Procjena rizika biokemijskog relapsa karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije na osnovi patohistoloških obilježja bioptata

Spajić, Borislav

Doctoral thesis / Disertacija

2008

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:105:556093

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Spajić Borislav

Procjena rizika biokemijskog relapsa karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije na osnovi patohistoloških obilježja bioptata

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Spajić Borislav

Procjena rizika biokemijskog relapsa karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije na osnovi patohistoloških obilježja bioptata

DISERTACIJA



Zagreb, 2008.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Spajić Borislav

Procjena rizika biokemijskog relapsa karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije na osnovi patohistoloških obilježja bioptata

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

Disertacija je izrađena u Kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice“ na Klinici za urologiju i Kliničkom zavodu za patologiju „Ljudevit Jurak“

Voditelj rada: doc. dr. sc. Hrvoje Čupić

Zahvaljujem se svome mentoru Doc. dr. sc. Hrvoju Čupiću na pomoći oko izrade ove disertacije. Također se zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“.

Osobito se zahvaljujem svojoj obitelji na nesebičnoj potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Karcinom prostate 1

1.2. Epidemiologija i etiologija 3

1.2.1. Epidemiologija 3

1.2.2. Etiologija 6

1.3. Patologija i patohistologija 9

1.4. Klinička slika i širenje karcinoma prostate 16

1.5. Prekursori karcinoma prostate 18

1.5.1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) 18

1.5.2. Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) 19

1.5.3. Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) 19

1.5.4. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) 20

1.6. Dijagnostika karcinoma prostate 21

1.6.1. Digitorektalni pregled (DRP) 21

1.6.2. Prostata specifični antigen (PSA) 23

1.6.2.1. PSA gustoća (*PSA density*) 25

1.6.2.2. PSA brzina (*PSA velocity)* 25

1.6.2.3. Dobna specifičnost PSA (*Age specific PSA*) 25

1.6.2.4. Omjer slobodnog i cjelokupnog PSA (F/T) 26

1.6.3. Transrektalni ulztrazvuk prostate (TRUS) 28

1.6.4. Biopsija prostate 29

1.7. Liječenje karcinoma prostate 31

1.7.1. Radikalna prostatektomija 31

1.7.2. Radikalna radioterapija 33

1.7.3. Postoperativna radioterapija karcinoma prostate 34

1.7.3.1. Adjuvantna radioterapija 35

1.7.3.2. *Salvage* (terapija spašavanja) radioterapija 35

1.7.4. Praćenje 36

1.7.5. Komplikacije radikalne prostatektomije i radioterapije 37

1.8. Biokemijski relaps (BCR) 38

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 40

2.1. Hipoteza 40

2.2. Ciljevi istraživanja 41

3. BOLESNICI I METODE 42

3.1. Bolesnici 42

3.2. Metode 43

3.3. Statistička analiza podataka 47

4. REZULTATI 48

4.1. Dob ispitanika 48

4.2. Prostata specifični antigen (PSA) - raspon i medijan 49

4.3. Gleasonov zbroj (GZ) - raspon i medijan 50

4.4. Korelacija prostata specifičnog antigena i Gleasonova zbroja 52

4.5. Broj bioptata po pacijentu 53

4.6. Postotak pozitivnih bioptata 55

4.7. Udio karcinoma u bioptičkome materijalu 56

4.8. Razlika bolesnika s i bez biokemijskog relapsa u dobi, PSA, GZ, postotku pozitivnih bioptata i postotku karcinoma u bioptičkome materijalu 57

4.9. Učestalost biokemijskog relapsa 64

4.10. Bioptati s karcinomom prostate i njihova lokalizacija 66

4.11. Usporedba triju rizičnih skupina PSA na osnovi vremena pojave relapsa 68

4.12. Usporedba triju skupina Gleasonova zbroja i njihova važnost u vremenu pojave biokemijskog relapsa 70

4.13. Usporedba triju rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata 72

4.14. Usporedba triju rizičnih skupina za postotak karcinoma u bioptičkome materijalu 74

4.15. Usporedba novouspostavljenih rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata na osnovi rizičnih skupina prostata specifičnog antigena i Gleasonova zbroja 76

4.15.1. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi niske rizične skupine PSA-GZ 77

4.15.2. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi srednje rizične skupine PSA-GZ 79

4.15.3. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina

pozitivnih bioptata na osnovi visoke rizične skupine PSA-GZ 81

4.16. Usporedba novouspostavljenih rizičnih skupina za ukupni postotak karcinoma u bioptičkome setu na osnovi rizičnih skupina prostata specifičnog antigena i Gleasonova zbroja 83

4.16.1. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina postotka karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi niske rizične skupine PSA-GZ 84

4.16.2. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina postotka karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi srednje rizične skupine PSA-GZ 86

4.16.3. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina postotka karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi visoke rizične skupine PSA-GZ 88

4.17. Medijan vremena do pojave biokemijskog relapsa i hazard ratio (odnos rizika) za definirane rizične skupine 90

4.17.1. Medijan vremena do relapsa i hazard ratio za tri novouspostavljene rizične skupine prema postotku pozitivnih bioptata 91

4.17.2. Medijan vremena do relapsa i hazard ratio za tri rizične skupine prema ukupnomu postotku karcinoma u bioptičkome materijalu 92

5. RASPRAVA 93

6. ZAKLJUČCI 104

7. SAŽETAK 107

8. SUMMARY 109

9. LITERATURA 110

10. ŽIVOTOPIS 131

1. UVOD

1.1. Karcinom prostate

Karcinom prostate najčešća je maligna bolest i drugi uzročnik smrti muškaraca u razvijenim zemljama te predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema u muškaraca druge i treće životne dobi. Incidencija i smrtnost povećali su se tijekom nekoliko posljednih desetljeća (1). U SAD-u najčešće je dijagnosticirani karcinom s 33% udjela i predstavlja drugi uzrok smrti od malignih bolesti u muškoj populaciji (1). U Europskoj uniji karcinom prostate drugi je najčešće dijagnosticirani karcinom i također drugi uzročnik smrti od te bolesti (2). U Hrvatskoj je, kao i u Europskoj uniji, karcinom prostate drugi po učestalosti s 13% udjela i drugi uzročnik smrtnosti muške populacije oboljele od malignoma (3). Svake godine, više od jedne četvrtine dijagnosticiranih karcinoma u muškaraca čini karcinom prostate. Najučestaliji je u osmom desetljeću, a vrlo rijedak u muškaraca do 40. godine života. Upravo zbog toga predstavlja velik zdravstveno-socijalni problem u razvijenim zemljama svijeta koje imaju sve stariju populaciju, tako da u prosjeku svaki drugi muškarac iznad 70 godina života ima histološki nalaz karcinoma prostate (1-5). Karcinom prostate također obuhvaća 13% od sveukupnoga broja zloćudnih bolesti u cijeloj ljudskoj populaciji, a oko 9% muškaraca umire od njega. Ipak najveći broj tih muškaraca nikad ne razvije simptome bolesti, te manje od 3% bolesnika s histološkim nalazom umire od karcinoma prostate (1-4). Postoji velika razlika u učestalosti karcinoma prostate na obdukciji i broja klinički manifestnih bolesnika. Na obdukciji se karcinom prostate nađe do 80% obduciranih koji su u devetom desetljeću života (1,2,5). S kliničkog stajališta rak prostate očituje se kao simptomatski,

okultni i latentni. Simptomatski ili klinički rak prostate najbolje je proučen kako s dijagnostičkog tako i s terapijskog stajališta. Simptomi se mogu očitovati radi lokalnog širenja tumora, ili radi udaljenih metastaza, najčešće u kostima. Okultni rak prostate otkriva se u bolesnika bez kliničkih simptoma po povišenoj vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA). Latentni rak prostate otkriva se slučajno, obično pri tranuretralnoj resekciji prostate (TUR) zbog benigne hiperplazije prostate te nema potrebe za liječenjem (T1a, T1b) (6,7). Taj oblik raka prostate obično nije klinički važan. Neki autori smatraju da „latentni“ karcinomi predstavljaju pravi, ali neškodljiv oblik karcinoma prostate, različit od klinički manifestne bolesti. Novije studije upozoravaju na to da karcinomi nađeni na obdukcji, kao i oni nađeni pri radikalnoj cistoprostatektomiji kod karcinoma mjehura, nisu bitno različiti od klinički manifestnoga karcinoma, ali su jednostavno manji i bolje diferencirani i zbog toga manje klinički signifikantni (6-8,9).

Zbog sve veće pojave latentnih karcinoma prostate, ne samo na obdukciji nego i postoperativno, mnogi autori pokušali su definirati latentni karcinom prostate.

Stamey i sur. (9) definiraju nesignifikantni tumor kao tumor manji od 0,5 ccm s Gleasonovim zbrojem manjim od 3. Slično mišljenje ima i Ohori sa suradnicima (10), ali uz uvjet da Gleasonov zbroj mora biti manji od 7. Za razliku od njih, Epstein i sur. (11) te Carter i sur. (12) smatraju da je nesignifikantni karcinom prostate dijagnosticiran biopsijom prostate volumena manjeg od 2 ccm te Gleasonova zbroja manjeg od 7. Upravo zbog toga kod prognoze i odluke o daljnjemu liječenju karcinoma prostate, osim životne dobi i općeg zdravstvenog stanja pacijenta, moramo uzeti u obzir i histološki stupanj diferencijacije tumora.

Latentni karcinom prostate najčešće se dijagnosticira kod niskih vrijednosti PSA (PSA <4 ng/ml) i vrlo je mala vjerovatnost da će progredirati u agresivni oblik (tablica 1) (13).

Tablica 1. Rizik od dijagnosticiranja latentnog i agresivnog karcinoma prostate kod PSA vrijednosti do 4 ng/ml (13)

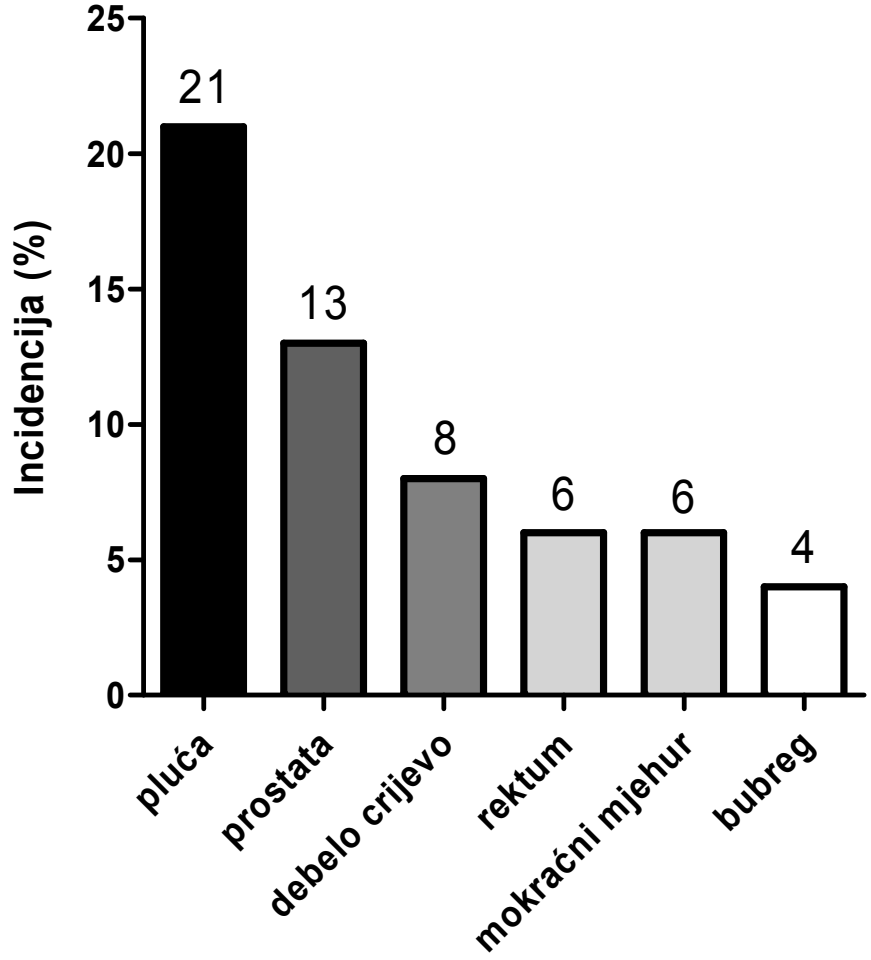
INSIGNIFIKANTNI - AGRESIVNI KARCINOM PROSTATE - PSA do 4 ng/ml		
PSA (ng/ml)	**Rizik od karcinoma prostate**	**Rizik od agresivnog karcinoma prostate**
<0,5	7%	1%
0,6-1,0	10%	1%
1,1-2,0	17%	2%
3,1-4,0	27%	7%

1.2. Epidemiologija i etiologija

1.2.1. Epidemiologija

Incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj je u progresivnomu porastu. Pritom treba naglasiti da se u Hrvatskoj manje od 50% slučajeva dijagnosticira u lokaliziranoj fazi bolesti, za razliku od drugih razvijenih zemalja kao npr. SAD-a gdje taj postotak iznosi 69%, zahvaljujući provedbi ranog otkrivanja (screening) lokalizirane bolesti s pomoću digitorektalnog pregleda i određivanjem razine PSA (1). Rak prostate u Hrvatskoj (ne računajući rak kože) treće je najčešće sijelo raka kad se prikazuju podaci za oba spola zajedno, a u muškaraca drugo najčešće sijelo. Broj je novootkrivenih bolesnika u 2003.

godini 1353 godišnje, a stopa incidencije 63,3/100000 muškaraca (3). Inače je najčešće sijelo raka u muškaraca rak pluća koji sudjeluje s 21% u ukupnoj incidenciji. Na drugomu je mjestu rak prostate s 13% a na trećemu rak kolona (3). Od 1968. do 2003. godine broj se novih bolesnika godišnje povećao od 337 na 1353, odnosno za 402%. I broj je umrlih muškaraca od raka prostate u porastu. U 1968. godini od tog raka umrlo je 197 muškaraca, u 2003. godini 601 muškarac, što je povećanje od 300%. Uvidom u broj novootkrivenih karcinoma prostate godinama prikazivanih u biltenima Registra za rak u Hrvatskoj se ne primjećuje nagli skok incidencije karcinoma u razdoblju karakterističnu za rutinsku uporabu PSA, koji je vrlo izražen u Americi i drugim razvijenim zemljama. Naprotiv, u Hrvatskoj se ni kroz desetljeća broj novooboljelih bitno ne povećava. Znatniji porast incidencije karcinoma prostate tek se zapaža od 1999. godine, kad je broj novookrivenih karcinoma prostate dosegnuo 900. Nagli porast incidencije karcinoma prostate u posljednjih 5 - 6 godina najvjerojatnije nije prouzročen stvarnim porastom incidencije ove bolesti, već je posljedica sve većeg uvođenja dijagnostičkih metoda kao što su PSA, a osobito uporaba transrektalnog ultrazvuka (TRUS) i biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka kao najvažnije dijagnostičke metode (3).



Slika 1. Incidencija malignoma u Hrvatskoj za 2005. godinu (3)

Incidencija i smrtnost od karcinoma prostate pokazuje u svijetu znatnu regionalnu varijabilnost (14-16). Bitna razlika učestalosti kliničke pojave karcinoma prostate između zemalja nije ista kao učestalost karcinoma pri obdukciji. To pokazuje da u visokorizičnoj populaciji postoji veća konverzija latentnog u klinički manifestni karcinom. Najnižu incidenciju i stopu smrtnosti imaju muškarci na Dalekome istoku, a najvišu u sjevernoj

Europi i Americi. U Kini, Hong Kongu i Japanu smrtnost od karcinoma iznimno je rijetka i iznosi 2 do 4 karcinoma na 100000 stanovnika (1-5). Iz rasne perspektive incidencija i učestalost smrti od karcinoma prostate u Americi bitno je veća kod Afroamerikanaca nego kod bijelaca (14,15). Godine 1986. incidencija karcinoma prostate kod crnaca iznosila je 124, a kod bijelaca 86 na 100000 stanovnika, da bi se 1993. udvostručio broj oboljelih od karcinoma prostate kod crne populacije: 250 na 100000 u odnosu na 1986. godinu kad je incidencija oboljelih bila upola manja. Taj veliki porast broja oboljelih od karcinoma prostate u tome razdoblju može se objasniti, ne samo u ovomu primjeru nego i u drugim državama, sve većom primjenom PSA kao najspecifičnijeg tumorskog markera za karcinom prostate i sve većom uporabom transrektalnog ultrazvuka s ciljanom biopsijom prostate (1,11,14-16).

1.2.2. Etiologija

Etiologija karcinoma prostate još nije poznata. Dob, rasa, etnička pripadnost i genetska predispozicija glavni su rizični čimbenici, a drugi istraživači navode i hormonalni status, spolnu aktivnost, utjecaj okoline i prehrane kao moguće faktore koji utječu na razvoj karcinoma prostate.

Dob je dokazani rizični faktor koji bitno utječe na pojavu karcinoma prostate. Starenje populacije najsigurniji je etiološki čimbenik raka prostate. Stopa incidencije karcinoma raste s dobi, posebice nakon 60. godine života. Prosječna je starost bolesnika s dijagnozom karcinoma prostate 72 godine. U prilog tim tvrdnjama govore i činjenice da se nakon obdukcije muškaraca ili nakon cistoprostatektomije zbog karcinoma mokraćnog mjehura, karcinom prostate histološki dokaže u 5% slučajeva u muškaraca u dobi između 30. i 39. godine, dok kod muškaraca iznad 50 godina u 30 do 40% te

više od 50% kod muškaraca iznad 80 godine života. Oko dvije trećine svih slučajeva karcinoma prostate dijagnosticira se u dobi iznad 65 godina. Iako se većina tih karcinoma ne bi razvila u klinički manifestni oblik, ipak je dostatan pokazatelj da s dobi proporcionalno raste i učestalost karcinoma prostate (16-18).

Rasa i etnička pripadnost su važani čimbenici za pojavnost karcinoma prostate. Crna populacija Amerike ima najviše stope incidencije, dok Japanci imaju najniže. Zanimljivo je da crnci imaju više stope incidencije od bijelaca u svim dobno specifičnim skupinama (19). Rizik za crnu u odnosu na bijelu populaciju viši je za 70%. Bijela pak populacija ima znatno viši rizik od populacije azijskoga podrijetla. Također je poznato da muškarci koji su se preselili iz niske zone incidencije u zonu visoke stope incidencije karcinoma prostate imaju istu rizičnost kao i muškarci u mjestu dolaska. Razlozi za te razlike u riziku nisu poznate, ali se sumnja da važnu ulogu imaju okolišni čimbenici. A to su način života, prehrambeni, društveni i kulturni običaji te izloženost nekim drugim čimbenicima koji utječu na povišeni rizik, odnosno na veću incidenciju karcinoma prostate (1,2-4,14,15,18,19).

Naslijeđe je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika. Rizik je u najmanju ruku dvostruko veći u rodbine prvoga koljena, s pozitivnom anamnezom karcinoma prostate. U slučaju da je bolesno dvoje ili više rođaka u prvomu koljenu rizik je 5 do 11 puta veći. Nekoliko ispitivanja pokazalo je da obiteljska anamneza raka prostate donosi znatno povećanje rizika za pojedinu osobu. Od 5 do 10% slučajeva raka prostate povezuje se s visokorizičnim nasljednim genetskim čimbenicima. Osobe koje su u rodu, uz to što su genetski slične, mogu biti izložene i istim čimbenicima okoliša, kao što su primjerice slične prehrambene navike koje mogu imati ulogu u nastanku raka prostate. Nasuprot tomu, sve je više dokaza za postojanje nasljednog oblika raka prostate koji se pojavljuje u

ranoj životnoj dobi neovisno o prehrambenim i ostalim čimbenicima okoline i brzo napreduje. Obiteljskoj agregaciji raka prostate doprinose i geni na kromosomima I i X. Ni jedan od tih gena nije identificiran, ali se aktivno istražuju (20). Carter i suradnici (21) procijenili su da 9% incidencije raka prostate čini nasljedni oblik. To su u pravilu bolesnici u kojih se tumor dijagnosticira u ranijoj životnoj dobi, prije 55 godina. Upravo zbog toga što se radi o mlađoj muškoj populaciji, preporučljivo je započeti dijagnostiku za karcinom prostate već sa 40 godina. Povećava se broj dokaza da je kritični događaj u progresiji tumorske stanice od nemetastatskog do metastatskog fenotipa gubitak fukcije gena koji suprimiraju metastaze. Radovi nekoliko skupina pokazali su da ljudski kromosomi 8, 10, 11 i 17 šifriraju supresiju metastaza raka prostate. Kao rezultat tih radova identificiran je prvi gen koji suprimira metastaze raka prostate, KAI1, koji je lokaliziran na p11-2 regiji kromosoma 11. Drugi je važan gen koji uklanja metastaze raka prostate CD44, koji je lokaliziran na p13 regiji kromosoma 11. Novija su ispitivanja pokazala korelaciju između smanjene ekspresije KAI1 gena i CD44 gena te povećanoga malignog potencijala raka prostate. Predviđa se da će identifikacija drugih gena koji uklanja metastaze omogućiti razvoj dijagnostičkih biljega korisnih u kliničkoj procjeni podstadija pojedinih tumora (20-25).

Na kraju prošlog stoljeća postavljena je pretpostavka da niska razina vitamina D može povisiti rizik za klinički rak prostate. U prilog toj pretpostavci idu činjenice da su ostale rizične skupine: starija dob, crna populacija i sjeverne širine povezane sa smanjenom sintezom vitamina D. Zemljopisna raspodjela i smrtnost od raka prostate u Sjedinjenim Državama podržava pretpostavka da niske razine vitamina D povezane s niskim izlaganjem suncu mogu povezati rizik za rak prostate. To su potvrdila i novija ekološka i populacijska ispitivanja. Izgleda da više razine vitamina D smanjuju rizik za letalnije vrste karcinoma. Rizik povećava potrošnja hrane s većim sadržajem masnoća. Ta

povezanost odnosi se posebno na unošenje masnoća životinjskoga podrijetla. Prilagodba prehrane mogla bi biti važna dopuna nadzoru osoba s rakom prostate niskog stupnja i malog volumena. Dostupni podaci o masnoćama u prehrani i inicijaciji ili progresiji raka prostate zasad nisu dostatno utemeljeni za bilo kakve posebne preporuke u smislu suzbijanja rizika ili bolesti. Također se kao rizični čimbenici navode pušenje i alkohol, ali nema dostatno dokaza da bi se definirali kao rizični čimbenici karcinoma prostate. U nekim je studijama nađeno da je izloženost kadmiju povezana s visokim rizikom za karcinom prostate. Za kadmij se zna da je inhibitor metabolizma cinka, a prostata sadrži najviše cinka od svih tkiva (26-31).

