Detekcija karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji na osnovi pojavnosti proliferativne upalne atrofije u inicijalnoj biopsiji prostate

Štimac, Goran

Doctoral thesis / Disertacija

2010

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:105:067898

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Goran Štimac

Detekcija karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji na osnovi pojavnosti proliferativne upalne atrofije u inicijalnoj biopsiji prostate

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Goran Štimac

Detekcija karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji na osnovi pojavnosti proliferativne upalne atrofije u inicijalnoj biopsiji prostate

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Klinici za urologiju te na Kliničkom zavodu za patologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ognjen Kraus

Zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Ognjenu Krausu na svesrdnoj pomoći oko izrade ove disertacije te prof. dr. sc. Boži Krušlinu, dr. sc. Davoru Tomasu, doc. dr. sc. Zdenku Sonickom i prof. dr. sc. Višnji Škerk na korisnim savjetima te moralnoj i svekolikoj drugoj pomoći koja mi je olakšala provedbu ovog istraživanja. Također zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na velikom strpljenju i podršci.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD 1

1.1. Karcinom prostate 1

1.1.1. Epidemiologija 2
1.1.2. Etiologija i faktori rizika 3
1.1.3. Patogeneza 4
1.1.4. Klinička slika i prirodni tijek bolesti 5
1.1.5. Dijagnostika karcinoma prostate 6
1.1.5.1. Rana detekcija–probir 6
1.1.5.2. Digitorektalni pregled (DRP) 7
1.1.5.3. Prostata specifični antigen (PSA) 8
1.1.5.3.1. Omjer slobodnog i ukupnog PSA (F/TPSA) 9
1.1.5.3.2. Dobno specifični PSA 9
1.1.5.3.3. PSA brzina 10
1.1.5.3.4. PSA gustoća 10
1.1.5.4. Transrektalni ultrazvuk i biopsija prostate 10
1.1.5.4.1. Transrektalni ultrazvuk (TRUS) 10
1.1.5.4.2. Biopsija prostate 11
1.1.5.4.3. Ponovljene biopsije prostate 11
1.1.5.4.4. Vrijednost PSA koja indicira biopsiju prostate 12
1.1.6. Patologija i patohistologija 13
1.1.7. Prekursori karcinoma prostate 13
1.1.7.1. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) 14
1.1.7.2. Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) 14
1.1.7.3. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) 15
1.1.7.4. Proliferativna upalna atrofija (PIA) 15
1.1.8. Procjena stadija bolesti 15

1.2. Upala i rana dijagnostika karcinoma prostate 16

1.2.1. Asimptomatska upala prostate i ukupni PSA 16
1.2.2. Asimptomatska upala prostate i slobodni PSA 18
1.2.3. Terapija asimptomatskog prostatitisa i PSA 19
1.2.4. Upala i PSA: patofiziologija 19

1.3. Uloga upale u patogenezi karcinoma prostate 21

1.3.1. Epidemiologija 21
1.3.1.1. Prostatitis i karcinom prostate 22
1.3.1.2. Spolno prenosive bolesti i karcinom prostate 23
1.3.1.3. Rizično spolno ponašanje i karcinom prostate 25
1.3.2. Upalni model patogeneze karcinoma prostate 26
1.3.2.1. PIA kao mogući prekursor karcinoma prostate 26
1.3.2.2. Upalna toksikologija 28
1.3.2.3. Molekularna patologija i genetika 28

1.4. Strategije u prevenciji karcinoma prostate 30

1.4.1. Nesteroidni antireumatici i COX inhibitori 30
1.4.2. Antioksidansi 30
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 32

2.1. Hipoteza 32
2.2. Ciljevi istraživanja 32

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA 33

3.1. Ispitanici 33
3.2. Istraživačke metode i plan rada 34
3.3. Statistička analiza podataka 40

4. REZULTATI 42

4.1. Opis i analiza kvantitativnih obilježja ispitanika 42
4.2. Prisutnost i karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji prostate 44
4.3. Prisutnost i lokalizacija PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate 47
4.4. Prisutnost i patohistološke karakteristike karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate 49
4.5. Odnosi između morfoloških parametara upale u inicijalnoj biopsiji i prebioptičkih vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA 53
4.6. Vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji 56
4.7. Vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate 58
4.8. Pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost i karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji prostate 59
4.9. Povezanost lokalizacije PIA-e i upale u bioptatima inicijalne biopsije prostate 66
4.10. Pojavnost i lokalizacija karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost i lokalizaciju PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate 70
4.11. Gleasonov zbroj karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate 74
4.12. Korelacije 76
4.12.1. Svi ispitanici 76
4.12.2. Ispitanici s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji 77
4.12.3. Ispitanici bez karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji 79
4.13. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakter upale u inicijalnoj biopsiji prostate 81
4.14. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na agresivnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate 83
4.15. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate 85
4.16. Procjena ishoda ponovljene biopsije na osnovi analize prediktivne snage parametara inicijalne biopsije prostate 87

5. RASPRAVA 89

6. ZAKLJUČCI 102

7. SAŽETAK 104

8. SUMMARY 106

9. LITERATURA 107

10. ŽIVOTOPIS 122

POPIS OZNAKA I KRATICA

AAH	atipična adenomatozna hiperplazija (od engl. „atypical adenomatous hyperplasia“)
ASAP	atipična proliferacija malih acinusa (od engl. „atypical small acinar proliferation“)
BPH	benigna prostatična hiperplazija
CDKN1B	gen inhibitor ciklin-ovisne kinaze 1B (od engl. „cyclin-dependent kinaze inhibitor gene 1B“)
CMV	citomegalovirus
COX	ciklooksigenaza (od engl. „cyclooxygenase“)
CT	kompjutorizirana tomografija (od engl. „computed tomography“)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina (od engl. „deoxyribonucleic acid“)
DRP	digitorektalni pregled
EAU	Europsko urološko udruženje (od engl. „European association of urology”)
EBV	Epstein-Barrov virus
EGF	epidermalni faktor rasta (od engl. „epidermal growth factor“)
ERSPC	Europska randomizirana studija za probir karcinoma prostate (od engl. „European Randomized Screening for Prostate Cancer“)
EU	Europska unija
FGF	faktor rasta fibroblasta (od engl. „fibroblast growth factor“)
FPSA	slobodni prostata specifični antigen (od engl. „free prostate specific antigen“)
F/TPSA	omjer slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena (od engl. „free to total prostate specific antigen ratio“)
HE	hemalaun-eozin
hKLK-3	humani kalikreinski gen 3 (od engl. „human kallikreine gene 3“)
HPV	humani papiloma virus
HSV	herpes simpleks virus
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IGF	inzulinu sličan faktor rasta (od engl. „insulinlike growth factor“)
MRI	magnetska rezonanca (od engl. „magnetic resonance imaging“)
OR	omjer izgleda (od engl. „odds ratio“)
PAH	postatrofična hiperplazija (od engl. „post-atrophic hyperplasia“)

PDGF	faktor rasta trombocita (od engl. „platelet-derived growth factor“)
PIA	proliferativna upalna atrofija (od engl. „proliferative inflammatory atrophy“)
PIN	prostatična intraepitelna neoplazija
PLCO	od engl. „Prostate, Lung, Colorectal and Ovary“
PSA	prostata specifični antigen
PSAD	gustoća ukupnog prostata specifičnog antigena (od engl. „prostate specific antigen density“)
PSAV	brzina rasta prostata specifičnog antigena (od engl. „prostate specific antigen velocity“)
PTEN	homologni gen fosfataze i tenzina (od engl. „phosphatase and tensin homologue gene“)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SIU	od franc. „Société Internationale d'Urologie”
TGF	transformacijski faktor rasta (od engl. „transforming growth factor“)
TNM	tumor, nodus, metastaza – međunarodna klasifikacija raka
TPSA	ukupni prostata specifični antigen (od engl. „total prostate specific antigen“)
TRUS	transrektalni ultrazvuk (od engl. „transrectal ultrasound“)
TURP	transuretralna resekcija prostate
UZV	ultrazvuk
XMRV	ksenotropni mišji retrovirus (od engl. xenotropic murine retrovirus)

1. UVOD

1.1. KARCINOM PROSTATE

Karcinom prostate jedan je od vodećih zdravstvenih problema muškaraca druge i treće životne dobi. Na njega otpada značajan udio od ukupnog broja svih malignih bolesti u muškaraca starijih od 50 godina, a incidencija se povećava svakim desetljećem, te je on na Zapadu najčešća maligna bolest muške populacije i drugi uzrok smrti (1, 2). U Hrvatskoj je po učestalosti na drugom mjestu, iza karcinoma bronha (3). Nagli porast incidencije rezultat je starenja populacije, stoga i porasta udjela muškaraca u rizičnoj dobi (2, 4). Do sada su potvrđeni faktori rizika: dob, rasa, karcinom prostate u obitelji, dijeta i hormoni (1, 2).

Sve bolja informiranost javnosti, šira primjena dijagnostičkih testova kao što je prostata specifični antigen (PSA) i transrektalna biopsija prostate doveli su do porasta broja bolesnika u kojih je dijagnosticiran lokalizirani karcinom (5, 6). Mnoge rasprave koje se vode oko vrijednosti PSA koje indiciraju biopsiju prostate odražavaju nedostatak spoznaje od točnoj relaciji PSA i karcinoma. Probir (screening) karcinoma prostate izaziva sve više pažnje u znanstvenim krugovima, no njegova primjena u praksi još je uvijek kontroverzna. Do sada je dokazano da probir poboljšava ranu detekciju i preživljenje, ali nema dokaza da smanjuje mortalitet. Iako je postignut dramatičan napredak u ranoj detekciji karcinoma prostate, stope mortaliteta ne smanjuju se kako se očekivalo.

U vrijeme dijagnoze danas je više od 50% tumora klinički lokalizirano, a polovica nakon kirurškog liječenja pokazuje znakove ekstraprostatičnog širenja (1, 7). Unatoč golemom napretku, danas ni jedan oblik kemoterapije i/ili imunoterapije ne može izliječiti karcinom prostate koji se proširio izvan žlijezde. Danas postoje tri glavne opcije u terapiji klinički lokaliziranog karcinoma prostate: radikalna prostatektomija, radioterapija i pomno praćenje s uvođenjem terapije ako je potrebno. Napredak u terapiji lokaliziranog karcinoma u posljednjih nekoliko desetljeća rezultirao je stopama izlječenja i do 70%, znatno su smanjene nuspojave, pogotovo stope inkontinencije i erektilne disfunkcije (8). Sve se više naglašava važnost preterapijske procjene stadija i optimizacija kriterija pri selekciji pacijenata za neki od modaliteta liječenja. Dok ne razvijemo učinkovit oblik sistemske terapije, jedini način da smanjimo mortalitet od karcinoma prostate jest učinkovita rana detekcija i kurativna terapija lokalizirane bolesti.

1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Danas je karcinom prostate prepoznat kao jedan od vodećih zdravstvenih problema s kojim se suočava sva starija muška populacija. Incidencija i smrtnost u svijetu povećali su se tijekom nekoliko posljednjih desetljeća. Polagani porast incidencije uzrokovan je starenjem populacije te uvođenjem i sve širom primjenom PSA testiranja muškaraca starijih od 50 godina.

Svake godine, više od jedne četvrtine dijagnosticiranih karcinoma u muškaraca čini karcinom prostate (1, 2). Najučestaliji je u osmom desetljeću, a vrlo rijedak u muškaraca do 40. godine života (7, 8). Upravo zbog toga predstavlja velik zdravstveno-socijalni problem u razvijenim zemljama svijeta koje imaju sve stariju populaciju, tako da u prosjeku svaki drugi muškarac stariji od 70 godina ima histološki nalaz karcinoma prostate (9). Ipak većina tih muškaraca nikad ne razvije simptome bolesti, te vrlo maleni udio bolesnika s histološkim nalazom umre od karcinoma prostate. Više je uzroka takvog slijeda događanja. Prvenstveno se radi o starijoj populaciji koja nerijetko boluje od kroničnih bolesti. Drugo, radi se o relativno indolentnom tumoru sa sporom progresijom u usporedbi s drugim malignomima.

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Europskoj uniji (EU) najčešća je nekutana maligna bolest, a druga je po smrtnosti od maligne bolesti (1, 10). U razvijenim zemljama EU karcinom prostate čini i do 15% svih malignoma (7). U nerazvijenim zemljama taj udio iznosi oko 4% .

Incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj također je u progresivnom porastu. U Hrvatskoj se po učestalosti karcinom prostate nalazi na drugom mjestu, iza karcinoma pluća i bronha, s incidencijom 63,3/100 000 u 2003. godini (3). On čini 13% udjela od svih malignih bolesti, te je drugi uzrok smrtnosti muške populacije oboljele od malignoma (3).

