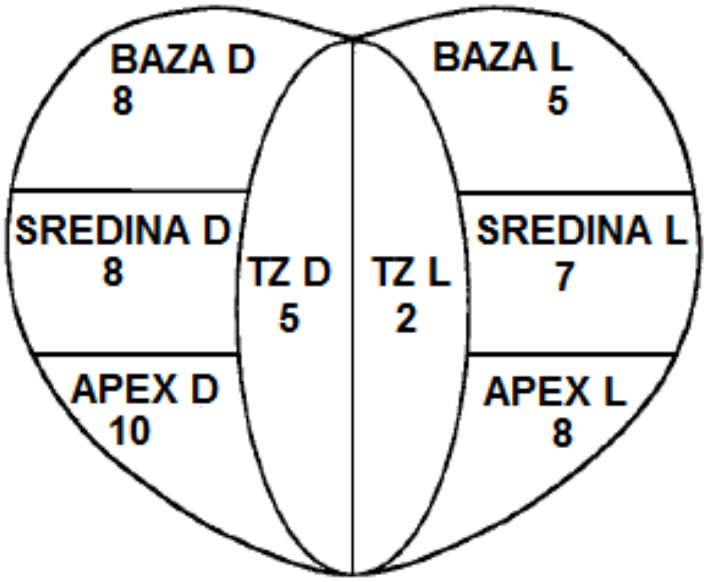
U istraživanoj skupini pri prvoj je biopsiji zabilježeno 18 bioptata s nalazom PIN-a na lokaciji baze prostate desno (baza D lat), 18 bioptata na lokaciji sredine prostate desno (sredina D lat), 8 bioptata na lokaciji tranzicijske zone prostate desno (TZ D lat), 13 bioptata na lokaciji apeksa prostate desno (apex D lat), dok je 14 bioptata na lokaciji baze lijevo (baza L lat), 20 bioptata na lokaciji sredine lijevo (sredina L lat), 5 bioptata na lokaciji tranzicijske zone lijevo (TZ L lat) te 18 bioptata na lokaciji apeksa lijevo (apex L lat).

U istraživanoj skupini pri ponovljenoj je biopsiji zabilježeno 8 bioptata s nalazom karcinoma prostate na lokaciji baza D lat, 8 bioptata na lokaciji sredina D lat, 5 bioptata na lokaciji TZ D lat, 10 bioptata na lokaciji apex D lat, 5 bioptata na lokaciji baza L lat, 7 bioptata na lokaciji sredina L lat, 2 bioptata na lokaciji TZ L lat te 8 bioptata na lokaciji apex L lat.

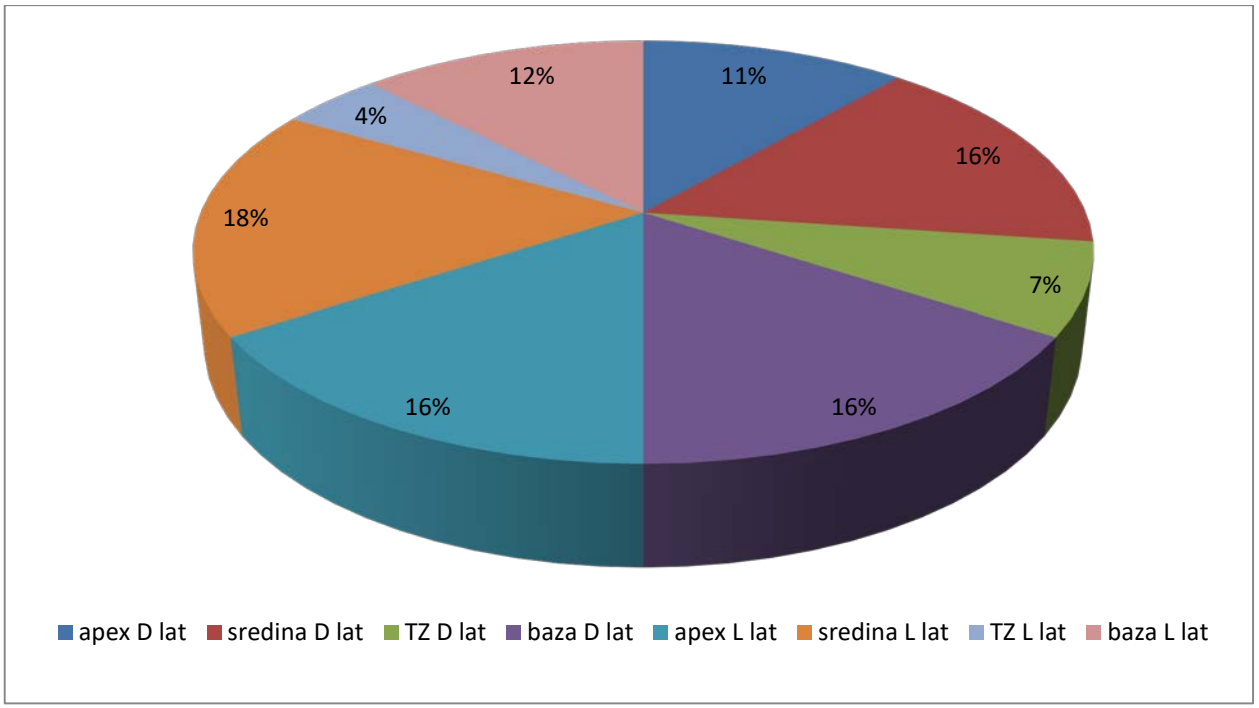
Lokacije i broj bioptata s PIN-om u prvoj biopsiji te lokacije i broj bioptata s karcinomom prostate pri ponovljenoj biopsiji u istraživanoj skupini prikazani su shematskim Slikama 6 i 7 te Slikama 8 i 9. Razmjer učestalosti nalaza karcinoma prostate u odnosu na unilateralni lokalitet bioptata prikazan je Slikom 10.



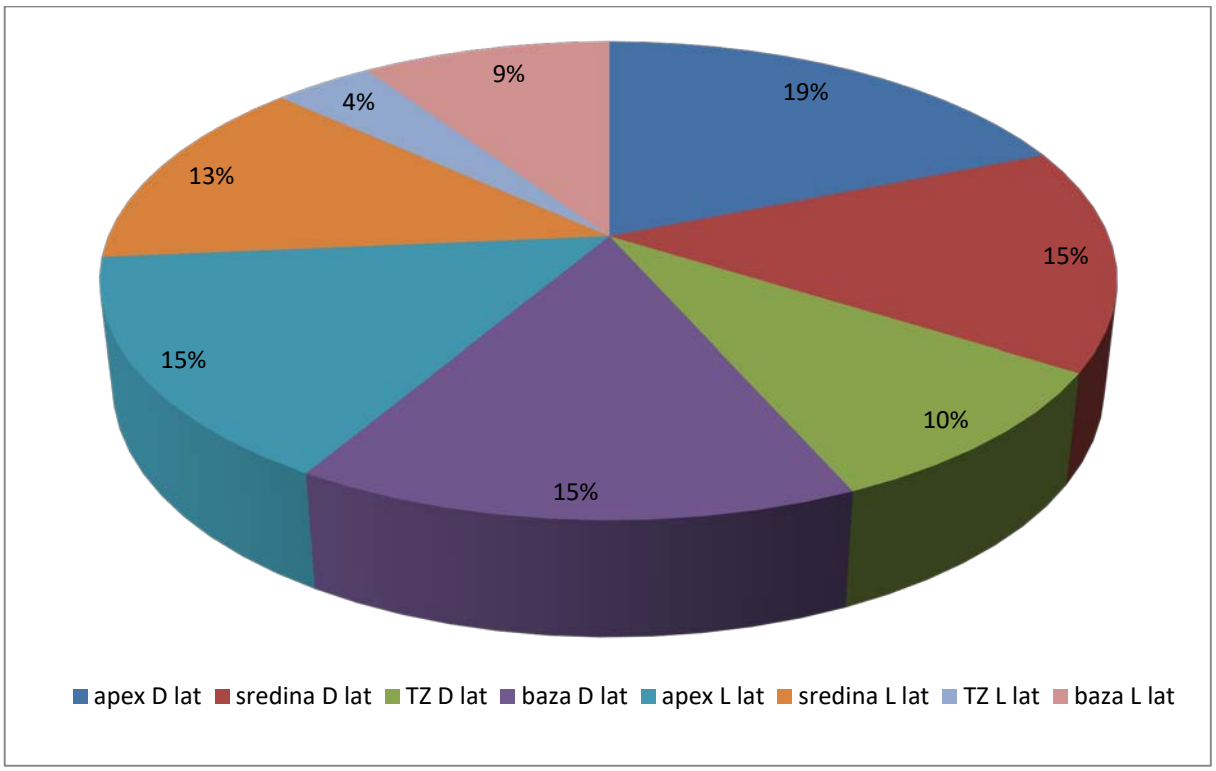
Slika 6. Shematski prikaz lokacija i broja bioptata s PIN-om u prvoj biopsiji.



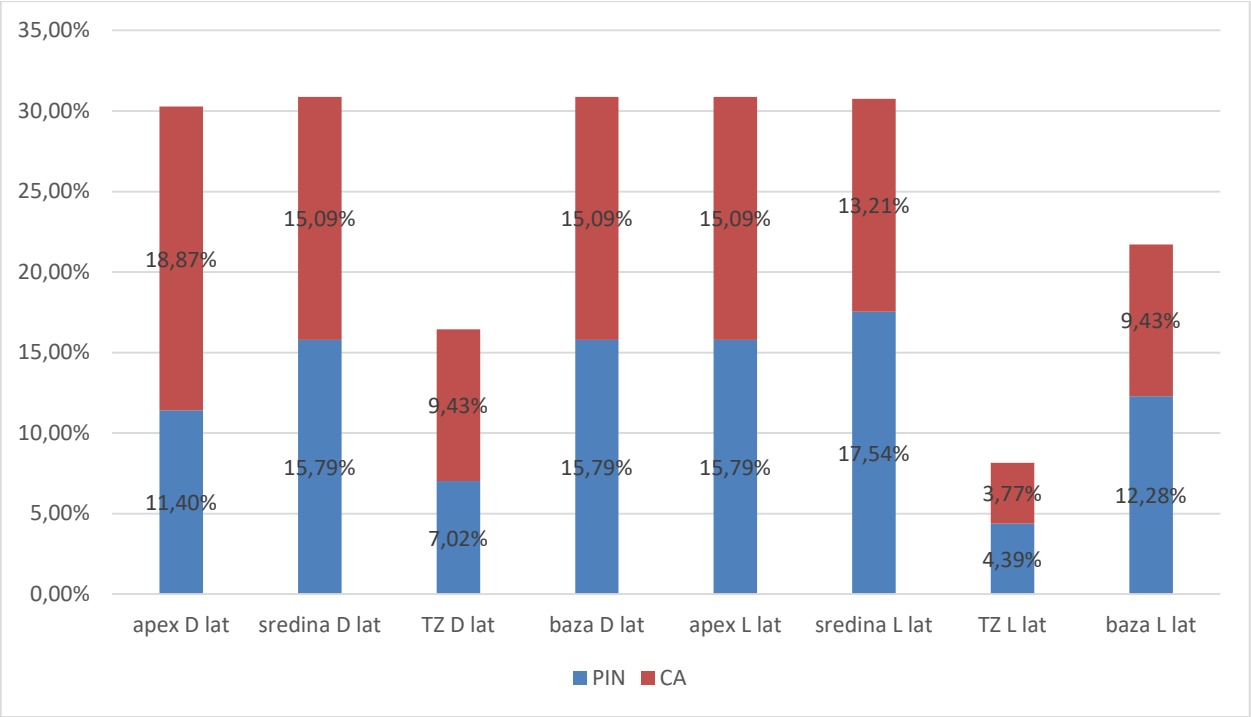
Slika 7. Shematski prikaz lokacija i broja bioptata s karcinomom prostate pri ponovljenoj biopsiji.



Slika 8. Grafički prikaz lokacije i udjela bioptata s PIN-om u prvoj biopsiji.

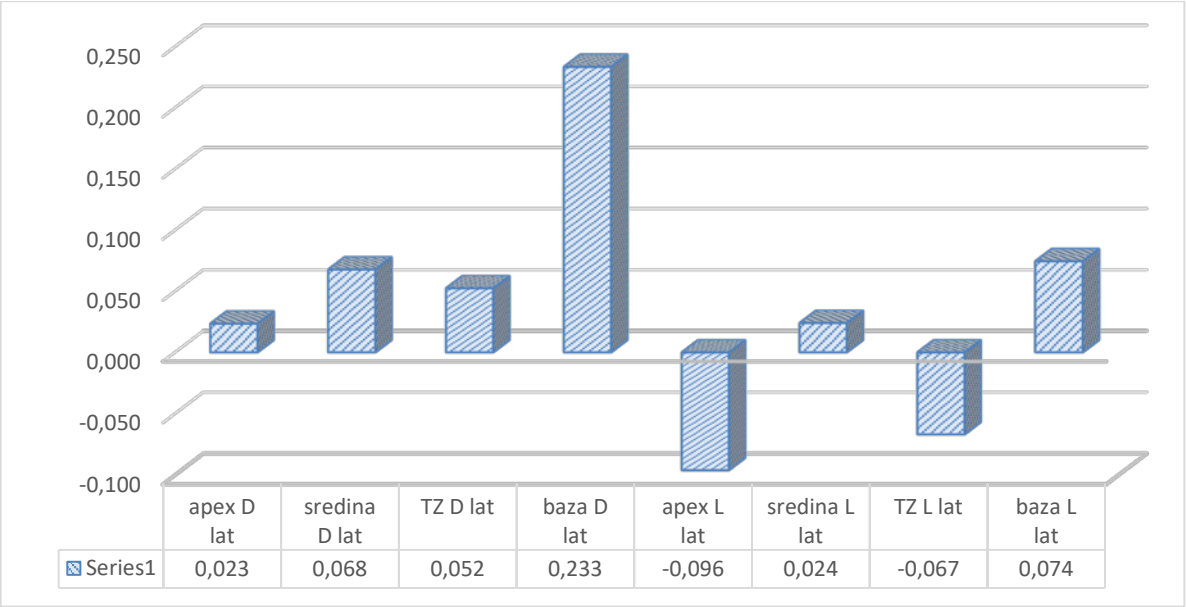


Slika 9. Grafički prikaz lokacije i udjela bioptata s karcinomom prostate pri ponovljenoj biopsiji.