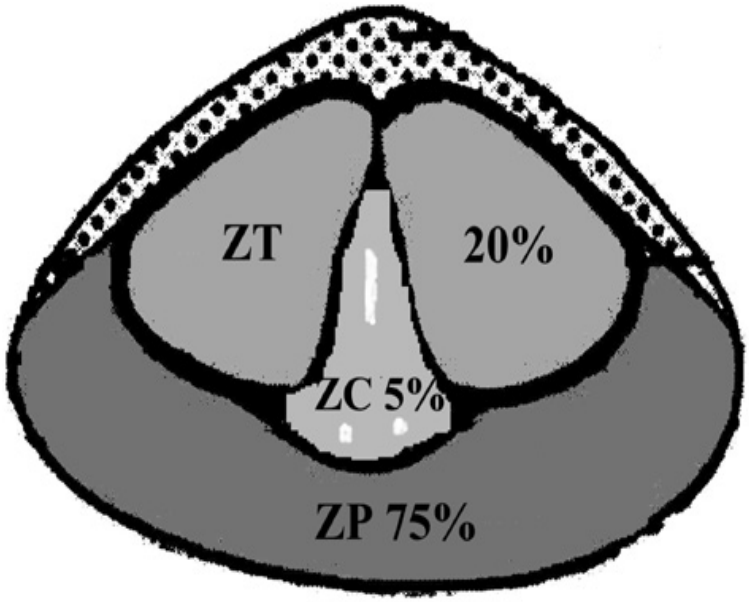
1.3. Patologija i patohistologija

Najčešći su karcinomi prostate adenokarcinomi na koje otpada više od 95% tumora, a nastaju iz epitela perifernih žlijezda i kanalića prostate, stoga su lokalizirani periferno, subkapsularno. Od drugih patohistoloških oblika vrijedno je spomenuti karcinom prijelaznog epitela prostate koji se pojavljuje u 1 do 3% karcinoma prostate (32-34). Može nastati iz urotela periuretralnih žlijezda prostatičnoga dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Sarkom prostate s učešćem u ukupnomu broju 0,1 do 0,2% predstavlja vrlo agresivni tumor prostate i prosječno petogodišnje preživljenje kreće se oko 40% (35,36).

Još su rjeđi planocelularni i adenoskvamozni (0,5%) za koje se smatra da su samo inačica karcinoma prijelaznog epitela koji, kao i endometriodni karcinom potječe iz središnjih kanalića prostate. Navedeni karcinomi imaju vrlo agresivno ponašanje i lošu prognozu (37).

Prostata prema McNealu (38) ima četiri zone: perifernu zonu, centralnu zonu, prijelaznu zonu i anteriornu fibromuskularnu stromu. Tu je podjelu bitno naglasiti radi

prikaza zastupljenosti karcinoma prostate po zonama. Većina adenokarcinoma prostate (do 75%) nastaje u perifernoj zoni, na prijelaznu zonu otpada 20%, a manji dio 5% u centralnoj, periuretralnoj zoni (slika 2). Multifokalni tumori nađu se u oko 50% slučajeva, a apikodorzalna regija najčešće je mjesto gdje se dijagnosticira drugi mali karcinom (39,40).



Slika 2. Zone prostate i zastupljenost karcinoma po zonama (38)

Za patohistološku dijagnozu karcinoma prostate bitan je izgled citoplazme i jezgre stanica karcinoma, te ona ovisi o kombinaciji građe i citološkim svojstvima tumorskih stanica. Patohistološka dijagnoza karcinoma prostate temelji se na ocjeni izgleda jezgra tumorskih stanica te ocjeni invazije i promjeni strukture žljezdanog tkiva prostate. Za određivanje stupnja diferenciranosti (gradusa) tumora upotrebljava se Gleasonov zbroj (Gleason score odnosno Gleason grade). Gleason i suradnici 1974. godine pokazali su da je prognoza karcinoma prostate spojiva sa zbrojem stupnja diferenciranosti dviju najzastupljenijih sastavnica tumora. Zbrajanjem vrijednosti Gleasonovog uzorka

primarne i sekundarne sastavnice dobije se Gleasonov zbroj (41). Postoji pet stupnjeva diferenciranosti karcinoma prostate prema Gleasonu (Tablica 2). Gleason 1 predstavlja najbolje diferencirani tumor dok je Gleason 5 najslabije diferencirani tumor.

Gleason opisuje zbroj između 2 i 10, gdje je 2 najmanje agresivan tumor, dobre prognoze. Dok s druge strane zbroj 10 znači anaplastičan, visoko maligan tumor loše prognoze s ranim metastazama i kratkim preživljenjem bolesnika (41).

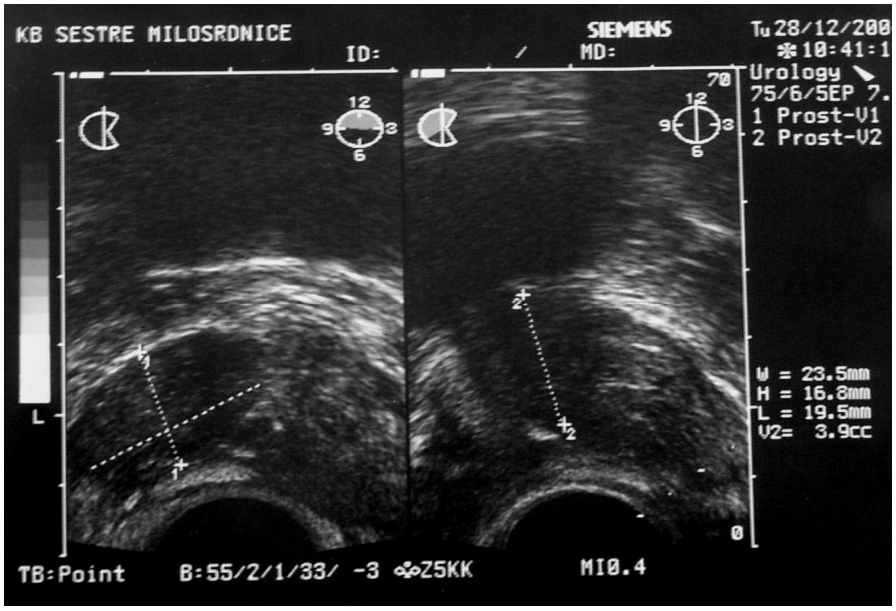
Dobro diferencirani tumori imaju Gleasonov zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo diferencirani 8 do 10. Tumori Gleasonova zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti mogu biti svrstani u jednu od te dvije kategorije (41,42).

Tablica 2. Gleasonova klasifikacija raka prostate (41)

Stupanj diferenciranosti	Histoška obilježja
1	Jedna do druge smještene, pravilne, okrugle, podjednake žlijezde, rubovi tumora jasni.
2	Pojedinačne, odvojene, okrugle, manje podjednake žlijezde, odijeljene stromom za više od promjera žlijezde. Rubovi tumora manje jasni.
3	Pojedinačne žlijezde, nepravilna izgleda s papilarnim kribriformnim oblicima. Rubovi tumora slabo vidljivi.
4	Spajanje žlijezda u infiltrativne tračke, rijetke male žlijezde imaju kribriformne oblike ili su pretvorene u solidna žarišta; stanice male, tamne ili nalikuju karcinomu bubrega svijetlih stanica.
5	Vrlo malo ili nijedna žlijezda koje se nalazi u masi komedo oblika nakupina i tračaka tumorskih stanica koje infiltriraju stromu.

Za određivanje stupnja bolesti najviše se primjenjuju dva sustava: prilagođeni Jewet-Marshallow sustav, sustav Američkog urološkog udruženja (AUA) i klasifikacija tumora, limfnih čvorova i metastaza (TNM) (43). Sustav AUA najviše se primjenjuje u Americi. U novije vrijeme sve se više upotrebljava TNM sustav, trenutačno i kod nas, koji je u više

navrata revidiran. Budući da u rastu i širenju tumora postoji još uvijek dosta nepoznatih i nepredvidivih činitelja koji onemogućuju da se stupanj nedvojbeno odredi u svakom trenutku razvijen je sustav za definiranje svake od triju sastavnica širenja tumora. Primarni tumor (T), područni limfni čvorovi (N) i udaljene metastaze (M). Zbog takvog načina određivanja proširenosti bolesti sustav je dobio naziv TNM sustav. Mi se služimo šestim revidiranim TNM sustavom iz 20002. godine koji nam omogućuje određivanje stupnja proširenosti karcinoma prostate kao najvažnijeg čimbenika u prognozi bolesti (43). Osnovni je cilj u dijagnosticiranju prostate utvrditi je li riječ o lokaliziranoj bolesti, karcinom zahvaća samo prostatu, ili o proširenoj bolesti, odnosno je li riječ o T1 i T2 kao lokaliziranom karcinomu prostate ili T3 i T4 kao proširenoj bolesti. To bitno mijenja daljnji tijek liječenja, odnosno prognozu bolesti (slika 3 i 4).



Slika 3. Karcinom unutar prostate

Ultrazvuk pokazuje hiopehogeni karcinom unutar desnog lobusa prostate.



Slika 4. Karcinom izvan prostate

Ultrazvuk pokazuje hiopehogeni karcinom koji se širi izvan lijevog lobusa prostate.

TNM klasifikacija iz 2002. godine – 6. revizija (43)

T	**primarni tumor**
Tx	Primarni se tumor ne može procijeniti
T0	ne postoji primarni tumor
T1	klinički nedetektibilni tumor
T1a	tumor je slučajan nalaz u manje od 5% reseciranoga tkiva
T1b	tumor je slučajan nalaz u više od 5% reseciranog tkiva
T1c	tumor detektiran biopsijom prostate
T2	tumor lokaliziran na prostatu
T2a	tumor zahvaća polovicu ili manje jednog lobusa
T2b	tumor zahvaća više od polovice jednog lobusa, ali ne oba oba lobusa
T2c	tumor zahvaća oba lobusa
T3	tumor se širi izvan prostatične kapsule
T3a	ekstrakapsularno širenje (unilateralno ili bilateralno)
T3b	tumor invadira sjemene mjehuriće
T4	tumor je fiksiran za okolne strukture (vrat mjehura, rektum, mišić levator ani, zdjelični zid)

N	**regionalni limfni čvorovi**
Nx	limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	bez metastaza u regionalne limfne čvorove
N1	regionalne metastaze u limfne čvorove

M	**udaljene metastaze**
Mx	Udaljene se metastaze ne mogu procijeniti
M0	bez udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze
M1a	metastaze u limfne čvorove koji nisu regionalni
M1b	metastaze u kostima
M1c	metastaze u ostala sijela

1.4. Klinička slika i širenje karcinoma prostate

Veći dio bolesnika nema nikakvih tegoba koje bi upozoravale na karcinom prostate ili imaju simptome subvezikalne opstrukcije koji su karakteristični i za benignu hipertrofiju prostate. U većine bolesnika koji se javljaju sa simptomima subvezikalne opstrukcije karcinom se otkrije slučajno u materijalu koji je dobiven transuretralnom resekcijom prostate. Većina tako otkrivenih karcinoma dobro su diferencirani, mali karcinomi, iako se katkad vide i umjereno do slabo diferencirani, prošireni tumori (44). Upravo zbog svojih nespecifičnih simptoma, nešto manje od 50% dijagnosticira se lokaliziranih karcinoma, odnosno karcinoma koji se nalaze u prostati. S vremenom simptomi karcinoma prostate postaju sve uočljivi i mogu izazvati različite komplikacije. Najčešće su komplikacije potpuna retencija urina, urinarne infekcije, kalkuloza i insuficijencija bubrega. U terminalnome stupnju bolesti prevladavaju simptomi metastaza i to bolovi u zdjelici, kostima, predijelu rektuma i perineuma pa sve do izražene anemije i znatnoga gubitka tjelesne težine (45,46).

Putovi su širenja najčešće limfogenim, a potom hematogenim rasapom, a najrjeđe se karcinom prostate širi izravno u susjedne organe. Regionalno limfogeno širenje bolesti događa se s pomoću opturatornih i hipogastričkih limfnih čvorova, a zatim preko ilijakalnih, da bi na kraju bili zahvaćeni periaortalni i perikavalni limfni čvorovi (46-50).

Nalaz limfnih metastaza loš je prognostički znak, a kod važnih makroskopskih promjena na limfnim žlijezdama i pojava perifernih edema prognoza je još lošija. Hematogenim putem karcinom prostate najčešće metastazira u kosti, i to u zdjelicu, rebra i kralješke kao najčešća sijela. Plućne metastaze su druge po učestalosti, a zatim hematogene metastaze u jetru, mozak i bubrege. Hematogene metastaze prognostički su lošiji znak nego limfne (46,47). Bolove zbog metastaza u kostima ima samo 50% pacijenata. U početnoj fazi

prevladava osteoplastična sastavnica pa pacijenti osjete samo nelagodu u kostima. Upravo zbog toga velika je razlika između kliničke slike pacijenata bez velikih tegoba i scintigrafskog nalaza diseminiranih metastaza u kostima. Najčešće je izravno širenje karcinoma prostate u sjemene mjehuriće i širenje tumora iz apeksa prostate na uretru i kroz bazu prostate na mokraćni mjehur. Vrlo se rijetko karcinom prostate izravno širi u rektum zbog zapreke koju čini Denonvillierova kapsula (48). Prodor tumora kroz kapsulu ima manju prognostičku važnost za nastanak lokalnog recidiva od tumorski pozitivnoga kirurškog ruba; neke su studije pokazale veću učestalost lokalnog relapsa i nastanka metastaza te kraće preživljenje kod takvih bolesnika (51,52).

Direktna infiltracija sjemenih mjehurića predstavlja najznačajniji pokazatelj rizika za pojavu udaljenih metastaza i smrti od karcinoma prostate (53-55).

1.5. Prekursori karcinoma prostate

Prekursori su i eventualni prekursori karcinoma prostate: 1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) 2. Atipična proliferacija malih žlijezda (ASAP) 3. Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) 4. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH)

1.5.1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN)

Prostatična intraepitelna neoplazija prvi je prihvaćeni stupanj u nastanku karcinoma prostate i jedini ispunjava uvjete kao prekanceroza odnoso uvjete za karcinom in situ. PIN je stupnjevan od 1 do 3, međutim prema sadašnjoj klasifikaciji PIN se dijeli na PIN niskog (PIN 1) i PIN visokog stupnja (PIN 2 i PIN 3). Upotreba naziva PIN podrazumjeva PIN visokog stupnja (56-58). Poznato je da PIN niskog stupnja ne predstavlja prekancerozu i većina patologa smatra da je razlikovanje PIN-a niskog stupnja i normalnog tkiva prostate subjektivna procjena patologa, te se on može lako zamijeniti normalnim hiperplastičnim epitelom. Naprotiv, PIN visokog stupnja važna je dijagnoza, pogotovo ako se dijagnosticira bez nalaza karcinoma (59,60). Ovisno o autorima nazivan je različitim imenima: atipična hiperplazija, dukt-acinar displazija, velika stanična atipična hiperplazija i intraduktalna displazija (60-62). Morfološki je karakteriziran s intraluminalnom proliferacijom sekretornih epitelnih stanica koje pokazuju tešku displaziju i može biti jednaka kao i kod karcinoma prostate. Dok je prirodni tijek karcinoma prostate spor, brzina od intraepitelne neoplazije do karcinoma prostate promjenjiva je i vjetrojatno traje godinama, tako da PIN možemo transrektalnom biopsijom prostate naći kod muškaraca u 30-im godinama (56,58,63).

Incidencija PIN-a u biopsijama varira od 4 do 16% i raste s dobi bolesnika. Prisutnost PIN-a visokog stupnja ne mora značiti da je karcinom prisutan, ali postoji sumnja da

biopsijom nije zahvaćen. Upravo zbog toga nije opravdana tvrdnja nekih autora da PIN visokog stupnja kao prekancerozna lezija zahtjeva agresivni tretman, već je obvezatno ponoviti biopsiju prostate za 6 tjedana do 6 mjeseci. Kod ponovljenih biopsija PIN-a dijagnosticira se 30 do 100% karcinoma (64-66).

1.5.2. Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP)

ASAP ima sve argumente koji upućuju na karacinom prostate, ali ipak nedostatno da bi se proglasio karcinomom. Drugim riječima, ASAP je karcinom prostate s nedostatno dokaza za to, i zbog toga ga ne možemo smatrati pravim prekursorom karcinoma prostate. Jedino je sigurno da se obvezatno mora učiniti ponovna biopsija prostate kod pacijenata s nalazom ASAP (67-69).

1.5.3. Proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA)

Prostatična se atrofija pojavljuje kao žarišna ili difuzna atrofija. Žarišna prostatična atrofija dijeli se na jednostavnu, hiperplastičnu i sklerotičnu atrofiju (70). U svim tipovima atrofije često se u stromi, koja je u neposrednoj blizini atrofičnih acinusa, vide znakovi elastoze, što može imati dijagnostičnu važnost (71-73).

Naziv proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA) za sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koji su bili udruženi s upalom predložili su 1999. De Marzo i sur. (74). Postoje kontradikcije o tvrdnji da je PIA prekursor karcinoma prostate (75).

De Marzo i sur. te Putzi i De Marzo tvrde da bi PIA mogla biti prekursor karcinomu prostate i to kao izravni i neizravni prelazak PIA-e u karcinom (72,74,76).

Druga istraživanja koja su proveli Anton i sur. (77) nisu našli uzročnu povezanost između karcinoma prostate i PIA-e. Međutim novija molekularna istraživanja pokazuju da PIA i PIN mogu predstavljati jednu od međufaza u razvoju karcinoma prostate (78).

1.5.4. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH)

Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) karakterizirana je proliferacijom malih do srednje velikih acinusa koji obično tvore dobro ograničene nodule. AAH može oponašati karcinom malih stanica, ali građom i citološki ne ispunjava kriterije za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate (79). AAH se nalazi u 1.5 do 20% materijala transuretralnom resekcijom prostate (TURP), a 33% kod radikalne prostatektomije. Najčeće se nalazi u prijelaznoj zoni i to kod pacijenata koji su do 10 godina mlađi u usporedbi s onima koji imaju karcinom (80,81).

Mikroskopski nalaz pokazuje da su to obično fokusi manji od 1 mm koji ne konfluiraju i često su u razmaku od 1 do 3 mm. Oni obično imaju gurajuću grancu, a ne infiltrirajuću s okolnim parenhimom prostate. Atipična adenomatozna hiperplazija ima proliferaciju koja se nalazi između benigne hipertrofije prostate i niskog stupnja adenokarcinoma, najčešće Gleason 1. Suprotno tomu PIN ima proliferaciju sličnu srednjemu stupnju karcinoma prostate (82). U prilog mogućega prekursora karcinoma prostate navode istraživanja McNeal sa sur. (83), koja su pokazala da se kod 6,4% bolesnika koji su imali AAH razvio karcinom prostate, dok je taj postotak kod bolesnika s benignom hiperplazijom bio 3,7%. Unatoč mnogim ispitivanjima i pokušajima da se AAH definira kao prekursor karcinoma prostate, to nije uspjelo jer nema čvrstih dokaza koji bi povezali AAH i karcinom prostate (84).

1.6. Dijagnostika karcinoma prostate

Osnovni su dijagnostički oblici u otkrivanju karcinoma prostate: digitorektalni pregled (DRP), serumski prostatični specifični antigen (PSA) i transrektalni ultrazvuk (TRUS) uz biopsiju prostate.

1.6.1. Digitorektalni pregled (DRP)

Danas se u otkrivanju raka prostate, zbog mogućnosti široke primjene i jednostavnog izvođenja, primjenjuje prije svega DRP, čija osjetljivost i specifičnost ovise o stupnju bolesti. Njime ocjenjujemo veličinu, ograničenost od okoline, simetriju, osjetljivost i čvrstinu prostate te suspektne promjene u strukturi prostate. DRP subjektivan je postupak niske senzitivnosti i specifičnosti s vrlo malom važnošću u dijagnostici lokaliziranog karcinoma prostate kao jedinog izlječivog oblika karcinoma (85). U prilog navedenom govori i činjenica da se digitorektalno može palpirati samo periferna zona, a suspektne induracije u njoj moraju biti veće od 0,2 ccm (86). Samim tim i prije drugih pretraga, kao što su PSA i TRUS s biopsijom prostate ne možemo ni postaviti sumnju na karcinom prostate u prijelaznoj i centralnoj zoni gdje se nalazi oko 25% karcinoma (38). Zbog toga je mogućnost pogreške u dijagnozi i *stagingu* i do 60%, pa je DRP nepouzdan kao metoda za ranu dijagnostiku i proširenost tumora (87,88).

S povećanjem vrijednosti PSA povećava se i vjerojatnost dijagnosticiranja karcinoma prostate DRP-om (tablica 3) (87-89).

Tablica 3. Pozitivna prediktivna vrijednost digitorektalnog nalaza prostate ovisno o vrijednostima PSA (80)

PSA (ng/ml)	POZITIVNA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST
0 - 1	2,8 - 5%
1 - 2,5	10,5 - 14%
2,5 - 4	22 - 30%
4 - 10	41%
>10	69%

Iako ima dosta nedostataka, pogotovo u nama vrlo interesantnom lokaliziranom stadiju, DRP i dalje ostaje važan i neizbježan dio fizikalnoga pregleda u dijagnostici karcinoma prostate (87-90).

1.6.2. Prostata specifični antigen (PSA)

Prostata specifični antigen (PSA) luče epitelne stanice prostate. Njegovo uvođenje u svakodnevnu urološku praksu prije 20-ak godina dovelo je do velikoga porasta registriranog karcinoma prostate. Jasno je da povećan broj nije bio posljedica veće učestalosti, nego isključivo boljeg i lakšeg dijagnosticiranja karcinoma.

Prema svojoj građi PSA je glikoprotein molekularne mase oko 30 kDa. Otkrićem i uvođenjem PSA učinjen je bitan korak prema boljoj dijagnostici karcinoma prostate. To revolucionarno otkriće dogodilo se 1977. godine kada su Wang i sur. (91) objavili pronalazak PSA, da bi prave biokemijske karakteristike utvrdili 1979. godine.