Incidencija i smrtnost od karcinoma prostate pokazuje u svijetu znatnu regionalnu i rasnu varijabilnost. Značajna razlika učestalosti kliničke pojave karcinoma prostate između zemalja nije ista kao učestalost karcinoma pri obdukciji. To ukazuje da u visokorizičnoj populaciji postoji veća konverzija latentnog u klinički manifestni karcinom. Najnižu incidenciju i stopu smrtnosti imaju muškarci na Dalekom istoku, a najvišu u sjevernoj Europi i SAD-u. U Kini, Hong Kongu i Japanu smrtnost od karcinoma je izuzetno rijetka i iznosi 2 do 3 na 100 000 stanovnika (11, 12). Najviša je incidencija karcinoma prostate u Afroamerikanaca, sa stopom od 224/100 000, potom u bijelaca Amerikanaca (150/100 000), te u zapadnih Europljana sa stopom 39,6/100 000, i Azijata sa stopama 1-8/100 000 (2, 13).

Unatoč dramatičnom napretku u ranijoj detekciji te sve većem udjelu novodijagnosticiranih bolesnika s lokaliziranom bolešću, stope mortaliteta od početka do kraja devedesetih godina pale su samo za 2,6% godišnje (10).

1.1.2. ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Iako etiologija karcinoma prostate još uvijek nije poznata, verificirano je više faktora koji povećavaju rizik za nastanak bolesti. Jasno su potvrđena tri rizična faktora: dob, rasa i karcinom prostate u obitelji. Za sada nema dokaza da benigna hiperplazija prostate, pretilost, dijeta, hormoni, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, izlaganje zračenju ili spolno prenosivi uzročnici povećavaju rizik od razvoja karcinoma prostate. Ipak, u novijim publikacijama sve je više dokaza da bi kronični upalni procesi neovisno o etiologiji mogli imati ključnu ulogu u patogenezi raka prostate.

Starenje je najvažniji rizični faktor za nastanak karcinoma prostate. Stopa incidencije raste s dobi, posebice nakon 60. godine života. Na staničnoj razini, karcinom prostate javlja se u znatno ranijoj dobi: detektiran je autopsijom prostata muškaraca starih dvadesetak i tridesetak godina. U jednoj studiji 20% muškaraca mlađih od 40 godina imalo je patohistološki verificiran karcinom prostate (14). Nasuprot tome, klinički detektabilan karcinom prostate izrazito je rijedak u muškaraca mlađih od 40 godina. Prevalencija latentnog i klinički manifestnog karcinoma prostate značajno se povećava s porastom dobi: 20 do 30% muškaraca starijih od 50 godina i vjerojatno 50% onih starijih od 80 godina ima karcinom prostate (15, 16). Većina klinički manifestnih tumora dijagnosticira se u sedmom i osmom desetljeću života.

Incidencija karcinoma prostate veća je u muškaraca koji imaju rođake s karcinomom prostate. Nekoliko je područja ljudskog genoma za koje se vjeruje da su direktno ili indirektno povezani s pojavnošću ove bolesti: promjene na kromosomima 8p, 10q, 13q, 16q, 18q (17). Rizik je u najmanju ruku dvostruk u slučaju karcinoma kod rodbine prvog koljena. U slučaju da je bolesno dvoje ili više rođaka u prvom koljenu rizik za pojavnost karcinoma prostate je 5 do 11 puta veći. Danas se smatra da oko 9% oboljelih ima obiteljsku bolest (18). To su u pravilu bolesnici u kojih se tumor dijagnosticira u ranijoj dobi, prije 55 godina (19-21). Za sve bolesnike s obiteljskom anamnezom preporučuje se digitorektalni pregled (DRP) i određivanje PSA nakon 45 godina (22).

Za pojavnost karcinoma prostate dokazana je značajna rasna i okolišna varijabilnost. Incidencija kliničkog karcinoma prostate razlikuje se u određenim geografskim područjima (visoka je u SAD-u i Europi, a niska u Aziji i Japanu) (1, 7).

Također je poznato da muškarci koji su se preselili iz zone niske incidencije u zonu visoke stope incidencije imaju istu rizičnost kao i muškarci u mjestu dolaska. Japanci koji žive u SAD-u imaju višu incidenciju karcinoma prostate od onih iz Azije (23). To se pokušava objasniti okolišnim faktorima, koji do danas nisu jasno identificirani. Najviša je incidencija karcinoma prostate u Afroamerikanaca. Rizik za crnu u odnosu na bijelu populaciju viši je za 70% (24).

Prehrambene navike vjerojatno su povezane s pojavnošću karcinoma prostate. Uzročno-posljedičnu vezu teško je dokazati jer većina podataka kojima raspolažemo potječe od epidemioloških, a ne prospektivnih, randomiziranih studija. Značajne razlike u prehrambenim navikama populacija Azije i zapadnih zemalja vjerojatno pridonose velikim razlikama u odnosu na rizik od karcinoma prostate. Podaci velikih studija navode da povećani unos crvenog mesa, životinjskih masti, te ukupno uvećan unos masnoća znatno povećava rizik za nastanak karcinoma (25). S druge strane smatra se da povećani unos likopena, karotenoida iz rajčice, može smanjiti rizik od nastanka bolesti (20). Navodi se da selen, vitamin E, soja i vitamin D mogu smanjiti rizik (26). U novije vrijeme predložena strategija kemoprevencije zasniva se na pretpostavkama da ovi dijetni faktori svojim antioksidativnim i antiproliferativnim svojstvima smanjuju rizik od nastanka bolesti. U tijeku je provođenje nekoliko prospektivnih, randomiziranih studija koje pokušavaju razotkriti ulogu dijetnih faktora u prevenciji karcinoma prostate (27).

Odnos između razine androgena i nastanka i/ili razvoja karcinoma prostate još uvijek nije u cijelosti razjašnjen. Izloženost prostate androgenima dovodi do njenog sazrijevanja i rasta, ali utječe i na nastanak i progresiju karcinoma prostate. U jednoj od najvećih studija (Physicians' Health Study) koje su provedene dokazano je da veća razina slobodnog testosterona znatno povećava rizik od karcinoma prostate (28). U drugoj pak studiji (Health Professionals Follow-up Study) dokazano je da muškarci s nižim razinama testosterona razvijaju slabije diferencirani karcinom, dok oni s višim razinama testosterona razvijaju bolje diferencirani karcinom (29).

1.1.3. PATOGENEZA

Karcinom prostate je kompleksna, heterogena, vjerojatno poliklonalna bolest koja je rezultat serije promjena u genetskom materijalu epitelne stanice. Ovi genetski poremećaji i mnoštvo okolišnih faktora mogu promovirati razvoj ili progresiju u karcinom prostate. Danas se smatra da obiteljski karcinom čini između 5% i 10% svih karcinoma prostate, te više od 50% karcinoma u muškaraca mlađih od 55 godina (20).

Nekolicina protoonkogena, odnosno gena koji reguliraju stanični ciklus (Rb, p53, PTEN) i faktora rasta (PDGF, EGF, IGF-1, TGF, FGF) dovedeno je u vezu s patogenezom karcinoma prostate. U više studija dokazana je povećana prevalencija ovih mutacija u stanici karcinoma prostate (30). Novija saznanja iz područja epidemiologije, genetike, molekularne patologije i upalne toksikologije sugeriraju da su kronični upalni procesi u prostati direktno ili indirektno upleteni u patogenezu karcinoma prostate. Smatra se da kronična upala kao reakcija na patogen inducira karcinogenezu oštećenjem stanica i/ili genoma, te stvaranjem tkivnog mikrookoliša bogatog citokinima i faktorima rasta koji izazivaju replikaciju stanica, angiogenezu i reparaciju tkiva. Za patogenezu karcinoma prostate vezane su i somatske alteracije gena koji su angažirani u obrani protiv upalnog oštećenja stanica, te u procesima regeneracije, reparacije i regulacije apoptoze (31, 32).

1.1.4. KLINIČKA SLIKA I PRIRODNI TIJEK BOLESTI

Danas zahvaljujući ranoj detekciji većina bolesnika nema simptoma ili ima simptome slične onima kod benigne hiperplazije prostate. Simptomima koji su karakteristični za opstrukciju mokraćne cijevi, u kasnijem stadiju bolesti pridružuju se krv u mokraći i potpuni zastoj mokraće s posljedičnim zatajenjem bubrežne funkcije. Nerijetko kod slabo diferenciranih karcinoma prvi znak bolesti mogu biti udaljene metastaze. Karcinom prostate najčešće metastazira u kosti aksijalnog skeleta što se očituje kao bolnost ili patološka fraktura zahvaćene kosti. Najčešće su komplikacije potpuna retencija urina, urinarne infekcije, kalkuloza i zatajenje bubrega. U terminalnome stadiju bolesti prevladavaju simptomi koštanih metastaza i anemija.

Karcinom prostate je spororastući tumor, s dugotrajnim i nepredvidljivim tijekom. Može se javiti u dva oblika: latentnom i manifestnom. Latentni oblik predstavlja slučajno otkriven rak prostate na autopsiji ili nakon zahvata na prostati. Karcinom prostate ima relativno indolentan tijek i niski maligni potencijal. Autopsijske studije su pokazale da gotovo 30% muškaraca starijih od 50 godina u vrijeme smrti ima latentni karcinom prostate. Ovaj postotak raste iznad 50% za muškarce strarije od 80 godina (14, 33). Drugim riječima, većina će muškaraca umrijeti s karcinomom prostate, a ne od njega. S druge strane, mlađi bolesnici imaju znatno veću šansu za razvoj klinički manifestne bolesti. Klinički manifestni karcinom prostate je onaj koji, ako se ne liječi ili se kasno otkrije, uzrokuje smrt bolesnika. Životni rizik za latentni karcinom prostate je kod pedesetogodišnjaka 40%, rizik za obolijevanje od manifestnog raka

prostate je 9,5%, a rizik od umiranja je 2,9% (34). Desetogodišnje preživljenje bolesnika s dobro diferenciranim, lokaliziranim tumorom je iznad 65% (34).

1.1.5. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

Glavni alati u otkrivanju karcinoma prostate su digitorektalni pregled (DRP), serumski prostatični specifični antigen (PSA) i transrektalnim ultrazvukom (TRUS) vođena biopsija prostate. Dijagnoza se potvrđuje nalazom tumora u operativnim uzorcima, cilindrima tkiva uzetog biopsijom ili u citološkom uzorku aspirata.

1.1.5.1. RANA DETEKCIJA – PROBIR

Probir („screening") karcinoma prostate izaziva sve više pažnje u znanstvenim krugovima, no njegova primjena u praksi još je kontroverzna. Masovni, organizirani „screening" pretpostavlja pregled svih asimptomatskih muškaraca povišenog rizika. Nasuprot tome, rana detekcija ili oportunistički „screening" pretpostavlja pregled koji je na individualnoj razini inicirao ili liječnik ili ispitanik/bolesnik. Osnovni ciljevi rane detekcije su redukcija mortaliteta i morbiditeta, te poboljšanje kvaliteta života. Između sedamdesetih i ranih devedesetih godina prošlog stoljeća stope mortaliteta bile su u laganom porastu, no sredinom devedesetih počinju lagano padati. Smatra se da je upravo rana detekcija uvođenjem PSA dovela do ovih promjena. Informiranost populacije i šira primjena dijagnostičkih testova dovele su do porasta broja bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate. Do sada je dokazano da "screening" poboljšava ranu detekciju i preživljenje, ali nema sigurnih dokaza da smanjuje mortalitet (35-37). Danas se ipak bilježi pad stopa mortaliteta od karcinoma prostate u SAD-u, Velikoj Britaniji, Francuskoj (38). S druge pak strane isto nije potvrđeno u studiji provedenoj u Nizozemskoj (39). Ovo je vjerojatno rezultat agresivnije dijagnostike i otkrivanja većeg broj klinički insignifikatnih tumora, no još uvijek nema apsolutnih dokaza da PSA baziran „screening" smanjuje stope mortaliteta (40).

Činjenica ostaje da prava efektivnost PSA kao "screening" metode još uvijek nije potvrđena u velikim randomiziranim studijama. U tijeku su dvije velike studije: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) u SAD-u, te ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) u Europi (41, 42). Preliminarni rezultati obiju studija očekuju se krajem 2009. i početkom 2010. godine. Dakle, za sada nema argumenata za provođenje organiziranog, masovnog „screeninga" u muškoj populaciji (27, 43, 44).

Argumenti za „screening“:

1. Uznapredovali karcinom ne može se izliječiti;
2. Bez probira maleni udio bolesnika dijagnosticira se u izlječivom stadiju bolesti;
3. Bolesnik s karcinomom detektiranim u ranom stadiju ima velike šanse za izlječenje;
4. Uporaba PSA poboljšava ranu detekciju;
5. Sekvencijalni probir (1x godišnje) donosi više koristi nego probir u jednom navratu;

Argumenti protiv „screeninga“:

1. Niti jedna studija do sada nije dokazala da probir smanjuje mortalitet;
2. Većina muškaraca s karcinomom prostate umrijet će od drugih oboljenja;
3. Terapija karcinoma prostate nosi rizik od komplikacija, lokalnih i sistemskih;
4. Velik udio lažno pozitivnih rezultata: invazivna dijagnostika (TRUS biopsija itd.);
5. Otkrivamo li klinički insignifikantne ili/i indolentne karcinome?!