Slika 10. Grafički prikaz razmjera učestalosti nalaza karcinoma prostate u odnosu na unilateralni lokalitet bioptata s PIN-om.

Istraživanjem povezanosti između niza podataka o starosnoj dobi i nizova podataka o lokalitetima bioptata pri kojima je biopsijskim nalazom utvrđen PIN, koeficijenti korelacije ne pokazuju značajnu povezanost analiziranih nizova podataka (Slika 11).

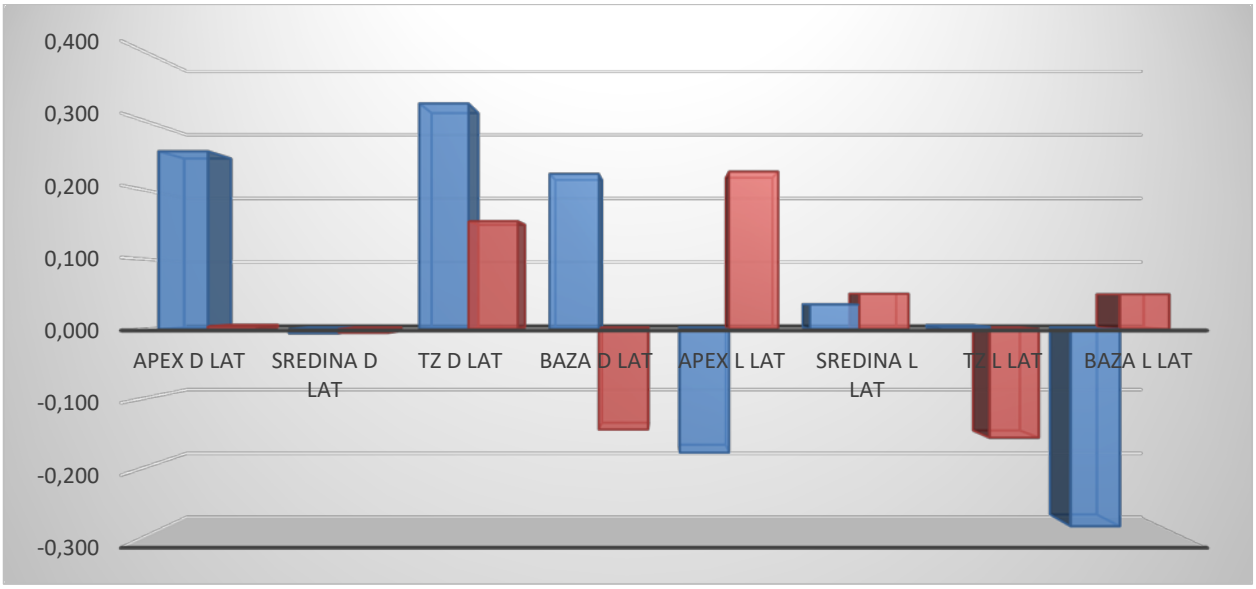


Slika 11. Grafički prikaz koeficijenta korelacije starosne dobi i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za sve pacijente istraživane skupine pri prvoj biopsiji.

Istraživanjem povezanosti između niza podataka o starosnoj dobi i nizova podataka o lokalitetima bioptata pri kojem je biopsijskim nalazom utvrđen PIN, koeficijenti korelacije pokazuju razliku povezanosti analiziranih nizova podataka podskupova prema kriteriju nalaza karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji za apex D lat, bazu D lat i bazu L lat (Tablica 8 i Slika 12).

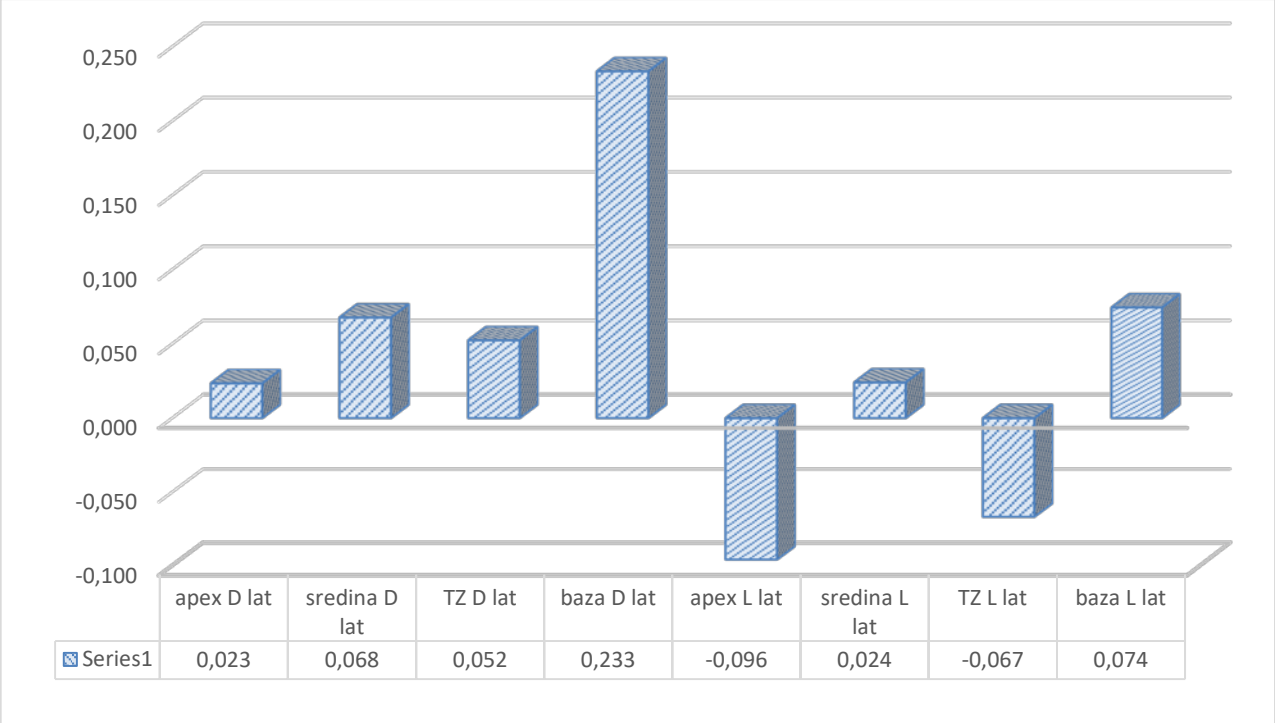
Tablica 8. Koeficijent korelacije starosne dobi i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za podskupove prema kriteriju nalaza karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji.

apex D lat	sredina D lat	TZ D lat	baza D lat	apex L lat	sredina L lat	TZ L lat	baza L lat
0.255	-0.006	0.324	0.223	-0.178	0.035	0.004	-0.284
0.004	-0.005	0.155	-0.145	0.226	0.050	-0.156	0.049



Slika 12. Grafički prikaz koeficijenta korelacije starosne dobi i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za podskupove prema kriteriju nalaza karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji.

Istraživanjem povezanosti između niza podataka o serumskom PSA i nizova podataka o lokalitetima bioptata pri kojem je biopsijskim nalazom utvrđen PIN, koeficijenti korelacije ne pokazuju značajnu povezanost analiziranih nizova podataka (Slika 13).

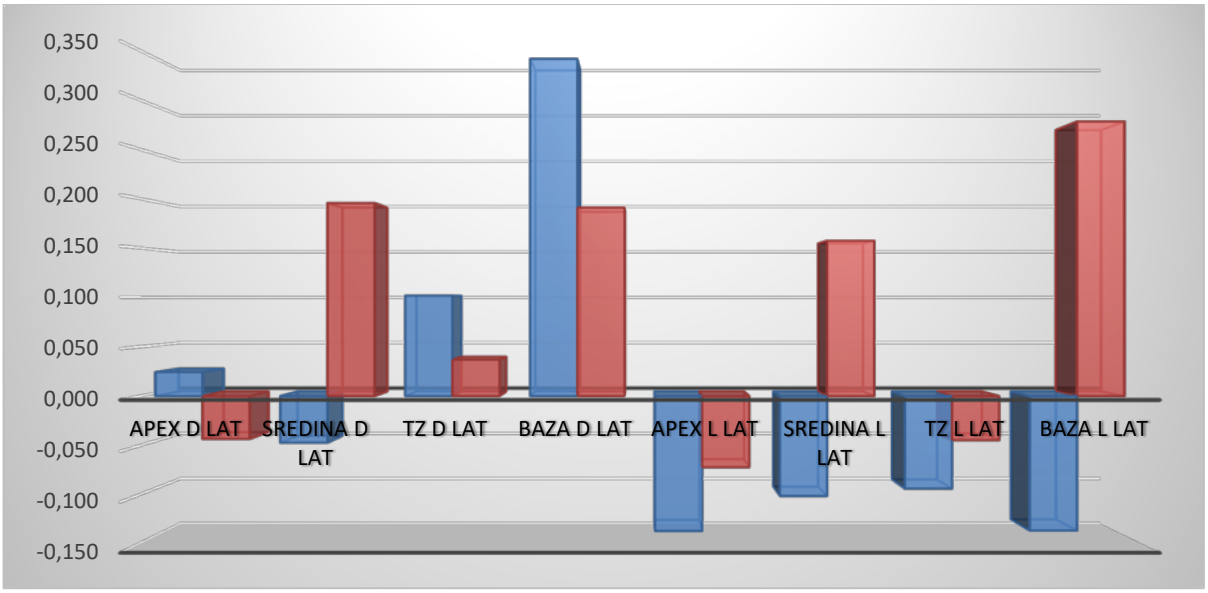


Slika 13. Grafički prikaz koeficijenta korelacije serumskog PSA i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za sve pacijente istraživane skupine pri prvoj biopsiji.

Istraživanjem povezanosti između niza podataka o serumskom PSA i nizova podataka o lokalitetima bioptata pri kojem je biopsijskim nalazom utvrđen PIN, koeficijenti korelacije pokazuju razliku povezanosti analiziranih nizova podataka podskupova prema kriteriju nalaza karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji za sredinu D lat i bazu L lat (Tablica 9. i Slika14.).

Tablica 9. Koeficijent korelacije serumskog PSA i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za podskupove prema kriteriju nalaza Ca pri ponovljenoj biopsiji.

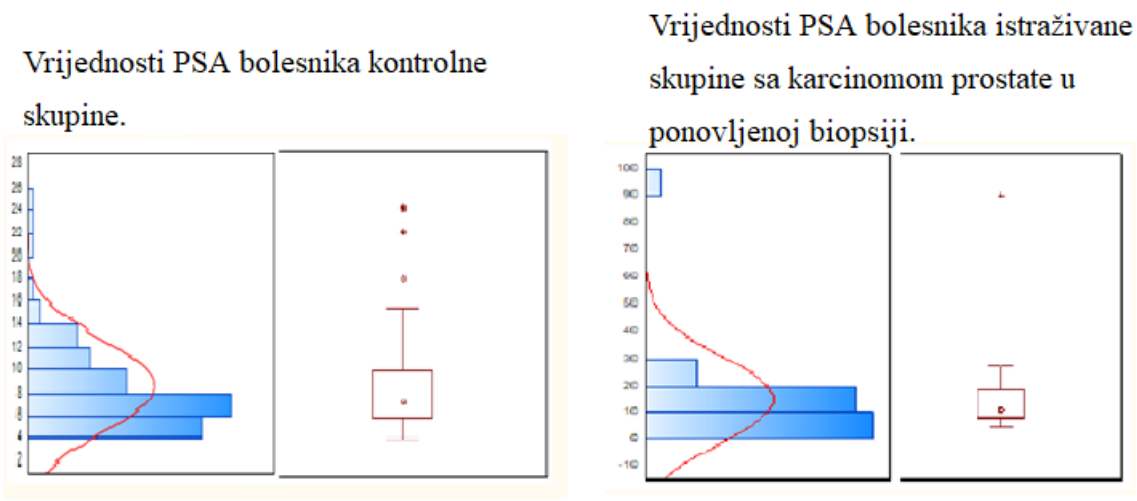
apex D lat	sredina D lat	TZ D lat	baza D lat	apex L lat	sredina L lat	TZ L lat	baza L lat
0.024	-0.047	0.102	0.342	-0.138	-0.102	-0.094	-0.137
-0.043	0.196	0.037	0.191	-0.072	0.157	-0.045	0.278



Slika 14. Grafički prikaz koeficijenta korelacije serumskog PSA i lokaliteta bioptata na kojima je utvrđen PIN za podskupove prema kriteriju nalaza Ca pri ponovljenoj biopsiji.

5.1.3. Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj karcinom prostate

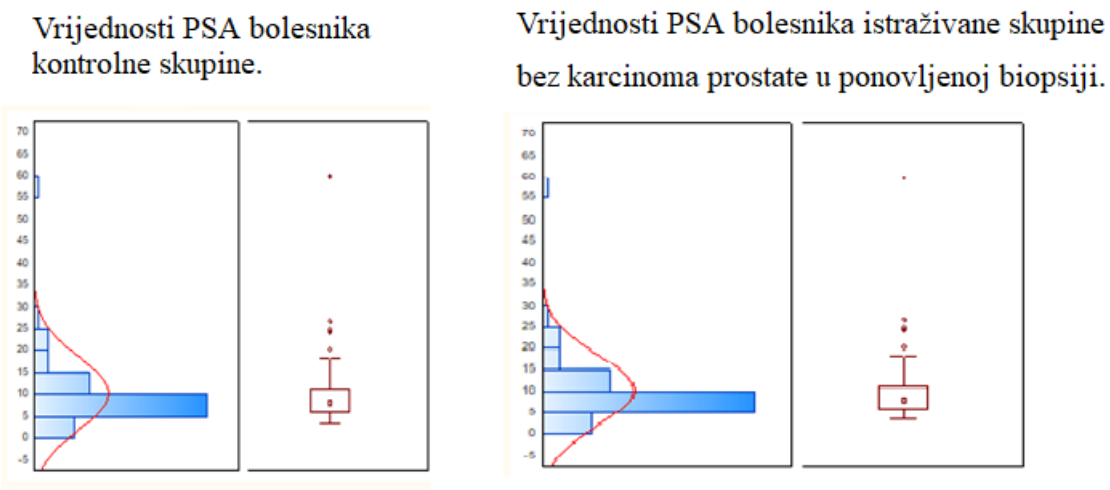
Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj karcinom prostate, prikazani su na Slici 15. Razlike u kvantitativnim vrijednostima medijana utvrđene su Mann-Whitney U-testom. Dobiveni rezultati potvrđuju statistički značajnu razliku serumske vrijednosti PSA između ispitivanih uzoraka kontrolne i istraživane skupine (p = 0,005).