PSA daleko je od idealnoga tumorskog biljega, ali po mišljenju mnogih relevantnih stručnjaka najbolji je postojeći tumorski biljeg. PSA je prisutan u tkivu prostate u koncentraciji od približno 1mg/ml tkiva, a najveća mu je koncentracija u sjemenoj tekućini, i to do 3,0 mg/ml (92). U serumu zdravih muškaraca u fiziološkim uvjetima nalazi se vrlo niska koncentracija PSA koji je prostatičnoga podrijetla. PSA dospijeva u serum samo u slučajevima kad je narušena mikroarhitektura tkiva prostatične žlijezde, što biva uzrokom prelaska PSA u okolni ekstracelularni prostor, otkud biva otplavljen limfom u sistemsku cirkulaciju i uvijek je pokazatelj traume ili bolesti prostate. Sama činjenica da PSA nije specifičan za karcinom, već za prostatu upućuje na to da ipak nije pronađen idealan marker za karcinom prostate. Međutim iako je PSA specifičan za prostatu, a ne za karcinom prostate ipak neki pokazatelji rasta vrijednosti PSA upozoravaju na maligni proces. Naime, PSA se povećava za oko 0,3 ng/ml po gramu kod benigne hiperplazije prostate dok se ta razina po gramu karcinoma penje za 10 puta, odnosno 3 ng/ml (92,93). Unatoč tomu što je PSA u ovome času najbolji klinički

tumorski marker, a nije specifičan za karcinom prostate, pokazuje i činjenica da povećanu vrijednost nalazimo kod 20 do 50% muškaraca s benignom hiperplazijom prostate i oko 10% muške populacije ima PSA vrijednosti veće od 10 ng/ml, a nemaju karcinom (94-96). U prilog nespecifičnosti govori i činjenica da se PSA nalazi u mnogim tkivima, osobito onim hormonski aktivnim. PSA se nalazi u muškim i ženskim periuretralnim i perianalnim žlijezdama, kod cistitisa, u zdravom endometriju i u mnogim tumorima, primjerice uretre, mjehura, penisa, parotida, bubrega, adrenalnih žlijezda, kolona, ovarija, pluća, jetre i dojke (97,98).

Najvažnija uloga PSA kao tumorskoga biljega praćenje je uspješnosti terapije karcinoma prostate. Koncentracija PSA prijeko je potreban podatak koji govori o učinkovitosti terapije, pomaže utvrditi vjerojatnost postojanja rezidualne bolesti (lokalno ili udaljene), upozorava na biokemijski relaps i pojavu metastaza prije no što je to moguće utvrditi drugim konvencionalnim dijagnostičkim postupcima (99,100).

Zbog nedostatne specifičnosti PSA za karcinom prostate veliki broj bolesnika podvrgnut je nepotrebnim biopsijama, što naravno rezultira niskom stopom pozitivnih nalaza. Unatoč njegovim prednostima, PSA nije savršen tumorski marker. Njegova specifičnost u kliničkoj praksi ograničena je činjenicom da mu se vrijednosti mijenjaju u odnosu s dobi bolesnika, benignom prostatičnom hiperplazijom, dijagnostičkim i terapijskim postupcima te upalom i retencijom urina. Da bi se postigla veća specifičnost prilikom određivanja PSA, razvijeni su različiti indeksi: dobno specifični PSA (*age specific PSA*), gustoća PSA (*PSA densitiy-PSAD*), ubrzanje PSA (*PSA velocity*), gustoća PSA prijelazne zone (*transition zone PSA density*), udio slobodnog i ukupnog PSA (F/T PSA).

1.6.2.1. PSA gustoća (PSA density)

PSA gustoću dobijemo omjerom između PSA i transrektalnim ultrazvukom izmjerenog volumena prostate. Pokazao se dobrim dodatnim pomagalom u dijagnostici karcinoma prostate, odnosno dobrim pokazateljem za razlikovanje karcinoma od benigne hiperplazije prostate. Najčešće se upotrebljava granica od 0,15 ng/ml. Kad su vrijednosti ispod te granice, rijetko nalazimo karcinom prostate. Taj oblik PSA osobito se dobro pokazao u takozvanoj „sivoj" zoni (PSA 4,0-10,0 ng/ml), gdje su se poklapale mnoge druge varijacije PSA (101-103).

1.6.2.2. PSA brzina (PSA velocity)

PSA brzinu dobijemo višekratnim mjerenjem PSA tijekom određenoga vremenskog razdoblja i predstavlja povećanje PSA u godini dana, koji je u zdravih muškaraca oko 0,03 ng/ml. Kod muškaraca s benignom hipertrofijom prostate povećanje PSA u godini dana kreće se oko 0,12 ng/ml. Ako se u godinu dana PSA poveća za 0,75 ng/ml, apsolutno je indicirana biopsija prostate pod kontrolom TRUS-a (104-107).

1.6.2.3. Dobna specifičnost PSA (Age specific PSA)

U muškoj populaciji bez karcinoma prostate razina PSA uvećava se i razmjerno raste sa životnom dobi. PSA koncentracija korelira i s volumenom prostate, koji se starenjem povećava u prosjeku od 0,7 do 1,5 ml na godinu. Oesterling i sur. (108) ustanovili su da se u 60-godišnjeg muškarca PSA povećava za oko 0,04 ng/ml kroz godinu dana. Na osnovi toga su određene referentne, normalne vrijednosti PSA po dobnim skupinama (tablica 4).

Tablica 4. Uredne vrijednosti PSA za dob (108)

Godine	Granične vrijednosti PSA ng/ml
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

1.6.2.4. Omjer slobodnog i cjelokupnog PSA (F/T)

Uz ukupni PSA, kao najkorisniji dijagnostički indeks za razlikovanje benigne hipertrofije od karcinoma prostate, uveden je odnos slobodnog i ukupnog PSA. Konsenzusom je određena razina PSA od 4,0 ng/ml kao granična vrijednost te odnos slobodnoga i ukupnog PSA (F/T PSA) od 18%. Vjerojatnost da će se kod određenog omjera slobodnog i ukupnog PSA dijagnosticirati karcinom prikazana je u tablici 5 (109-111).

Tablica 5. Prikaz pozitivne prediktivne vrijednosti za karcinom uz određeni odnos slobodnog i ukupnog PSA (109)

Omjer slobodnog i cjelokupnog PSA (F/T)	**Pozitivna prediktivna vrijednost**
0 - 10%	56%
10,1 - 15%	24%
15,1 - 20%	17%
20,1 - 25%	10%
>25%	5%

Uporabom omjera slobodnog i ukupnog PSA povećala se senzitivnost i specifičnost tradicionalnog mjerenja PSA kod vrijednosti do 10 ng/ml (112).

1.6.3. Transrektalni ulztrazvuk prostate (TRUS)

Otkrićem transrektalne sonde u Japanu i opisivanjem prvih rezultata u dijagnostici prostate 1968. Watanabea i sur. (113), učinjen je bitan pomak u otkrivanju bolesti prostate, a prvu pravu primjenu opisali su 1981. Holm i Gammelgard (114). Prva iskustva s transrektalnom sondom u Hrvatskoj iznijeli su Fučkar i sur. 1985. (115). Za razliku od prijašnjih niskofrekventnih sondi, danas se primjenjuju transrektalne sonde viših frekvencija od 6 do12 MHz. Gotovo redovito se upotrebljavaju biplanarne sonde koje prostatu mogu automatski prikazati u poprečnome i uzdužnome smjeru.

Svojom visokom rezolucijom transrektalna sonda može jasno prikazati zone prostate, osobito kod pacijenata starije životne dobi, kad prijelazna zona radi hipertrofije prostate potiskuje perifernu zonu i može činiti 90% veličine prostate. To je vrlo bitno kod eventualne daljnje biopsije prostate uzmemo li u obzir učestalost karcinoma po zonama. U perifernoj zoni nalazi se oko 75% karcinoma, u centralnoj 5%, a u prijelaznoj zoni karcinom je zastupljen gotovo u 20% slučajeva (38). Osim što transrektalni ultrazvuk ima veliku ulogu u jasnome prikazu i ciljanomu uzimanju bioptata iz zona s najčešćim sijelom karcinoma, on nam omogućuje i vizualizaciju fokalnih lezija u prostatičnom tkivu kao potencijalnih karcinoma prostate (116-121).

Karcinom prostate prikazuje se kao hipoehogena lezija u 60 do 70% slučajeva, izoehogen je u 30 do 40% slučajeva. Iznimno rijetko karcinomi prostate spominju se kao hiperehogene lezije, i to najviše do 1,5% slučajeva (116-119). Međutim najnovije istraživanje pokazalo je da hiprehogeni karcinomi nisu slučajni nalaz, već da se pojavljuju i do 7,6% od ukupno dijagnosticiranih karcinoma (121).

1.6.4. Biopsije prostate

U dijagnostici karcinoma prostate upotrebljavala se transrektalna aspiracijska punkcija prostate. Prve rezultate transrektalne punkcije prostate objavili su Franzen i sur. (122) 1960. godine. U početku se pokazala kao bitna preoperativna metoda u dijagnostici karcinoma prostate. Međutim ubrzo su se pokazali i njezini nedostaci. Citološka je punkcija zbog vrlo teške i subjektivne interpretacije davala dosta lažno negativnih i, što je još puno gore, do 30% lažno pozitivnih nalaza (122,123). U slučaju pozitivnog nalaza opisivala su se samo 3 stupnja diferenciranosti stanica: dobro, srednje i slabo diferencirani karcinomi. Da bi se dobio pravi uvid u diferenciranost karcinoma i da bi se mogli služiti Gleasonovim zbrojem, koji je u svijetu prihvaćen kao glavni pokazatelj malignosti bolesti, potrebna nam je patohistološka analiza tkiva prostate. To možemo dobiti preoperativno jedino biopsijom prostate (slika 5). Danas se smatra da uz pravu indikaciju biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog UZV predstavlja jedinu preoperativnu metodu za otkrivanje karcinoma prostate. Iako je transrektalna sonda otkrivena još davne 1968. (113) prve biopsije prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka opisali su 1981. Holm i Gammelgard (114), a već četiri godine poslije Fučkar i sur. (115) učinili su prve biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka. Rezultati su bili u najmanju ruku dvojbeni, najvjerojatnije zato što su koristili transrektalnu rotirajuću sondu niske frekvencije - 4 MHz (114,115). Trebalo je proteći gotovo 10 godina da bi se i u Hrvatskoj prihvatila biopsija prostate visokofrekventnim (7-12 MHz) biplanarnim sondama kao rutinska i jedina prava preoperativna metoda u dijagnostici karcinoma prostate. Biopsijom prostate osim diferenciranosti karcinoma možemo odrediti i proširenost bolesti, za što je potrebno uzeti kvalitetan bioptički materijal. Potrebni su iskustvo i vještina da bi se biopsijom uzeo kvalitetan materijal za analizu prostatične

kapsule ili vezikula. U slučaju pozitivnog nalaza to bitno mijenja prognozu bolesti i liječenje, jer je riječ o T3 stadiju bolesti (49,53,54,124,125). Prednosti su biopsije prostate i to što se može raditi ambulantno, bez anestezije, može se ponavljati, ima vrlo malo komplikacija i, što je jako bitno, nema lažno pozitivnih nalaza (126-128). Broj je bioptičkih uzoraka raznolik, od autora do autora, a kreće se u rasponu od 4 pa do 30 i više (129-131). Prvi protokol, odnosno mjesta biopsija i broj bioptata uveli su 1989. Hodge i sur. (132), a sastoji se u uzimnju 6 bioptata: apeks, sredina i baza iz oba lobusa. U biti to je okosnica mnogobrojnih novih protokola s manje ili više dopuna. Do sada nije definiran jedinstveni protokol koji bi bio idealan i dao najbolje rezultate u dijagnostici karcinoma prostate. Prema najnovijim preporukama Europskoga urološkog udruženja (EAU) iz 2007. god. je da najmanji broj učinjenih bioptata po pacijentu mora biti 10 (133). Apsolutne su indikacije za biopsiju prostate PSA veći od 10,0 ng/ml, palpatorno pozitivni digitorektalni nalaz, bez obzira na vrijednosti PSA, suspektna lezija dijagnosticirana transrektalnim ultrazvukom te PSA ubrzanje veće od 0,75 ng/ml tijekom jedne godine (85,93,104,110,121,133,134).



Slika 5. Pribor za transrektanu biopsiju prostate

1.7. Liječenje karcinoma prostate

Danas postoje tri glavne opcije u terapiji klinički lokaliziranog karcinoma prostate: radikalna prostatektomija, radioterapija i pomno praćenje s uvođenjem terapije ako je potrebno.

1.7.1. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija izvedena bilo kojim pristupom predstavlja zlatni standard u liječenju lokaliziranoga karcinoma prostate a sastoji se od uklanjanja prostate, sjemenih mjehurića i regionalnih zdjeličnih limfnih čvorova. Još u 19. stoljeću, 1866. god. Kuchler je perinelanim putem prvi operirao karcinom prostate, a Young (135) je 1905. prvi učinio i opisao radikalnu prostatektomiju.

Kod radikalne prostatektomije upotrebljavaju se tri pristupa:

1. Retropubični ili anatomski 2. Perinealni i 3. Laparoskopski pristup.

Retropubični je pristup najprihvaćeniji za kirurško uklanjanje prostate - anatomski, koji se pokazao primjerenijim u radikalnom uklanjanju prostate uz vrlo dobru kontrolu bolesti (136). Perinealni pristup predstavlja manje invazivan pristup radikalnoj prostatektomiji uz minimalni gubitak krvi. Nedostatak je toga pristupa nemogućnost istodobne regionalne limfadenektomije (137).

Laparoskopska radikalna prostatektomija najviše se približila standardima retropubične prostatektomije, uz prednosti bolje vizualizacije operacijskog polja te eventualno bržeg oporavka bolesnika. Nedostatak ove tehnike predstavlja gubitak neposrednog određivanja eventualnog proširenja tumora i nešto veći postotak pozitivnih rubova (138).

Radikalna prostatektomija kod nas i u svijetu terapija je prvog izbora u liječenju bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate i očekivanim preživljenjem većim od deset godina. U liječenju lokalizirane bolest dobre rezultate ima i radioterapija, ali još uvijek nešto slabije u usporedbi s radikalnom prostatektomijom (139,140).

Radikalna prostatektomija uz očuvanje neurovaskularnog snopa - *Nerv-sparing - prostatectomy*.

Impotencija nakon radikalne prostatektomije rezultat je kirurškog oštećenja živaca ili krvnih žila koje opskrbljuju penis, odnosno neurovaskularnog snopa. Cilj je kirurgije karcinoma prostate ravnoteža između operacija prostate uz negativne kirurške rubove te očuvanje potencije. U načelu je potencija očuvana u 68% bolesnika u kojih su očuvana oba neurovaskularna snopa, te u 13 do 47% s jednim sačuvanim neurovaskularnim snopom nakon radikalne prostatektomije. Stoga je kirurški potrebno očuvati oba neurovaskularna snopa, ili barem jedan gdje god je to moguće, i time pridonijeti kakvoći života radikalno operiranih bolesnika (141,142).

Postoje kontroverze u odabiru liječenja klinički lokaliziranoga karcinoma prostate, a isto tako i različita mišljenja o učinkovitosti i komplikacijama tih terapija. Upravo je poradi toga vrlo bitno procijeniti rizik od povrata te bolesti, odnosno biokemijskog relapsa bolesti (BCR) nakon radikalne prostatektomije kao glavnog načina liječenja lokaliziranog karcinoma prostate. Petogodišnje preživljavanje u bolesnika bez biokemijskog relapsa kreće se od 70 - 87%, dok je desetogodišnje preživljenje od 52 - 77% (143-145).

1.7.2. Radikalna radioterapija

U liječenju lokalizirane bolest dobre rezultate ima i radioterapija, ali još uvijek nešto slabije u usporedbi s radikalnom prostatektomijom. Radioterapija može biti vanjska (konformalna) ili intresticijska (brahiterapija). Radikalna radioterapija raka prostate indicirana je u bolesnika s lokalnom bolesti i predstavlja alternativu kirurškomu liječenju u bolesnika s T1 ili T2 stadijem bolesti (146-148).

Tehnike zračenja karcinoma prostate bitno su se promijenile posljednjih desetak godina. Umjesto dosadašnjih dvodimenzionalnih rendgenskih metoda za lociranje prostate, danas je kompjutorizirana tomografija (CT) zdjelice prijeko potrebna za precizno određivanje anatomskoga položaja prostate, sjemenih mjehurića, mokraćnog mjehura, rektuma i bulbusa penisa. Primjena CT-a u planiranju radioterapije omogućuje dizajniranje "3-D" plana zračenja za svakoga pojedinog bolesnika (148,149).

Komformalna radioterapija

Komformalna radioterapija predstavlja radikalnu promjenu u svakodnevnom radu radioterapeuta. U liječenju raka prostate konformalna radioterapija dopušta ozračivanje ciljnog volumena od interesa (prostata, sjemeni mjehurići) višim dozama uz istodobnu važniju poštedu okolnih zdravih tkiva (rektum, mokraćni mjehur) nego što je to moguće konvencionalnom tehnikom (150). Konformalna radioterapija predstavlja volumetrijsku vizualnu simulaciju na osnovi CT snimaka sa svrhom definiranja tumora i rizičnih organa u svakoga bolesnika. Rezultati istraživanja pokazuju na znatno smanjenje pojavnosti akutnih nuspojava kada se primjenjuje konformalna radioterapija u bolesnika s rakom prostate. Primjenom visokih doza zračenja postižu se odlični rezultati liječenja u ranim

stadijima raka prostate i unapređuju rezultate liječenja u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću.

Glavna je prednost konformalne radioterapije raka prostate mogućnost sigurnoga povećanja doze zračenja na ciljni organ uz istodobnu poštedu okolnih zdravih tkiva (rektum i mokraćni mjehur), što rezultira unapređenjem kliničkog i biokemijskog ishoda liječenja u usporedbi s konvencionalnom radioterapijom. Ta metoda zračenja danas se standardno primjenjuje u liječenju bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate (149-152).

Intresticijska radioterapija

Intersticijska brahiterapija raka prostate uvođenje je radioaktivnih izvora u tkivo prostate s namjerom liječenja zračenjem. Upotrebljavaju se radioaktivni izotopi joda, paladija i iridija. Njihova fizikalna svojstva omogućavaju primjenu višestruko većih doza zračenja (u usporedbi s perkutanim pristupom) uz prihvatljivu stopu nuspojava. Primjena te metode privremeno je zamrla zbog rezultata lošijih od očekivanih, razvoja tehnika perkutanog zračenja i pojave operativnih metoda kojima se pošteđuju erektilni živci. Sam postupak liječenja tom metodom vrlo je skup tako da se zasad intersticijska radioterapija (brahiterapija) raka prostate ne provodi ni u jednom radioterapijskome centru u Hrvatskoj (153,154).

1.7.3. Postoperativna radioterapija karcinoma prostate

Postoje dvije vrste radioterapije nakon primarnog liječenja karcinoma prostate

1. Adjuvantna radioterapija
2. "*Salvage*" radioterapija (Spašavajuća radioterapija)

1.7.3.1. Adjuvantna radioterapija

Adjuvantna radioterapija provodi se 3 - 6 mjeseci nakon radikalne prostatektomije kad ne postoje znaci rezidualne bolesti, ali postoji povećan rizik nastanka biokemijskog relapsa. Rezultati nakon praćenja od 5 godina pokazali su znatno bolje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti kod bolesnika koji su adjuvantno zračeni; 74% prema 52,6% kod bolesnika koji su samo praćeni nakon radikalne prostatektomije. Kod zračenih bolesnika također je bilo značajno bolje preživljenje bez kliničkih znakova bolesti. Adjuvantna radioterapija pokazala je učinak u smislu bolje lokalne kontrole bolesti (95% u odnosu na 75% kod nezračenih bolesnika) te boljega petogodišnjeg preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti. PSA u serumu javlja se i do dvije godine prije kliničkih znakova biokemijskog relapsa, što upućuje na potrebu za duljim praćenjem bolesnika kako bi se pokazao učinak adjuvantne radioterapije i na ukupno preživljenje (155-157).

1.7.3.2. Salvage (terapija spašavanja) radioterapija

"*Salvage*" radioterapija provodi se kod bolesnika nakon radikalne prostatektomije kad postoji rezidualna bolest ili kad dođe do biokemijskog relapsa. Ako su vrijednost PSA u serumu 3-6 mjeseci nakon radikalne prostatektomije iznad 0,2 ng/ml, valja razmotriti mogućnost rezidualne bolesti ili nastanka biokemijskog relapsa. Indikacije su za "*salvage*" radioterapiju vrijednost PSA u serumu veće od 0,2 ng/ml, uz uvjet da je isključena metastatska bolest.

Kod bolesnika kod kojih su vrijednost PSA iznad 2-3 ng/ml te ako su zahvaćeni limfni čvorovi, mala je vjerojatnost uspjeha "*salvage*" radioterapije. Svrha je "*salvage*"

radioterapije postizanje vrijednosti PSA ispod 0,3 ng/ml te što dulje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti. Kod bolesnika u kojih se radilo o biokemijskomu relapsu (porast PSA nakon terapije) biokemijska remisija se postiže u 65-100% slučajeva (158-160).

1.7.4. Praćenje

PSA skrining danas može otkriti karcinom prostate u veoma ranom stadiju. S obzirom na to da tumor raste vrlo sporo, stariji bolesnici s lokaliziranim (ograničenim na samu prostatu) rakom u ranome stadiju neće imati puno koristi od agresivnih metoda liječenja. Impotencija i inkontinencija veoma su uznemiravajuće nuspojave kirurške operacije i radioterapije te se smatra da je pažljivo praćenje bolesnika po pravilu "čekati i vidjeti" (*wait-and-see*), najbolja opcija za neke muškarce. Praćenje se gotovo uvijek preporučuje starijim muškarcima, preko 70 godina života, i koji imaju ograničeni tumor, ranog stadija (161,162).