Preporuke većine autoriteta u ranoj detekciji karcinoma prostate glase:

1. Dobrobit i nedostaci rane detekcije karcinoma prostate trebaju biti raspravljeni s bolesnikom koji treba sudjelovati u donošenju odluke;
2. Kako bolesnici stare, šanse da će rana detekcija donijeti boljitak su manje;
3. Uvođenje rane detekcije vjerojatno će poboljšati preživljenje i smanjiti morbiditet bolesnicima između 50 i 70 godina;
4. Ranu detekciju treba ponuditi bolesnicima povišenog rizika - početi sa 40 godina;
5. Ako se uvodi rana detekcija, čine je DRP i određivanje PSA - posljedice je potrebno raspraviti s bolesnikom (43,44).

1.1.5.2. DIGITOREKTALNI PREGLED (DRP)

Digitorektalni pregled je prva pretraga u dijagnostici i procjeni lokalne proširenosti bolesti. Abnormalan nalaz DRP indikacija je za biopsiju bez obzira na vrijednosti PSA. Pregledom procjenjujemo konzistenciju, oblik prostate te ograničenost od okolnih struktura. Kao kamen tvrda, povećana, čvorasta prostata nepravilne površine sumnjiva je na maligni proces. U uznapredovalim slučajevima bolesti prostata može fiksirati okolna tkiva i organe. Većina karcinoma lokalizirana je u perifernoj zoni prostate i može se detektirati DRP-om tek kada im je volumen veći od 0,2 mL (45). Kao subjektivna metoda DRP ima vrlo jasna ograničenja. Nalaz ovisi o iskustvu pregledavača i pregledu je dostupan samo dorzalni aspekt prostate, odnosno periferna zona, gdje je locirana većina tumora. Pozitivna prediktivna mu je vrijednost između 2 i 70% ovisno o vrijednostima PSA i stadiju raka (36). Rektalni pregled ne detektira 23-45% tumora koji se kasnije potvrde biopsijom (46). Kombinacijom nalaza DRP-a i

vrijednosti PSA, pozitivna prediktivna vrijednost za detekciju karcinoma raste i do 70% (37).

1.1.5.3. PROSTATA SPECIFIČNI ANTIGEN (PSA)

Otkriće PSA dovelo je do prave revolucije u dijagnostici i praćenju bolesnika s karcinomom prostate. Prostata specifični antigen i njegove frakcije trenutno su najvažniji tumorski markeri za ranu detekciju karcinoma prostate. Njegovo uvođenje u urološku praksu prije 20-ak godina dovelo je do velikoga porasta novootkrivenih karcinoma (47). Zahvaljujući sve široj uporabi PSA jasno je vidljiv pomak prema dijagnosticiranju bolesti u ranijem, lokaliziranom stadiju. Danas više od dvije trećine karcinoma dijagnosticiramo kao lokaliziranu bolest i većina ih je otkrivena samo na temelju povišene vrijednosti PSA (6). Molekulu PSA prvi je otkrio Hara 1971. godine u sjemenoj tekućini, a prvi ga je izolirao Wang sa suradnicima l979. godine i u kliničkoj primjeni je od kasnih osamdesetih godina (48). Po molekularnoj građi je glikoprotein građen od 240 aminokiselina molekularne mase 33 000 daltona. Stvara se u epitelnim stanicama prostate, po funkciji je enzim, serinska proteaza i sudjeluje u likvefakciji sperme. Zbog toga ga u najvećoj koncentraciji i nalazimo u sjemenoj tekućini, a tek u tisuću puta manjim koncentracijama u serumu. Gen za kodiranje PSA nalazi se na 19. kromosomu i pripada skupini humanih kalikreinskih gena (hKLK 3 gen). PSA je prisutan u tkivu prostate u koncentraciji od približno 1 mg/ml tkiva, a najveća mu je koncentracija u sjemenoj tekućini, i to do 3,0 mg/ml (49). 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 arhitektura tkiva prostatične žlijezde, što uzrokuje prelazak PSA u ekstracelularni prostor, otkud biva otplavljen u cirkulaciju i pokazatelj je traume ili bolesti prostate. Sama činjenica da PSA nije specifičan samo za karcinom, već za prostatu upućuje na to da ipak nije pronađen idealan marker za karcinom prostate. Iako je PSA specifičan za prostatu, a ne za karcinom, 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 (49, 50). Unatoč prednostima, PSA nije savršen tumorski marker. Njegova specifičnost u kliničkoj praksi ograničena je činjenicom da mu se vrijednosti mijenjaju u relaciji s dobi bolesnika, benignom prostatičnom hiperplazijom, dijagnostičkim i terapijskim postupcima, upalom, nakon ejakulacije, urinarne retencije (46, 51-54). Zbog nedovoljne specifičnosti PSA za karcinom značajan broj bolesnika podvrgnut je nepotrebnim

biopsijama, što naravno rezultira niskom stopom pozitivnih nalaza (47). 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 - PSAV), gustoća PSA prijelazne zone (transition zone PSA density), udio slobodnog i ukupnog PSA (F/TPSA) (51, 55-58).

1.1.5.3.1. OMJER SLOBODNOG I UKUPNOG PSA (F/TPSA)

Uz ukupni PSA, kao najkorisniji dijagnostički indeks za razlikovanje benigne prostatične hiperplazije od karcinoma uveden je omjer slobodnog i ukupnog PSA. Od ukupnog serumskog PSA (TPSA) 70-90% perzistira kao kompleks s α1-antikimotripsinom, dok 10-30% ukupnog PSA nije vezano za proteine i naziva se slobodni PSA (FPSA) (59). Odnos ovih dvaju oblika (PSAF/T) izračunat je kao udio odnosno postotak slobodnog PSA. Odnos je niži u karcinoma prostate nego u BHP, odnosno udio PSA koji egzistira kao nekompleksni enzim (FPSA) niži je u karcinoma prostate (58, 60, 61). Pretpostavlja se da je PSA kompleksniji u stanicama karcinoma prostate nego u stanicama kod BHP jer je u njima smanjena sinteza α1-antikimotripsina (60). U novijim studijama pokazuje se da pad vrijednosti FPSA nije karakterističan samo za karcinom. Mjerenje F/TPSA u muškaraca s vrijednostima TPSA između 4,1 i 10 ng/ml poboljšava specifičnost za detekciju karcinoma prostate (62, 63). Mjerenje F/TPSA ima svoju važnost upravo u bolesnika s rasponom TPSA do 10 ng/ml jer je šansa da imaju detektabilni karcinom s vrijednostima TPSA većim od 10 više od 50% (64). Korištenje F/TPSA kao kriterija za biopsiju povezano je s većom osjetljivošću i specifičnošću za detekciju karcinoma kada se uspoređuje s TPSA. Studije su pokazale da vrijednosti F/TPSA od 20% do 25% u bolesnika s vrijednostima TPSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml imaju osjetljivost i specifičnost za karcinom prostate veću od 90% (65). Osjetljivost i specifičnost ovog parametra jednim dijelom su ograničeni jer dosadašnja saznanja sugeriraju da pad udjela FPSA nije karakterističan samo za karcinom prostate. Iako kronični i akutni prostatitis uzrokuju porast TPSA, učinak na pad F/TPSA još uvijek nije jasno definiran.

1.1.5.3.2. DOBNO SPECIFIČNI PSA

U muškaraca bez karcinoma vrijednost PSA raste usporedno starenjem. Korištenjem dobno specifičnih referentnih vrijednosti PSA može se povećati osjetljivost za detekciju karcinoma prostate u mlađih muškaraca, te poboljšati specifičnost za

detekciju u starijih muškaraca. U tablici 1 navedene su uredne vrijednosti PSA korigirane u odnosu na dob koje je objavio Oesterling sa suradnicima (51).

Tablica 1. *Dobno specifične referentne vrijednosti PSA*

	DOB (godine)			
	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
PSA (ng/mL)	0.0 - 2.5	0.0 - 3.5	0.0 - 4.5	0.0 - 6.5

1.1.5.3.3. PSA BRZINA

Stopa porasta u vrijednosti PSA u vremenskom periodu naziva se PSA brzina. Muškarci s karcinomom prostate imaju brži porast ukupne vijednosti PSA u istom vremenskom periodu od muškaraca bez karcinoma. Carter i sur. (66) odredili su da brzina PSA od 0,75 ng/ml/god. ima specifičnost 90% za detekciju karcinoma prostate. Procjena ubrzanja PSA ima izrazito važnu ulogu u praćenju mlađih muškaraca s vrijednostima PSA nižim od 4 ng/ml.

1.1.5.3.4. PSA GUSTOĆA

S obzirom da adenom u prostati svojim volumenom znatno može utjecati na porast vrijednosti PSA, Benson i sur. (55) uveli su pojam gustoće PSA, čiju su vrijednost dobili podijelivši ukupnu vrijednost PSA s volumenom prostate (mL) izmjerenim transrektalnim ultrazukom. Kao granicu koja govori u prilog karcinomu prostate navode vrijednost od 0,15 ng/ml po gramu prostatičnog tkiva.

1.1.5.4. TRANSREKTALNI ULTRAZVUK I BIOPSIJA PROSTATE

1.1.5.4.1. TRANSREKTALNI ULTRAZVUK (TRUS)

Transrektalni ultrazvuk omogućuje pravilno uzimanje materijala prostate za patohistološku analizu. Klasična slika karcinoma je hipoehogeno područje, najčešće u perifernoj zoni prostate. No, karcinom može biti smješten u centralnoj ili prijelaznoj zoni. Može biti hiperehogen ili izoehogen. Potencijalne uloge TRUS-a su: identifikacija sumnjivih lezija, procjena stadija bolesti i poboljšanje točnosti prilikom planiranja biopsije (”mapping prostate”). TRUS dijagnosticira 50% više tumora nego DRP, no ipak TRUS detektira zanemarivo malo karcinoma ako su vrijednosti PSA normalne.

1.1.5.4.2. BIOPSIJA PROSTATE

Danas se smatra da uz pravu indikaciju biopsija prostate pod kontrolom TRUS-a predstavlja jedinu pouzdanu preoperativnu metodu za dokazivanje karcinoma prostate. Indikacije za biopsiju prostate su abnormalni DRP i/ili PSA. Prve biopsije prostate opisali su 1981. Holm i Gammelgard (67). Danas se u studijama nakon pravilno postavljene indikacije stopa detekcije karcinoma penje i do 35% (68). Debate se još uvijek vode oko optimalnog broja cilindara koje je potrebno uzeti prilikom biopsije, a da bi se poboljšala detekcija tumora. Broj bioptičkih uzoraka je raznolik, a kreće se u rasponu od 4 pa do 30 i više (69-71). Prvi protokol odnosno mjesto biopsije i broj bioptata je uvela 1989. Hodge, a sastoji se u uzimanju 6 bioptata: apeks, sredina i baza iz oba lobusa (72). Ovo je okosnica brojnih novih protokola s manje ili više dopuna. Apsolutne indikacije za biopsiju prostate su PSA veći od 4,0 ng/ml, palpatorno pozitivni DRP, bez obzira na vrijednosti PSA, sumnjiva lezija dijagnosticirana TRUS-om, te PSA ubrzanje veće od 0,75 ng kroz godinu dana. Danas vrijedi pravilo da se bioptati uzimaju uvijek jednako, po shemi, što lateralnije. Na ovaj način detektira se 25% više karcinoma nego kod ciljanih biopsija u sumnjive lezije (73). Ciljane biopsije u leziju imaju smisla kod evidentno jasnog DRP nalaza i kada je vrijednost PSA veća od l0 ng/ml, te kada sumnjamo na ekstrakapsularnu bolest. Odluku o broju bioptata koji se uzima treba korigirati u odnosu na volumen prostate. Danas se klasična sekstant biopsija smatra nedostatnom. Optimalni broj bioptata trebao bi biti između 8 i 12, ovisno o volumenu prostate (74, 75).

1.1.5.4.3. PONOVLJENE BIOPSIJE PROSTATE

Ponovljene biopsije su obavezne ako se u prvoj biopsiji dijagnosticira premaligna lezija, perzistentno povećani PSA, PSA ubrzanje veće od 0,75 ng /ml kroz godinu dana (76-78). Prisutnost HGPIN-a u inicijalnoj biopsiji više se na smatra indikacijom za rebiopsiju (79). Biopsije se ponavljaju već nakon 6 tjedana do godinu dana, ovisno o nalazu PSA i prve biopsije (80-82). U literaturi još nisu jasno definirane indikacije za ponavljanje biopsije prostate niti koliko puta biopsiju treba ponavljati. Djavan i sur. (83) su u svojoj studiji istražili stope detekcije karcinoma u ponovljenim biopsijama. Stope detekcije u prvoj, drugoj, trećoj i četvrtoj ponavljanoj biopsiji bile su: 10%, 5%, 4% i 1%. U literaturi vrijedi konsenzus da biopsiju prostate ne treba ponavljati više od tri puta.