Slika 15. Histogram i mozaički prikaz (*box-plot* dijagrami) usporedbe vrijednosti PSA kontrolne skupine i bolesnika istraživane skupine koji su ponovljenoj biopsiji imali karcinom prostate.

5.1.4. Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj biopsiji nisu imali karcinom prostate.

Usporedba vrijednosti PSA u kontrolnoj skupini s bolesnicima koji su u prvoj biopsiji imali PIN, a u ponovljenoj biopsiji nisu imali karcinom prostate, prikazani su na Slici 16. Razlike u kvantitativnim vrijednostima medijana su utvrđene Mann-Whitney U-testom. Dobiveni rezultati potvrđuju da nema statistički značajne razlike serumske vrijednosti PSA između ispitivanih uzoraka (p = 0,521).

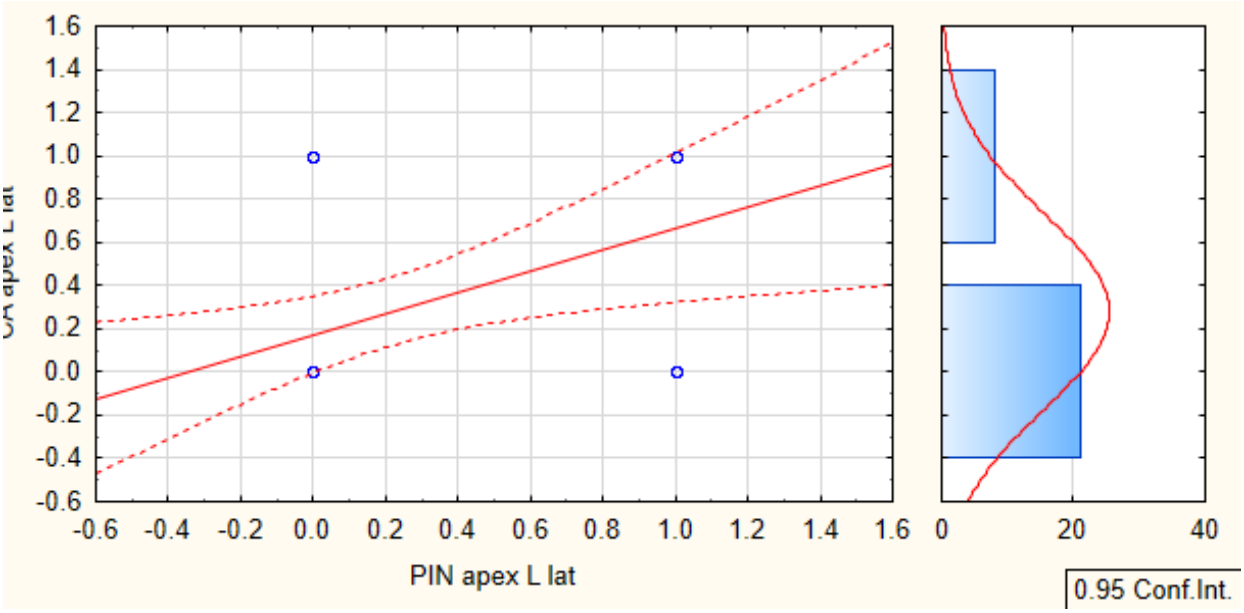


Slika 16. Histogram i mozaički prikaz (*box-plot* dijagrami) usporedbe vrijednosti PSA kontrolne skupine i bolesnika istraživane skupine koji na ponovljenoj biopsiji nisu imali karcinom prostate.

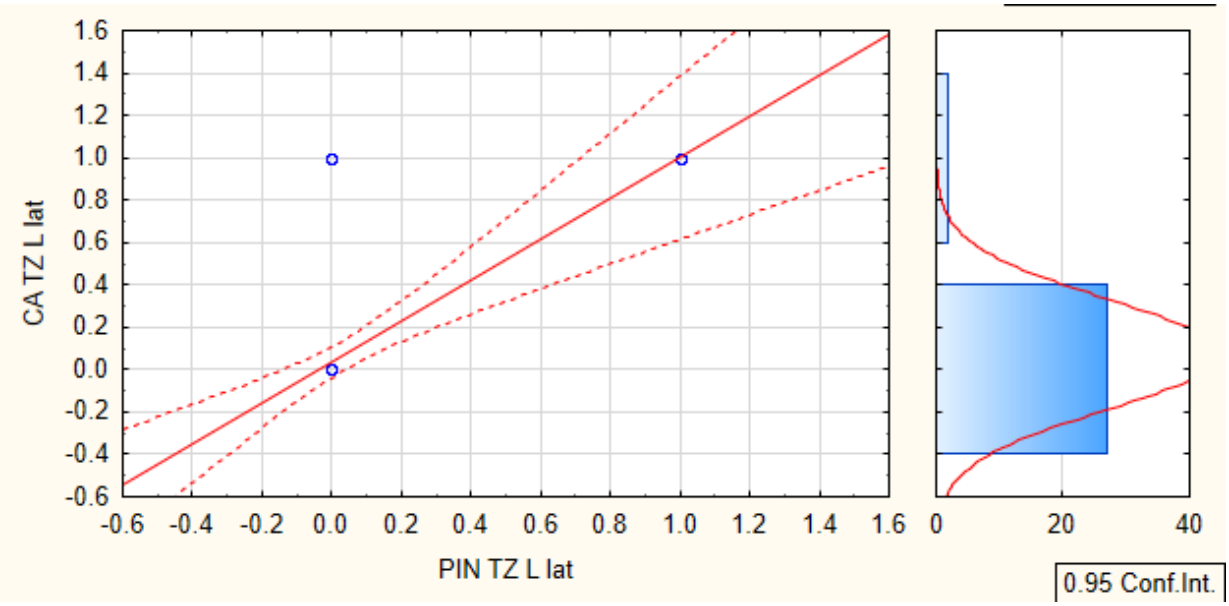
5.2. Analiza povezanosti označenih obilježja

5.2.1. Povezanost unilateralne lokacije bioptata s utvrđenim PIN-om u odnosu na iste lokalizacije s nalazom karcinoma prostate nakon ponovljene biopsije

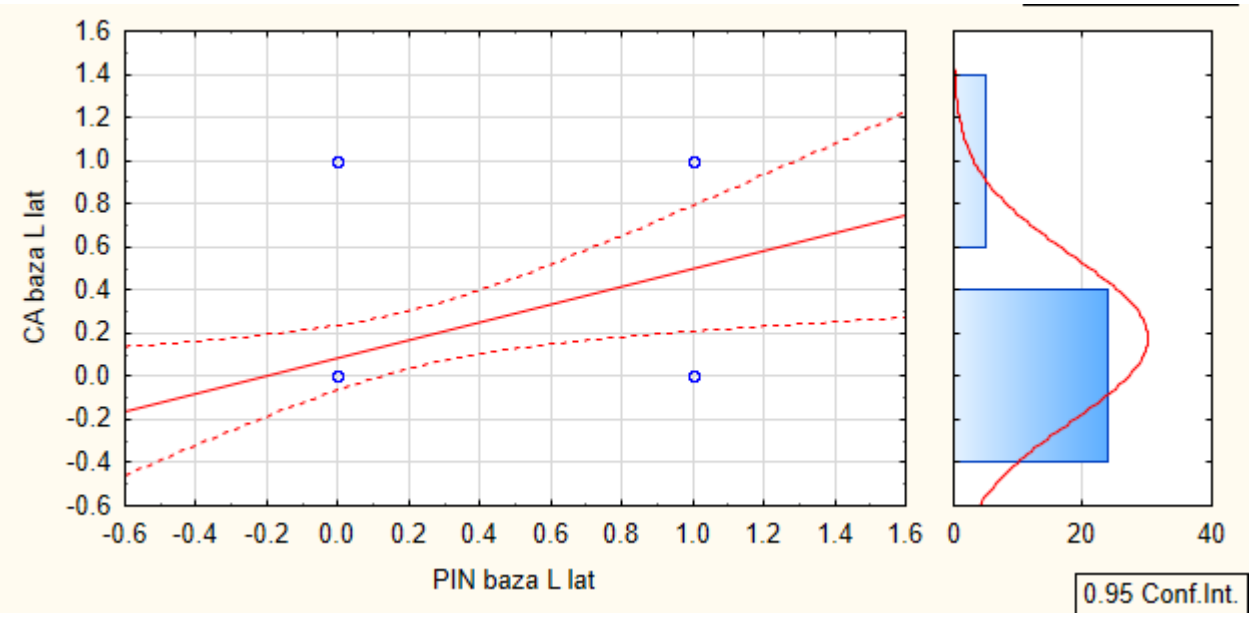
Korelacijskom analizom istražena je povezanost unilateralne lokacije bioptata na kojima je nalazom potvrđen PIN u odnosu na iste lokacije s nalazom karcinoma prostate. Koeficijenti i značajnost korelacije prikazani su u Tablici 10. Istraživanjem je potvrđena značajna pozitivna korelacija na lokacijama bioptata apex L lat (r = 0,4466; p = 0,015) prikazana Slikom 17, TZ L lat (r = 0,6944; p < 0,001) prikazana Slikom 18 i baza L lat (r = 0,4429; p = 0,016) prikazana Slikom 19.



Slika 17. Grafički prikaz korelacije bioptata na lokaciji apex L lat.



Slika 18. Grafički prikaz korelacije bioptata na lokaciji TZ L lat.



Slika 19. Grafički prikaz korelacije bioptata na lokaciji baza L lat.

Tablica 10. Povezanost nalaza PIN-a u odnosu na nalaz karcinoma prema unilateralnoj lokaciji bioptata. (*CA – oznaka za karcinom prostate)

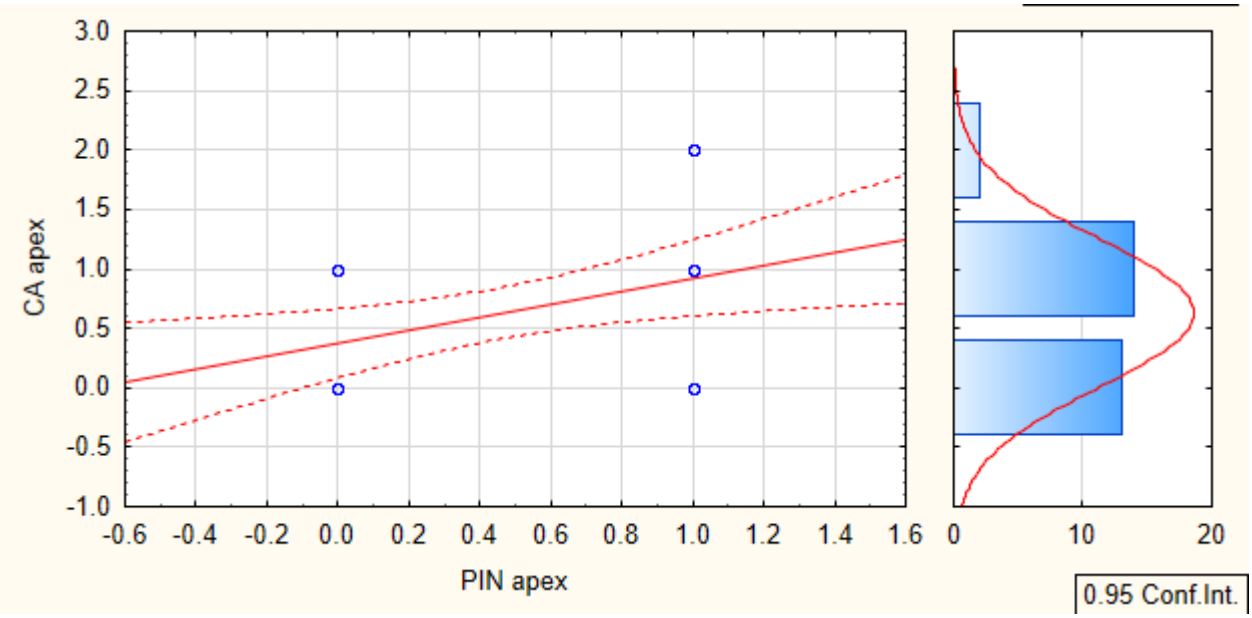
	CA* apex D lat	CA* sredina D lat	CA* TZ D lat	CA* baza D lat	CA* apex L lat	CA* sredina L lat	CA* TZ L lat	CA* baza L lat
PIN apex D lat	0,0994	-0,1679	-0,0441	0,0124	0,0124	0,0584	-0,1535	0,1692
	p = 0,608	p = 0,384	p =0,820	p = 0,949	p = 0,949	p = 0,763	p = 0,427	p = 0,380
PIN sredina D lat	0,1306	0,2006	- 0,1826	- 0,2469	- 0,0231	0,0081	- 0,1089	- 0,1826
	p = 0,500	p = 0,297	p = 0,343	p = 0,197	p = 0,905	p = 0,967	p = 0,574	p = 0,343
PIN TZ D lat	- 0,1974	0,1365	- 0,1242	0,1365	0,1365	- 0,1535	- 0,0741	- 0,1242
	p = 0,305	p = 0,480	p = 0,521	p = 0,480	p = 0,480	p = 0,427	p = 0,703	p =0,521
PIN baza D lat	- 0,3311	- 0,0775	- 0,2083	0,3310	- 0,0775	0,1692	- 0,1242	- 0,2083
	p = 0,079	p = 0,690	p = 0,278	p = 0,079	p = 0,690	p = 0,380	p = 0,521	p = 0,278
PIN apex L lat	0,1667	0,0657	0,2176	- 0,3152	0,4466	- 0,0892	0,1969	- 0,2331
	p = 0,387	p = 0,735	p = 0,257	p = 0,096	p = 0,015	p = 0,646	p = 0,306	p = 0,224
PIN sredina L lat	- 0,0798	- 0,0231	0,3469	- 0,2469	- 0,2469	0,0081	0,2858	0,0822
	p = 0,681	p = 0,905	p = 0,065	p = 0,197	p = 0,197	p = 0,967	p = 0,133	p = 0,672
PIN TZ L lat	- 0,1371	- 0,1166	0,4140	- 0,1166	- 0,1166	- 0,1066	0,6944	- 0,0863
	p = 0,478	p = 0,547	p =0,026	p = 0,547	p = 0,547	p = 0,582	p = 0,0001	p = 0,656
PIN baza L lat	- 0,1914	- 0,1248	0,2176	0,2561	- 0,3152	- 0,0892	- 0,1390	0,4429
	p = 0,320	p = 0,519	p = 0,257	p = 0,180	p = 0,096	p = 0,646	p = 0,472	p = 0,016