1.8. Komplikacije radikalne prostatektomije i radioterapije

U liječenju lokalizirane bolest dobre rezultate ima i radioterapija, ali zbog malo slabijih rezultata u ishodu liječenja još uvijek se primjenjuje kod pacijenata kod kojih postoji visoki rizik od operativnog liječenja. Ima manje komplikacija i indicirana je kod bolesnika s lokalnim ili lokalno proširenim karcinomom prostate (146,147). Radikalna prostatektomija ima znatnu smrtnost (0,3 - 2%) i visoku učestalost komplikacija. Impotencija u 30 - 100% slučajeva, nemogućnost kontrole mokrenja - inkontinencija 6 - 14%, dok je kod iradijacijske terapije smrtnost 0 - 0,6% i učestalost komplikacija niža (146,163). Inkontinencija je nakon radikalne radioterapije i do četiri puta manje zastupljena u odnosu na radikalnu prostatektomiju, a isto tako i erektilna disfunkcija, dok su tegobe od strane debelog crijeva i hemoroida češće kod bolesnika liječenih radikalnom radioterapijom. Mnoge studije upozoravaju na činjenicu da nema važnije razlike u vremenu preživljenja kod bolesnika podvrgnutih kirurškom postupku i onih koji su liječeni radioterapijom, iako neke studije daju prednost kirurgiji. Kirurška operacija međutim nosi sa sobom veće rizike od impotencije i inkontinencije, nego radioterapija. Donošenje odluke o liječenju općenito ovisi o bolesnikovoj dobi, stadiju bolesti te bolesnikovom shvaćanju i prihvaćanju rizika i koristi svakog od mogućih načina liječenja (164-166). U istraživanju Martineza i sur. (167) jednaku učinkovitost imale su radikalna radioterapija i radikalna prostatektomija u smislu sedmogodišnjeg preživljenja bez biokemijskog relapsa bolesti u bolesnika s vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) 10 ng/ml ili manje te Gleasonovim zbrojem 6 ili manje. U ostalih bolesnika radikalna prostatektomija pokazala se učinkovitijom.

Biokemijski relaps (BCR)

Biokemijski je relaps definiran kao svaka detektibilna vrijednost PSA nakon radikalne prostatektomije ili porast vrijednosti PSA nakon razdoblja nedetektabilnog PSA. Poluživot je PSA 3,1 dan, te nakon radikalne prostatektomije bi vrijednost PSA trebala postati nedetektabilna nakon 4 tjedna.

Periodične provjere vrijednosti PSA nakon radikalne prostatektomije osnovna je metoda postoperativnoga praćenja pacijenata i otkrivanja ponovne pojave bolesti (168).

Ne postoji konsenzus oko vrijednosti PSA koja bi označavala klinički signifikantan BCR. U literaturi postoje preporuke za limit PSA od 0,1 - 0,6 ng/ml u jednome ili više mjerenja. Najčešće upotrebljavani limit PSA vrijednosti nakon RP jednak je ili veći od 0,2 ng/ml, te dvije sljedeće vrijednosti PSA jednake ili veće od 0,2 ng/ml. Takve vrijednosti PSA prihvatilo je i Europsko urološko udruženje (EAU) kao osnovu za započinjanje terapije BCR-a (169,170).

Podvostručenje PSA vrijednosti (PSADT) nakon radikalne prostatektomije koristan je biljeg za dokaz biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije. Patel i sur. (171) u svojem istraživanju zaključili su da je pojava PSADT u roku do 6 mjeseci nakon radikalne prostatektomije dokaz metastatičke bolesti, a nakon 12 mjeseci u vezi je s lokalnim napretkom bolesti. Također su zaključili da postoji visoki rizik biokemijskog relapsa ako je preoperativno PSA ubrzanje (PSAV) veće od 2 ng/ml/godinu dana (171). Osim karcinoma mogućnost pojavljivanja PSA nakon radikalne prostatektomije je i PSA proizveden od benignog prostatičnog tkiva nakon operacije. Pokazalo se da ostatak benignog tkiva prostate nakon radikalne prostatektomije nije utjecalo na BCR. Da bi se to dokazalo, sve više se uvodila u praksu biopsija vezikouretralne anastomoze pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka. Upotreba transrektalnih ultrazvučno navođenih

(TRUS) biopsija anastomoza ostaje kontroverzna. Ni jedan protokol biopsije nije dogovoren. Nekolicina serija identificirala je slabu osjetljivost uporabom te tehnike kod muškaraca s PSA <1,0 ng/ml, razina PSA na kojemu je postoperativna spasonosna (salvage) radioterapija najdjelotvornija. Shekarriz i sur. (172) otkrili su da samo 25% pacijenata s PSA <1,0 ng/ml ima pozitivnu biopsiju, usporedno sa 71% onih s PSA >1,0 ng/ml. Saleem i sur. (173) izvijestili su da nitko od 11 pacijenata s normalnim DRP i PSA <0,5 ng/ml nije imao pozitivnu biopsiju. Te su studije naglasile manjak osjetljivosti TRUS biopsija s niskim PSA vrijednostima u vrijeme kad je spasonosna radioterapija najučinkovitija. Pozitivni rezultat ne isključuje metastatsku bolest, a negativni rezultati ne isključuje biokemijski relaps (171-173).

Iako je općenita kontrola karcinoma prostate visoka kod pacijenata s lokaliziranom bolesti, 20 - 30% pacijenata doživjet će biokemijski relaps koji se inicijalno manifestira podizanjem PSA bez kliničkih ili radiografskih pokazatelja (168,174,175).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Dosadašnja su istraživanja pokazala da su jedino preoperativni PSA i Gleasonov zbroj bioptata jasni pokazatelji biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije klinički lokaliziranog karcinoma prostate. Ostala patohistološka obilježja bioptata prostate (ukupni postotak karcinoma u bioptičkome materijalu, postotak bioptata s karcinomom te lokalizacija karcinoma u prostati) imaju kontroverzne rezultate u preoperativnoj stratifikaciji rizika povratka PSA odnosno biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije. Još uvijek postoje različita mišljenja o važnosti spomenutih patohistoloških obilježja bioptata kod biokemijskog relapsa i njihova važnost u odnosu na preoperativni PSA i Gleasonov zbroj u nastanku biokemijskog relapsa nije u potpunosti razjašnjena.

Hipoteza je ovog istraživanja da su postotak karcinomskoga tkiva u bioptičkome materijalu prostate kao i postotak cilindara zahvaćenih tumorom te njihova lokalizacija u prostati pouzdani pokazatelji pojave biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije.

2.2. Ciljevi istraživanja

S obzirom na postavljenu hipotezu ciljevi su ovog istraživanja:

1. formirati nove rizične skupine za procjenu BCR-a na temelju ukupnog postotka karcinoma u bioptičkome materijalu te na temelju postotka bioptata s karcinomom
2. procijeniti rizik biokemijskog relapsa na osnovi ukupnog postotka karcinomskog tkiva u bioptatima
3. procijeniti preoperativni rizik biokemijskog relapsa (BCR) na osnovi postotka pozitivnih bioptata
4. procijeniti rizik BCR-a na osnovi lokalizacije pozitivnih bioptata (unilateralna, bilateralno)
5. usporediti novouspostavljene rizične grupe i utvrditi njihovu valjanost u nastanku BCR-a i vremenu preživljenja bez BCR-a
6. usporediti nove rizične skupine s već poznatim rizičnim skupinama koje se temelje na vrijednostima PSA i Gleasonovog zbroja i procijeniti rizik od pojave i vremena preživljenja bez BCR-a

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

Retrospektivno su analizirani bolesnici kod kojih je učinjena radikalna prostatektomija zbog klinički lokaliziranoga karcinoma prostate u Urološkoj Klinici kliničke bolnice „Sestre milosrdnice" u razdoblju od 01. siječnja 1996. do 31. prosinca 2005. godine. U navedenom razdoblju operirano je 469 pacijenata zbog klinički lokaliziranog karcinoma prostate.

Iz studije su isključeni:

1. pacijenti koji su preoperativno uzimali terapiju ablacije androgena (n = 109)
2. pacijenti koji su imali manje od 6 bioptata prostate (n = 34). Od ukupno 34 pacijenta s manje od 6 bioptata 25 je uzimalo antiandrogenu terapiju
3. pacijenti s nepotpunim kliničkim i patohistološkim podacima. (n = 95). Od 95 ispitanika s nepotpunom kliničkom i patohistološkom dokumentacijom 87 pacijenta preoperativno je uzimalo antiandrogenu terapiju
4. kod 3 bolesnika nakon radikalne prostatektomije patohistološkom analizom nije nađen karcinom prostate

Preostala 340 bolesnika uključena su u ovo istraživanje. Prosječna dob ispitanika bila je 64,7 ± 5,6, s rasponom od 44-78 godina, a njihova prosječna vrijednost PSA 10,99 ± 7,06 ng/ml, s rasponom od 1,13-54,20 ng/ml. Najzastupljeniji Gleasonov zbroj (GZ) kod ispitanika bio je 6 i 7, a GZ 2 i GZ 10 nisu uočeni. Srednja vrijednost GZ-a ispitanika bila je 6,28 ± 0,9, s rasponom od 3-9.

Broj učinjenih bioptata po pacijentu kretao se u rasponu 6-12, a prosječni broj bioptata po ispitaniku bio je 7,13 ± 1,24.

3.2. Metode

Pri sakupljanju podataka upotrijebljena je postojeća bolnička dokumentacija:

1. operacijski protokoli
2. povijesti bolesti
3. operacijski nalazi
4. patohistološki nalazi
5. temperaturne liste bolesnika
6. ambulantni protokoli kontrolnih pregleda
7. podaci s Klinike za nuklearnu medicinu

Iz navedene dokumentacije u istraživanju su upotrijebljeni:

1. dob pacijenta
2. vrijednosti preoperativnoga prostata specifičnog antigena (PSA)
3. patohistološki nalazi biopsija
4. vrijeme PSA povratka nakon radikalne prostatektomije

Nakon identifikacije bolesnika, provjereni su potrebni klinički i patohistološki podaci te su u istraživanje uključeni samo oni bolesnici za koje postoje svi podaci. Potrebni klinički i patohistološki podaci su pronađeni u arhivi Klinike za urologiju, u arhivi Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“ te Klinike za nuklearnu medicinu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“.

Svi pacijenti su nakon radikalne prostatektomije ambulantno kontrolirani svaka 3 mjeseca tijekom prve dvije godine, a nakon dvije godine svakih 6 mjeseci.

Preoperativni PSA i Gleasonov zbroj bioptata prikupljeni su iz postojeće medicinske dokumentacije. Raspoređeni su u već poznate rizične skupine: GZ <7 niski, 7 srednji i >7

visoki rizik za biokemijski relaps. PSA <10 ng/ml niski, 10-20 ng/ml srednji i >20 ng/ml visoki rizik za biokemijski relaps (176-178,181-186).

Rizične skupine na bazi PSA i Gleasonova zbroja također su definirane:

1. Niski rizik PSA <10 i GZ <7
2. Srednji rizik PSA 10-20 ili GZ 7
3. Visoki rizik PSA >20 ili GZ >7 (176)

Nove rizične skupine koje smo odredili za biokemijski relaps na osnovi postotka pozitivnih bioptata su:

1. Niska <38%
2. Srednja 38 - 64%
3. Visoka >64%

Nove rizične skupine za ukupni postotak karcinoma u bioptičkome setu:

1. Niska <18%
2. Srednja 18-38%
3. Visoka >38%

Tijekom uzimanja bioptata svaki uzorak stavljan je u zaseban spremnik s oznakom mjesta s kojega je biopsija u prostati uzeta (slika 6). Materijal je fiksiran u 10% puferiranom formalinu oko 12 sati, a nakon fiksacije je uklopljen u parafin i rezan na 5 μm debljine te bojan hemalaun eozinom. Patohistološki je nalaz uz ukupan Gleasonov zbroj sadržavao i opis svakoga pojedinačnog bioptata koji je uključivao i postotak bioptata zahvaćena tumorom.

Za ostale patomorfološke parametre: postotak pozitivnih bioptata te ukupni postotak karcinoma bioptičkoga materijala nove su rizične skupine određene na osnovi statističkih analiza koje su najbolje predvidjele biokemijski relaps.

Postotak pozitivnih bioptata izračunan je po formuli: zbroj pozitivnih bioptata podijeljen s ukupnim brojem bioptata te pomnožen sa 100 (177,178).

Postotak bioptata zahvaćenih karcinomom zbog različitih dužina bioptata (slika 7) izračunan je na sljedeći način: u svakomu bioptatu izmjerena je dužina tumora u mm te se podijelila s totalnom dužinom bioptata i pomnožila sa 100. Nakon toga su se dobiveni postoci karcinomskoga tkiva u bioptatima zbrojili i podijelili s ukupnim brojem bioptata za svakog pacijenta (177,178).

Za vrijednost postoperativnog PSA koji upućuje na BCR uzet je najčešće upotrijebljeni limit PSA vrijednosti nakon RP - jednak ili veći od 0,2 ng/ml, te dvije sljedeće vrijednosti PSA jednake ili veće od 0,2 ng/ml koje je prihvatilo Europsko urološko udruženje (EAU) kao osnovu za započinjanje sekundarne terapije BCR-a (169,170).



Slika 6. Bioptati posebno smješteni u spremnike sa spužvicom



Slika 7. Razlike u dužini bioptata

3.3. Statistička analiza podataka

Podaci dobiveni prebrojavanjem opisani su kao apsolutni brojevi i relativne frekvencije. Podaci dobiveni mjerenjem opisani su uporabom aritmetičke sredine, standardne devijacije, minimuma, maksimuma, medijana, donje kvartile (Q1) i gornje kvartile (Q3). Svi uporabljeni statistički testovi bili su dvosmjerni. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički signifikantnima. Usporedba skupina obavljena je parametrijskim, odnosno neparametrijskim statističkim testovima, ovisno o raspodjeli dobivenih podataka. Korelacijska analiza obavljena je postupkom po Spearmanu. Analiza pojave biokemijskog relapsa obavljena je Kaplan-Meierovom procjenom. Razlika između dviju skupina u pojavi relapsa provjerena je uporabom Gehanove verzije Wilcoxonova testa. Razlika između više skupina u relapsu rađena je postupkom koji uključuje modificiranu verziju Gehanove verzije Wilcoxonova testa. U tom postupku prvo se dodijele bodovi za procijenjena vremena, a potom se bodovi u skupinama uspoređuju χ^2-testom. Gehanova verzija Wilcoxonovog testa odabrana je kao najprimjerenija jer učestalost biokemijskog relapsa nije bio jednoliko raspoređen u vremenu, a ovaj test daje pouzdane zaključke u takvim primjerima. Rizične skupine za postotak pozitivnih bioptata u bioptičkome setu i ukupni postotak karcinoma u bioptičkome setu po bolesniku određene su uporabom *rpart* algoritma unutar statističkoga programa R. Rpart ima sposobnost ekstrahirati podskupine koje se maksimalno razlikuju po tzv. *hazard rate* ili *hazard funkciji*, za koje ne postoji prikladan hrvatski prijevod. Učestalost relapsa u kratkome vremenskom intervalu definira se kao *hazard rate*. Matematički, definira se kao nagib ili derivativ krivulje dobivene u analizi preživljenja. Omjer *hazard rate* dviju skupina koristan je parameter u njihovoj usporedbi jer se može interpretirati kao relativni rizik. Ako je omjer 0,5, onda je relativni rizik upola od rizika u drugoj skupini. Statističke analize su obavljene uporabom programa Statistica for Windows verzija 7, GraphPad Prism verzija 5 i R verzija 2.7.

4. REZULTATI

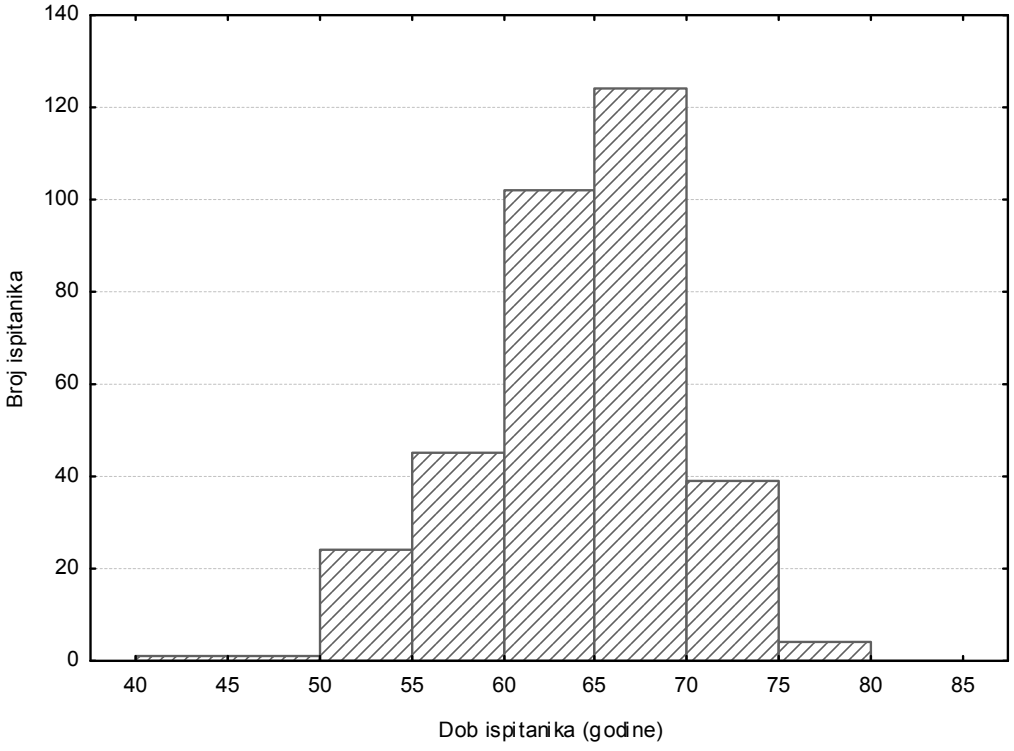
4.1. Dob ispitanika

Prosječna dob ispitanika izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bila je 64,7 ± 5,6, s rasponom od 44-78 godina. Potanki prikaz deskriptivne statistike prikazan je tablicom 6 i slikom 8.

Tablica 6. Deskriptivna statistika za dob ispitanika uljučeni u studiju

Varijabla	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD
Dob (godine)	340	64,68	65,00	44,00	78,00	61,00	69,00	5,63

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila



Slika 8. Raspodjela dobi ispitanika

Najzastupljeniji bolesnici uključeni u istraživanje bili su u dobi između 60 i 70 godina.

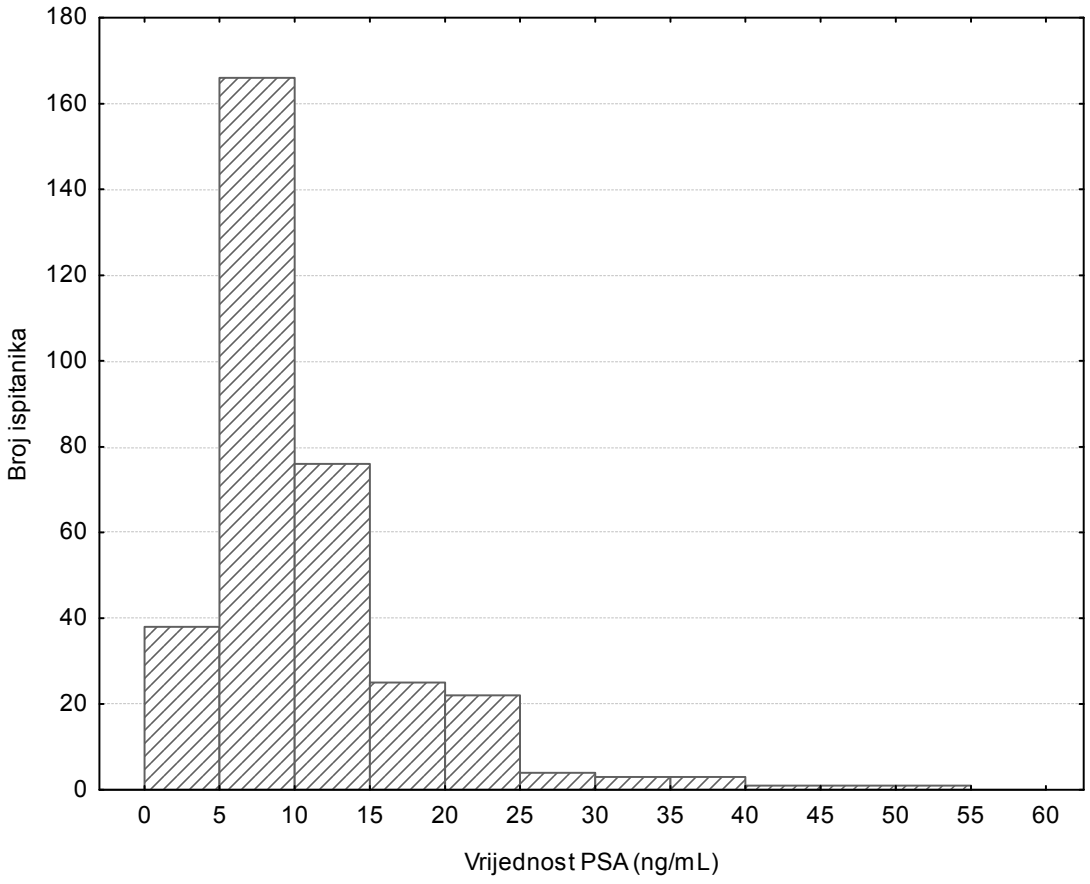
4.2. Prostata specifični antigen (PSA) - raspon i medijan

Prosječna vrijednost PSA ispitanika izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bila je 10,99 ± 7,06 ng/ml, s rasponom od 1,13-54,20 ng/ml. Potankosti navedene u tablici 7 i slici 9.

Tablica 7. Rezultati deskriptivne statistike za parametar prostata specifični antigen

	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD
PSA	340	10,99	8,87	1,13	54,20	6,70	12,70	7,058

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila



Slika 9. Prikaz raspodjele PSA u ispitanika

Iz grafičkoga prikaza vidljivo je da su bolesnici imali najčešće vrijednosti PSA u rasponu 5-10 ng/ml.

4.3. Gleasonov zbroj (GZ) - raspon i medijan

Vrijednosti Gleasonova zbroja za ispitanike u studiji prikazane su u tablicama 8 i 9. Iz tablice 8 i 9 te grafikona 10 može se uočiti da su GZ 6 i 7 najzastupljeniji. GZ 2 i GZ 10 kod ispitanika nisu uočeni. Prosječna vrijednost GZ-a ispitanika izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bila je 6,28 ± 0,9, s rasponom od 3 - 9.

Najzastupljeniji GZ 6 patohistološkom analizom bioptata dijagnosticiran je kod 137 ispitanika ili u 40,2% slučaja.

GZ 7 dijagnosticiran je kod 114 bolesnika ili u 33,53% ispitanika.

Kod 47 pacijenata utvrđen je GZ 5, odnosno 13,82% od ukupnoga broja ispitanika.

Visokorizični GZ 8 i 9 dijagnosticirani su kod 28 ispitanika, dok su ostali niskorizični 3 i 4 dijagnosticirani samo kod 14 pacijenata.