1.1.5.4.4. VRIJEDNOST PSA KOJA INDICIRA BIOPSIJU PROSTATE

Jedan od najkontroverznijih problema koji se danas javljaju u ranoj dijagnostici karcinoma prostate je određivanje granične vrijednosti PSA koja indicira biopsiju. Korištenje preniske granice potencijalno izlaže bolesnike nepotrebnim biopsijama i rezultira identifikacijom klinički insignifikantnih odnosno indolentnih tumora, pogotovo u starijih muškaraca. S druge pak strane, previsoka granična vrijednost PSA može rezultirati neprepoznavanjem potencijalno izlječivih ili agresivnih tumora. Mnoge su studije pokušale naći rješenje između ovih dviju krajnosti. Iako većina urološke literature citira kao normalni raspon vrijednosti PSA između 0 i 4 ng/ml, ove granice rezultat su kliničke odluke, a ne pravi referentni raspon. Općeprihvaćen normalni raspon PSA od 0 do 4 ng/ml bazira se na radu objavljenom 1994. godine koji je objavio stopu detekcije karcinoma prostate u prospektivnoj studiji sa 6630 ispitanika starijih od 50 godina, te s vrijednostima PSA većim od 4 ng/ml (46). Studije koje su kasnije uslijedile povrdile su da je gornja granica od 4 ng/ml još uvijek povezana s optimalnom osjetljivošću i specifičnošću za detekciju karcinoma prostate. U posljednje vrijeme u više studija preporučuje se kao granicu PSA koja indicira biopsiju prostate uzeti vrijednost od 2,6 ng/ml, poglavito u bolesnika mlađih od 60 godina (84-86). U PCPT (The Prostate Cancer Prevention Trial) studiji koja je obuhvaćala 18 882 asimptomatska ispitanika, od 9 495 bolesnika koji su uzimali placebo, njih 2950 imalo je vrijednost PSA manju od 4 ng/ml i uredan DRP (87). U 15% bolesnika s takozvanim "normalnim nalazima" na kraju studije verificiran je karcinom prostate, što je zapravo predstavljalo 29% cijele populacije (87). Činjenica je da 95% muškaraca u dobi između 50 i 90 godina ima vrijednosti PSA manje od 4 ng/ml, a na autopsijskim studijama prevalencija karcinoma je 15% do 60% u muškaraca između 60 i 90 godina starosti (88). Ovi podaci zapravo ne iznenađuju i trebali bi govoriti u prilog tendenciji snižavanja granice vrijednosti PSA koja indicira biopsiju prostate. U tablici 2 iznesene su sadašnje preporuke većine autoriteta za biopsiju prostate (89).

Tablica 2. *Gornje granice vrijednosti serumskog PSA kao indikacija za biopsiju prostate*

PSA (ng/ml)	PREPORUKE
2,6-3,9	Uvjetno indikacija za biopsiju; uzeti u obzir dob, anamnezu, PSAF/T, PSAV, PSAD, DRP
0 – 3,9	"Normalan" raspon; biopsija se u pravilu ne preporučuje
4,0 – 9,0	Preporuka za biopsiju prostate; vjerojatnost detekcije karcinoma prostate 25% do 30%
> 10	Preporuka za biopsiju prostate; visoka vjerojatnost detekcije karcinoma prostate (≥50%)

1.1.6. PATOLOGIJA I PATOHISTOLOGIJA

Najčešći maligni tumor prostate je adenokarcinom i predstavlja više od 95% tumora. Od drugih oblika vrijedno je spomenuti karcinom prijelaznog epitela prostate koji se pojavljuje u 1 do 4% slučajeva, te sarkom prostate s udjelom u ukupnom broju sa 0,1 do 0,2% (90-93). 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 (94).

Prostata prema McNealu (95) ima četiri zone: perifernu zonu, centralnu zonu, prijelaznu zonu i anteriornu fibromuskularnu stromu. Karcinom prostate najčešće se pojavljuje u perifernoj zoni (70%), a u prijelaznoj zoni se dijagnosticira u 25 do 30% slučajeva. Najmanje je zastupljen u centralnoj zoni (1-5%) (96). Multifokalnost karcinoma prostate je zastupljena kod 85% oboljelih (96, 97).

Patohistološka dijagnoza karcinoma prostate bazira se na ocjeni anaplazije jezgri tumorskih stanica, te ocjeni invazije i promjeni strukture žljezdanog tkiva. Danas je za procjenu malignosti tumora najčešće korišten Gleasonov sistem (98). Sistem opisuje sumu između 2 i 10, gdje je 2 najmanje agresivan tumor, dobre prognoze, dok je s druge strane suma od 10 anaplastičan, visoko maligan tumor loše prognoze. Gleason score je suma dva najčešća uzorka (1-5) u patohistološkom materijalu dobivenom biopsijom, transuretralnom resekcijom ili nakon radikalnog zahvata. Prema ovom sustavu Gleason 2-4 predstavlja dobro diferencirani, 5-7 srednje diferencirani, a 8-10 slabo diferencirani tumor. Gleasonov zbroj 7 izdvaja se iz grupe srednje diferenciranih karcinoma zbog većeg malignog potencijala i lošije prognoze bolesti (99, 100). Gleasonov zbroj uz iznos PSA te klinički stadij jedan je od najvažnijih prognostičkih faktora koji nam pomaže u odluci o modalitetu liječenja. Narain i sur. (101) utvrdili su na više od 1000 pacijenata da Gleasonov zbroj korelira sa stadijem bolesti i stopom preživljenja. Pokazali su da ako je Gleasonov zbroj manji od 7, rak je lokaliziran u 59% slučajeva; ako je Gleasonov zbroj jednak 7, rak je lokaliziran u 44% slučajeva; a ako je veći od 7, rak je lokaliziran u 26% slučajeva (101).

1.1.7. PREKURSORI KARCINOMA PROSTATE

Prekursori karcinoma prostate su specifični morfološki entiteti koje nalazimo u bioptičkom materijalu prostate, a njihova prisutnost predstavlja povišeni rizik za kasniju detekciju karcinoma prostate. Prekursori i mogući prekursori karcinoma prostate su:

prostatična intraepitelna neoplazija (PIN–prostatic intraepithelial neoplasia), atipična proliferacija malih žlijezda (ASAP–atypical small acinar proliferation), atipična adenomatozna hiperplazija (AAH–atypical adenomatous hyperplasia) i proliferativna upalna atrofija (PIA – proliferative inflammatory atrophy).

1.1.7.1. PROSTATIČNA INTRAEPITELNA NEOPLAZIJA (PIN)

Prostatična intraepitelna neoplazija jedina je premaligna lezija koja ispunjava sve uvjete kao prekanceroza, odnosno uvjete za karcinom in situ. PIN je stupnjevan od 1 do 3, no prema sadašnjoj klasifikaciji PIN se dijeli na PIN niskog (PIN 1) i PIN visokog stupnja (PIN 2 i PIN 3). Upotreba naziva PIN u praksi podrazumijeva PIN visokog stupnja (102-104). 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 (105, 106). Ovisno o autorima nazivan je različitim imenima: atipična hiperplazija, dukt-acinar displazija, velika stanična atipična hiperplazija i intraduktalna displazija (106-108). Morfološki je karakteriziran intraluminalnom proliferacijom epitelnih stanica koje pokazuju tešku displaziju i može biti jednaka kao i kod karcinoma. Dok je prirodni tijek karcinoma prostate spor, transformacija od intraepitelne neoplazije do karcinoma prostate promjenjiva je i vjerojatno traje godinama, tako da PIN možemo transrektalnom biopsijom prostate naći i kod muškaraca u 30-im godinama (102, 103, 109). 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 zahtijeva agresivan tretman, već je obvezatno pratiti bolesnika te eventualno ponoviti biopsiju prostate (79). Kod ponovljenih biopsija PIN-a dijagnosticira se 30 do 100% karcinoma (110-112).

1.1.7.2. ATIPIČNA PROLIFERACIJA MALIH ACINUSA (ASAP)

Lezija ASAP ima patomorfološke komponente koje upućuju na karcinom prostate, ali ipak nedostatno da bi se proglasila karcinomom. Drugim riječima, ASAP je karcinom prostate s nedovoljno argumenata za isto i zbog toga ga ne možemo smatrati pravim prekursorom karcinoma prostate. Prisutnost lezije ASAP predstavlja apsolutnu indikaciju za ponavljenje biopsije prostate (113, 114).

1.1.7.3. ATIPIČNA ADENOMATOZNA HIPERPLAZIJA (AAH)

Atipična adenomatozna hiperplazija 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 (115). U prilog mogućega prekursora karcinoma navode istraživanja McNeal sa sur. (116) koja su pokazala da se kod 6,4% bolesnika koji su imali AAH razvio karcinom, dok je taj postotak kod bolesnika s BHP bio 3,7%. Unatoč mnogim ispitivanjima i pokušajima da se AAH definira kao prekursor karcinoma, to nije uspjelo jer nema čvrstih dokaza koji bi povezali AAH i karcinom prostate (108).

1.1.7.4. PROLIFERATIVNA UPALNA ATROFIJA (PIA)

Uz PIN kao priznati prekursor karcinoma prostate, sve više se spominje termin proliferativna upalna atrofija (PIA–proliferative inflammatory atrophy). Ove promjene sadržavaju genetske i epigenetske promjene slične karcinomu i često ih nalazimo u opisima patohistoloških izvješća u bolesnika u kojih biopsijom nije dokazan karcinom. Termin PIA-e prvi je uveo patolog Angelo De Marzo iz bolnice ”Johns Hopkins” (117, 118). Patomorfološki PIA predstavlja sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koji su udruženi s upalnim infiltratom. De Marzo i sur. (117) te Nelson i sur. (119) sugeriraju da bi PIA mogla biti direktni ili indirektni prekursor karcinoma prostate. Drugi pak autori dovode u pitanje ulogu PIA-e u patogenezi karcinoma prostate (120, 121).

1.1.8. PROCJENA STADIJA BOLESTI

Klinički stadij bolesti procjenjujemo DRP-om, određivanjem PSA, radiološki, scintigrafijom skeleta, kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancom (MRI) zdjelice, a patološki biopsijom prostate, analizom definitivnog preparata i zdjeličnih limfnih čvorova nakon radikalne prostatektomije. Danas se od većine autoriteta u procjeni stadija priznaju DRP, vrijednost PSA i njegovih frakcija, Gleasonov zbroj (prema nomogramima razvijenim u međusobnoj korelaciji među navednim faktorima) (89). U procjeni je najvažnija distinkcija između T2 i T3 bolesti, odnosno radi li se o lokaliziranom tumoru koji je kurabilan, bilo kirurški ili radioterapijom, ili o lokalno uznapredovalom. DRP vrlo često podcjenjuje stadij bolesti (do 50%), no pozitivna prediktivna vrijednost povećava se istovremenom uporabom

PSA i analizom patohistoloških nalaza dobivenim najčešće biopsijom prostate. Od relativne je pomoći i TRUS, no samo onda kada se, najčešće incidentalno, jasno verificira proboj kapsule tumorom. CT i MRI danas su visoki tehnički standardi, no u praksi se nisu pokazali pouzdanima u procjeni stadija lokalne bolesti, osim u ekstremnim slučajevima uznapredovale bolesti kada su i ostali modaliteti dovoljni za procjenu stadija (DRP, PSA). Zlatni standard za procjenu N stadija (limfni čvorovi) je operativna limfadenektomija, koja je standardni segment radikalnog operativnog zahvata. Da se radi o metastatskoj bolesti, može nam otkriti scintigrafija skeleta, uz porast kisele prostatične i alkalne fosfataze. Za određivanje kliničkog i patološkog stupnja bolesti najviše se primjenjuju dva sustava: prilagođeni Jewet-Marshallow sustav, sustav Američkog urološkog udruženja (AUA) i klasifikacija tumora, limfnih čvorova i metastaza (TNM) (122).

1.2. UPALA I RANA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

Uz starenje i BHP, poznato je da upala, odnosno prostatitis, povisuje vrijednosti PSA, no sam mehanizam porasta PSA još nije dovoljno proučen. Iako kronični i akutni prostatitis uzrokuju porast PSA, učinak upale na vrijednosti FPSA još uvijek nije jasno definiran. Još su izraženije kontradikcije razultata studija koje su istraživale učinak histološke, asimptomatske upale u prostati na vrijednosti PSA i njegovih frakcija. Histološki prostatitis je vrlo čest nalaz u biopsijama prostate u muškaraca bez dokazanog karcinoma i bez kliničkog prostatitisa (123, 124). Imajući to na umu, razjašnjavanje patogeneze promjena vrijednosti PSA i njegovih frakcija unatoč odsutnosti karcinoma prostate, a uz nalaz subkliničke upale ima sve veću važnost u kliničkoj evaluaciji PSA u ranoj dijagnostici karcinoma prostate i prilikom odlučivanja o ponavljanju biopsije prostate.