5.2.2. Povezanost bilateralne lokacije bioptata s utvrđenim PIN-om u odnosu na iste lokacije s nalazom karcinoma prostate nakon ponovljene biopsije

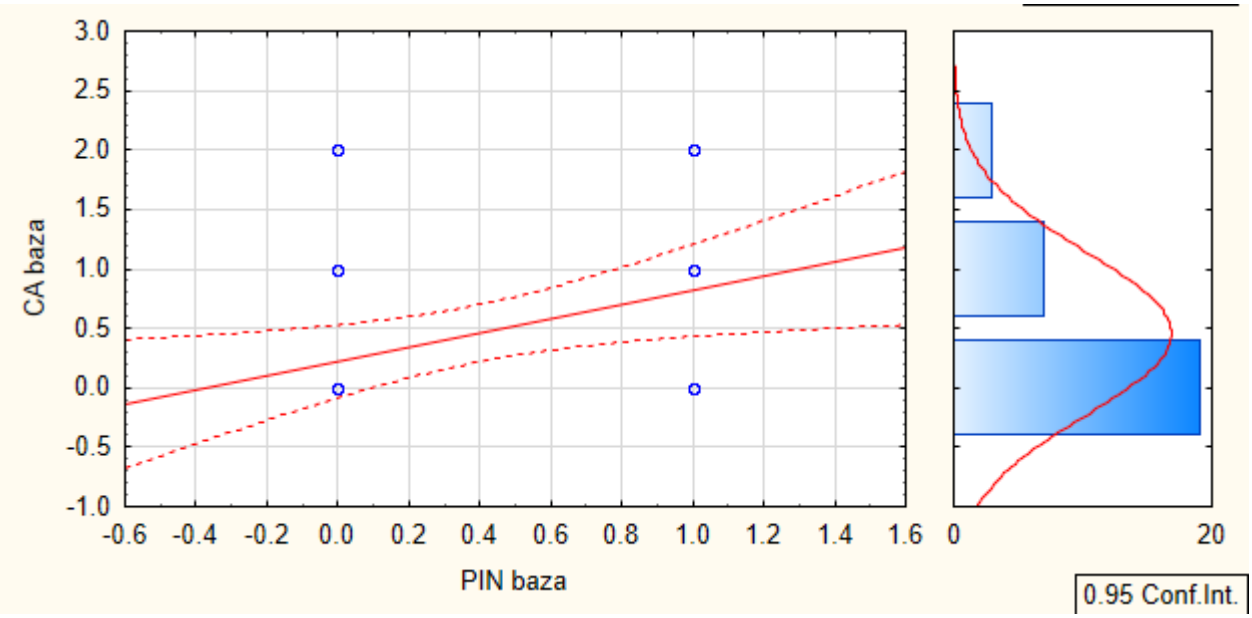
Korelacijskom analizom istražena je povezanost broja pozitivnih nalaza stratificirano prema bilateralnoj razini lokacije bioptata na kojima je nalazom potvrđen PIN u odnosu na iste razine lokacije s nalazom karcinoma prostate. Vrijednosti koeficijenata i značajnosti korelacije prikazani su u Tablici 11. Istraživanje je potvrdilo značajnu pozitivnu korelaciju nalaza PIN-a na prvoj i karcinoma na ponovljenoj biopsiji za dvije lokacije biopatata: apex (r = 0,4461; p = 0,015), što je prikazano Slikom 20 i baza (r = 0,4291; p = 0,020), što je prikazano Slikom 21.

Tablica 11. Povezanost broja pozitivnih nalaza prema bilateralnoj razini lokacije PIN-a u odnosu na iste razine lokacije s nalazom karcinoma prostate. (*CA – oznaka za karcinom prostate)

	CA* apex	CA* sredina	CA* baza	CA* ukupno
PIN apex	0,4461	0,0112	- 0,1880	0,1321
	p = 0,015	p = 0,954	p = 0,329	p = 0,495
PIN sredina	- 0,1869	0,1936	- 0,2718	- 0,1117
	p = 0,332	p = 0,314	p = 0,154	p = 0,564
PIN baza	- 0,5615	- 0,1115	0,4291	- 0,1271
	p = 0,002	p = 0,565	p = 0,020	p = 0,511
PIN ukupno	- 0,3184	0,1207	- 0,0731	- 0,1193
	p = 0,092	p = 0,533	p = 0,706	p = 0,538



Slika 20. Grafički prikaz korelacije bilateralne lokacije bioptata na razini apexa.



Slika 21. Grafički prikaz bilateralne korelacije lokacije bioptata na razini baze.

5.3. Evaluacija povezanosti i analiza zavisnosti označenih obilježja

Regresijskom analizom ocijenjena je vrijednost prethodno utvrđenih korelacija. Korelacije broja nalaza prema bilateralnim razinama lokacije bioptata (apeks i baza) ocijenjene su metodom multivarijatne regresije. Korelacije binarnih vrijednosti nalaza unilateralnih lokacija bioptata ocijenjene su metodom logističke regresije.

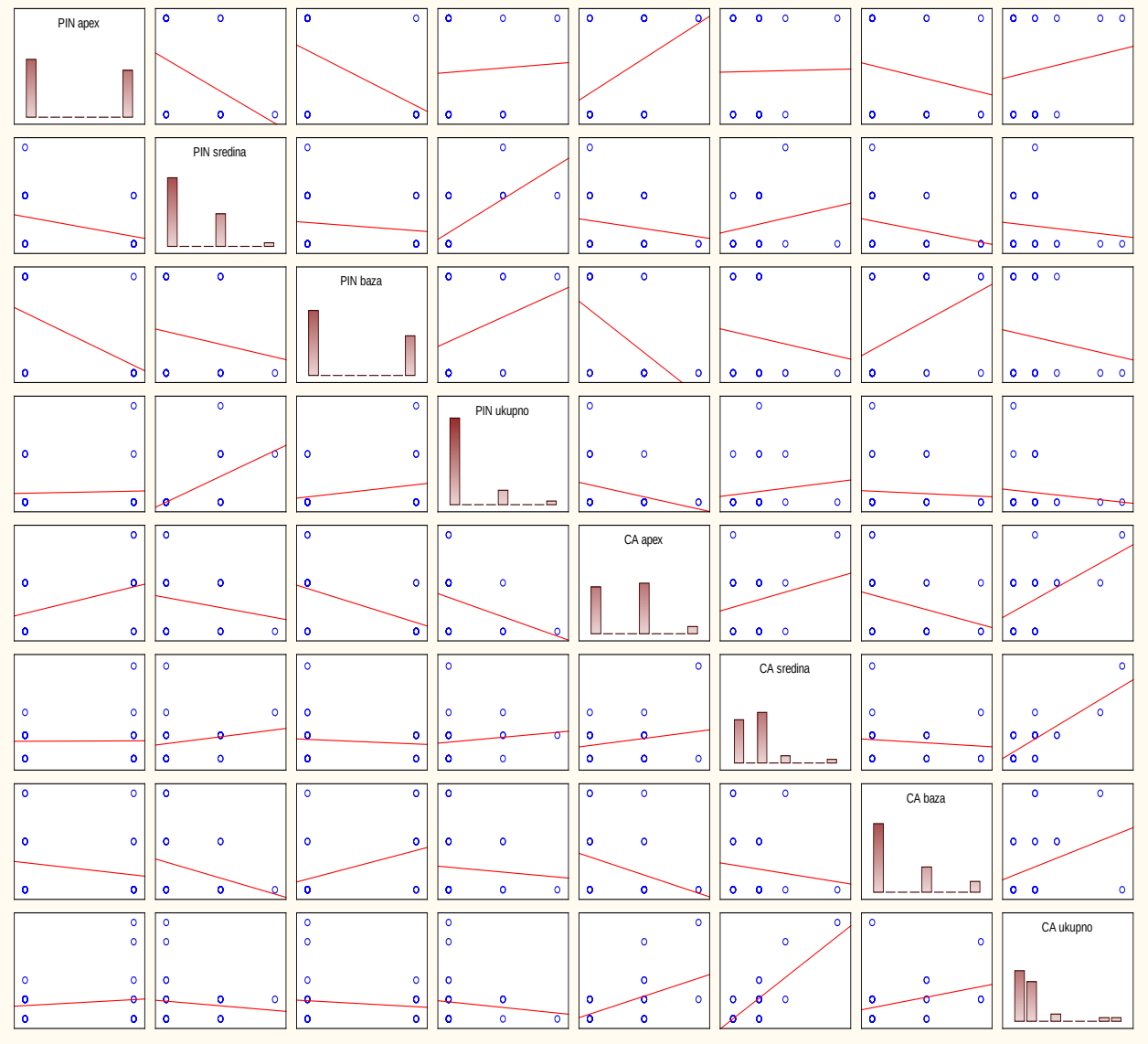
5.3.1. Utjecaj ovisnosti broja nalaza karcinoma ponovljene biopsije

Utjecaj ovisnosti u odnosu na broj nalaza karcinoma ponovljene biopsije analiziran je multivarijatnom linearnom regresijom. Značajan rezultat pozitivnosti utjecaja umjerenog koeficijenta determinacije utvrđen je u broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine apeksa prostate ($r^2 = 0,199$; $p = 0,015$; $r = 0,447$), broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine baza prostate ($r^2 = 0,184$; $p = 0,021$; $r = 0,429$) te vremenskog razmaka do ponovljene biopsije u odnosu na ukupan broj nalaza karcinoma na razini prostate ($r^2 = 0,179$; $p = 0,022$; $r = 0,423$). Rezultati su prikazani u Tablici 12. Korelacija broja nalaza PIN-a u odnosu na broj nalaza karcinoma prema bilateralnoj lokaciji bioptata je prikazana u Slici 22.

Tablica 12. Multivarijatna regresijska analiza broja nalaza PIN-a u odnosu na broj nalaza karcinoma prema bilateralnoj lokaciji bioptata.

	Mean	r(X,Y)	r^2	t	p	Constant dep: Y	Slope dep: Y	Constant dep: X	Slope dep: X
*CA apex	0,6207								
PIN apex	0,4483	0,446	0,199	2,590	0,015	0,223	0,363	0,375	0,548
*CA apex	0,6207								
PIN baza	0,3793	- 0,561	0,315	- 3,526	0,001	0,656	- 0,446	0,889	- 0,707
*CA sredina	0,7586								
Vremenskirazmak	649,0345	0,492	0,242	2,938	0,007	383,424	350,123	0,309	0,001
*CA baza	0,4483								
PIN baza	0,3793	0,429	0,184	2,468	0,021	0,241	0,308	0,222	0,596
*CA ukupno	1,8276								
Vremenski razmak	649,0345	0,423	0,179	2,424	0,022	248,613	219,099	1,298	0,001

*CA – karcinom prostate



Slika 22. Grafički prikaz korelacija broja nalaza bioptata PIN-a s brojem nalaza karcinoma prostate prema bilateralnoj lokaciji.

5.3.2. Ocjena korelacije vrijednosti nalaza unilateralnih lokacija bioptata

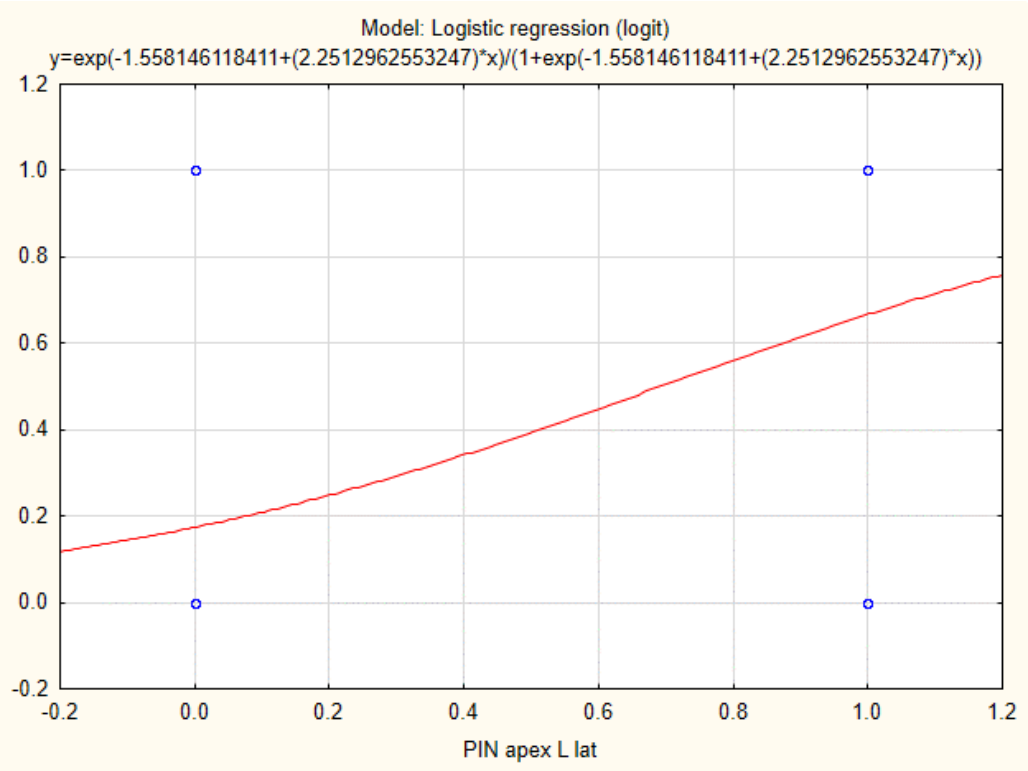
Primjenom binarne logističke regresije ocijenjene su korelacije vrijednosti nalaza unilateralnih lokacija bioptata. Model predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata apex L lat pokazuje omjer izgleda 9,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a s klasifikacijskom točnosti od 79,83 %, što je prikazano u Tablici 13. i 14. te grafičkim prikazom u Slici 23.