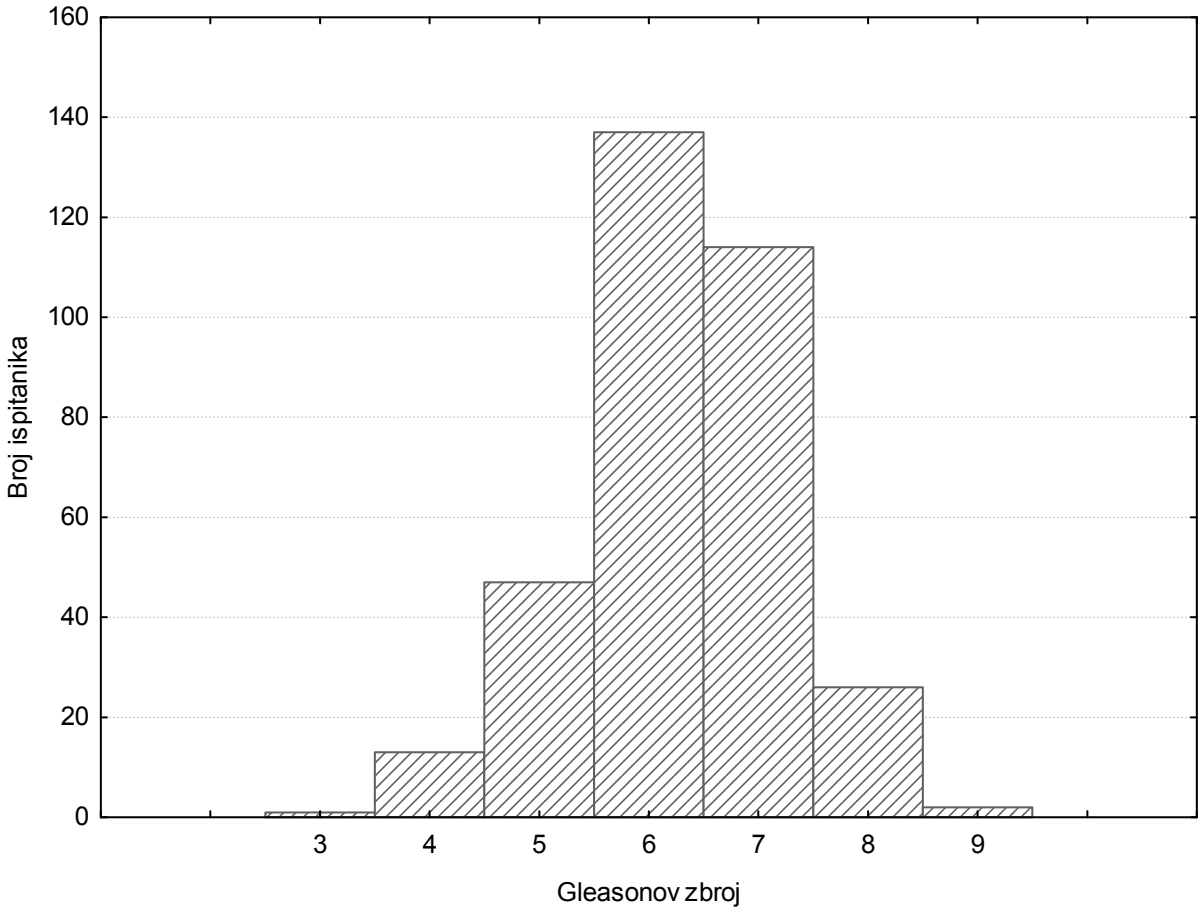
Tablica 8. Deskriptivna statistika Gleasonova zbroja za ispitanike u studiji

	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD
GLEASON	340	6,28	6,00	3	9	6,00	7,00	0,97

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila

Tablica 9. Raspodjela Gleason zbroja kod ispitanika u studiji

Gleason zbroj	Učestalost	Postotak
2	0	0,00
3	1	0,29
4	13	3,82
5	47	13,82
6	137	40,29
7	114	33,53
8	26	7,65
9	2	0,59
10	0	0,00



Slika 10. Raspodjela Gleasonova zbroja

Iz grafičkoga prikaza vidljivo je da su bolesnici imali najčešće Gleasonov zbroj 6 i 7.

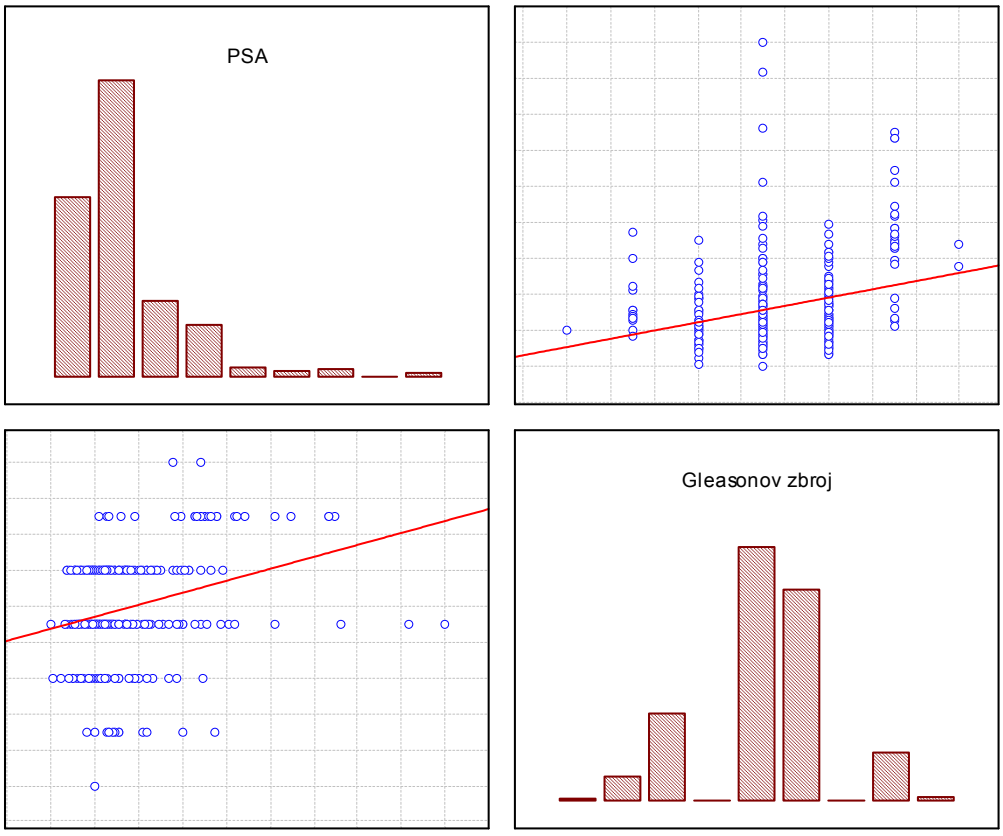
Gotovo tri četvrine ispitanika (73,82%) imalo je Gleasonov zbroj 6 i 7.

4.4. Korelacija prostata specifičnog antigena i Gleasonovog zbroja

Korelacija PSA i GZ-a uporabom neparametrijske metode po Spearmanu pokazala je zanemarive vrijednosti od 0,238 (tablica 10). To pokazuje da ne postoji povezanost između razine ta dva parametra.

Tablica 10. Vrijednosti Spearman's rho koeficijanta za varijable PSA i GZ. Vrijednosti označene simbolom * statistički su signifikantne na razini 0,05.

	PSA	Gleasonov zbroj
PSA	1,000	0,238 *
GLEASONOV ZBROJ	0,238 *	1,000



Slika 11. Grafički prikaz korelacijske analize između PSA i GZ-a

Prikazani su histogrami i korelacijski pravci dobiveni neparametrijskom metodom po Spearmanu.

4.5. Broj bioptata po pacijentu

Prosječni broj bioptata po ispitaniku izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bio je 7,13 ± 1,24, s rasponom od 6-12 bioptata. Pojedinosti su prikazane tablicama 11,12 i slikom 12.

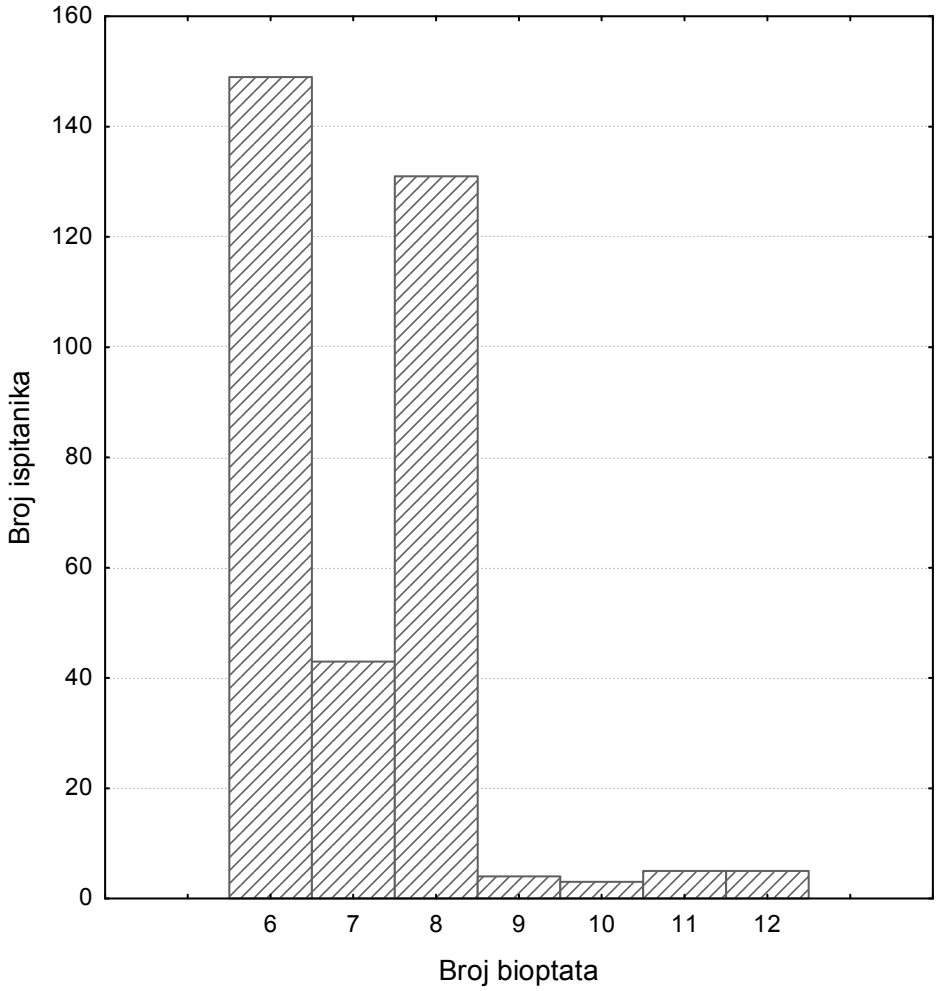
Tablica 11. Deskriptivna statistika broja bioptata po ispitaniku

Varijabla	N	$\overline{X}$	Medijan	Min	Max	Q1	Q3	SD
Broj bioptata po ispitaniku	340	7,13	7,0	6	12	6,0	8,0	1,24

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila

Tablica 12. Raspodjela broja bioptata po ispitaniku

Broj bioptata	Učestalost	Postotak
6	149	43,82
7	43	12,65
8	131	38,53
9	4	1,18
10	3	0,88
11	5	1,47
12	5	1,47



Slika 12. Raspodjela broja bioptata po ispitaniku

Od ukupno 340 ispitanika uključenih u studiju sekstant biopsija učinjena je kod 149 bolesnika (43,82%). Osam bioptata po ispitaniku učinjeno je kod 131 bolesnika (38,53%), 7 bioptata je uzeto je kod 43 pacijenta (12,65%). U ostalih 17 ispitanika učinjeno je 9, 10, 11 ili 12 bioptata po pacijentu.

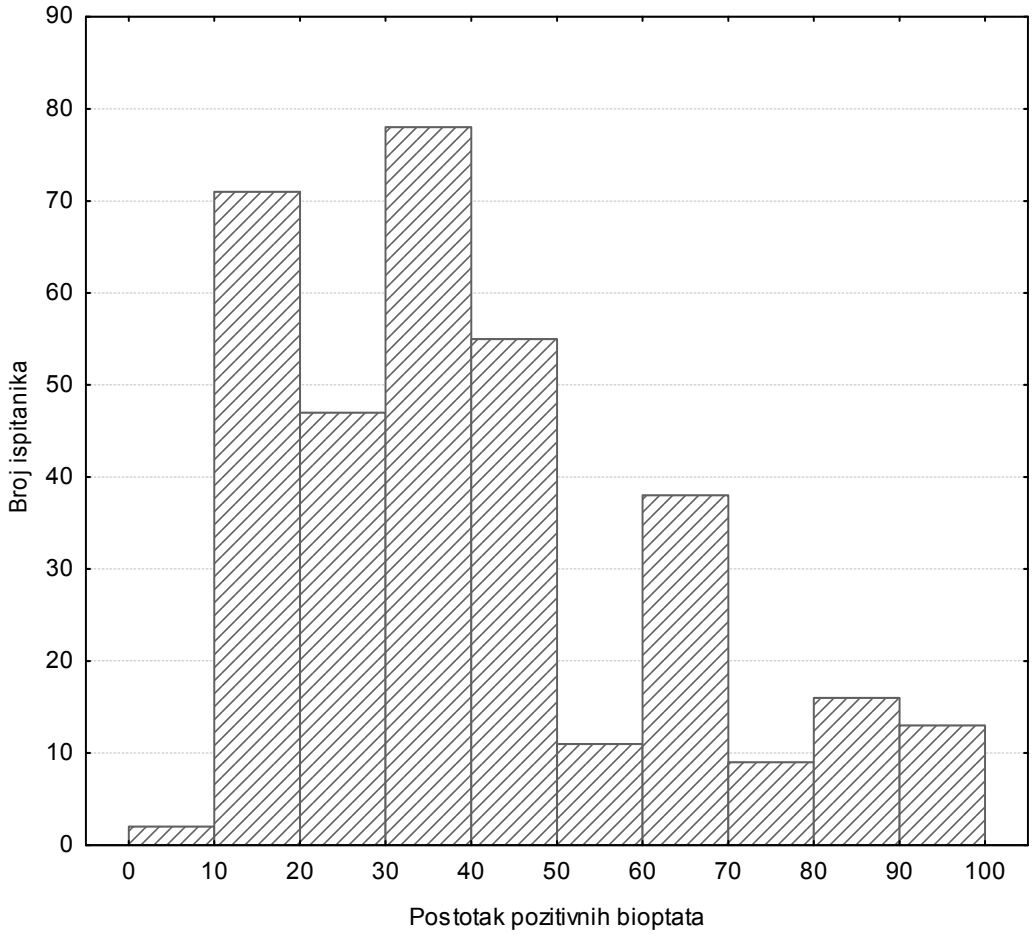
4.6. Postotak pozitivnih bioptata

Prosječni postotak pozitivnih bioptata po ispitaniku izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bila je 41,61 ± 22,96, s rasponom od 8,33 - 100%. Pojedinosti su prikazani tablicom 13 i slikom 13.

Tablica 13. Deskriptivna statistika broja pozitivnih bioptata po ispitaniku

Varijabla	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD
Postotak pozitivnih bioptata	340	41,61	37,50	8,33	100,00	25,00	57,14	22,96

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila



Slika 13. Raspodjela postotka pozitivnih bioptata u ispitanika

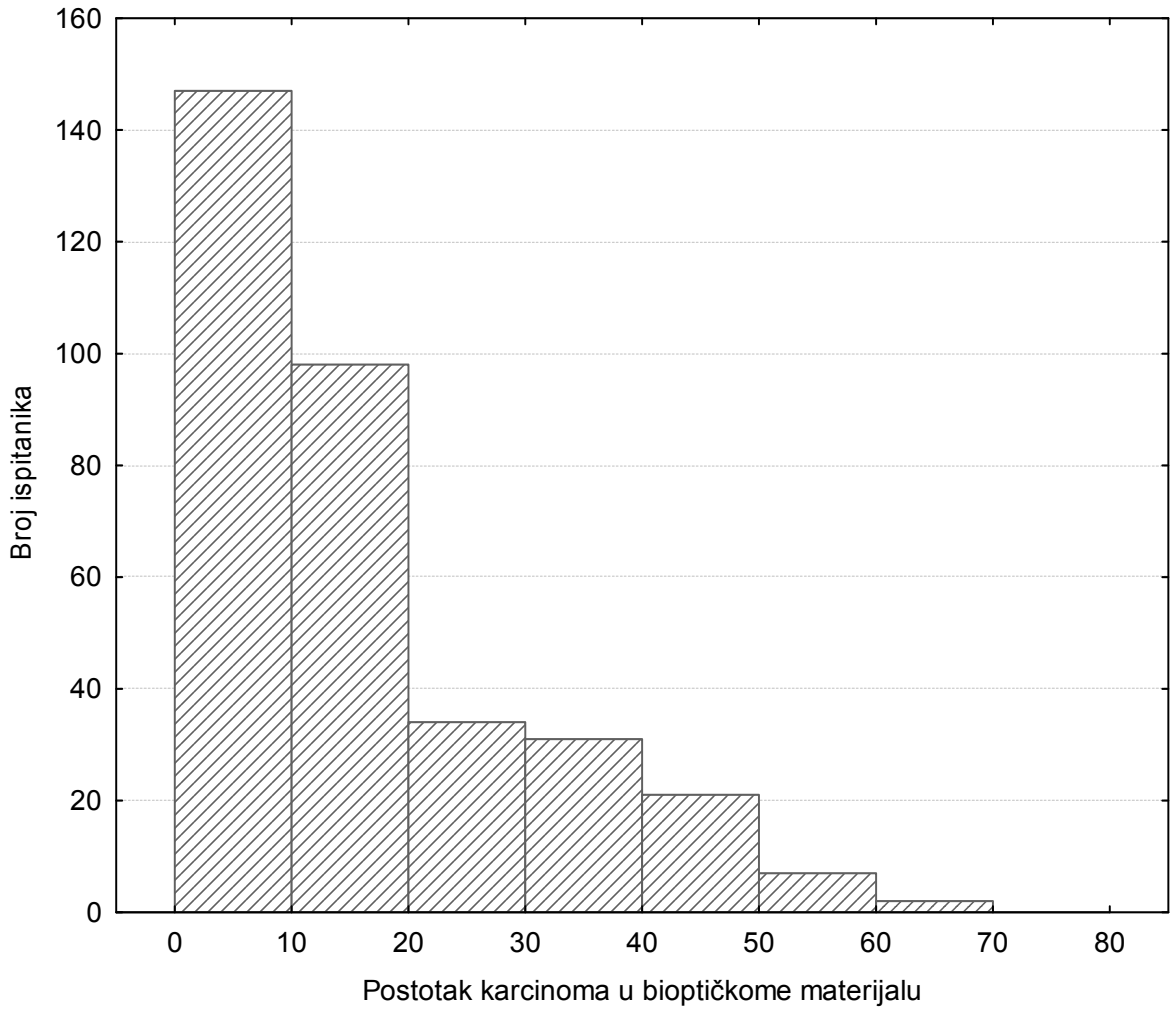
4.7. Udio karcinoma u bioptičkome materijalu

Prosječni udio karcinoma u bioptatima po ispitaniku izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija bila je 16,17 ± 14,15, s rasponom od 0,63 - 74,25%. Pojedinosti su prikazane tablicom 14 i slikom 14.

Tablica 14. Deskriptivna statistika udjela karcinoma u bioptatatima po ispitaniku

Varijabla	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD
Ukupni postotak karcinoma u bioptatima	340	16,70	13,33	0,63	74,25	5,69	22,45	14,15

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila



Slika 14. Raspodjela postotka karcinoma bioptičkog seta u ispitanika

4.8. Razlika bolesnika s i bez biokemijskog relapsa u dobi, PSA, GZ, postotku pozitivnih bioptata i postotku karcinoma u bioptičkome materijalu

U tablici 15 i na slikama 15 do 19 prikazani su rezultati usporedbe pacijenata s i bez biokemijskog relapsa za parametre dob, PSA, Gleasonov zbroj, postotak pozitivnih bioptata po pacijentu, ukupni udio karcinoma u bioptičkome materijalu.

Prosječna dob ispitanika s biokemjiskim relapsom (BCR) bila je 64,20 ± 6,51, a bez BCR-a 64,87 ± 5,28. Razlika u dobi pacijenata s i bez biokemijskog relapsa zanemariva je (T-test, P =0,3319).

Prosječna vrijednosti PSA kod pacijenata s biokemijskim relapsom (13,74 ± 9,37ng/ml) u odnosu na vrijednosti bez BCR-a (9,98 ± 5,69 ng/ml) bila je statistički značajna (T-test, P <0,0001) .

Prosječna vrijednost Gleasonova zbroja s i bez biokemijskog relapsa (6,49 ± 1,00 – 6,20 ± 0,9) također je bila statistički značajna (T-test, P= 0,0142).

Postotak pozitivnih bioptata s BCR-om (60,99 ± 22,99) i bez BCR-a (34,52 ± 18,45) pokazao je značajnu statističku razliku (T-test, P <0,0001).