1.2.1. ASIMPTOMATSKA UPALA PROSTATE I UKUPNI PSA

Većina autora slaže se da simptomatska akutna upala prostate može uzrokovati porast PSA, no još uvijek nije jasno uzrokuje li takve promjene PSA subakutna ili subklinička upala. Brawer i sur. (125) proveli su studiju na 81 bolesniku koji su bili prostatektomirani te je evidentirao povišene vrijednosti PSA u 69% bolesnika s histološkim nalazom akutne upale, te samo u 4% bolesnika s kroničnim upalnim infiltratom (125). Ostali autori navode da i akutni i kronični upalni infiltrat mogu uzrokovati porast PSA (126, 127). Ovo se navodi zato što gotovo svaki preparat

prostate uz mononuklearni infiltrat sadrži u određenom opsegu i polimorfonukleare, tako da distinkcija između kroničnog ili akutnog upalnog infiltrata nije sasvim metodološki ispravna. Vjerojatno su oba oblika upale međusobno dinamički povezana. Kohnen i sur. (123) navode da 98,1% tkivnih uzoraka nakon operacije zbog BPH ima histološku sliku prostatitisa. Blumenfeld (124) navodi histološku sliku prostatitisa u 95% bolesnika nakon transuretralne resekcije prostate (TURP), te u 100% bolesnika nakon otvorene prostatektomije. Pansadoro i sur. (127) registrirali su povišene vrijednosti PSA (> 4 ng/ml) u 71% bolesnika s akutnim prostatitisom, 15% s kroničnim prostatitisom, te u 6 % bolesnika s nebakterijskim prostatitisom, a bez detektabilnog karcinoma prostate. Hashui i sur. (128) u svojoj studiji komparirali su vrijednosti serumskog PSA s histološkim nalazom prostatitisa u patološkim uzorcima nakon TURP-a. Evidentirali su pozitivnu korelaciju između vrijednosti PSA i histološki akutne upale (neutrofilna infiltracija u acinarnim i duktalnim žlijezdama) i histološki kronične aktivne upale (kronična upalna infiltracija mononuklearima s neutrofilima). Signifikantnu povezanost porasta vrijednosti PSA i histološke upale u materijalu nakon biopsije prostate bez karcinoma potvrdili su Nadler i sur. (126). Akutnu upalu registrirali su u 63% muškaraca s povišenim vrijednostima PSA, te u 27% muškaraca s normalnim nalazima PSA. Kronična upala registrirana je u 99% i 77% slučajeva. Pozitivnu korelaciju stupnja akutne histološke upale u materijalu nakon biopsije prostate s razinom PSA u bolesnika bez klinički detektabilnog karcinoma prostate dokazali su i Okada i sur. (129). Za razliku od prije navedenih studija, Kwak i sur. (130) navode da subklinička upala ne uzrokuje porast PSA iznad 4,0 ng/m. U multivarijatnoj analizi upala nije imala učinak na iznose PSA veće od 4,0 ng/ml. Nickel (131) je analizirao histološke uzorke nakon TURP-a u 80 bolesnika, te nije evidentirao korelaciju između PSA i opsega ili uzroka upale u analiziranom tkivu. Korak dalje u histološkoj gradaciji upale i djelomični odgovor na ove kontradikcije dao je Irani sa sur. (132, 133) koji navodi da utjecaj na vrijednosti PSA ne ovisi samo u tipu upalnih stanica ili opsegu upale, nego i o agresivnosti upalnog infiltrata, odnosno stupnju oštećenja glandularnog epitela. Kao najvažniji morfološki parametar koji utječe na promjene vrijednosti PSA navodi agresivnost upale. Agresivnost je definirao kao stupanj oštećenja žljezdanog epitela (132). On navodi da sama prisutnost upale ne utječe na vrijednosti PSA ako nije došlo do oštećenja epitela, smatrajući da se u tom slučaju oslobađa PSA iz acinusa i duktalnog lumena u cirkulaciju povećavajući njegovu koncentraciju.

1.2.2. ASIMPTOMATSKA UPALA PROSTATE I SLOBODNI PSA

Malo je studija koje su istraživale učinak asiptomatske upale prostate na FPSA. Jung i sur. (134) dokazali su da upala u bioptičkom materijalu prostate nije povazana samo s porastom TPSA, nego i sa statistički značajnim padom F/TPSA, što je tendencija i kod karcinoma prostate. Prosječni F/TPSA u grupi bolesnika s BHP iznosio je 20,4%, u onih s karcinomom 8,5%, a kod onih s kroničnim prostatitisom 10,6%. Meyer i sur. (135) također navode da je vrijednost F/TPSA smanjena u bolesnika s kroničnom upalom prostate i karcinomom, za razliku od bolesnika s BHP. Minardi (136) je u svojoj studiji dokazao da upala prostate povezana s BHP može dovesti do lažno povišenih vrijednosti TPSA i sniženih vrijednosti F/TPSA budući da 60% bolesnika ima vijednost F/TPSA manju od 16%. U retrospektivnoj studiji Stancika i sur. (137) provedenoj na 1090 bolesnika u kojih je učinjena biopsija prostate analizirani su FPSA i F/TPSA kako bi se razlikovao karcinom prostate od kroničnog prostatitisa i BPH. Zaključeno je da asimptomatski prostatitis ima iste učinke na vrijednosti TPSA i FPSA kao i karcinom prostate. U njihovoj studiji FPSA nije mogao razlikovati bolesnike s karcinomom od onih s prostatitisom, no dokazali su da postoji statistički značajna razlika u iznosima F/TPSA. Dakle, bolesnici s karcinomom prostate i prostatitisom imali su niži iznos F/TPSA od onih s benignom hipertrofijom prostate bez upale (137). Morote i sur. (138) pak navode da je masa prostate glavni čimbenik u porastu PSA. Također navodi da upala ima bitnu prevalenciju u bioptičkom materijalu prostate bez karcinoma, no bez značajnijeg učinka na TPSA i F/TPSA. Slično navode i Scattoni i sur. (139), i to u skupinama s histološki akutnim i kroničnim aktivnim prostatitisom u preparatu nakon otvorene prostatektomije. Ornstein i sur. (140) u svojoj studiji navode da promjena F/TPSA nije uzrokovana prisutnošću upale u bioptičkom materijalu bolesnika bez klinički detektabilnog karcinoma, te s vrijednostima TPSA između 2,6 i 9,9 ng/ml. Kao jedini bitni prediktori vrijednosti F/TPSA u ovoj studiji navedeni su dob i volumen prostate. Njihovi rezultati također sugeriraju da se više FPSA oslobađa iz adenoma, odnosno prijelazne zone prostate, što korelira s porastom FPSA vezanog uz dob bolesnika ili volumen adenoma. Naime, s porastom dobi raste i udio adenoma, odnosno prijelazne zone u ukupnom volumenu prostate. Na isti način objašnjava se i niži F/TPSA u karcinoma prostate (51, 141).

1.2.3. TERAPIJA ASIMPTOMATSKOG PROSTATITISA I PSA

Akutni prostatitis uzrokuje porast PSA koji se obično normalizira uz antibiotsku terapiju nakon 1 do 3 mjeseca. Bolesnici s kroničnim prostatitisom također reagiraju padom vrijednosti PSA na antibiotsku terapiju. U nekoliko studija dokazano je da se u 30% do 50% bolesnika koji su u tzv. «sivoj zoni», odnosno imaju vrijednosti PSA između 4,0 i 10,0 ng/ml, PSA normalizira nakon antibiotske terapije provedene tijekom 4 tjedna (142-144). Bozeman (145) je objavio da je u 36,4% bolesnika s povišenim PSA vrijednost pala ispod 4,0 ng/ml nakon antibiotske terapije, te je u polovine ovih bolesnika PSA ostao nepromijenjen tijekom 12 mjeseci praćenja. Lorente Garin (146) i sur. dokazali su da antibiotska terapija uz normalizaciju vrijednosti TPSA dovodi i do porasta FPSA. Zackrisson i sur. (147) u svojoj studiji pratili su vijednosti TPSA i FPSA kroz 12 mjeseci nakon preboljelog akutnog uroinfekta. Većina bolesnika pokazivala je porast TPSA i FPSA tijekom akutne faze infekta, no ubrzo po prestanku simptoma vijednosti FPSA su se brzo normalizirale, dok su vrijednosti TPSA ostale povišene i više od 6 mjeseci. Prolongirana sekrecija TPSA objašnjava se etabliranjem kroničnog upalnog infiltrata u prostati nakon preboljelog akutnog infekta. Dakle, antibiotska terapija asimptomatskog prostatitisa povećava specifičnost PSA. Na ovaj način signifikantan udio bolesnika izbjegao bi nepotrebne biopsije prostate. No, s druge strane, postavlja se pitanje da li na ovaj način ne dijagnosticiramo određeni broj karcinoma prostate koji su skriveni iza prostatitisa.

1.2.4. UPALA I PSA: PATOFIZIOLOGIJA

Mehanizam na koji histološka upala utječe na porast vrijednosti PSA još nije u potpunosti razjašnjen. PSA stvaraju epitelne stanice koje okružuju acinuse i prostatične duktuse. Oštećenja bazalnog sloja stanica i bazalne membrane karakteristična su za karcinom prostate. Gubitak normalne arhitekture omogućuje direktni prelazak PSA u perifernu cirkulaciju. Dokazano je da karcinom prostate ne proizvodi više FPSA od normalne stanice, no povećana je proizvodnja TPSA koji izbjegava proteolizi i dospijeva u cirkulaciju. Hashui i sur. (128) sugeriraju da je abnormalna elevacija serumskog PSA kod subkliničke upale prostate uzrokovana "curenjem" PSA iz epitelnih stanica u stromu i cirkulaciju nakon stanične smrti. Moon i sur. (148) također navode da infekcija i upala uzrokuju porast koncentracije PSA oštećenjem normalnih anatomskih i fizioloških barijera između žljezdanog tkiva i krvi. Isto navode Irani i sur. (132, 133). Ellis i Brawer (149) iznijeli su hipotezu da je porast PSA kod PIN-a i

prostatitisa uzrokovan oštećenjem jedne ili više barijera u prostatičnom tkivu: prostatične epitelne stanice, bazalne membrane ispod epitela, intersticijske strome, kapilarne bazalne membrane ili kapilarne endotelne stanice. Navode da je PIN karakteriziran djelomičnim gubitkom bazalnog sloja stanica. Isto navode za upalu, stanje koje je gotovo uvijek karakterizirano povećanom vaskularnom permeabilnošću i u nekim slučajevima oštećenjem epitela.

Molekula PSA egzistira u više različitih oblika. Većinom je vezana za α1-antikimotripsin i takav oblik čini 70% do 90% ukupnog PSA u serumu. Malene količine PSA vezane su za α1-antitripsin i α2-makroglobulin (58). Od 10% do 30% PSA koji nije vezan za proteine predstavlja FPSA (58). Dakle promjene u omjeru F/TPSA zapravo su rezultat promjena u količini FPSA ili PSA α1-antikimotripsina. Christensson i sur. (58) navode da promjene u iznosima FPSA nisu povezane s koncentracijama α1-antikimotripsina koji se većinom proizvodi u jetri. Bjork i sur. (60) dokazali su da se α 1-antikimotripsin proizvodi u stanicama karcinoma prostate, ali ne i u stanicama benignog prostatičnog tkiva. Dakle, manje FPSA nalazi se u tumoru nego u stanicama benignog tkiva, što napokon dovodi do tipičnih promjena u serumu. Slične intracelularne promjene mogu se dogoditi i kod prostatitisa, jer je povećana intracelularna proizvodnja α1-antikimotripsina rezultat upalnog procesa (60).

Tijekom akutne faze upale dolazi do porasta TPA i FPSA, no nakon prestanka akutnog infekta dolazi do brzog pada FPSA, dok TPSA može ostati povišen i više mjeseci (147). Ovakva dinamika procesa pokazuje da se s vremenom događa postupni pad F/T PSA, što može imitirati sliku karcinoma prostate.

Etiologija histološke upale u prostati također nije do kraja razjašnjena. Ona bi mogla biti rezultat prethodne akutne ili kronične bakterijske upale prostate bez kliničke simptomatologije. Kohen i suradnici objavili su da 98,1% bolesnika u histološkom materijalu nakon transuretralne resekcije prostate ima određen stupanj upalne infiltracije (112). Uzimajući u obzir tako visoku prevalenciju histološke upale, drugi faktori osim infekcije mogli bi uzrokovati takvo stanje. Kao mogući uzroci navode se genetski faktori, autoimuni procesi, hormonalni disbalans, starenje, intraprostatični duktalni refluks urina itd.

1.3. ULOGA UPALE U PATOGENEZI KARCINOMA PROSTATE

U novijim publikacijama sve je više dokaza o direktnoj ili indirektnoj povezanosti kronične upale i/ili infekcije i karcinoma prostate (32, 120, 150-152). Kronična upala povezuje se s razvojem mnogih malignih bolesti, uključujući tumore jednjaka, želuca, jetre, mokraćnog mjehura, debelog crijeva (tablica 3) (153). Gotovo svi ti tumori povezuju se sa specifičnim infektivnim agensom ili okolišnim faktorima. Do danas još uvijek nije razjašnjena etiologija upale u prostati. Kao mogući uzroci navode se: infekcija, hormonalne promjene s dobi, dijetne navike, fizička trauma, refluks urina i autoimunost. Neovisno o etiologiji, smatra se da kronična upala kao reakcija na patogen inducira karcinogenezu oštećenjem stanica i/ili genoma, te stvaranjem tkivnog mikrookoliša bogatog citokinima i faktorima rasta koji izazivaju replikaciju stanica, angiogenezu i reparaciju tkiva (154, 155). Novija saznanja iz područja epidemiologije, genetike, molekularne patologije i upalne toksikologije sugeriraju da su kronični upalni procesi u prostati direktno upleteni u patogenezu karcinoma prostate.