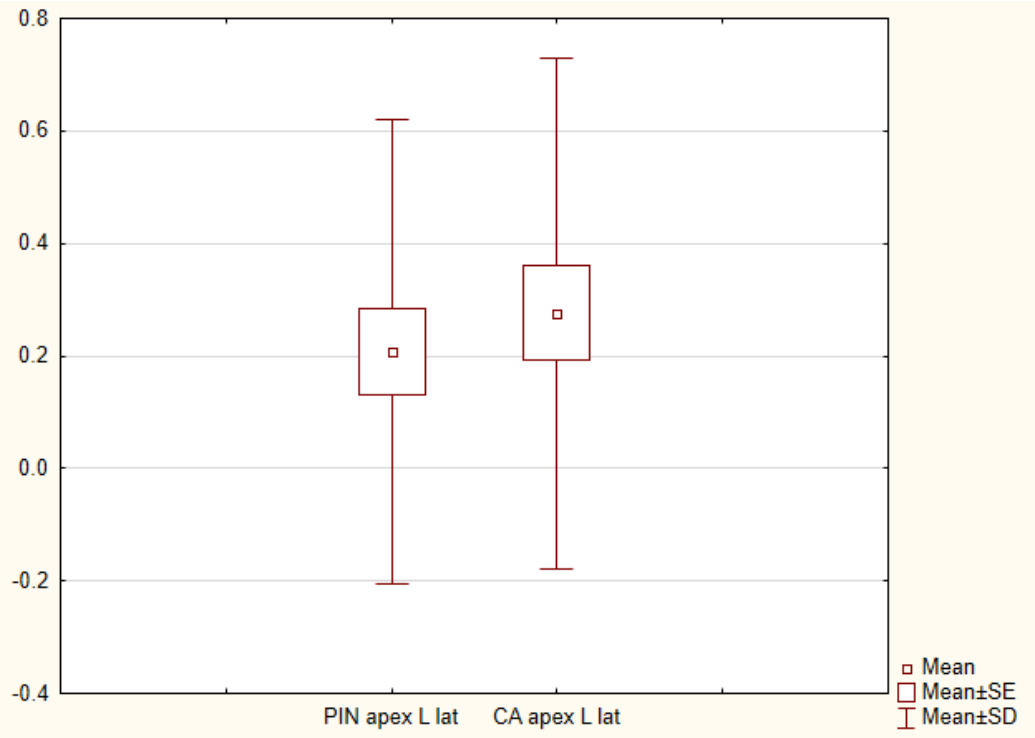
Tablica 13. Rezultati binarne logističke regresije za lokaciju apex L lat.

N = 29	Const.B0	PIN apex L lat
Procjena	- 1,558146	2,251296
Standardna pogreška	0,5501361	1,026015
t (27)	- 2,832292	2,194215
p-vrijednost	0,008630926	0,03700419
- 95 % CL	- 2,686932	0,1460882
+ 95 % CL	- 0,4293601	4,356504
Wald's Chi-square	8.021878	4,814578
p-vrijednost	0,004624448	0,02822715
Omjer izgleda	0,210526	9,500042
- 95 % CL	0,06808951	1,157298
+ 95 % CL	0,6509255	77,98405

Tablica 14. Model logističke regresije za lokaciju apex L lat.

		Predviđena signifikantnost		Točnost (%)
		NE	DA	
Opažena signifikantnost	NE	19	2	90,48
	DA	4	4	50
	Ukupno			79,83





Slika 23. Grafički prikazi rezultata logističke regresije za lokaciju apex L lat.

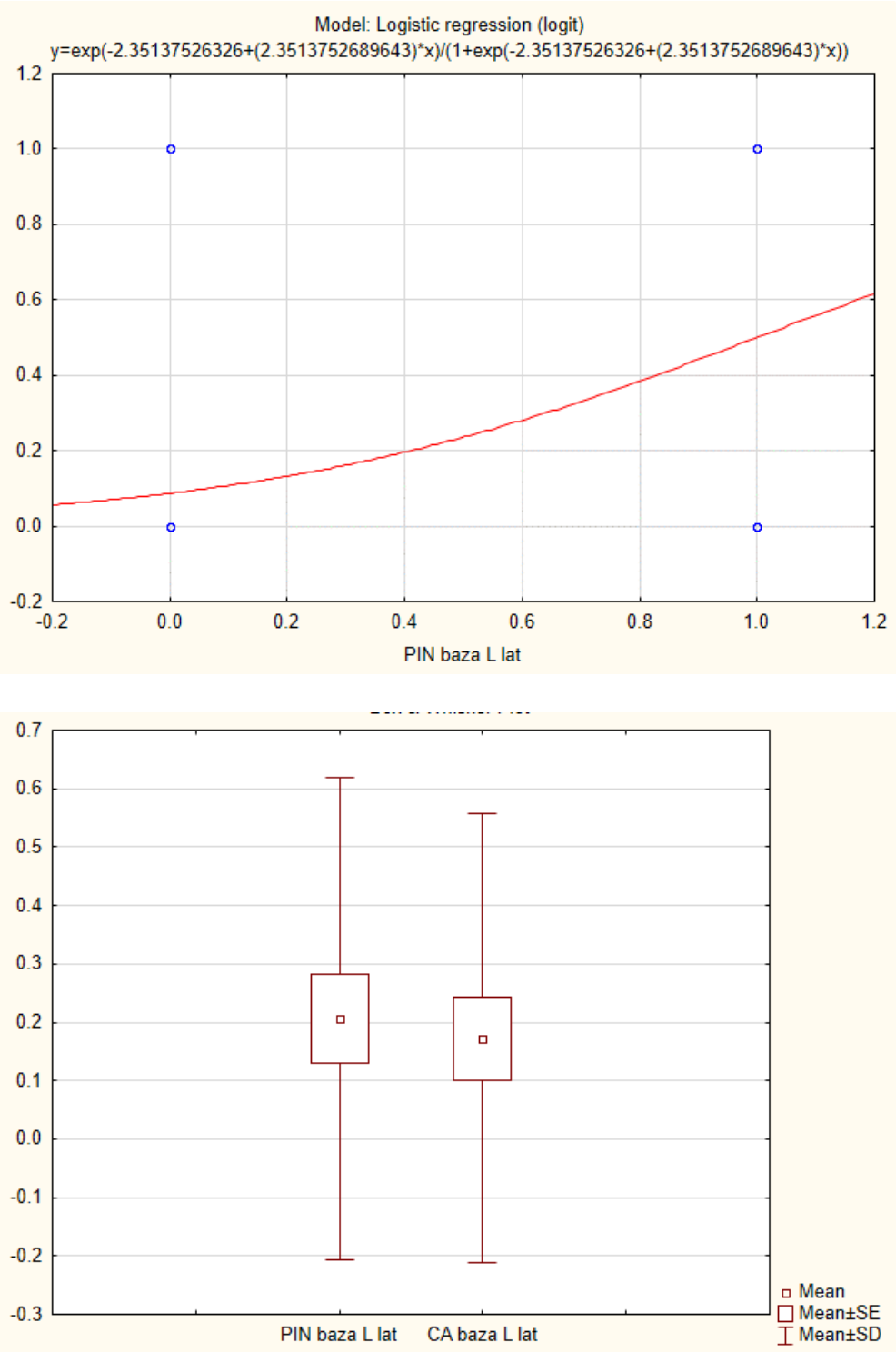
Model predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata baza L lat pokazuje omjer izgleda 10,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a s klasifikacijskom točnosti od 82,76 % što je prikazano u Tablici 15. i 16. te grafičkim prikazom u Slici 24.

Tablica 15. Rezultati binarne logističke regresije za lokaciju baza L lat.

N = 29	Const.B0	PIN baza L lat
Procjena	-2,351375	2,51375
Stand. pogreška	0,7400548	1,101974
t(27)	- 3,177299	2,133784
p-vrijednost	0,003704112	0,0420966
- 95 % CL	- 3,869842	0,09031045
+ 95 % CL	- 0,8329082	4,61244
Wald's Chi-square	10,09523	4.553033
p-vrijednost	0,001487951	0.03286806
Omjer izgleda		10,5
- 95 % CL		1,094514
+ 95 % CL		100,7296

Tablica 16. Model logističke regresije za lokaciju baza L lat.

		Predviđena signifikantnost		Točnost (%)
		NE	DA	
Opažena signifikantnost	NE	21	3	87,5
	DA	2	3	60
	Ukupno			82,76



Slika 24. Grafički prikazi rezultata logističke regresije za lokaciju apex L lat (p = 0,037).

6. RASPRAVA

Jedan od najistraživanijih prekursora karcinoma prostate je prostatična intraepitelna neoplazija (PIN). Prevalencija PIN-a u općoj populaciji usporedna je s prevalencijom karcinoma prostate i zaostaje za njom 5 godina, što bi se moglo očekivati za leziju suspektnu kao prekanceroza (47). Broj biopsija prostate je u porastu, pogotovo od trenutka uvođenja mjerenja PSA vrijednosti te ih se godišnje obavi skoro 1.300.000. Uzimajući u obzir da se incidencija PIN-a na biopsijama kreće između 0,7 % i 20 % te da će se u 30 % tih bolesnika otkriti karcinom u sljedećih godinu dana (59–61), može se zaključiti da je od velike važnosti istražiti njegove daljnje implikacije.

Važnost otkrivanja lezije PIN-a u bioptatima ovisi o njegovoj povezanosti s pronalaskom karcinoma na ponovljenoj biopsiji. S obzirom na to da u novijoj literaturi postoje kontroverzni stavovi o ulozi PIN-a u patogenezi i ranoj dijagnostici karcinoma prostate, nametnula se potreba za provođenjem ovog istraživanja. U istraživanje je, nakon što su zadovoljili ulazne kriterije, retrospektivno uključeno 180 ispitanika kojima je na Klinici za urologiju KBC „Sestre milosrdnice“ učinjena ponovljena biopsija, nakon prethodno učinjene biopsije bez karcinoma, radi ranog otkrivanja karcinoma prostate. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine po kriteriju utvrđenog nalaza PIN-a u prvoj biopsiji s podjednakim brojem za usporedbu: kontrolna skupina bez PIN-a (N = 90) i istraživana skupina s PIN-om na prvoj biopsiji (N = 90).

Postavljena je hipoteza da će karcinom prostate biti češće dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama kod ispitanika istraživane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu. Također je iznesena hipoteza kako će lokalizacija lezija PIN-a u prvoj biopsiji prostate biti povezana s povećanom učestalošću karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama prostate. Određena je prisutnost i lokalizacija lezija PIN-a u bioptičkom materijalu prve biopsije prostate bez karcinoma zajedno s prebioptičkim vrijednostima PSA i dobi za obje skupine. Procijenjena je pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji zajedno s prebioptičkim vrijednostima PSA i dobi te uspoređen broj i lokalizacija bioptata PIN-a s brojem i lokalizacijom bioptata s utvrđenim karcinomom prostate na ponovljenoj biopsiji.

U ovom istraživanju udio bolesnika koji su na prvoj biopsiji imali izolirani PIN a u ponovljenoj karcinom prostate iznosi 32 % dok udio bolesnika koji su na prvoj biopsiji

imali benigan nalaz a u ponovljenoj karcinom prostate iznosi 9 % što čini značajnu razliku između te dvije skupine (p = 0,001). Prema drugim istraživanjima, rizik pronalaska karcinoma kod bolesnika s početnom dijagnozom PIN-a na ponovljenoj biopsiji je između 27 % i 79 % (62). Mora se napomenuti da su ta istraživanja uglavnom rađena prema već opsolentnoj sekstant shemi biopsije te su kao takva imala veliki broj lažno negativnih rezultata u otkrivanju karcinoma prostate pri prvoj biopsiji. Povećanjem broja bioptata pri prvoj biopsiji na 10 i više, značajno se povećao postotak detekcije karcinoma te samim time smanjio postotak detekcije karcinoma na ponovljenim biopsijama. Novija istraživanja pokazuju kako je rizik za otkrivanjem karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama kod bolesnika s inicijalno utvrđenim PIN-om između 23 % i 32,2 % (131), u što se uklapaju i rezultati ovog istraživanja. Treba istaknuti kako je u tim istraživanjima rizik za otkrivanje karcinoma na ponovljenim biopsijama kod bolesnika s inicijalno benignim biopsijama oko 20 % (131), dok je u ovom istraživanju taj postotak značajno manji (9 %). Treba uzeti u obzir da je teško razlučiti da li je detekcija karcinoma prostate nakon inicijalne negativne biopsije rezultat pogreške uzorkovanja tijekom prve biopsije ili stvarno de novo razvoj karcinoma.

Među rizične čimbenike za nastanak karcinoma prostate spada dob. Incidencija klinički dijagnosticiranog karcinoma prostate raste nakon 40. godine života te doseže svoj vrhunac pri dobnoj skupini između 65 i 74 godine. Incidencija PIN-a također ovisi o dobi te se može pojaviti već u tridesetim godina života i povećava se sa starosti. Nekoliko je istraživanja utvrdilo kako je dob neovisni rizični faktor za dijagnozu karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji nakon prethodno negativnih biopsija (154, 155). U ovom je istraživanju dob statistički značajno veća u istraživanoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom na prvoj biopsiji (p = 0,001). To se može objasniti činjenicom da incidencija PIN-a raste kako se povećavaju godine života. Daljnjim analiziranjem podataka u ovom istraživanju nije dokazana korelacija dobi i pojavnosti karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji, što također potvrđuju i druga istraživanja (155–157).

Još uvijek nije postignut konsenzus u pogledu utjecaja kliničkih testova kao što je vrijednost PSA koji bi predvidjeli koji će bolesnici s PIN-om na inicijalnoj biopsiji razviti karcinom prostate na ponovljenoj biopsiji. U ovom istraživanju univarijatnom komparacijom vrijednosti PSA bolesnika istraživane skupine s nalazom karcinoma

prostate u ponovljenoj biopsiji postoji značajna razlika od bolesnika bez nalaza karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p = 0,038$). Također, rezultati usporedbe vrijednosti PSA bolesnika kontrolne skupine s bolesnicima istraživane skupine kojima je na ponovljenoj biopsiji ustanovljen karcinom prostate pokazuju statistički značajnu razliku između navedenih skupina ($p = 0,005$). Rezultati ovog istraživanja podudaraju se s Akhavanom i sur. (158) koji su također dokazali povezanost vrijednosti PSA s pojavnosti karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Važno je napomenuti kako daljnjom usporedbom vrijednosti PSA između istraživane i kontrolne skupine razlika među njima nije bila značajna prilikom ponovljene biopsije što ide u prilog rezultatima drugih istraživanja prema kojima nema povezanosti između povećane razine PSA i pojavnosti PIN-a (67, 68). Dosadašnja istraživanja ne daju jednoznačan odgovor može li vrijednost PSA detektirati progresiju PIN-a u karcinom prostate na ponovljenim biopsijama. Davidson i sur. (154) otkrili su kako je vrijednost PSA značajan prediktor karcinoma prostate u ponovljenim biopsijama za bolesnike s inicijalnim PIN-om, no ta značajnost nije manja u usporedbi sa značajnosti samog nalaza PIN-a. Lefkowitz i sur. (159) nisu kod bolesnika s inicijalnim PIN-om dokazali povezanost promjena vrijednosti PSA i detekcije karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama navodeći kako bolesnici koji su progredirali iz PIN-a u karcinom imaju slične promjene u vrijednostima PSA koje su u prosjeku za 1 ng/ml različite od vrijednosti PSA bolesnika koji nisu progredirali iz PIN-a u karcinom. Zbog svega navedenog sama vrijednost PSA ne bi se trebala uzeti u obzir za predikciju kod grupe bolesnika koji imaju progresiju PIN-a u karcinom u odsutnosti povećanja vrijednosti PSA. To je bitna činjenica uzimajući u obzir da se značajan broj karcinoma prostate otkrije u bolesnika s vrijednostima PSA < 4 ng/ml.