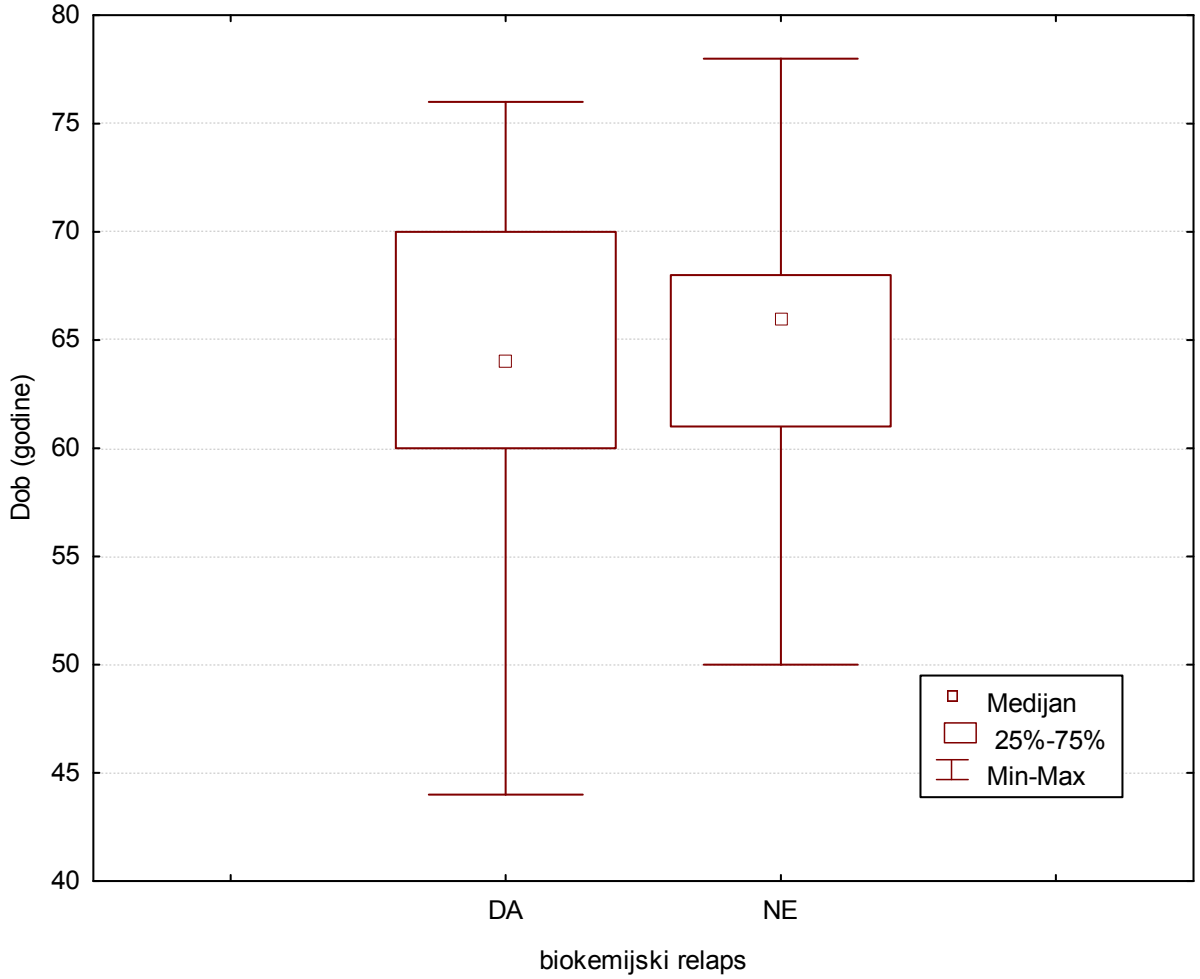
Značajna statistička razlika također je bila između prosječene vrijednosti postotka karcionoma u bioptičkome materijalu s BCR-om (25,96 ± 14,93) i prosječene vrijednosti bez BCR-a (13,08 ± 11,94) (T-test, P <0,0001).

Tablica 15. Usporedba ispitanika t-testom s i bez biokemijskog relapsa za dob PSA, Gleasonov zbroj, postotak pozitivnih bioptata po pacijentu, ukupni udio karcinoma u bioptičkome materijalu

varijabla	$\overline{X}$ **s BCR-0m**	$\overline{X}$ **bez BCR-a**	**T vrijednost**	**df**	**p**	**SD DA**	**SD NE**
Dob (godine)	64,20	64,87	-0,972	338	0,3319	6,51	5,28
PSA (ng/ml)	13,74	9,98	4,475	338	0,0000	9,37	5,69
Gleasonov zbroj	6,49	6,20	2,464	338	0,0142	1,00	0,94
Postotak pozitivnih bioptata	60,99	34,52	10,935	338	0,0000	22,99	18,45
Postotak karcinoma u bioptičkome setu	25,96	13,08	8,208	338	0,0000	14,93	11,94

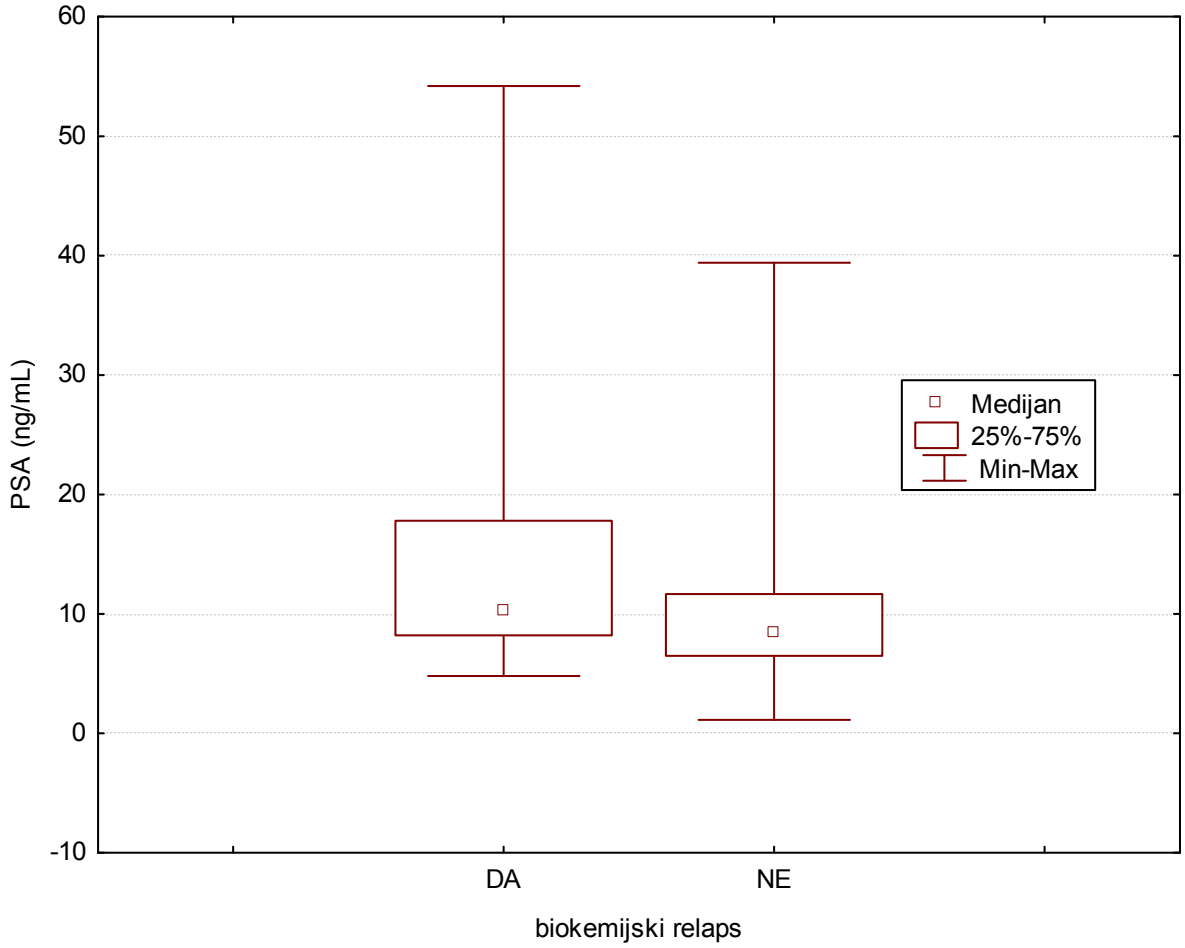
$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila

Uspoređujući prosječne vrijednosti navedenih parametara s i bez BCR-a kao najbolji pokazatelji biokemijskog relapsa pokazali su se PSA, postotak pozitivnih bioptata po pacijentu i postotaka karcinoma u bioptičkome materijalu (tablica 15).



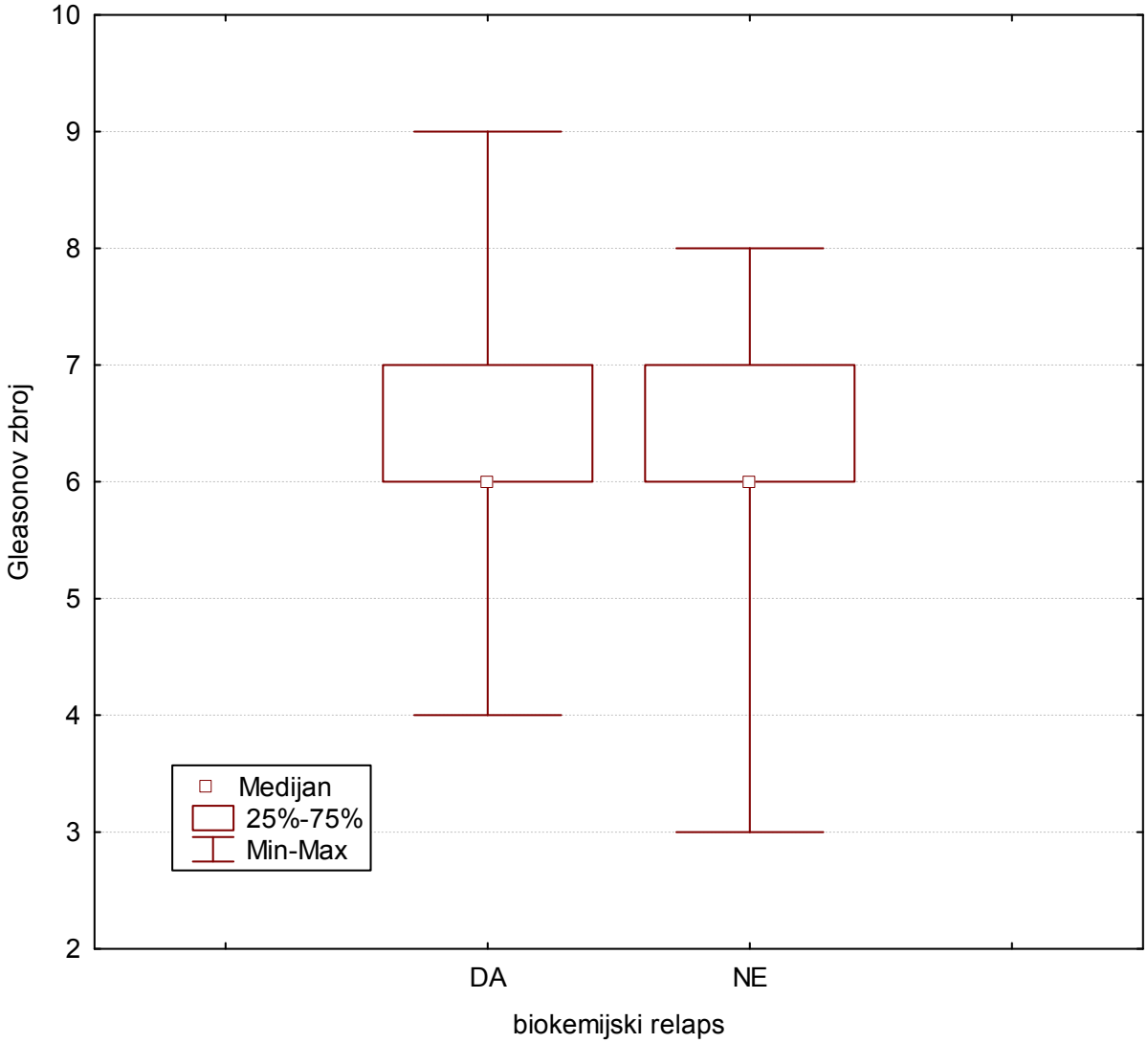
Slika 15. Dob ispitanika s i bez biokemijskog relapsa

Razlika među skupinama nije statistički signifikantna (T-test, P = 0,3319).



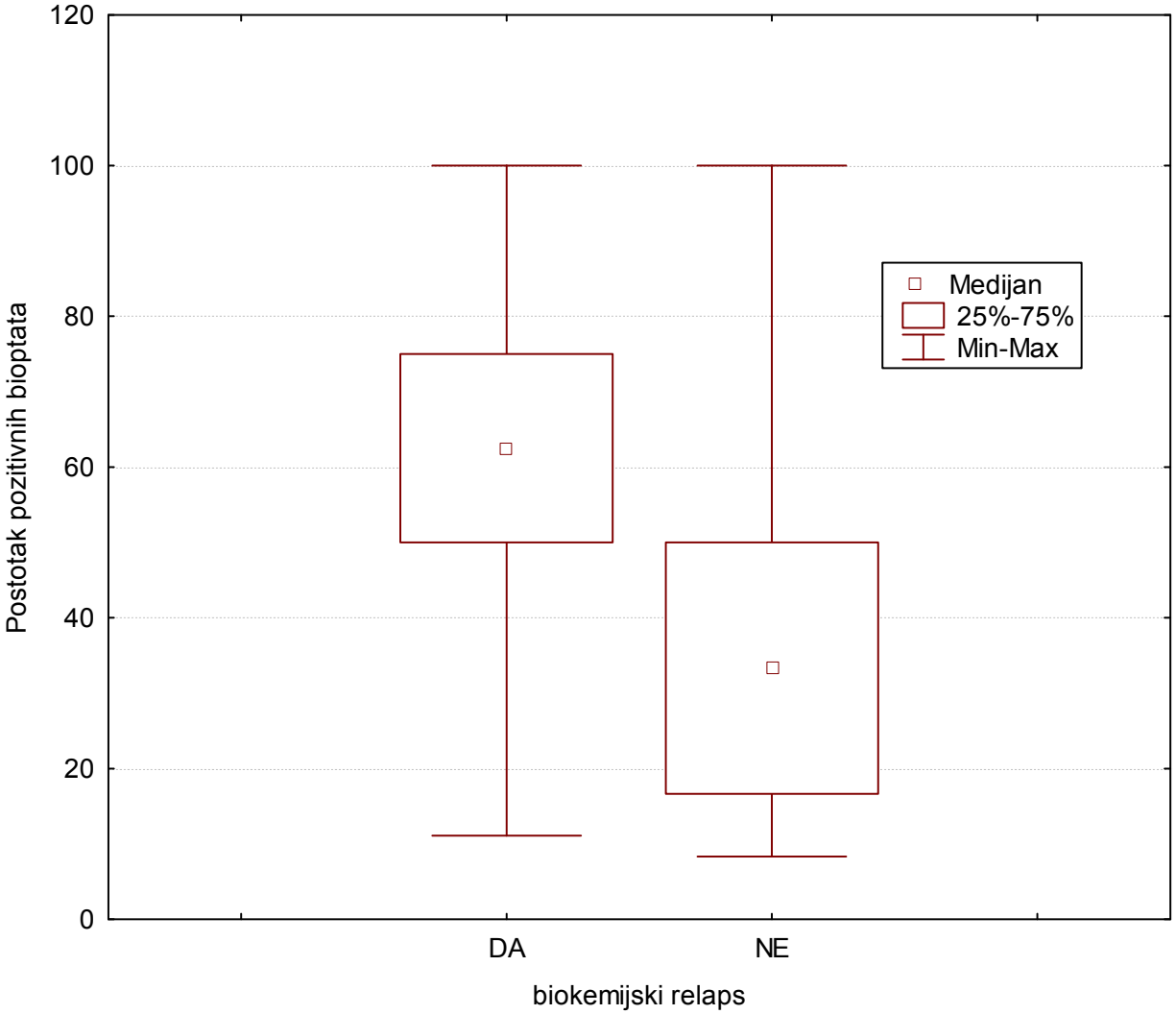
Slika 16. Razlika u PSA između pacijenata s i bez biokemijskog relapsa

Razlika među skupinama statistički je signifikantna (T-test, P <0,0001).



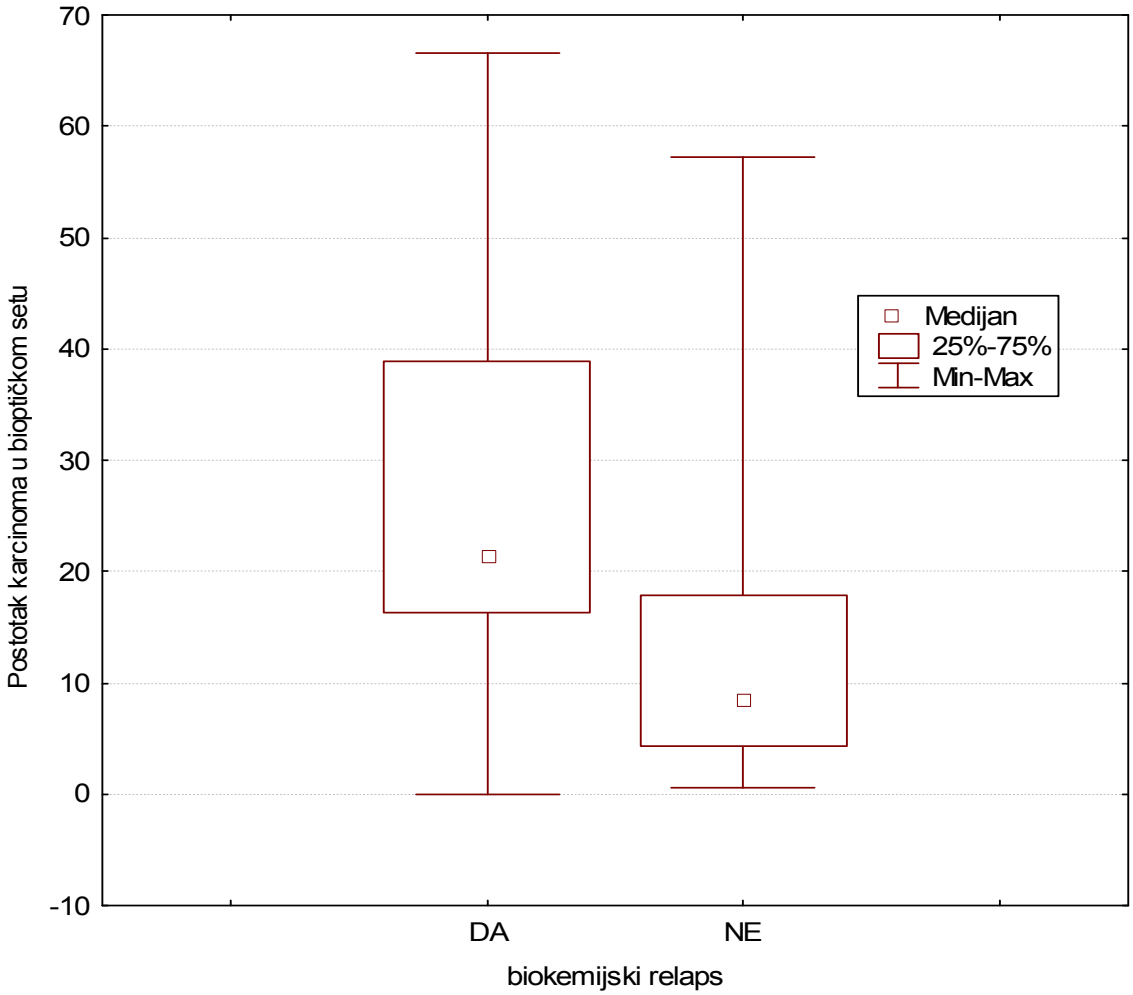
Slika 17. Razlika u Gleasonovu zbroju između pacijenata s i bez biokemijskog relapsa

Razlika među skupinama statistički je signifikantna (T-test, P = 0,0142).



Slika 18. Razlika u postotku pozitivnih bioptata između pacijenata s i bez biokemijskog relapsa

Razlika među skupinama statistički je signifikantna. (T-test P <0,0001).



Slika 19. Razlika u udjelu karcinoma u bioptičkome materijalu između pacijenata s i bez biokemijskog relapsa

Razlika među skupinama statistički je signifikantna (T-test, P <0,0001).

4.9. Učestalost biokemijskog relapsa

U studiju je uključeno 340 ispitanika. Prosječno vrijeme praćenja, izraženo kao aritmetička sredina i standardna devijacija bilo je 50,3 ± 23,21 mjeseca. Pojedinosti deskriptivne statistike za vremena praćenja prikazani su tablicom 17.

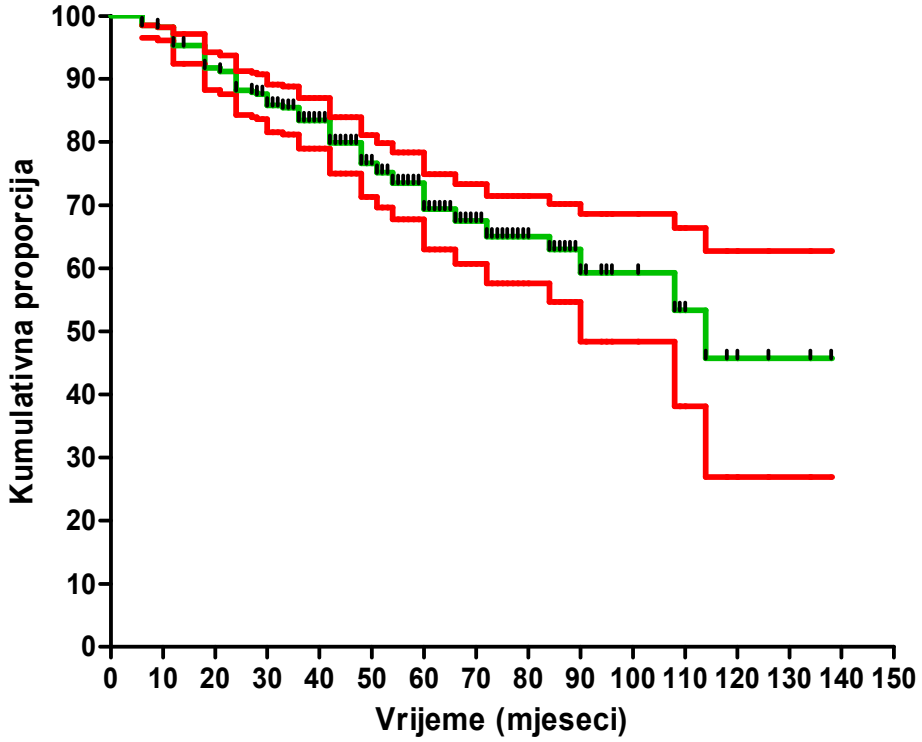
Ispitanici uključeni u studiju praćeni su od 6 do 138 mjeseci. Prosječno vrijeme praćena bilo je 50,3 mjeseca. Završna točka praćenja bila je pojava biokemijskog relapsa (potpuno praćenje). Kod ispitanika kod kojih nije nastupio biokemijski relaps završna točka bila je posljednje određivanje PSA vrijednosti (cenzorirano praćenje).

Tablica 17. Prosječno vrijeme praćenja

Varijabla	N	$\overline{X}$	Medijan	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	SD.
Vrijeme praćenja	340	50,32	48,00	6	138	35,00	63,00	23,21

$\overline{X}$ - aritmetička sredina, Q1 – prva kvartila, Q3 – treća kvartila

Kod 91 bolesnika došlo je do pojave biokemijskog relapsa. Pojava biokemijskog relapsa u vremenu pokazana je na slici 20, koja se služi procjenom po Kaplan-Meieru. Slika 20 također prikazuje 95% postotne granice procjene pojave biokemijskog relapsa. U početku studije granice su uže zbog većega broja ispitanika, a potom postaju šire kako se broj ispitanika smanjuje. Pri promatranju krivulje treba uzeti u obzir da se radi o apstraktnoj matematičkoj procjeni.