Tablica 3. *Etiologija vodećih karcinoma*

SIJELO	INFEKCIJA	UPALA	EKSPOZICIJA
Pluća/bronh		Vjerojatno	Pušenje
Dojka			Spolni hormoni
Kolon/rektum		Sigurno	Prehrana
Želudac	Helicobacter pylori	Sigurno	Prehrana
Jetra	Virusi hepatitisa	Sigurno	Aflatoksin B
Prostata	Možda	Vjerojatno	Prehrana
Uterus/cerviks	HPV	Sigurno	Pušenje
Jednjak		Možda	Pušenje, prehrana
Mokraćni mjehur	Shistosoma haematobium	Možda	Pušenje

1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA

U posljednjih pedesetak godina u važnijoj literaturi objavljene su mnoge epidemiološke, populacijske i bihevioralne studije koje se pokušale povezati pojavu karcinoma prostate s preboljelim prostatitisom, spolno prenosivim bolestima, rizičnim spolnim ponašanjem i klasičnim urogenitalnim infekcijama. Rezultati istraživanja su kontradiktorni, no ipak upućuju na moguću indirektnu ulogu upale i/ili infekcije u patogenezi karcinoma prostate.

1.3.1.1. PROSTATITIS I KARCINOM PROSTATE

Odavna je poznato da prostatitis, BHP i karcinom mogu koegzistirati u prostati, no još nije jasna povezanost između karcinoma i histološki definirane upale u prostati. Nekoliko retrospektivnih studija analiziralo je povezanost prostatitisa i karcinoma prostate (tablica 4) (156-162).

***Tablica 4**. Studije povezanosti prostatitisa i karcinoma prostate*

STUDIJA	PODACI O PROSTATITISU	DOB ISPITANIKA (god.)	JAČINA POVEZANOSTI
Baker i sur. 1981. (160)	Anamneza	54 - 79	-
Checkoway i sur. 1987. (161)	Anamneza	50 +	-
Honda i sur. 1988. (159)	Anamneza	< 60	++
Nakata i sur. 1993. (158)	Nepoznato	50 +	++
Hiatt i sur. 1994. (157)	Med. dokumentacija	30 +	-/+
Zhu i sur. 1996. (156)	Anamneza	40 - 69	-/+
Dennis i sur. 2002. (151)	Metaanaliza	Nepoznato	++
Roberts i sur. 2004. (162)	Anamneza	40 +	-/+

Jedna od najvažnijih je velika metaanaliza koju je proveo kanadski epidemiolog Leslie Dennis (151). Iz rezultata je vidljivo da bolesnici s preboljelim prostatitisom u anamnezi imaju blago povišen rizik od karcinoma prostate. Slična zapažanja navode Roberts i sur. (162). Korelacija između karcinoma prostate i preboljelog prostatitisa je slaba, no ipak je statistički značajna. Važnost ove povezanosti je što se podudara s činjenicom da i druge maligne bolesti uzokuju spolno prenosivi uzročnici te nas indirektno navodi na zaključak o mogućoj infektivnoj etiologiji karcinoma prostate. U svim retrospektivnim epidemiološkim i populacijskim studijama kao metodološka pogreška nameću se tri činjenice: prvo, muškarci s preboljelim prostatitisom češće su kod urologa i imaju više izgleda da im se dijagnosticira karcinom prostate; s druge strane, bolesnici koji imaju dijagnosticiran karcinom pripisat će eventualne smetnje zbog osnovne bolesti simptomima prostatitisa, premda ga vjerojatno nikada nisu preboljeli; i treće, odavna je poznato da klinička i subklinička upala prostate lažno povisuju vrijednosti PSA i na taj način biokemijski imitiraju sliku karcinoma prostate te se značajan udio takvih bolesnika podvrgava biopsiji prostate koja će ipak detektirati neke od klinički nedetektabilnih tumora. Druga limitacija epidemioloških studija korelacije prostatitisa i karcinoma prostate jest posljedica nedostatne klasifikacije sindroma prostatitisa (163, 164). Studije koje opisuju anamnestički prostatitis uglavnom ne navode kako je prostatitis dijagnosticiran, niti kako je provedena klasifikacija

sindroma prostatitisa, već se oslanjaju na relativno nepouzdane podatke dobivene od ispitanika. Znatan udio bolesnika s histološkom slikom kroničnog prostatitisa nema kliničkih simptoma. Histološki, subklinički prostatitis je vrlo čest nalaz u biopsijama prostate muškaraca bez kliničkog nalaza prostatitisa. Kohnen i sur. (123) navode da 98,1% tkivnih uzoraka nakon operacije zbog BPH ima histološku sliku prostatitisa. Blumenfeld (124) pak navodi histološku sliku prostatitisa u 95% bolesnika nakon transuretralne resekcije prostate te u 100% bolesnika nakon otvorene prostatektomije. Supklinički prostatitis najčešći je oblik i čini više od 90% bolesnika sa simptomima prostatizma, dok samo oko 9% bolesnika ima simptomatsku bolest (165). Postavlja se pitanje: kolika je zapravo prevalencija supkliničkog prostatitisa u populaciji i koliki udio bolesnika zbog toga nije uključen u analizu? U recentnim publikacijama udio ovih bolesnika kreće se između 5% i 14% (166, 167). Većina studija koje su povezivale prostatitis s karcinomom nije obuhvatila upravo ovu važnu grupu bolesnika i oslanja se na nepouzdane anamnestičke podatke bolesnika s preboljelim kliničkim prostatitisom.

1.3.1.2. SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI I KARCINOM PROSTATE

Pedesetih godina prošlog stoljeća Ravich i Ravich (168) prvi su iznijeli tezu da bi prenošenje karcinogenog patogena spolnim odnosom moglo objasniti razlike u stopama karcinoma prostate među skupinama ljudi s različitim vjerskim uvjerenjima. Ovu tvrdnju vežu uz različite odnose prema običaju cirkumcizije među različitim vjerskim zajednicama. Od tada više je epidemioloških studija pokušalo istražiti potencijalnu povezanost između spolno prenosivih bolesti i karcinoma prostate. U početku, većina studija bila je retrospektivna i bazirala se na anamnestičkim podacima ispitanika o eventualno preboljeloj spolno prenosivoj bolesti s inkonkluzivnim ili upitnim rezultatima. U velikoj metaanalizi retrospektivnih studija Denis i Dawson (169) izračunali su da postoji povišen relativni rizik od karcinoma prostate u muškaraca koji su preboljeli sifilis ili gonoreju. Povezanost između karcinoma prostate, prostatitisa, sifilisa i gonoreje u istoj studiji sugerira infektivnu komponentu u etiopatogenezi karcinoma prostate. Tek nedavno epidemiološke studije počele su istraživati povezanost spolno prenosivih bolesti i karcinoma prostate primjenom serologije, odnosno detekcijom specifičnih IgG-antitijela za određeni patogen (tablica 5).

Više studija istraživalo je serologiju humanog papilomavirusa (HPV) i karcinom prostate, no u samo jednoj studiji dokazan je statistički značajno povišen rizik od karcinoma prostate među HPV 16 i HPV 18-seropozitivnim ispitanicima (170). Naime, kod žena su ovi serotipovi poznati kao rizični faktori za razvoj karcinoma cerviksa

(171). Druge dvije studije otkrile su laganu, ali ne i statistički značajnu HPV 16-seropozitivnost u ispitanika oboljelih od karcinoma prostate u odnosu na kontrolnu skupinu bez karcinoma (172, 173). S druge strane, u studiji Stricklera i sur. (174) nije verficirana povezanost HPV 16-infekcije i karcinoma prostate. S obzirom na to da je HPV poznat kao onkogeni virus, njegov eventualni učinak na karcinogenezu prostate vjerojatno nije vezan uz upalne procese, nego uz direktno oštećenje genoma.

Tablica 5. *Povezanost spolno prenosivih uzročnika i karcinoma prostate*

PATOGEN	METODA DETEKCIJE	JAČINA POVEZANOSTI
HPV 16	Serologija	+/-
	Hibridizacija *in-situ*	+/-
HPV 18	Serologija	+
HPV 33	Serologija	0
HPV 11	Serologija	0
Chlamydia trachomatis	Serologija	0
Sifilis (Treponema pallidum)	Serologija	+/-
HSV 2	Serologija	+/
	Imunofluorescencija, hibridizacija *in-situ*	0
HSV 8	Serologija	+/
CMV	Imunohistokemija, PCR, hibridizacija *in-situ*	+
EBV	Imunohistokemija, PCR	+
XMRV	Imunohistokemija, PCR	++

HPV – humani papilokma virus; HSV – herpes simpleks virus; CMV – citomegalovirus; EBV – Epstein-Barrov virus; XMRV – ksenotropni mišji retrovirus

Do danas, studije koje su istraživale povezanost infekcije Chlamydiom trachomatis i karcinoma prostate nisu dale rezultata (171). Hayes i sur. (172) pronašli su povezanost seropozitivnosti na sifilis u bolesnika s karcinomom prostate, no uz blagu statističku značajnost. Samo jedna studija detektirala je povezanost herpes simpleks virus (HSV) 2-infekcije s karcinomom prostate, dok većina drugih studija nije potvrdila tu povezanost (160). Serološka detekcija antitijela ima prednosti u odnosu na detekciju specifičnog patogena u tkivu prostate budući da je infekcija mogla završiti davno prije nego što je karcinom detektiran. Drugim riječima, odsutnost histološkog dokaza spolno prenosivog patogena u tkivu karcinoma prostate ne isključuje potencijalnu ulogu spolno prenosivih bolesti u patogenezi karcinoma prostate. Mogući nedostatak serološke detekcije jest činjenica da pozitivni serološki rezultat indirektno ne dokazuje da je sama prostata bila inficirana spolno prenosivim patogenom. Upravo iz ovoga proizišla je ideja da se pokušaju direktno iz tkiva karcinoma prostate izolirati spolno prenosivi uzročnici (tablica 5). Više studija pokušalo je izolirati nukleinske kiseline i genske

produkte HSV-a, Epstein-Barrova virusa (EBV-a), HPV-a ili citomegalovirusa (CMV-a), no s vrlo diskutabilnim i varijabilnim rezultatima. Schlaberg i sur. (175) otkrili su novi ksenotropni mišji retrovirus (XMRV-Xenotropic murine leukemia related retrovirus) koji su izolirali iz 23% tkivnih uzoraka karcinoma prostate. Virus je izoliran samo iz malignih stanica prostate sugerirajući da bi retrovirusna infekcija mogla biti direktno ili indirektno vezana uz patogenezu karcinoma prostate. Također se sugerira da bi XMRV mogao biti izrazito onkogen u osoba s genetskom predispozicijom. Razmimoilaženja u nalazima recentnih publikacija potvrđuju da još nisu jasni patofiziološki mehanizmi kojima spolno prenosivi patogeni i reaktivna upala sudjeluju u karcinogenezi prostate. Osnovna je pretpostavka da spolno prenosivi uzročnici izazivaju kaskadu kroničnog upalnog i imunosnog odgovora koji pak sudjeluje u inicijaciji karcinogeneze.