Poznato je kako se lezije PIN-a uglavnom pojavljuju multifokalno, najčešće u perifernoj zoni (75 – 80 %) zatim u prijelaznoj zoni (10 – 15 %) te jako rijetko u centralnoj zoni (5 %) prostate što se podudara s lokalizacijom karcinoma prostate (54). Jedan od parametara koji bi mogao biti prediktor karcinoma prostate u ponovljenim biopsijama za bolesnike s inicijalnim PIN-om je lokalizacija i broj bioptata koji sadrže PIN. Rizik od nastanka invazivnog karcinoma prostate u muškaraca koji su na prvoj biopsiji prostate imali 1 do 2 bioptata s PIN-om je 30 %, s 3 bioptata je 40 % dok je s više od 3 bioptata rizik 75 % (62). U ovom je istraživanju multivarijatnom linearnom regresijom analiziran utjecaj ovisnosti u odnosu na broj nalaza karcinoma ponovljene biopsije.

Značajan rezultat pozitivnosti utjecaja umjerenog koeficijenta determinacije utvrđen je u broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine apeksa prostate (p = 0,015) i broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine baza prostate (p = 0,021). Dobiveni rezultati potvrđuju ovisnost pojavnosti karcinoma u odnosu na broj nalaza PIN-a istog lokaliteta bioptata. Navedeni rezultati idu u prilog rezultatima brojnih drugih istraživanja (62, 130, 155, 158). Važnost ovisnosti pojavnosti karcinoma prostate u odnosu na broj nalaza PIN-a prepoznata je i implementirana od strane EAU-a. Prema trenutnim smjernicama EAU-a, indikacija za ponavljanje biopsije je nalaz PIN-a u ≥ 3 bioptata jer takav nalaz „nosi“ oko 30 % rizika za otkrivanje karcinoma prostate u sljedećim biopsijama (74). Rezultati Kronza i sur. (62) pokazuju da će bolesnici s inicijalno 1 – 2 bioptata s PIN-om imati rizik od 30 % za otkrivanje karcinoma na sljedećim biopsijama, s 3 bioptata će rizik rasti na 40 % dok će s > 3 bioptata rizik biti čak 75 %. Važno je napomenuti kako su se dosadašnja istraživanja usmjerila na broj bioptata s PIN-om kao prediktorom pojavnosti karcinoma dok su u ovom istraživanju uzeti u obzir lokalizacija i broj bioptata koje sadrže PIN.

Prema korelacijskoj analizi u ovom istraživanju dokazali smo kako postoji povezanost unilateralne lokacije u prvoj biopsiji u odnosu na pojavnost karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Pokazalo se kako su unilateralna biopsijska mjesta s apeksa L lat. (p = 0,015) i baze L lat. (p = 0,016) povezana s pojavnošću karcinoma na ponovljenoj biopsiji. Prema korelacijskoj analizi, postoji značajna povezanosti broja karcinoma prostate na razini apeksa (p = 0,015) i baze (p = 0,021) prostate na ponovljenoj biopsiji s brojem pozitivnih nalaza prema istoj bilateralnoj lokaciji bioptata s PIN-om na inicijalnoj biopsiji. Dobiveni rezultati potvrđuju povezanost pojavnosti karcinoma prostate u odnosu na nalaz PIN-a istog lokaliteta bioptata te povezanost broja pojavnosti karcinoma prostate na bilateralnoj razini prostate u odnosu na istu lokaciju prethodne biopsije na kojoj je utvrđen PIN. Chan i sur. (160) pronašli su značajno veću incidenciju karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama u područjima koja su bila lokalizirana blizu lezija PIN-a iz prethodnih biopsija, dok su Roscigno i sur. (161) objavili incidenciju karcinoma prostate od 24 % na udaljenim lokalizacijama od prvotne lokalizacije PIN-a.

Nadalje, analiziranjem utjecaja pozitivnosti korelacije unilateralne lokacije nalaza PIN-a u odnosu na pojavnost karcinoma prostate, utvrdili smo značajan rezultat (p = 0,037) predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata apex L lat uz preciznost

točnih predviđanja od 79,83 %. Za apex L lat ista analiza pokazuje omjer izgleda 9,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a. Analizom smo također utvrdili značajan rezultat (p = 0,032) predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata baza L lat uz preciznost točnih predviđanja od 82,76 %. Za bazu L lat ista analiza utvrđuje omjer izgleda 10,5 puta veće pojavnosti ovisno o nalazu PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a. Navedeni rezultati ovog istraživanja govore u prilog tomu kako lokacija PIN-a na prvoj biopsiji ima vrlo značajnu ulogu u otkrivanju karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Prema nama dostupnoj literaturi na engleskom i njemačkom jeziku, ne postoji istraživanje koje je gledalo povezanost točno određenih lokaliteta bioptata s PIN-om s točno određenim lokalitetima otkrivenih karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Postoje istraživanja u kojima se među istraživanim parametrima kao lokalizacija bioptata uzimala samo strana prostate, no ne i točna lokalizacija bioptata. Abdel i sur. (155) otkrili su kako je kod 27 % bolesnika s inicijalnim PIN-om dijagnosticiran karcinom prostate na ipsilateralnoj strani hemiprostate, dok je kod 30 % bolesnika dijagnosticiran karcinom na kontralateralnoj strani od inicijalnog mjesta PIN-a. San Francisco i sur. (157) otkrili su kako nema povezanosti između lokacije lezija PIN-a na inicijalnoj biopsiji s lokalizacijom karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Postavlja se pitanje treba li raditi ponovljenu biopsiju usmjerenu prema prethodno utvrđenoj lokaciji PIN-a. Rezultati različitih istraživanja ne daju jednoznačni odgovor. Shepherd i sur. (162) kod bolesnika su s inicijalnim PIN-om u ponovljenoj biopsiji uzimali bioptate samo s mjesta lezija inicijalnog PIN-a te su zaključili kako su „promašili“ karcinom u 35 % slučajeva. Kamoi i sur. (156) primijetili su kako je čak 90 % karcinoma na ponovljenoj biopsiji detektirano na ipsilateralnoj strani hemiprostate na kojoj se inicijalno nalazio PIN.

Većina istraživanja koja su proučavala rizik nastanka karcinoma prostate nakon prvotne dijagnoze PIN-a na biopsiji nisu analizirale u detalje ovisnost i važnost lokalizacije PIN-a s pojavom karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Ovim istraživanjem pokušao se utvrditi rizik nastanka karcinoma prostate nakon početne dijagnoze PIN-a i utvrditi imaju li klinički parametri i histološki nalaz prediktivnu ulogu u otkrivanju kod muškaraca koji imaju povećani rizik od nastanka karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Navedeni rezultati analize u provedenom istraživanju potvrđuju postuliranu hipotezu o povezanosti, utjecaju i dijagnostičkom značaju biopsijskog

nalaza PIN-a pri prvoj biopsiji u odnosu na pojavnost i predikciju razvitka karcinoma prostate. Davidson i sur. (154) otkrili su kako PIN ima najveći omjer rizika (14,9) u usporedbi s drugim prediktivnim faktorima kao što su dob i vrijednost PSA. Prema navedenome se može zaključiti kako otkrivanje PIN-a na biopsiji treba pobuditi dodatan oprez u daljnjem praćenju bolesnika odnosno zahtijevanje ponovne biopsije. Postavlja se pitanje kada bi se trebala ponoviti biopsija ako je u prethodnoj utvrđen PIN. Dobiveni rezultati multivarijatne regresije u ovom istraživanju potvrđuju ovisnost ukupnog broja pojavnosti karcinoma na razini prostate u odnosu na vremenski razmak od prethodne biopsije na kojoj je utvrđen PIN ($p = 0,022$) što govori u prilog tome da će se s većim vremenskim odmakom između biopsija veći broj lezija PIN-a maligno transformirati. Trenutno još nema jasnih smjernica u kojem bi se vremenskom periodu trebala ponoviti biopsija. Jedan od prijedloga je ponavljanje biopsije unutar godine dana nakon otkrivanja PIN-a jer bi se tako povećala mogućnost pronalaska karcinoma prostate koji se možda nije otkrio u prethodnoj biopsiji (zbog pogreške uzorkovanja) te bi se ostavilo vremena za eventualnu malignu transformaciju lezija PIN-a u karcinom. Postoji rizik od 30 do 50 % pronalaska karcinoma na ponovljenim biopsijama u periodu od 3 do 5 godina nakon utvrđivanja PIN-a i rizik od 80 % za period unutar 10 godina (71). Svakako treba uzeti u obzir kako većina istraživanja nije pokazala da malignu transformaciju PIN-a prati značajno povišenje vrijednosti PSA te da nalaz PIN-a ima značajniju prediktivnu vrijednost od vrijednosti PSA i dobi za otkrivanje karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama (163).

Navedeni rezultati u provedenom istraživanju potvrđuju hipotezu o povezanosti i utjecaju lokacije biopsijskog nalaza PIN-a u odnosu na pojavnost i predikciju razvitka karcinoma prostate. Važno je napomenuti rezultate koji govore u prilog tomu kako lokacija PIN-a na apeksu lijevo i bazi lijevo na prvoj biopsiji ima vrlo značajnu ulogu u otkrivanju karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Ti rezultati potkrepljuju tezu da je PIN prekancerozna promjena uz sve ostale epidemiološke, morfološke, molekularne i kliničke značajke PIN-a koje su navedene u uvodnom dijelu ovog rada. Novija istraživanja pokušavaju otkriti moguće benefite u otkrivanju PIN-a kao prekanceroze, tražeći potencijalni tretman kako bi prevenirali malignu transformaciju lezija PIN-a. Ti benefiti smanjili bi morbiditet, poboljšali kvalitetu života te odgodili operaciju ili zračenje.

Jedan je od nedostataka ovog istraživanja taj što su podaci uzeti retrospektivno te su se protokoli za biopsiju mijenjali tijekom vremena.

Glavna je prednost ovog istraživanja u usporedbi s dosadašnjim istraživanjima analiziranje ovisnosti i prediktivne važnosti točne lokalizacije PIN-a s pojavom karcinoma prostate na ponovljenoj biopsiji. Nastavak istraživanja trebao bi se usmjeriti prema značaju i prediktivnoj analizi povezanosti kliničkih obilježja bolesnika te lokaliteta bioptata s potvrđenim PIN-om u odnosu na pojavnost odnosno razvoj karcinoma prostate.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih u istraživanju, potvrdili smo povezanost lokacije bioptata PIN-a na prvoj biopsiji s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji prostate. S obzirom na zadane opće i specifične ciljeve istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. Retrospektivnim istraživanjem nalaza biopsije prostate uzorkovana je skupina pacijenata po kriterijima potvrđenog nalaza PIN-a te odsustvom nalaza karcinoma prostate i odsustvom prekancerogenih nalaza pri prvoj biopsiji. Kontrolna skupina selektirana je po kriteriju odsustva nalaza karcinoma, PIN-a i ostalih mogućih prekancerogenih nalaza. Uzorak dobiven prema navedenim kriterijima u cijelosti je zadovoljio postavljene zahtjeve ciljeva, metodologije i postupaka analize ovog rada (snagom provedenih testova > 80 %). Udio pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji pacijenata istraživane skupine iznosi 32 % (29 pacijenata) nasuprot udjelu pojavnosti karcinoma pri ponovljenoj biopsiji pacijenata kontrolne skupine koji iznosi 9 % (8 pacijenata). Značajnost rezultata razlike učestalosti nalaza karcinoma u istraživanoj u odnosu na kontrolnu skupinu potvrđena je Fisherovim egzaktnim testom ($p = 0,001$).
2. Povezanost lokaliteta i broja nalaza PIN-a u prvoj biopsiji u odnosu na pojavnost karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji istražena je korelacijskom analizom. Prema unilateralnoj lokaciji bioptata utvrđena je značajna pozitivna korelacija na lokaciji bioptata apex L lat ($p = 0,015$) te značajna pozitivna korelacija na lokaciji bioptata baza L lat ($p = 0,016$). Rezultati analize povezanosti broja pozitivnih nalaza stratificirano prema bilateralnoj razini lokacije bioptata pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju na razini apeksa ($p = 0,015$) te značajnu pozitivnu korelaciju na razini baze ($p = 0,021$).

   Dobiveni rezultati potvrđuju povezanost pojavnosti karcinoma prostate u odnosu na nalaz PIN-a istog lokaliteta bioptata te povezanost broja pojavnosti karcinoma na bilateralnoj razini prostate u odnosu na istu lokaciju prethodne biopsije na kojoj je utvrđen PIN.

3. Utjecaj ovisnosti u odnosu na broj nalaza karcinoma ponovljene biopsije analiziran je multivarijatnom linearnom regresijom. Značajan rezultat pozitivnosti utjecaja umjerenog koeficijenta determinacije utvrđen je u broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine apeksa prostate ($p = 0,015$), broju nalaza PIN-a lokaliteta bilateralne razine baza prostate ($p = 0,021$) te vremenskog razmaka do ponovljene biopsije u odnosu na ukupan broj nalaza karcinoma na razini prostate ($p = 0,022$).