Slika 20. Pojava biokemijskog relapsa kod ispitanika u studiji (zelena krivulja) s 95% granicama pouzdanosti (crvene krivulje) prema Kaplan-Meierovoj procjeni

4.10. Bioptati s karcinomom prostate i njihova lokalizacija

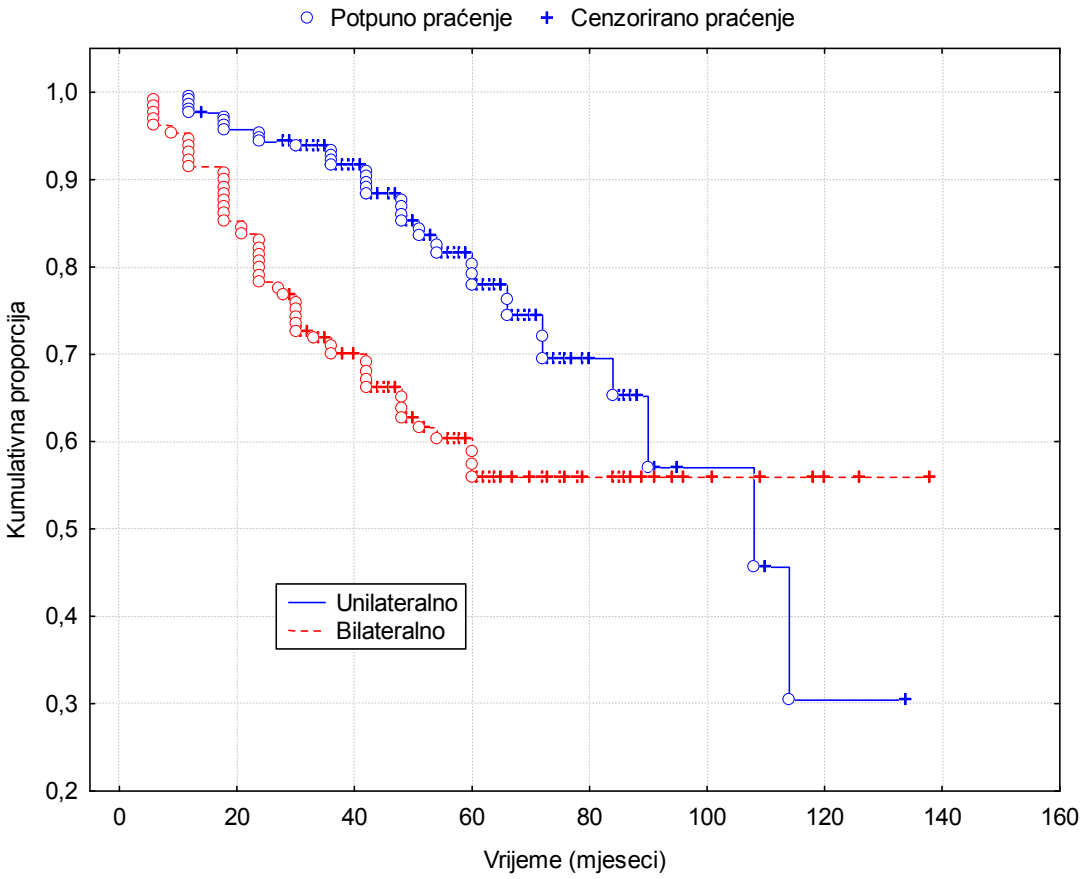
Od 340 pacijenata uključeni u istraživanje kod 211 (62,06%) patohistološki je dijagnosticiran karcinom prostate u bioptatima koji su uzeti iz samo jednog lobusa. U oba lobusa karcinom prostate nađen je kod 129 ispitanika ili u 37,94% slučaja.

Od 211 pacijenata koji su imali karcinom prostate samo u jednome lobusu prostate biokemijski relaps se pojavio kod svakog petoga, odnosno u 19,43% ispitanika. Bilateralni karcinom, odnosno karcinom dijagnosticiran u oba lobusa prostate djagnosticiran je kod 129 pacijenata, a biokemijski relaps doživjelo je 61,24% ispitanika (tablica 18). To dokazuje da je statistički važna bilateralna lokalizaciaja karcinoma, u oba lobusa u pojavi biokemijskog relapsa ($\chi^2 = 14,29$, df = 1, P = 0,0002).

Tablica 18. Lokalizacija karcinoma prostate

	Zahvaćenost	**Relaps DA**	**Relaps NE**	**Ukupno**
N	Unilateralno	41	170	211
%		19,43%	80,57%	
N	Bilateralno	50	79	129
%		38,76%	61,24%	
N	Obje skupine	91	249	340

Biokemijski relaps češći je kod ispitanika s bilateralnom zahvaćenošću prostate ($\chi^2 = 14,29$, df = 1, P = 0,0002).



Slika 21. Vrijeme preživljenja bez biokemijskog relapsa na bazi lokalizacije pozitivnih bioptata

Razlika između skupina statistički je signifikantna (Gehan-Wilcoxonov test, P <0,0001).

U istraživanju se pokazalo da je lokalizacija karcinoma u prostati vrlo važna za pojavu i vrijeme preživljenja bez biokemijskog relapsa (slika 21).

4.11. Usporedba triju rizičnih skupina PSA na osnovi vremena pojave biokemijskog relapsa

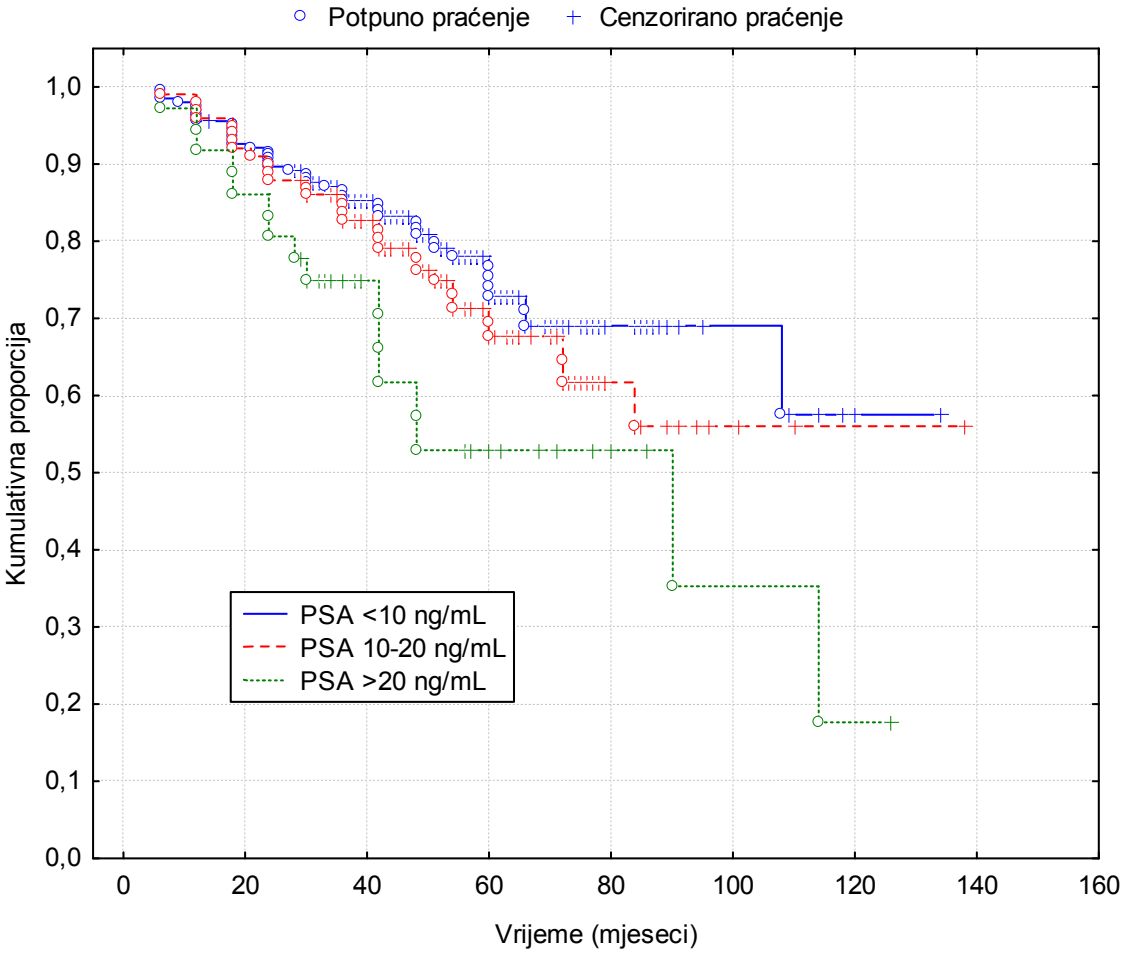
Rizične skupin PSA :

1. PSA <10 ng/ml niski rizik
2. PSA 10-20 ng/ml srednji rizik
3. PSA >20 ng/ml visoki rizik

Razlika između triju rizičnih skupina za preživljenje bez BCR-a nije bila statistički signifikantna (P = 0,0545) (tablica 19, slika 22), vjerojatno zbog skupine 2 (PSA 10-20 ng/ml) koja se u prvome dijelu skupine preklapa sa skupinom 1 (PSA <10 ng/ml), a u drugom dijelu studije sa skupinom 3 (PSA >20 ng/ml).

Tablica 19. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina PSA

Ukupan broj valjanih podataka: 340
Potuno praćenje: 91 (26,76%) Ispitanici sa BCR
Cenzorirano praćenje: 249 (73,24%)
Chi-square = 5,8195, df = 2, P = 0,0545



Slika 22. Kaplan-Meierov prikaz za vrijeme pojave biokemijskog relapsa za tri rizične skupine vrijednosti PSA

Razlika između skupina nije bila statistički značajna. (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P = 0,05450).

4.12. Usporedba triju skupina Gleasonova zbroja i njihova važnost u vremenu pojave biokemijskog relapsa

Rizične skupine, Gleasonov zbroj:

1. Gleasonov zbroj <7 (niski rizik)

2. Gleasonov zbroj = 7 (srednji rizik)

3. Gleasonov zbroj >7 (visoki rizik)

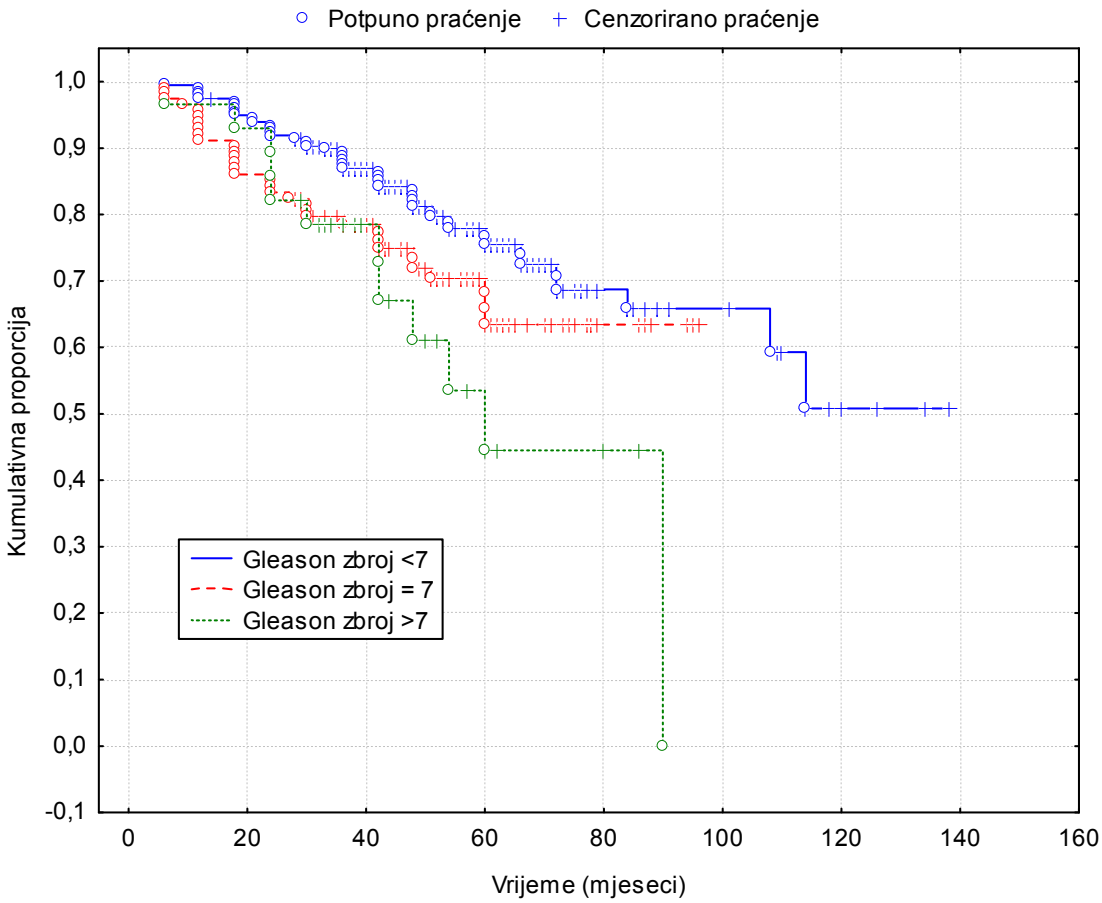
Gleasonov zbroj pokazao se kao važan pokazatelj pojave i vremena pojave biokemijskog relapsa kod ispitanika nakon radikalne prostatektomije (P = 0,0227). Uspoređujući rizične skupine Gleasonova zbroja (1,2,3) pokazalo se da nema statističke važnosti u vremenu pojave biokemijskog relapsa između srednje i visoke rizične skupine (P = 0,6224). Dok su ostale dvije usporedbe između rizičnih skupina GZ-a (niske i srednje, niske i visoke rizične skupine) bile statitistički važne za vrijeme pojave biokemijskog relapsa (tablice 20,21 i slika 23).

Tablica 20. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina GZ-a

Ukupan broj valjanih podataka: 340
Potpuno praćenje: 91 (26,76%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 249 (73,24%)
Chi-square = 7,5754, df = 2, P = 0,0227

Tablica 21. Usporedba pojedinačnih rizičnih skupina GZ-a kod pojave BCR-a

međusobna usporedba skupina 1 i 2 (<7 i 7)	Gehan-Wilcoxon P = 0,02293
međusobna usporedba skupina 1 i 3 (<7 i >7)	Gehan-Wilcoxon P = 0,02916
međusobna usporedba skupina 2 i 3 (7 i >7)	Gehan-Wilcoxon P = 0,62241



Slika 23. Kaplan-Meierov prikaz pojave biokemijskog relapsa za tri rizične skupine vrijednosti Gleasonova zbroja

Vrijeme preživljenja bez BCR-a statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P = 0,0227). Razlika u preživljenu bez BCR-a između skupine 2 i skupine 3 nije bila statitistički signifikantna (Gehan-Wilcoxon test, P = 0,62241)

4.13. Usporedba triju rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata

Novouspostavljene rizične skupine postotka bioptata s karcinomom prostate u bioptičkome materijalu za pojavu i vrijeme pojave biokemijskog relapsa:

1. postotak pozitivnih bioptata <38% (niski rizik)

2. postotak pozitivnih bioptata 38 - 64% (srednji rizik)

3. postotak pozitivnih bioptata >64% (visoki rizik)

Postotak pozitivnih bioptata po ispitaniku pokazao se kao značajan pokazatelj pojave i vremena pojave biokemijskog relapsa kod ispitanika nakon radikalne prostatektomije (P <0,0001).

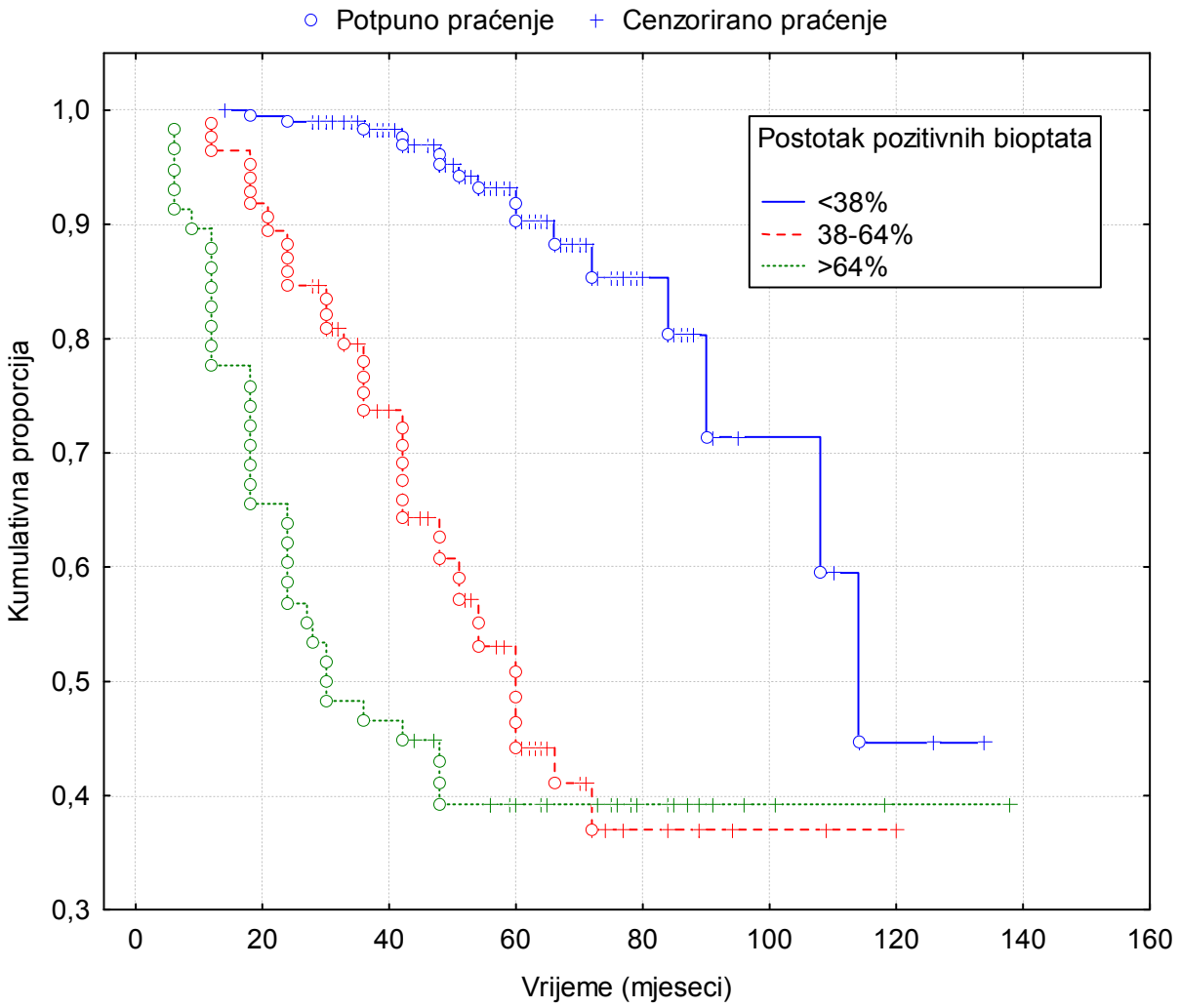
Međusobne usporedbe 3 novouspostavljene rizične skupine pokazale su se statistički važnim u pojavi i vremenu preživljenja bez biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije (tablica 23. i slika 24).

Tablica 22. Gehanova verzija Wilcoxonovog testa za usporedbu triju rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata

Ukupan broj valjanih podataka: 340
Potpuno praćenje: 91 (26,76%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 249 (73,24%)
Chi-square = 102,9735, df = 2, P <0,0001

Tablica 23. Usporedba pojedinačnih podskupina kod rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata

međusobna usporedba skupina 1 i 2 (<38% i 38-64%)	Gehan-Wilcoxon P <0,0001
međusobna usporedba skupina 1 i 3 (<38% i >64%)	Gehan-Wilcoxon P <0,0001
međusobna usporedba skupina 2 i 3 (38-64% i >64%)	Gehan-Wilcoxon P = 0,0010



Slika 24. Kaplan-Meierov prikaz za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa za tri rizične skupine postotka pozitivnih bioptata

Razlika između skupina statistički je signifikantna u vremenu prživljenja bez BCR-a. (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P <0,0001).

4.14. Usporedba triju rizičnih skupina za postotak karcinoma u bioptičkome materijalu

Novouspostavljene rizične skupine ukupnog postotka bioptata s karcinomom prostate u bioptičkome materijalu za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa:

1. Postotak karcinoma u bioptičkome setu <18% (niski rizik)

2. Postotak karcinoma u bioptičkome setu 18 - 38% (srednji rizik)

3. Postotak karcinoma u bioptičkome setu >38% (visoki rizik)

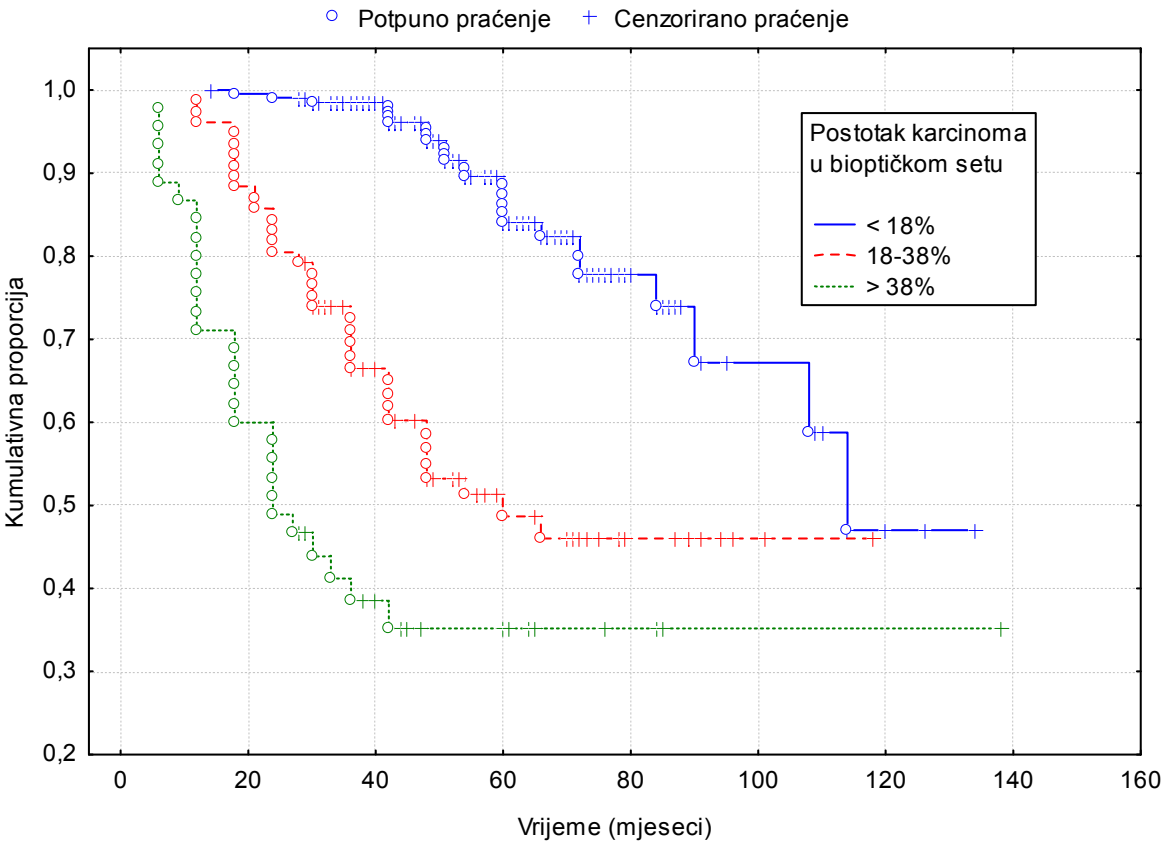
Postotak karcinoma u bioptičkome materijalu također se pokazao kao važan pokazatelj pojave i preživljenja bez biokemijskog relapsa kod ispitanika nakon radikalne prostatektomije (P <0,0001). Međusobne usporedbe 3 novouspostavljene rizične skupine pokazale su se statistički važnim u pojavi i vremenu preživljenja bez biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije (tablica 24,25 i slika 25).