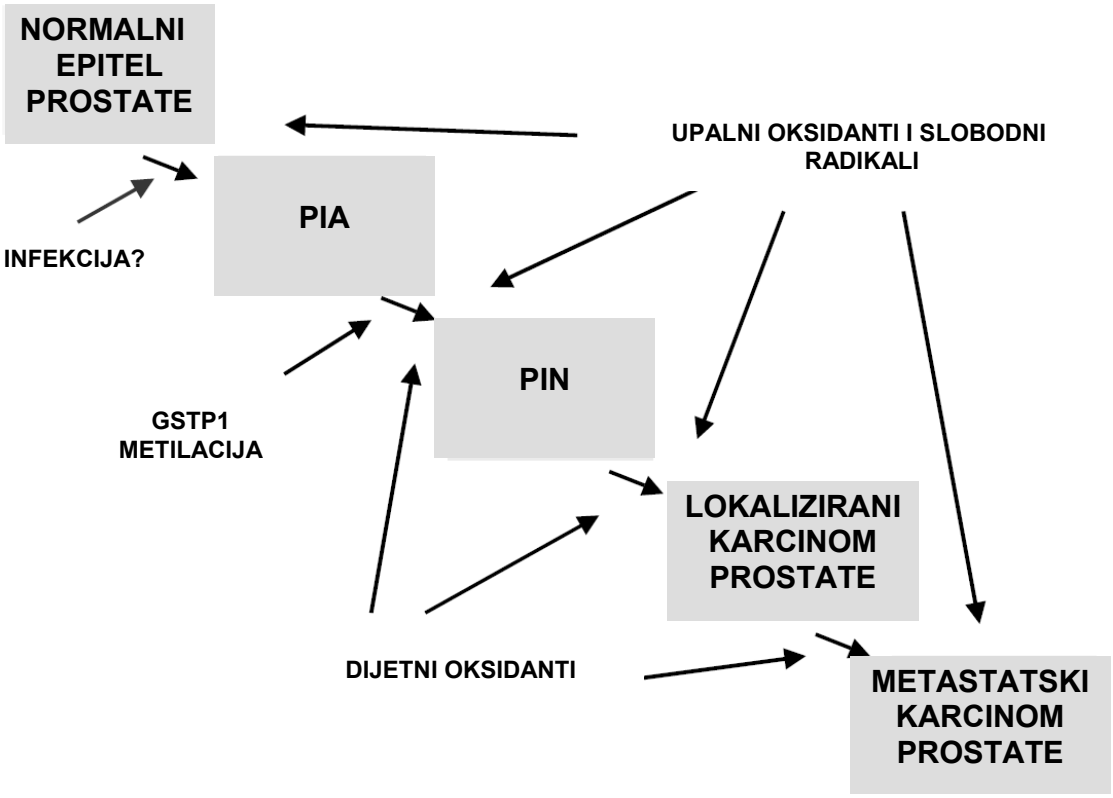
1.3.1.3. RIZIČNO SPOLNO PONAŠANJE I KARCINOM PROSTATE

Rosenblatt i sur. (176) proveli su 2001. godine veliku retrospektivnu studiju u kojoj su pokušali povezati rizično seksualno ponašanje s karcinomom prostate. Njihovi rezultati sugeriraju da postoji direktna pozitivna korelacija između ukupnog broja spolnih partnera tijekom života i povišenog rizika od razvoja karcinoma prostate. Ista studija potvrdila je povišen rizik u onih koji su preboljeli gonoreju, te u onih koji su liječeni zbog neplodnosti. Zanimljivo je da nije nađena korelacija između učestalosti odnošaja i pojavnosti karcinoma prostate, kao što je već prije potvrđeno za karcinom penisa i anusa (177). Denis i sur. (169). izračunali su da postoji povišen relativni rizik od karcinoma prostate u muškaraca koji su imali više od 20 spolnih partnera tijekom života, kod onih koji su prosječno imali više od tri snošaja na tjedan te kod onih koji su imali snošaj s prostitutkom. Slične rezultate, uz dodatno povišen rizik u muškaraca koji su preboljeli sifilis i gonoreju, navode Hayes i sur. (172). Ovi rezultati sugeriraju da rizično spolno ponašanje znači povećanu izloženost spolno prenosivim uzročnicima, pa tako i povišen rizik od karcinoma prostate.

1.3.2. UPALNI MODEL PATOGENEZE KARCINOMA PROSTATE

1.3.2.1. PIA KAO MOGUĆI PREKURSOR KARCINOMA PROSTATE

Uz PIN i ASAP kao prekursore karcinoma prostate, sve se više spominje termin proliferativna upalna atrofija (PIA – proliferative inflammatory atrophy). Sve tri promjene sadržavaju genske i epigenske promjene slične karcinomu prostate. Uz perzistenciju abnormalnih vrijednosti PSA i/ili DRP, lezije HGPIN i ASAP predstavljaju jasnu indikaciju za ponavljanje biopsije prostate (83). Termin PIA-e prvi je uveo patolog Angelo De Marzo iz bolnice „Johns Hopkins" (117). Ova lezija pokazuje karakteristike stanica koje su oštećene od imunosnog sistema i pokazuju regenerativnu proliferaciju, te je uvijek vezana uz upalni infiltrat (32, 117). Prema definiciji DeMarza PIA predstavlja sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koji su udruženi s upalnim infiltratom (117). Morfološki PIA nalikuje entitetima koje su već prije opisali McNeal, Bennett i Blumenfeld. McNeal je takve promjene nazvao postinflamatorna atrofija, Bennett kronični prostatitis, a Blumenfeld limfocitni prostatitis (178, 179).



***Slika 1**. Kaskada upalne karcinogeneze po De Marzu i sur. (117)*

De Marzo i sur. (32) i Nelson i sur. (120, 180) sugeriraju da bi PIA mogla biti direktni ili indirektni prekursor karcinoma prostate. Prema predloženom modelu patogeneze De Marza i sur. (31) područja PIA-e koja se ne mogu obraniti od oksidativnog oštećenja dalje progrediraju u prekanceroznu leziju – PIN, te dalje u karcinom prostate (slika 1) (117, 150, 180). Putzi i De Marzo (118) indirektno morfološki dokazuju da je PIA prekursor karcinoma zbog svoje učestalosti i prostorne povezanosti s karcinomom. PIA-u češće nalaze u perifernoj zoni prostate, gdje je obično i sijelo karcinoma. Nadalje, morfološkim studijama pokazali su direktnu povezanost i prijelazne forme između različitih oblika prostatične atrofije, upale, lezija PIA-e, PIN-a i karcinoma prostate (31, 118). Tomas i sur. (181) u svojoj studiji na materijalu bolesnika u kojih je učinjena prostatektomija zbog BHP ili karcinoma utvrdili su značajno veću učestalost lezija PIA-e u prostatama s karcinomom. Ovi nalazi podudaraju se s onima De Marza i sur. (182). i Lehrera i sur. (183) koji također ističu da je upala u prostati, pogotovo kronična, povezana s povećanom incidencijom i progresijom karcinoma prostate.

Drugi pak autori u svojim morfološkim i epidemiološkim studijama dovode u pitanje ulogu PIA-e u patogenezi karcinoma prostate. Billis i sur. (184) u svojoj studiji u kojoj su analizirali prostate nakon autopsija nisu potvrdili morfološku povezanost PIA-e i karcinoma. Isti autor u drugoj studiji u kojoj je analizirao materijal nakon biopsija prostate nije našao direktne topografske ili morfološke povezanosti između upalnog infilitrata, lezija PIA-e i karcinoma prostate (120). Delongchamps i sur. (121) te Garstenbluth i sur. (185) u svojim studijama na prostatama obduciranih također nisu našli jasne morfološke povezanosti između karcinoma prostate i kroničnog upalnog infilitrata.

Teoriju o PIA-i kao mogućem prekursoru karcinoma prostate indirektno ipak potvrđuju četiri činjenice: 1. dokazano je da je PIA bila često izmiješana s PIN-om, 2. fenotip većine stanica u PIA-i bio je jednak onom kakav se vidi u PIN-u uz niski indeks apoptoze i visok proliferativni indeks, 3. PIA i PIN pokazuju genetske promjene (mutacije) slične karcinomu prostate i 4. PIA, PIN i karcinom dijele isto anatomsko sijelo u prostati, odnosno najčešće se nalaze u perifernoj zoni, dok su u prijelaznoj zoni rijetki (32, 118).

Dosadašnja istraživanja pokazuju da PIA i PIN mogu predstavljati jednu od međufaza u razvoju karcinoma prostate, međutim još uvijek nije posve jasno radi li se o međusobno razdvojenim fazama ili samo o različitim stupnjevima iste faze nastanka karcinoma prostate (186).

1.3.2.2. UPALNA TOKSIKOLOGIJA

Smatra se da je četvrtina svih malignih bolesti bar djelomično uzrokovana kroničnim upalnim procesom (154, 155). Početna događanja u karcinogenezi obično pretpostavljaju postojanje patogena ili egzogenog toksina koji onda izazivaju kaskadu imunosnog i upalnog odgovora organizma. Prolongirana upala s oštećenjem stanice može uzrokovati gubitak tolerancije na normalne prostatične antigene i dovesti do pojačane i nekontrolirane autoimune reakcije. Sama upala vrlo je kompleksan fenomen i sastoji se od humoralnih (citokini) i celularnih elemenata (leukociti, limfociti i granulociti). Primarni medijatori nespecifičnog obrambenog sistema organizma naspram patogena ili druge nokse jesu slobodni kisikovi i dušikovi radikali. Upravo su slobodni radikali odgovorni za oštećenje stanice i genoma oksidativnim učincima upale. Novija istraživanja sugeriraju da imunosni i upalni modulatori mogu imati ulogu u hiperplastičnom rastu i proliferaciji prostatičnih epitelnih stanica moduliranjem djelovanja citokina. Sugerira se da je glavni mehanizam karcinogeneze oksidativno oštećenje genoma stanice prostate izazvano upalnim stanicama i lokalnim imunosnim mehanizmima (31, 150, 187). Zapravo je upala u prostati povezana s oksidativnim oštećenjem genoma uzrokovanim oslobađanjem slobodnih radikala. Za molekularnu patogenezu karcinoma prostate vezane su i somatske alteracije gena koji su angažirani u obrani protiv upalnog oštećenja stanica te procesu regeneracije i reparacije tkiva (31, 150). Pretpostavlja se i da PIA kao mogući prekursor karcinoma prostate nastaje oštećenjem prostatičnog epitela, te djelovanjem ishemije, infekcije, toksina, citokina i upalnih medijatora (31, 32, 150, 187). Prema ovoj teoriji PIA predstavlja morfološku manifestaciju upalne traume stanice s nestabilnošću genoma, te poremećajem regulacije staničnog ciklusa, proliferacije i apoptoze. Kontinuirana regeneracija, proliferacija, prolongirana oksidacija i dalje oštećenje genoma dovode do progresije iz PIA-e u PIN i karcinom prostate (188).

1.3.2.3. MOLEKULARNA PATOLOGIJA I GENETIKA

Molekularnom patologijom i genetikom otkrivene mutacije gena u lezijama PIA-e također podržavaju hipotezu o PIA-i kao mogućem prekursoru karcinoma prostate. PIA pokazuje neke somatske i genetske promjene koje su vrlo slične ili gotovo identične karcinomu prostate. Novija molekularna istraživanja PIA-e, PIN-a i karcinoma prostate pokazala su da dijele iste promjene locirane na kratkom kraku kromosoma 8 (189, 190). De Marzo i sur. (191) otkrili su smanjenu p27 ekspresiju u stanicama PIA-e, PIN-a i karcinoma. Protein p27 funkcionira kao protektivni regulator

staničnog ciklusa i njegova smanjena ekspresija može rezultirati pojačanom malignom transformacijom. Proliferativna atrofija i PIA pokazuju povećanu ekspresiju BCL2 proteina koji je snažni inhibitor stanične apoptoze (117). Ovo se podudara s činjenicom da je PIA regenerativna lezija s visokim indeksom proliferacije. U područjima fokalne atrofije i PIA-e okrivena je i smanjena ekspresija tri tumor-supresor gena, NKX3.1, CDKN1B i PTEN (32). Ovi geni pokazuju visoki stupanj ekspresije u normalnom tkivu prostate, dok im je u područjima PIN-a i karcinoma ekspresija smanjena ili izostaje. Pojačana ekspresija glutation S-transferaze A1 (GSTA1), glutation S-transferaze-P1 (GSTP1) i ciklooksigenaze 2 (COX-2) kao protektora stanice od oksidacije u PIA-i govori u prilog pojačanog oksidativnog stresa kojem su izložene epitelne stanice prostate (118, 192, 193). Normalna aktivnost GSTP1 gena štiti stanicu prostate i njen genetski materijal od oksidativnih oštećenja uzrokovanih radikalima i oksidantima nastalim upalnim procesima. Metilacija GSTP1 gena dovodi do gubitka protektivnog enzimskog sistema i moguće je da je direktno upletena u ranu fazu karcinogeneze, odnosno formiranje preneoplastičkih lezija i posljedično karcinoma prostate. Za razliku od PIA-e, PIN i karcinom pokazuju znatno sniženu ekspresiju GSTP1 gena. Nedavno je također otkrivena rijetka mutacija p53 gena u jednom od tipova PIA-e, a dokazano je i da oko 6% PIA pokazuje znakove somatske metilacije GSTP1 genskog promotora koja nije nađena u normalnom i hiperplastičnom epitelu prostate (194). Prilikom transformacije PIA-e u PIN i kasnije karcinom prostate funkcija stanične detoksikacije je reducirana mutacijom odnosno hipermetilacijom GSTP1 gena, kao najvažnijeg protektora stanice od upalnog oksidativnog stresa (188, 192). Defekti u staničnim obrambenim mehanizmima (uključujući antioksidacijske enzime, mehanizme reparacije molekule DNK i regulatore apoptoze) omogučuju akumulaciju dovoljnog broja mutacija koje dovode do inicijacije karcinoma prostate (195).

Dosadašnja saznanja sugeriraju da je upalom uzrokovan oksidativni stres i posljedično oštećenje genoma jedan od početnih događanja u patogenezi karcinoma prostate. Urušavanje protektivnih mehanizama s početkom karcinogeneze vjerojatno se događa u stadiju PIA-e, te prilikom transformacije iz PIA u PIN i uzrokovano je upalnim oksidativnim produktima (195).