   Dobiveni rezultati multivarijatne regresije potvrđuju ovisnost pojavnosti karcinoma u odnosu na broj nalaza PIN-a istog lokaliteta bioptata te ovisnost ukupnog broja pojavnosti karcinoma na razini prostate u odnosu na vremenski razmak od prethodne biopsije na kojoj je utvrđen PIN. Utjecaj pozitivnosti korelacije unilateralne lokacije nalaza PIN-a u odnosu na pojavnost karcinoma analiziran je binarnim logističkim regresijskim modelom. Značajan rezultat ($p = 0,037$) predviđene pojavnosti karcinoma, uz preciznost točnih predviđanja 79,83 % na lokaciji bioptata apex L lat, pokazuje omjer izgleda 9,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a. Značajan rezultat ($p = 0,032$) na lokaciji bioptata baza L lat predviđa, uz preciznost točnih predviđanja 82,76 %, omjer izgleda 10,5 puta veće pojavnosti ovisno o nalazu PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a.

   Logističkom regresijskom analizom unilateralne lokacije rezultata istraživanja pokazan je kvantum utjecaja nalaza PIN-a na pojavnost i predikciju karcinoma prostate.

4. Navedeni rezultati komparativne, korelacijske i regresijske analize u provedenom istraživanju potvrđuju postavljenu hipotezu o povezanosti, utjecaju i dijagnostičkom značaju biopsijskog nalaza PIN-a pri prvoj biopsiji u odnosu na pojavnost i predikciju razvitka karcinoma prostate.

8. SAŽETAK

U retrospektivnom je istraživanju 180 ispitanika podijeljeno u istraživanu i kontrolnu skupinu kako bi se usporedili patohistološki nalazi te utvrdilo je li lokacija PIN-a u prvoj biopsiji prostate povezana s povećanom učestalošću karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama prostate.

Ukupno 90 ispitanika je po kriterijima utvrđenog nalaza PIN-a na prvoj biopsiji uvršteno u istraživanu skupinu, a 90 je ispitanika bez nalaza PIN-a uvršteno u kontrolnu skupinu. Udio pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji bolesnika istraživane skupine iznosi 32,22 %, nasuprot udjelu pojavnosti karcinoma kontrolne skupine koji iznosi 8,89 %. Korelacijskom analizom utvrđena je značajna pozitivna korelacija unilateralne lokacije bioptata apex L lat ($p = 0,015$) i baza L lat ($p = 0,016$) na kojima je nalazom potvrđen PIN u odnosu na iste lokacije s nalazom karcinoma prostate.

Utvrđena je značajna pozitivna korelacija broja pozitivnih nalaza grupiranih prema bilateralnoj razini lokacije bioptata apeks ($p = 0,015$) i baza ($p = 0,020$) na kojima je potvrđen PIN u odnosu na iste razine lokacije s nalazom karcinoma prostate. Model predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata apex L lat pokazuje omjer izgleda 9,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a s klasifikacijskom točnosti od 79,83 %. Model predviđene pojavnosti karcinoma na lokaciji bioptata baza L lat pokazuje omjer izgleda 10,5 puta veće pojavnosti utjecajem nalaza PIN-a na istoj lokaciji u odnosu na odsustvo nalaza PIN-a s klasifikacijskom točnošću od 82,76 %.

Nastavak istraživanja indiciran je poglavito pri kvantitativnoj i kvalitativnoj analizi, značaju i prediktivnoj analizi povezanosti kliničkih obilježja pacijenata te lokaliteta bioptata s nalazom PIN-a u odnosu na pojavnost i učestalost nalaza karcinoma.

Ključne riječi: PIN, karcinom prostate, lokacija, biopsija prostate, apeks prostate, baza prostate

9. SUMMARY

The association of prostatic intraepithelial neoplasia and incidence of prostate cancer in repeated prostate biopsy

Igor Grubišić, 2020.

The aim was to establish if the frequency and localization of PIN in the first prostate biopsy corresponds to the higher occurrence of prostate cancer in repeated prostate biopsies. Clinical characteristics and pathohistological findings of participants equally divided into a controlled and research group were retorspecively compared.

Each group had 90 participants. The research group's initial biopsy findings confirmed the occurrence of PIN while the control group's did not. The clinical characteristic, localization and frequency of prostate cancer were compared between the groups after repeated biopsies.

In the repeated biopsies the research group showed 32,22 % cancer occurrence while the control group showed 8,98 % occurrence. Predicted cancer occurrence model at biopsy localization apex L lat shows odds ratio of 9,5 with confirmed PIN on the same location compared to the absence of PIN, with an accuracy classification of 79,83 %. The predicted cancer occurrence model at biopsy core location base L lat shows an odds ratio of 10,5 greater chance of occurrence with confirmed PIN on the same location compared to the absence of PIN, with the accuracy classification of 82,76 %.

Key words: PIN, prostate cancer, prostate biopsy, localisation, prostate apex, prostate base

10. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492

2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M i sur. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019;144:1941-53. doi: 10.1002/ijc.31937.

3. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol. 2020;77:38-52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.

4. GLOBOCAN, Population fact sheet [Internet]. 2019 [pristupljeno 21.01.2020]. Dostupno na: gco.iarc.fr/today/fact-sheets-population

5. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J i sur. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004;101:2371-490. doi: 10.1002/cncr.20408.

6. Sartor O, Savarese M. Risk factors for prostate cancer. UpToDate [Internet]. 2020 [pristupljeno 22.01.2020.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?csi=76223589-0a09-45ad-8f37-5d1795656900&source=contentShare

7. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL i sur. Racial and Ethnic Differences in Advanced-Stage Prostate Cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 2001;93:388-95. doi: 10.1093/jnci/93.5.388.

8. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Constitutional risk factors in prostate cancer. Actas Urol Esp Engl Ed. 2011;35:282-8. doi: 10.1016/j.acuro.2010.12.009.

9. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10:63-89. doi: 10.14740/wjon1191.

10. The UKGPCS Collaborators, Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T i sur. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer. 2012;106:1697-701. doi: 10.1038/bjc.2012.146.

11. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J i sur. Prostate Cancer Risk by BRCA2 Genomic Regions. Eur Urol. 2020;78:494-7. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.005.

12. Wallis CJ, Nam RK. Prostate Cancer Genetics: A Review. EJIFCC. 2015;26:79-91.

13. Schoenborn JR, Nelson P, Fang M. Genomic Profiling Defines Subtypes of Prostate Cancer with the Potential for Therapeutic Stratification. Clin Cancer Res. 2013;19:4058-66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3606.

14. Zitzelsberger H, Engert D, Walch A, Kulka U, Aubele M, Höfler H i sur. Chromosomal changes during development and progression of prostate adenocarcinomas. Br J Cancer. 2001;84:202-8. doi: 10.1054/bjoc.2000.1533.

15. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G i sur. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. Cancer Res. 2000;60:6111-15. PMID: 11085535

16. Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA. Combined loss of PTEN and p27 expression is associated with tumor cell proliferation by Ki-67 and increased risk of recurrent disease in localized prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003;9:1474-79. PMID: 12684422

17. Koh CM, Bieberich CJ, Dang CV, Nelson WG, Yegnasubramanian S, De Marzo AM. MYC and Prostate Cancer. Genes Cancer. 2010;1:617-28. doi: 10.1177/1947601910379132.

18. Jiang N, Zhu S, Chen J, Niu Y, Zhou L. A-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) and Prostate-Cancer Risk: A Meta-Analysis of 4,385 Participants. Kyprianou N, editor. PLoS ONE. 2013;8:e74386. doi: 10.1371/journal.pone.0074386.

19. Nam RK, Sugar L, Wang Z, Yang W, Kitching R, Klotz LH i sur. Expression of TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. Cancer Biol Ther. 2007;6:40-5. doi: 10.4161/cbt.6.1.3489.

20. Ewing CM, Zuhlke KA, Wiley KE, Wang Y, Partin AW, Sinari S i sur. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. N Engl J Med. 2012;366:141-9.doi: 10.1056/NEJMoa1110000.

21. Singh S, Shukla GC, Gupta S. MicroRNA Regulating Glutathione S-Transferase P1 in Prostate Cancer. Curr Pharmacol Rep. 2015;1:79-88. doi: 10.1007/s40495-014-0009-3.

22. Szulkin R, Karlsson R, Whitington T, Aly M, Gronberg H, Eeles RA i sur. Genome-Wide Association Study of Prostate Cancer-Specific Survival. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24:1796-800. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0543.

23. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A i sur. Meat and Meat-related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. Am J Epidemiol. 2009;170:1165-77. doi: 10.1093/aje/kwp280.

24. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM i sur. Growth Inhibitory Effect of Low Fat Diet on Prostate Cancer Cells: Results of a Prospective, Randomized Dietary Intervention Trial in Men With Prostate Cancer. J Urol. 2010;183:345-50. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.104.

25. Shahabi A, Corral R, Catsburg C, Joshi AD, Kim A, Lewinger JP i sur. Tobacco smoking, polymorphisms in carcinogen metabolism enzyme genes, and risk of localized and advanced prostate cancer: results from the California Collaborative Prostate Cancer Study. Cancer Med. 2014;3:1644-55. doi: 10.1002/cam4.334.

26. Ho T, Howard LE, Vidal AC, Gerber L, Moreira D, McKeever M i sur. Smoking and Risk of Low- and High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study. Clin Cancer Res. 2014;20:5331-8.doi**:** 10.1158/1078-0432.CCR-13-2394.

27. Rohrmann S, Genkinger JM, Burke A, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Alberg AJ i sur. Smoking and Risk of Fatal Prostate Cancer in a Prospective U.S. Study. Urology. 2007;69:721-5. doi: 10.1016/j.urology.2006.12.020.

28. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. Int J Cancer. 2007;121:1571-8. doi: 10.1002/ijc.22788.

29. Taaffe DR, Newton RU, Spry N, Joseph DJ, Galvão DA.Responsiveness to Resistance-Based Multimodal Exercise Among Men With Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17:1211-20. doi: 10.6004/jnccn.2019.7311.

30. Ahmad I, Sansom OJ, Leung HY. Advances in mouse models of prostate cancer. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e16. doi: 10.1017/S1462399408000689.

31.Rove KO, Crawford ED. Traditional androgen ablation approaches to advanced prostate cancer: new insights. Can J Urol. 2014;21:14-21. PMID: 24775719

32. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. Ther Adv Urol. 2015;7:378-87. doi: 10.1177/1756287215597633.

33. Hormones E. Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. JNCI J Natl Cancer Inst. 2008;100:170-83. doi: 10.1093/jnci/djm323.

34. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance: Prostatic carcinoma variants. Histopathology. 2012;60:59-74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.

35. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. Oncotarget. 2018;9:14723-37. doi: 10.18632/oncotarget.24515.

36. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7:a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411.

37. Gleason DF, Mellinger GT, The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. J Urol. 1974;111:58-64. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4.

38. Krušlin B, Džombeta T, Tomas D, Ulamec M. Određivanje gradusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine. Liječ Vjesn. 2017;139:72-5.

39. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C i sur. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016;69:428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.

40. McNeal JE. Regional Morphology and Pathology of The Prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49:347-57. doi: 10.1093/ajcp/49.3.347.

41. McNeal JE, Redwine E, Freiha F, Stamey T. Zonal Distribution of Prostatic Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol; 1988;12:897-906. doi: 10.1097/00000478-198812000-00001.

42. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K. Relationship and Significance of Greatest Percentage of Tumor and Perineural Invasion on Needle Biopsy in Prostatic Adenocarcinoma: Am J Surg Pathol. 2000;24:183-9. doi: 10.1097/00000478-200002000-00003.

43. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. Histopathology. 2012;60:87-117. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x.

44. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer. 1969;11:24-34.doi: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<24.

45. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol. 1986;17:64-71. doi: 10.1016/s0046-8177(86)80156-3.

46. Bostwick DG, Brawer M. Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer. Cancer. 1987;59:788-94. doi: 10.1002/1097-0142(19870215)59:4<788.

47. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The Frequency of Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Prostate in Young Male Patients. J Urol. 1993;150:379-85. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35487-3.

48. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Mod Pathol. 2004;17:360-79. doi: 10.1038/modpathol.3800053.

49. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Mechanisms of Disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate. Nat Clin Pract Urol. 2007;4:321-32. doi: 10.1038/ncpuro0815.

50. O'Malley FP, Grignon DJ, Shum DT. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1990;41:191-6. doi: 10.1007/BF01600133.

51. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural Patterns of High-Grade Prostatic lntraepithelial Neoplasia. Hum Pathol. 1993;24:298-310. doi: 10.1016/0046-8177(93)90041-E.

52. Argani P, Epstein JI. Inverted (Hobnail) High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN): Report of 15 Cases of a Previously Undescribed Pattern of High-Grade PIN. Am J Surg Pathol. 2001;25:1534-9. doi: 10.1097/00000478-200112000-00010.

53. Kovi J, Jackson MA, Heshmat MY. Ductal spread in prostatic carcinoma. Cancer. 1985;56:1566-73.doi: 10.1002/1097-0142(19851001)56:7<1566::aid-cncr2820560717>3.0.co;2-y.

54. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance: high-grade pin. BJU Int. 2011;108:1394–401. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.010413.x.

55. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol. 1997;28:143-8. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90097-6.

56. Shin, M, Takayama H, Nonomura N, Wakatsuki A, Okuyama A, Aozasa K. "Extent and zonal distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostatic carcinoma in Japan: analysis of whole-mounted prostatectomy specimens." The Prostate. 2000;42:81-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(20000201)42:2<81.

57. Epstein JI, Cho KR, Quinn BD. Relationship of severe dysplasia to Stage A (incidental) adenocarcinoma of the prostate. 1990;65:2321-7. doi: 10.1002/1097-0142(19900515)65:10<2321::AID-CNCR2820651026>3.0.CO;2-B

58. Quinn BD, Cho KR, Epstein JI. Relationship of severe dysplasia to Stage B adenocarcinoma of the prostate. 1990;65:2328-37. doi: 10.1002/1097-0142(19900515)65:10<2328.

59. Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. Urology. 2001;57:296-300. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00912-2.

60. Mettlin C, Lee F, Drago J. The American cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer. 1991;67:2949-58. doi: 10.1002/1097-0142(19910615)67:12<2949.

61. Hoedemaeker R F, Kranse R, Rietbergen J, Boeken Kruger A, Schroder F, van der Kwast T. “Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study: the impact of borderline lesions.” Cancer.1999;85:145-52. PMID: 9921986

62. Kronz JD, Epstein JI. Predicting Cancer Following a Diagnosis of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. Am J Surg Pathol. 2001;25:1079-85. doi: 10.1097/00000478-200108000-00014.

63. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? Urology. 2004;63:503-8. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.066.

64. Dwivedi DK, Kumar R, Bora GS, Sharma S, Thulkar S, Gupta SD i sur. Multiparametric MR can identify high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) lesions and predict future detection of prostate cancer in men with a negative initial prostate biopsy. Magn Reson Imaging. 2016;34:1081-6. doi: 10.1016/j.mri.2016.05.006.

65. Horninger W, Volgger H, Rogatsch H, Strohmeyer D, Steiner H., Hobish A i sur. Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: results of the Tyrol Prostate Specific Antigen Screening Project. J Urol. 2001;165:1143-45. PMID: 11257656

66. Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ. The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. J Urol. 1999;162:1587-90. PMID: 10524873

67. Kim HL, Yang XJ. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and its relationship to serum prostate specific antigen. Int Braz J Urol. 2002;28:413-6. PMID: 15748366

68. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. Urology. 1996;47:693-8. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00004-0.

69. Zynger DL, Yang X. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia of the Prostate. Int J Clin Exp Pathol. 2009;2:327-38. PMID: 191558990

70. Balaji KC, Rabbani F, Tsai H, Bastar A, Fair W. Effect of neoadjuvant hormonal therapy on prostatic intraepithelial neoplasia and its prognostic significance. J Urol. 1999;162:753-7.doi: 10.1097/00005392-199909010-00035.

71. Steiner MS. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. World J Urol. 2003;21:15-20. doi: 10.1007/s00345-002-0313-0.

72. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical Foci Suspicious but not Diagnostic of Malignancy in Prostate Needle Biopsies. Eur Urol. 2006;50:666-74. doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.048.

73. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for Biopsy Diagnosis of Minimal Volume Prostatic Adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:98-107. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<0098:CFBDOM>2.0.CO;2.

74. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

75. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maksem J, Humphrey P, Bose D i sur. Atypical Adenomatous Hyperplasia of the Prostate: Hum Pathol. 1993;24:819-32. doi: 10.1016/0046-8177(93)90131-y.

76. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. Am J Surg Pathol 1994;18:863-70. doi: 10.1097/00000478-199409000-00001.

77. Mcneal JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer. 1965;18:1659-66. doi: 10.1002/1097-0142(196512)18:12<1659

78. Grignon DJ, Sakr WA. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a critical review. Eur Urol. 1996;30:206-11. doi: 10.1177/106689690501300207.

79. Helpap BGT, Bostwick DG, Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma: An update. Virchows Arch.1995;426:425-34. doi:10.1007/BF00193163.

80. Kowalewski A, Szylberg Ł, Skórczewska A, Marszałek A.Diagnostic Difficulties With Atrophy, Atypical Adenomatous Hyperplasia, and Atypical Small Acinar Proliferation: A Systematic Review of Current Literature. Clin Genitourin Cancer. 2016;14:361-5. doi: 10.1016/j.clgc.2016.02.003.

81. Doll JA, Zhu X, Furman J, Kaleem Z, Torres C, Humphrey PA i sur. Genetic Analysis of Prostatic Atypical Adenomatous Hyperplasia (Adenosis). Am J Pathol. 1999;155:967-71. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65196-6.

82. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate. Am J Pathol. 1999;155:1985-92. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65517-4.

83. Tomas D, Krušlin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M, Mikuz G. Different Types of Atrophy in the Prostate With and Without Adenocarcinoma. Eur Urol. 2007;51:98-104. doi: 10.1016/eururo.2006.06.001.

84. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G i sur. Evaluation of Prostatitis in Autopsied Prostates—Is Chronic Inflammation More Associated With Benign Prostatic Hyperplasia or Cancer? J Urol. 2008;179:1736-40. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.034.

85. Kantoff P., Taplin M., Smith J. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. UpToDate [Internet]. 2020 pristupljeno [21.01.2020.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?csi=1cb6484e-4947-4b60-9c06-7faeb582f6d6&source=contentShare

86. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early Detection of Prostate Cancer. 1992;23:211-22. doi: 10.1016/0046-8177(92)90102-9.

87. Humphrey PA. Tumor Amount in Prostatic Tissues in Relation to Patient Outcome and Management. Am J Clin Pathol. 2009;131:7-10. doi: 10.1309/ajcpau2kqury6coy.

88. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. Urol Clin North Am. 1997;24:253-59. doi: 10.1016/S0094-0143(05)70370-0.

89. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, Rittenhouse HG, Lein M, Loening SA. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. Urology. 2002;59:2-8. doi: 10.1016/S0090-4295(01)01449-2.

90. Duijvesz D, Jenster G. Tumor Markers. In: Ashutosh T, editor. Prostate Cancer: A Comprehensive Perspective London: Springer; 2013. p. 423-44.

91. Thompson IM, Lucia MS, Lippman SM. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤4.0 ng per Milliliter. N Engl J Med. 2004;350:2239-46.doi: 10.1056/NEJMoa031918.

92. Barry MJ. Prostate-Specific–Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. N Engl J Med. 2001;344:1373-7. doi: 10.1056/NEJM200105033441806.

93. Benson MC, Seong Whang I, Olsson CA, Mcmahon DJ, Cooner WH. The Use of Prostate Specific Antigen Density to Enhance the Predictive Value of Intermediate Levels of Serum Prostate Specific Antigen. J Urol. 1992;147:817-21. doi: 10.1016/S0022-5347(17)37394-9.

94. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R i sur. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. JAMA. 1992;267:2215-20. PMID: 1372942

95. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer. 1993;71:2031-40.doi: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2031.

96. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC i sur. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol. 2000;163:1144-9. PMID: 10737484

97. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard Versus Age-Specific Prostate Specific Antigen Reference Ranges Among Men With Clinically Localized Prostate Cancer: A Pathological Analysis. J Urol. 1996;155:1336-9. doi: 10.1016/S0022-5347(01)66260-8.

98. Vashi AR, Oesterling JE. Percent Free Prostate-Specific Antigen: Entering a New Era in the Detection of Prostate Cancer. Mayo Clin Proc. 1997;72:337-44. doi: 10.4065/72.4.337.

99. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: Blood-based markers. Acta Oncol. 2011;50:61-75. doi: 10.3109/0284186X.2010.542174.

100. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol. 2001;165:1562-68. PMID: 11342918

101. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol. 2014;6:74-7. doi: 10.1177/1756287213513488

102. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW i sur. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. J Urol. 2015;194:65-72. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.091.

103. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV i sur. PCA3 Molecular Urine Assay Correlates With Prostate Cancer Tumor Volume: Implication in Selecting Candidates for Active Surveillance. J Urol. 2008;179:1804-10. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.013.

104. Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral Zone Hypoechoic Lesions of the Prostate: Evaluation With Contrast-Enhanced Gray Scale Transrectal Ultrasonography. J Ultrasound Med. 2007;26:1671-9. doi: 10.7863/jum.2007.26.12.1671.

105. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI i sur. BJ N Engl J Med. 1990;323:621-6. PMID: 1743911

106. Demirel HC, Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. Türk Ürol DergisiTurkish J Urol. 2018;44:93-102. doi: 10.5152/tud.2018.56056.

107. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. Eur Urol. 2019;75:385-96. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.035.

108. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ i sur. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Urology Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [pristupljeno 04.04.2020.]; Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012663.pub2

109. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH i sur. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 2018;378:1767-77. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.

110. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F i sur.. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol. 2019;20:100-9. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.

111. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. Ther Adv Urol. 2019;11:1-8.doi: 10.1177/1756287219870074.

112. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. J Urol. 1989;142:71-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38664-0.

113. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol. 1998;159:471-6. doi: 10.1016/s0022-5347(01)63951-x.

114. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M i sur. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. Urology. 1997;49:55-9. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00360-3.

115. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;157:199-203. PMID: 8976250

116. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000;163:163-7. PMID: 10604337

117. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM i sur. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. J Urol. 2001;165:1554-59. PMID: 11342916

118. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol. 2003;169:125-9.doi: 10.1097/01.ju.0000036482.46710.7e.

119.Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. J Urol. 2002;167:2032-36.doi: 10.1016/s0022-5347(05)65077-x.

120. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. J Urol. 2000;163:174-8. PMID: 10604340

121. Wills ML, Sauvageot J, Partin AW, Gurganus R, Epstein JI. Ability of Sextant Biopsies to Predict Radical Prostatectomy Stage. Urology. 1998;51:759-64. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00011-9.

122. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP i sur. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. J Urol. 1996;155:1361-7. PMID: 8632575

123. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Clinical utility of percent prostate needle biopsy tissue with cancer cutpoints to risk stratify patients before radical prostatectomy. Urology. 2002;60:84-8. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01660-6.

124. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P i sur. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. J Urol. 1996;156:1375-80. PMID: 8808875

125. Touma NJ, Chin JL, Bella T, Sener A, Izawa JI. Location of a positive biopsy as a predictor of surgical margin status and extraprostatic disease in radical prostatectomy. BJU Int. 2006;97:259-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05968.x.

126. Magi-Galluzzi C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. Mod Pathol. 2018;31:12-21. doi: 10.1038/modpathol.2017.139.

127. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman Jr. RP, Kaur P, Gray K i sur. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003;9:6357-62. PMID: 14695135

128. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennet CJ i sur. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. Cancer Res. 2002;62:2220-6. PMID: 11956072

129. Oliai BR, Kahane H, Epstein JI. Can Basal Cells Be Seen in Adenocarcinoma of the Prostate?: An Immunohistochemical Study Using High Molecular Weight Cytokeratin (Clone 34βE12) Antibody. Am J Surg Pathol. 2002;26:1151-60. doi: 10.1097/00000478-200209000-00005.

130. Netto GJ, Epstein JI. Immunohistology of the Prostate, Bladder, Kidney, and Testis. In: Diagnostic Immunohistochemistry [Internet]. Elsevier. 2011 [pristupljeno 04.04.2020.]. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416057666000200

131. Epstein JI, Herawi M. Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care. J Urol. 2006;175:820-34. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00337-X.

132. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. Hum Pathol. 2001;32:389-95. doi: 10.1053/hupa.2001.23522.

133. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona W i sur. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:509-19. doi: 10.6004/jnccn.2016.0060.

134. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A i sur.. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess [Internet]. 2009[pristupljeno 06.04.2020.]. Dostupno na: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13050/

135. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA i sur. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA. 1998;280:969-74. doi: 10.1001/jama.280.11.969.

136. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L i sur. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. Can Urol Assoc J. 2012;6:121-7. doi: 10.5489/cuaj.11085.

137. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. Histopathology. 2019;74:135-45. doi: 10.1111/his.13712.

138. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994;271:368-74. PMID: 7506797

139. Lam TBL, MacLennan S, Willemse P-PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). Eur Urol. 2019;76:790-813. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.020.

140. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ i sur. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2015;33:3379-85. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.12.019.

141. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:1335-41. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2330

142. Caster JM, Falchook AD, Hendrix LH, Chen RC. Risk of Pathologic Upgrading or Locally Advanced Disease in Early Prostate Cancer Patients Based on Biopsy Gleason Score and PSA: A Population-Based Study of Modern Patients. Int J Radiat Oncol. 2015;92:244-51. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.051.

143. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic Validation of the D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. J Urol. 2008;179:1354-61. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.061.

144. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T i sur. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). Eur Urol. 2008;53:941-9. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.032.

145. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N i sur. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. Eur Urol. 2012;61:480-7. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.

146. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci. Aktuelle Urol. 2012;43:228-30. doi: 10.1055/s-0032-1324651.

147. Hakenberg OW. A brief overview of the development of robot-assisted radical prostatectomy. Arab J Urol. 2018;16:293-6. doi: 10.1016/j.aju.2018.06.006.

148. Sanda MG, Sandler HM, Lin X, Saigal CS, Kibel A, Wood D. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. N Engl J Med. 2008;12:685. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.09.012.

149. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual Function following Radical Prostatectomy: Influence of Preservation of Neurovascular Bundles. J Urol. 1991;145:998-1002. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38512-9.

150. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O i sur. Long-Term Results of Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Impact of Dose Escalation on Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes. Int J Radiat Oncol. 2008;71:1028-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.066.

151. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC i sur. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol. 2007;67:327-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.056.

152. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P i sur. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int. 2008;102:1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.

153. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. 2010;4:380-4. doi: 10.5489/cuaj.10167.

154. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI.Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. Nat Rev Urol. 2018;15:55-66. doi: 10.1038/nrurol.2017.134.

155. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem E-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. BJU Int. 2004;94:528-33. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04996.x.

156. Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol. 2000;163:819-23.doi: 10.1007/s11918-009-0009-7.

157. San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. BJU Int. 2003;91:350-4. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04081.x.

158. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. BJU Int. 2007;99:765-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06681.x.

159. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. J Urol. 2002;168:1415-8.doi: 10.1097/01.ju.0000028091.36436.21.

160. Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology. 1999;53:351-5.doi: 10.1016/s0090-4295(98)00510-x.

161. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R i sur. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. Urology. 2004;63:1105-10. doi: 10.1016/j.urology.2003.12.029.

162. Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol. 1996;156:460-3.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65881-6

163. Chin AI, Dave DS, Rajfer J. Is repeat biopsy for isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary? Rev Urol. 2007;9:124-31. PMID: 17934569

11. ŽIVOTOPIS

Igor Grubišić je rođen 16.01.1979. u Bosanskom Novom, Republika Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu završava u Zagrebu, a maturira u Slavonskom Brodu (Opća gimnazija Matija Mesić).

Diplomirao je 2003. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon pripravničkog staža (Opća bolnica dr Josip Benčević, Slavonski Brod) i položenog državnog ispita završava vojni rok i potom godinu dana radi u Hitnoj medicinskoj pomoći Zagrebačke županije, Ispostava Jastrebarsko.

Od 2006. zaposlen je na Klinici za urologiju KBC Sestre milosrdnice, a 2011. je položio specijalistički ispit iz urologije. Usavršavao se u europskim centrima i Sveučilišnim klinikama iz uroonkologije, urolitijaze i andrologije. 2015. polaže ispit iz uže specijalizacije andrologije , a 2018. iz urolitijaze.

Do sada objavio oko 30 uradaka i sažetaka predavanja u međunarodnim i domaćim indeksiranim časopisima, od kojih nekoliko indeksiranih u Current contentsu.

Oženjen je i otac tri sina.

Završio je poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.