Tablica 24. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina za postotak karcinoma u bioptičkome materijalu

Ukupan broj valjanih podataka: 340
Potpuno praćenje: 91 (26,76%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 249 (73,24%)
Chi-square = 111,3272, df = 2, P <0,0001

Tablica 25. Međusobna usporedba rizičnih skupina za postotak karcinoma u bioptičkome materijalu

međusobna usporedba skupina 1 i 2 (<18% i 18-38%)	Gehan-Wilcoxon P <0,0001
međusobna usporedba skupina 1 i 3 (<18% i >38%)	Gehan-Wilcoxon P <0,0001
međusobna usporedba skupina 2 i 3 (18-38% i >38%)	Gehan-Wilcoxon P = 0,0003



Slika 25. Kaplan-Meierov prikaz za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa za tri rizične skupine za ukupni postotak karcinoma u bioptičkome materijalu

Razlika između skupina statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P <0,0001).

4.15. Usporedba novouspostavljenih rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata na osnovi rizičnih skupina prostata specifičnog antigena i Gleasonova zbroja

Rizik od BCR-a na osnovi postotka pozitivnih bioptata zasnovanih na rizičnim skupinama PSA i GZ-a prkazan u tablici 26.

Tablica 26. Rizik od BCR-a na osnovi postotka pozitivnih bioptata, zasnovanih na rizičnim skupinama PSA i GZ-a

	Rizične skupine na osnovi PSA i Gleasonovog zbroja	**NOVE rizične skupine prema postotku pozitivnih bioptata**	**Biokemijski relaps**	**Bez biokemijskog relapsa**	**Ukupno (redak)**
N	1 (PSA <10ng/ml i GZ <7)	1 (<38%)	2	89	91
Postotak			2,20%	97,80%	46,19%
N	1	2 (38-64%)	7	28	35
Postotak			20,00%	80,00%	41,18%
N	1	3 (>64%)	2	4	6
Postotak			33,33%	66,67%	10,34%
N	Ukupno (1)		**11**	**121**	**132**
Postotak			**8,33%**	**91,67%**	
N	2 (PSA 10-20 ng/ml ili GZ= 7)	1	9	70	79
Postotak			11,39%	88,61%	40,10%
N	2	2	29	17	46
Postotak			63,04%	36,96%	54,12%
N	2	3	21	19	40
Postotak			52,50%	47,50%	68,97%
N	Ukupno (2)		**59**	**106**	**165**
Postotak			**35,76%**	**64,24%**	
N	3 (PSA >20 ng/ml ili GZ >7)	1	6	21	27
Postotak			22,22%	77,78%	13,71%
N	3	2	3	1	4
Postotak			75,00%	25,00%	4,71%
N	3	3	12	0	12
Postotak			100,00%	0,00%	20,69%
N	Ukupno (3)		**21**	**22**	**43**
Postotak			**48,84%**	**51,16%**	
N	Ukupno (1-3)		91	249	340

4.15.1. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi niske rizične skupine PSA-GZ (PSA <10 ng/ml i GZ <7)

Rizične skupine na osnovi PSA i Gleasonova zbroja po D'Amico i sur. (176) :

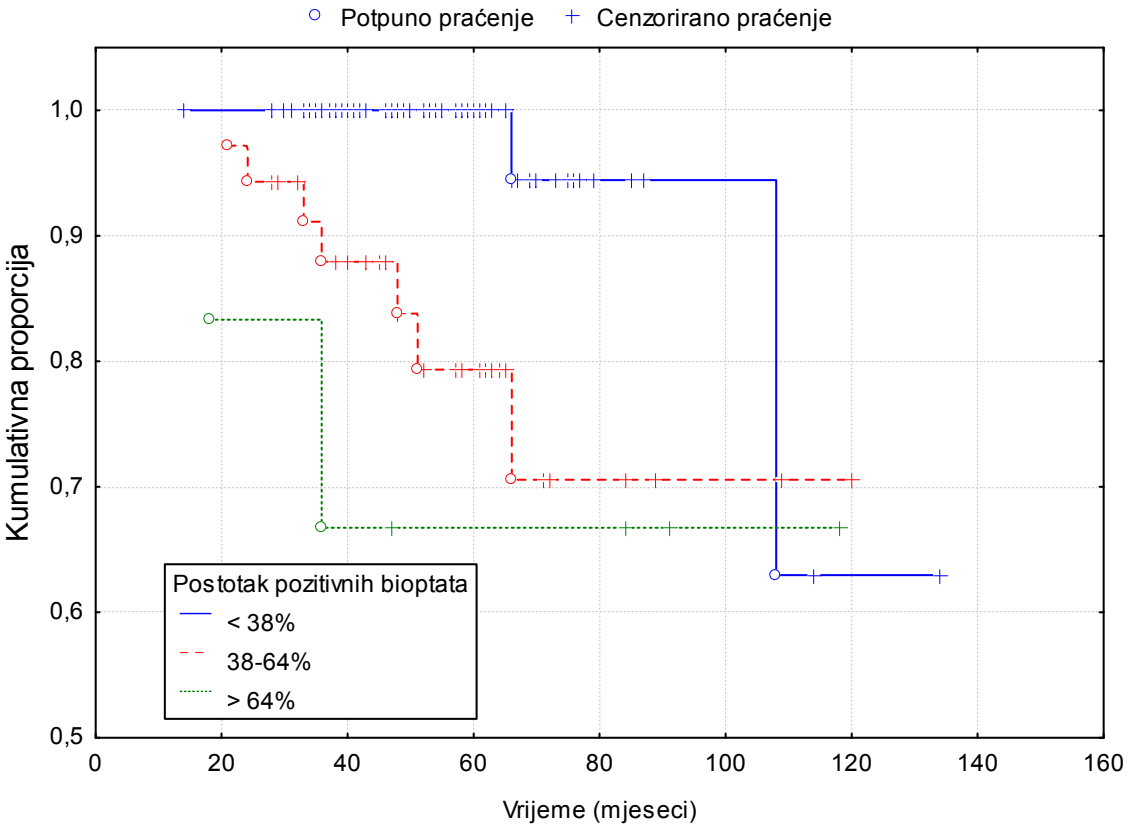
1. PSA <10 ng/ml i Gleasonov zbroj <7 (niski rizik)
2. PSA 10 – 20 ng/m ili Gleasonov zbroj 7 (srednji rizik)
3. PSA >20ng/ml ili Gleasonov zbroj >7 (visoki rizik)

Od 340 pacijenata uključenih u studiju biokemijski relaps doživjelo je 91 ili 26,76% ispitanika. U niskoj rizičnoj skupini na osnovi PSA i GZ (PSA <10 ng/ml i GZ <7) bila su 132 pacijenta. Biokemijski relaps (BCR) doživjelo je 11 bolesnika ili 8,33% (tablica 27).

U niskoj skupini rizika s postotkom pozitivnih bioptata (<38%) od 91 pacijenta BCR je imalo 2 (2,20%) ispitanika. U srednjoj rizičnoj skupini (38%-64%) svaki peti je doživio biokemijski relaps (20%), a u visokoj rizičnoj skupini (>64%) svaki 3 ili 33% imao je BCR. Razlika između triju rizičnih skupina postotka pozitivnih bioptata u pojavi biokemijskog relapsa i njihova preživljenja bez biokemijskog relapsa na osnovi niske rizične skupine PSA i GZ-a statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonovog testa, P <0,0001) (tablica 27 i slika 26).

Tablica 27. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata u bioptičkome materijalu na osnovi niske rizične skupine PSA-GZ (PSA <10 ng/ml i GZ <7)

Ukupan broj valjanih podataka: 132
Potpuno praćenje: 11 (8,33%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 121 (91,67%)
Chi-square = 19,97058,d f = 2, P <0,0001



Slika 26. Kaplan-Meierov prikaz za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa za tri rizične skupine za postotak pozitivnih bioptata (na osnovi niske rizične skupina PSA i GZ-a)

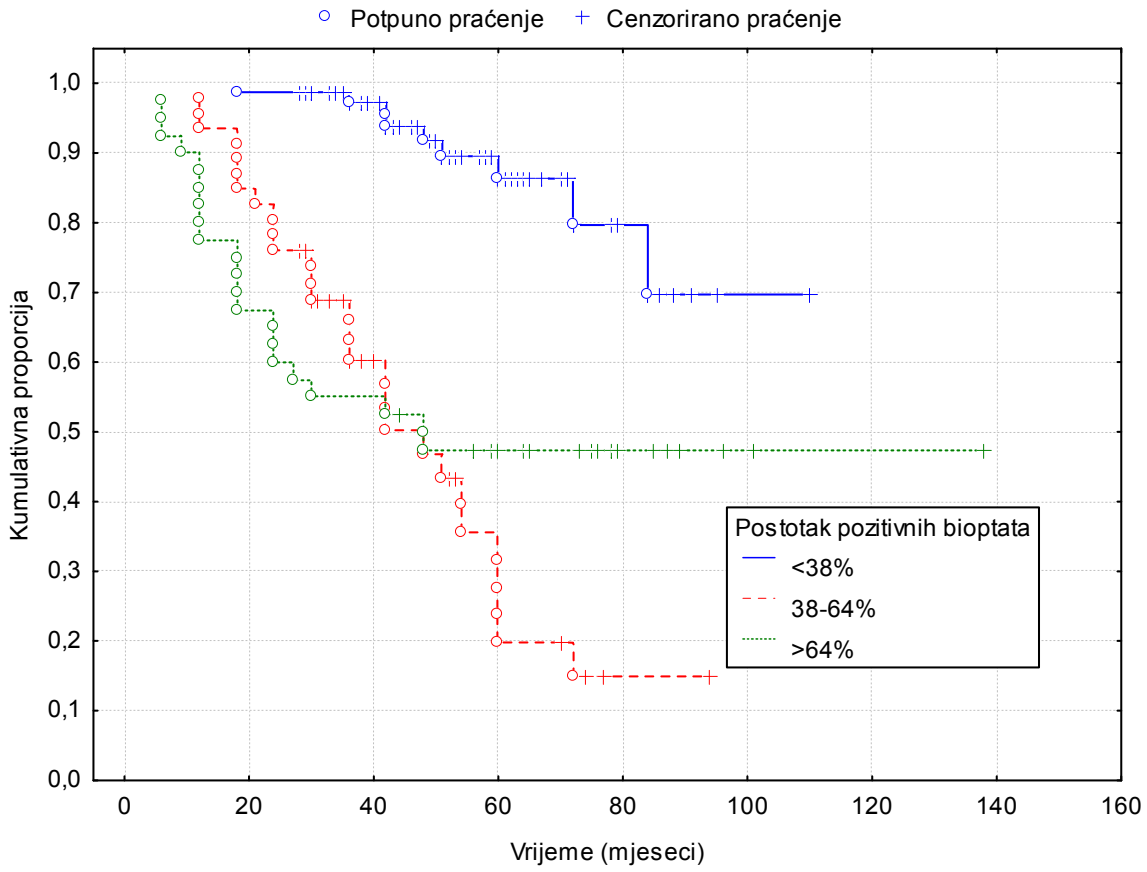
Razlika između skupina statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P <0,0001).

4.15.2. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi srednje rizične skupine PSA-GZ (PSA 10-20 ng/ml ili GZ 7)

U srednjoj rizičnoj skupini (PSA 10-20 ili GZ = 7) od 165 pacijenata BCR imalo je 59 ili 35,76% (tablica 28). Pacijenti s postotkom pozitivnih bioptata <38% imalo je BCR u nešto više od 10% slučajeva, a više od polovice (52,50%) pacijenata s postotkom bioptata >64% imali su BCR iako su se nalazili u istoj rizičnoj skupini 2, utemeljenoj na osnovi PSA i GZ-a. Razlika između triju rizičnih skupina postotka pozitivnih bioptata u pojavi biokemijskog relapsa i njihovog preživljenja bez biokemijskog relapsa na temelju srednje rizične skupine PSA i GZ-a statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonovog testa, P <0,0001) (tablica 28 i slika 27).

Tablica 28. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi srednje rizične skupine PSA- GZ-a (PSA 10-20 ng/ml ili GZ = 7)

Ukupni broj valjanih podataka: 165
Potpuno praćenje: 59 (35,76%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 106 (64,24%)
Chi-square = 40,58801, df = 2, P <0,0001



Slika 27. Kaplan-Meierov prikaz za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa za tri rizične skupine za postotak pozitivnih bioptata (na osnovi srednje rizične skupina PSA i GZ-a)

Razlika između skupina statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P <0,0001).

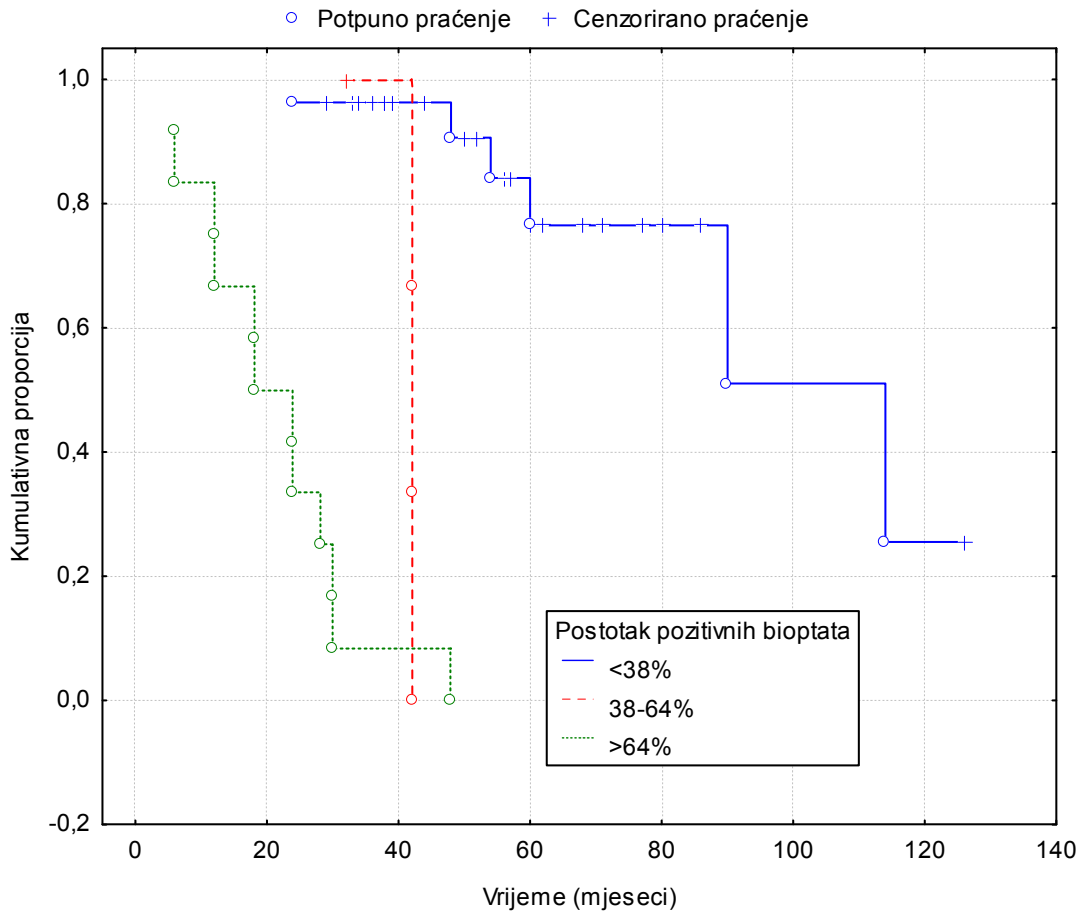
4.15.3. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina pozitivnih bioptata na osnovi visoke rizične skupine PSA-GZ (PSA >20ng/ml ili GZ >7)

U visokoj rizičnoj skupini (PSA >20 ng/ml ili G Z >7) gotovo 50% pacijenta doživjelo BCR (48,84%) (tablica 29). U istoj rizičnoj skupini pacijenti s postotkom bioptata manjim od 38% doživjelo je biokemijski relaps u 22,22% ispitanika, a svi pacijenti (100%) koji su imali postotak pozitivnih bioptata >64% doživjeli su biokemijski relaps. Razlika između triju rizičnih skupina postotka pozitivnih bioptata u pojavi biokemijskog relapsa i njihova preživljenja bez biokemijskog relapsa na temelju visoke rizičnie skupine PSA i GZ-a statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonovog testa, P <0,0001) (tablica 29 i slika 28).

Tablica 29. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata na osnovi visoke rizične skupine PSA-GZ (PSA >20ng/ml ili GZ >7)

Ukupan broj valjanih podataka: 43
Potpuno praćenje: 21 (48,84%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 22 (51,16%)
Chi-square = 32,62349, df = 2, P <0,0001

Iz tablice 29 uočljiv je veliki značaj novouspostavljenih rizičnih skupina za postotak pozitivnih bioptata kod pojave biokemijskog relapsa na osnovi visoko rizične skupine PSA i GZ-a.



Slika 28. Kaplan-Meierov prikaz za pojavu i preživljenje bez biokemijskog relapsa za tri rizične skupine za postotak pozitivnih bioptata (na osnovi visoke rizične skupine PSA i GZ-a)

Razlika između skupina statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonova testa, P <0,0001).

4.16. Usporedba novouspostavljenih rizičnih skupina za ukupni postotak karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi rizičnih skupina prostata specifičnog antigena i Gleasonova zbroja

Od 340 pacijenata uključenih u studiju biokemijski relaps doživio je 91 ispitanik ili 26,76% (tablica 30)

Tablica 30. Rizik od BCR-a na osnovi postotka karcinoma u bioptičkome materijalu, baziranih na rizičnim skupinama PSA i GZ-a

	Rizične skupine na osnovi PSA i Gleasonovog zbroja	**NOVE rizične skupine prema postoku karcinoma u Bioptičkome setu**	**Biokemijski relaps**	**Bez biokemijskog relapsa**	**Ukupno**
N	1 (PSA <10ng/ml i GZ <7)	1 (<18%)	3	99	102
Postotak			2,94%	97,06%	46,79%
N	1	2 (18-38%)	4	15	19
Postotak			21,05%	78,95%	24,68%
N	1	3 (>38%)	4	7	11
Postotak			36,36%	63,64%	24,44%
N	Ukupno (1)		**11**	121	**132**
Postotak			8,33%	91,67%	
N	2 (PSA 10-20 ng/ml ili GZ= 7)	1	14	72	86
Postotak			16,28%	83,72%	39,45%
N	2	2	27	24	51
Postotak			52,94%	47,06%	66,23%
N	2	3	18	10	28
Postotak			64,29%	35,71%	62,22%
N	Ukupno (2)		**59**	106	**165**
Postotak			35,76%	64,24%	
N	3 (PSA >20 ng/ml ili GZ >7)	1	10	20	30
Postotak			33,33%	66,67%	13,76%
N	3	2	5	2	7
Postotak			71,43%	28,57%	9,09%
N	3	3	6	0	6
Postotak			100,00%	0,00%	13,33%
N	Ukupno (3)		21	22	**43**
Postotak			48,84%	51,16%	
N	Ukupno (1-3)		**91 (26,76%)**	249	**340**

4.16.1. Kaplan-Meierov prikaz za rizik triju rizičnih skupina postotka karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi niske rizične skupine PSA-GZ (PSA <10 ng/ml i GZ <7)

U niskoj rizičnoj skupini na osnovi PSA i GZ-a (PSA <10 ng/ml i GZ <7) bila su 132 pacijenta. Biokemijski relaps (BCR) doživjelo je 11 bolesnika ili 8,33% (tablica 31).

U niskoj skupini rizika s ukupnim postotkom karcinoma u bioptičkome materijalu (<18%) od 102 pacijenta BCR imalo je 3 (2,94%) ispitanika. U srednjoj rizičnoj skupini (18-38%) 4 od 19 pacijenata doživjelo je BCR, a u visokoj rizičnoj skupini (>38% karcinoma u bioptičkome materijalu) 4 od 11 je imalo biokemijski relaps (tablica 30). Razlika između triju rizičnih skupina ukupnoga postotka karcinoma u bioptičkome materijalu u pojavi biokemijskog relapsa i njihova preživljenja bez biokemijskog relapsa na osnovi niske rizične skupine PSA i GZ-a statistički je signifikantna (Gehanova verzija Wilcoxonovog testa P <0,0001) (tablica 31 i slika 29).

Tablica 31. Gehanova verzija Wilcoxonova testa za usporedbu triju rizičnih skupina za postotak karcinoma u bioptičkome materijalu na osnovi niske rizične skupine (PSA <10 ng/ml i GZ <7)

Ukupan broj valjanih podataka: 132
Potpuno praćenje: 11 (8,33%) - BCR
Cenzorirano praćenje: 121 (91,67%)
Chi-square = 30,23938, df = 2, P <0,0001