1.4. STRATEGIJE U PREVENCIJI KARCINOMA PROSTATE

1.4.1. NESTEROIDNI ANTIREUMATICI I COX INHIBITORI

Odnedavna sve se više pažnje poklanja ulozi nesteroidnih antireumatika, acetilsalicilne kiseline i inhibitora ciklooksigenaze (COX) kao mogućim alatima kemoprevencije karcinoma prostate (195-198). Poznato je da prostaglandini i drugi eikozanoidi koji nastaju djelovanjem ciklooksigenaze sudjeluju u moduliranju sinteze DNK/RNK, aktivnosti stanične membrane, stvaranju upalnog i imunosnog odgovora (197). Također sudjeluju u neoplastičnom procesu uključujući proliferaciju tumorskih stanica i metastatsko širenje. Smatra se da nesteroidni antireumatici i inhibitori ciklooksigenaze inhibicijom sinteze eikozanoida djeluju protektivno i sprečavaju karcinogenezu i proliferaciju stanica (195, 196, 198).

1.4.2. ANTIOKSIDANSI

Budući da je karcinom prostate bolest starenja, pretpostavlja se da potencijalno važnu ulogu u etiopatogenezi ove bolesti ima upravo dugotrajni oksidativni stres te se sve više studija u prevenciji usredotočuje na poboljšanje i očuvanje antioksidativnog statusa organizma. Odavna je poznato da konzumacija voća i povrća smanjuje rizik od malignih bolesti. Recentne studije patogeneze i prevencije karcinoma prostate usmjerene su na istraživanje dijetnih faktora i fitokemikalija (likopen, tokoferol, selen, cink, vitamin C, karoten itd.) koje su angažirane u obrani stanice prostate i genoma od oksidativnog stresa nastalog imunosnim i upalnim mehanizmima (tablica 6) (196). No, još uvijek nije jasno kako ovi prehrambeni sastojci sudjeluju u obrani prostate od genskih oštećenja koja su uzrok karcinogeneze.

Tablica 6. *Antioksidansi i karcinom prostate*

ANTIOKSIDANS	UČINAK NA RIZIK	DOKAZ
γ - tokoferol	Smanjuje rizik	Epidemiologija, klinička studija
α- tokoferol	Smanjuje rizik	Epidemiologija
Selen	Smanjuje rizik	Epidemiologija, klinička studija
Likopen i drugi karotenoidi	Smanjuje rizik	Epidemiologija
Katekini iz zelenog čaja	Možda smanjuje rizik	Životinjski modeli
β - karoten	Ne smanjuje rizik	Klinička studija

U novije vrijeme predložena strategija kemoprevencije zasniva se na pretpostavkama da ovi dijetni faktori svojim protuupalnim, antioksidativnim i antiproliferativnim protektivnim svojstvima smanjuju rizik od nastanka karcinoma prostate (195, 197, 198). Buduće strategije u prevenciji karcinoma prostate koje proistječu iz ovih saznanja uključuju: 1/ antioksidanse i konzumiranje hrane bogate antioksidansima; 2/ protuupalne lijekove (antiflogistike); 3/ sprečavanje, otkrivanje i liječenje bolesti koje mogu uzrokovati kroničnu upalu prostate (195, 198, 199).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. HIPOTEZA

Hipoteza je ovog istraživanja da će karcinom prostate biti češće dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama bez karcinoma imali proliferativnu upalnu atrofiju te kronični upalni infiltrat, dok će u ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama prostate imali akutni upalni infiltrat, karcinom prostate u ponovljenim biopsijama biti rjeđe dijagnosticiran.

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

S obzirom na postavljenu hipotezu ciljevi ovog istraživanja su:

1/ odrediti prisutnost i morfološke karakteristike upale i PIA-e te njihove odnose u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije prostate,

2/ usporediti morfološke karakteristike upale i pojavnost PIA-e s prebioptičkim vrijednostima ukupnog i slobodnog PSA,

3/ odrediti pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na morfološke karakteristike upale u bioptičkom materijalu inicijalne biopsiji prostate,

4/ odrediti pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost i broj PIA-e u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije prostate,

5/ odrediti povezanost lokalizacije PIA-e u inicijalnoj i karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate,

6/ odrediti odnos PIA-e u inicijalnoj biopsiji i patohistoloških karakteristika karcinoma u ponovljenoj biopsiji,

7/ procijeniti rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate na osnovi prisutnosti i morfoloških karakteristika upale, prisutnosti i broja PIA-e u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije, te prebioptičkih vrijednosti ukupnog i slobodnog PSA.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. ISPITANICI

U istraživanje su retrospektivno uključeni ispitanici u kojih je radi ranog otkrivanja karcinoma prostate, nakon prethodno učinjene biopsije bez karcinoma, učinjena ponovljena biopsija prostate u razdoblju između 1. siječnja 2003. i 31. prosinca 2008. godine. Indikacija za ponovljenu biopsiju postavljena je na temelju perzistencije abnormalnih vrijednosti kliničkih parametara koji su indikacija i za inicijalnu biopsiju prostate: abnormalne vrijednosti ukupnog i/ili postotka slobodnog prostata specifičnog antigena (TPSA > 4 ng/ml i/ili F/TPSA < 18%) i/ili abnormalni nalaz digitorektalnog pregleda.

Pri sakupljanju podataka za istraživanje koristili smo bolničku dokumentaciju:

1. povijesti bolesti,
2. arhivirane patohistološke nalaze,
3. ambulantne protokole za biopsije prostate,
4. ambulantne protokole kontrolnih pregleda.

Iz navedene dokumentacije u istraživanju smo koristili:

1. dob ispitanika prije inicicijalne i ponovljene biopsije prostate,
2. vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije prostate,
3. arhivirane patohistološke nalaze i preparate inicijalne biopsije prostate (određivanje karakteristika i morfologije upale te prisutnosti i broja PIA-e),
4. arhivirane patohistološke nalaze ponovljene biopsije prostate (prisutnost i karakteristike karcinoma),
5. vrijeme proteklo između inicijalne i ponovljene biopsije prostate – praćenje.

Iz studije su isključeni ispitanici u kojih je:

1. prethodno učinjen operativni zahvat na urogenitalnim organima,
2. prije biopsije provedena terapija inhibitorima 5α-reduktaze,
3. uzeto manje ili više od 8 bioptata prostate,
4. učinjeno više od tri ponovljene biopsije prostate,
5. u inicijalnoj biopsiji dijagnosticiran PIN i/ili ASAP,
6. ukupni PSA>10 ng/ml prije inicijalne biopsije prostate.

Uvidom u spomenutu dokumentaciju provjereno je postojanje svih neophodnih kliničkih i patoloških podataka, te su u istraživanje uključeni samo oni ispitanici za koje postoje valjani podaci. U studiju je u navedenom periodu retrospektivno uključeno 208 ispitanika.

Prosječna dob ispitanika bila je 66,40 ± 6,80 s rasponom od 52 - 82 godine. Medijani (rasponi) vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA ispitanika prije inicijalne biopsije bili su 6,95 (2,30 - 10,00) ng/ml, 0,87 (0,20 - 2,64) ng/ml, 12,95 (4,00 - 26,49)%, a prije ponovljene biopsije 9,00 (2,80 - 24,70) ng/ml, 1,02 (0,22 - 5,43) ng/ml i 12,20 (3,80 - 37,00)%. Najzastupljeniji Gleasonov zbroj u 106 ispitanika s nalazom karcinoma u ponovljenoj biopsiji bio je 6, a Gleasonovi zbrojevi 2, 3, 4 i 10 nisu uočeni. Medijan (raspon) vrijednosti Gleasonova zbroja ispitanika bio je 6 (5 - 9). Medijan (raspon) broja pozitivnih bioptata bio je 2 (1 - 8). Medijan (raspon) praćenja, odnosno vremena proteklog između inicijalne i ponovljene biopsije iznosio je 12,00 (2 - 84) mjeseci.

3.2. ISTRAŽIVAČKE METODE I PLAN RADA

U istraživanju smo ispitali pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prebioptičke vrijednosti PSA frakcija, prisutnost i morfološke karakteristike upalnog infiltrata, te prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

Istraživanje je provedeno na Klinici za urologiju, na Kliničkom zavodu za patologiju „Ljudevit Jurak", ta na Klinici za nuklearnu medicinu i onkologiju KB „Sestre milosrdnice". Iz medicinske dokumentacije Klinike za urologiju (povijesti bolesti i protokoli za biopsiju prostate) i Kliničkog zavoda za patologiju (baza podataka s patohistološkim nalazima ispitanika) bilježena je dob bolesnika, vrijednosti TPSA, FPSA, F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije, te su analizirani arhivirani patohistološki nalazi i preparati s bioptatima inicijalne i ponovljene biopsije prostate. Vrijednosti PSA određivane su u biokemijskom laboratoriju Klinike za nuklearnu medicinu i onkologiju (Cobas, Elecsys enzymun-test).

Transrektalnim ultrazvukom vođene biopsije prostate na Klinici za urologiju rađene su ambulantno. Kod svakog ispitanika po standardnom protokolu uzeto je ukupno osam cilindara (bioptata), sa svake strane prostate po četiri cilindra i to tri iz periferne zone, te jedan iz prijelazne zone (apeks, sredina lateralno, baza lateralno i prijelazna zona). Od osam tkivnih uzoraka svaki je zasebno stavljen u kapsulu sa spužvicom te je označen i pohranjen u posudu sa 10% otopinom formalina. Materijal je obrađen standardnom histološkom metodom koja uključuje uklapanje u parafinske blokove, rezanje na debljinu 5 μm, deparafiniziranje i bojenje metodom hemalaun-eozin (HE).

Bioptički materijal inicijalne i ponovljene biopsije analiziran je na Kliničkom zavodu za patologiju. U istraživanje su uvidom u patohistološka izvješća uključeni samo ispitanici bez lezija PIN i/ili ASAP u inicijalnoj biopsiji prostate bez karcinoma.

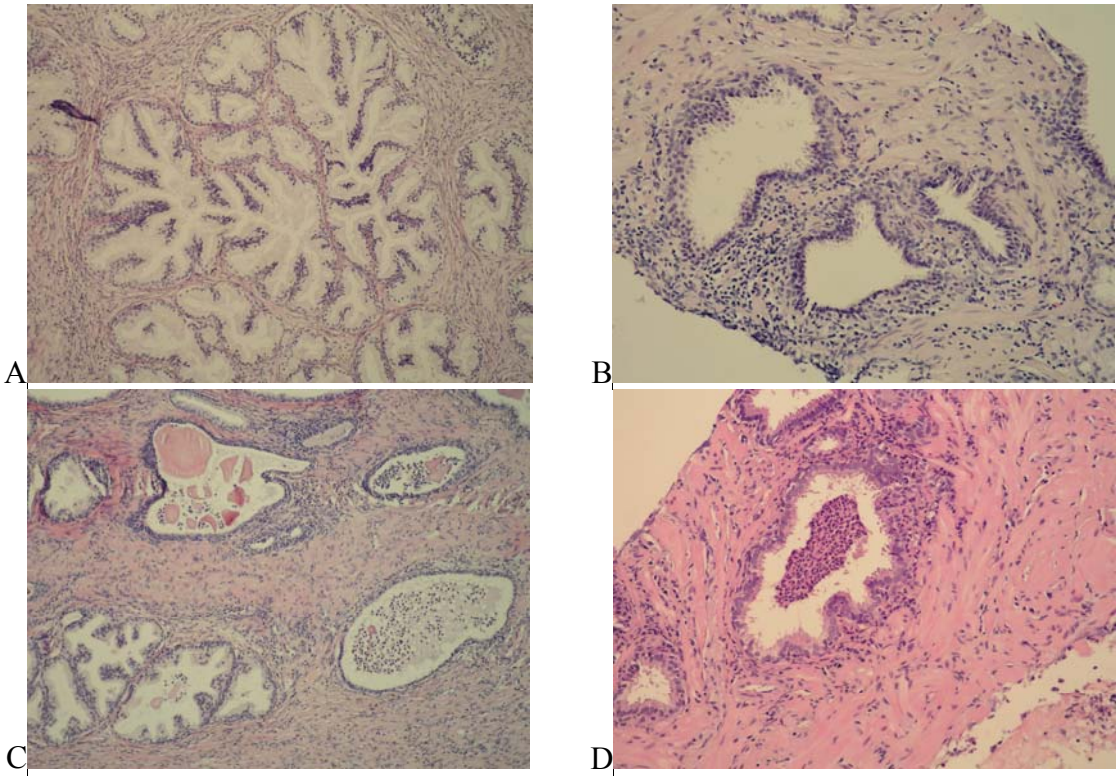
Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici u kojih je učinjeno više od tri ponovljene biopsije prostate. Kod svakog bolesnika uvidom u patohistološki nalaz inicijalne biopsije prostate određena je prisutnost i provedena je patomorfološka evaluacija upale u svakom bioptatu. Prilikom evaluacije upalnog infilitrata korišten je modificirani sistem za gradaciju koji su formulirali Irani i sur. (132, 133). U svakom setu bioptičkih cilindara inicijalne biopsije prostate za svaki od osam bioptata određena je prisutnost, te nakon toga tip i agresivnost upalnog infiltrata.

S obzirom na tip upale formirana je četverostupanjska skala:

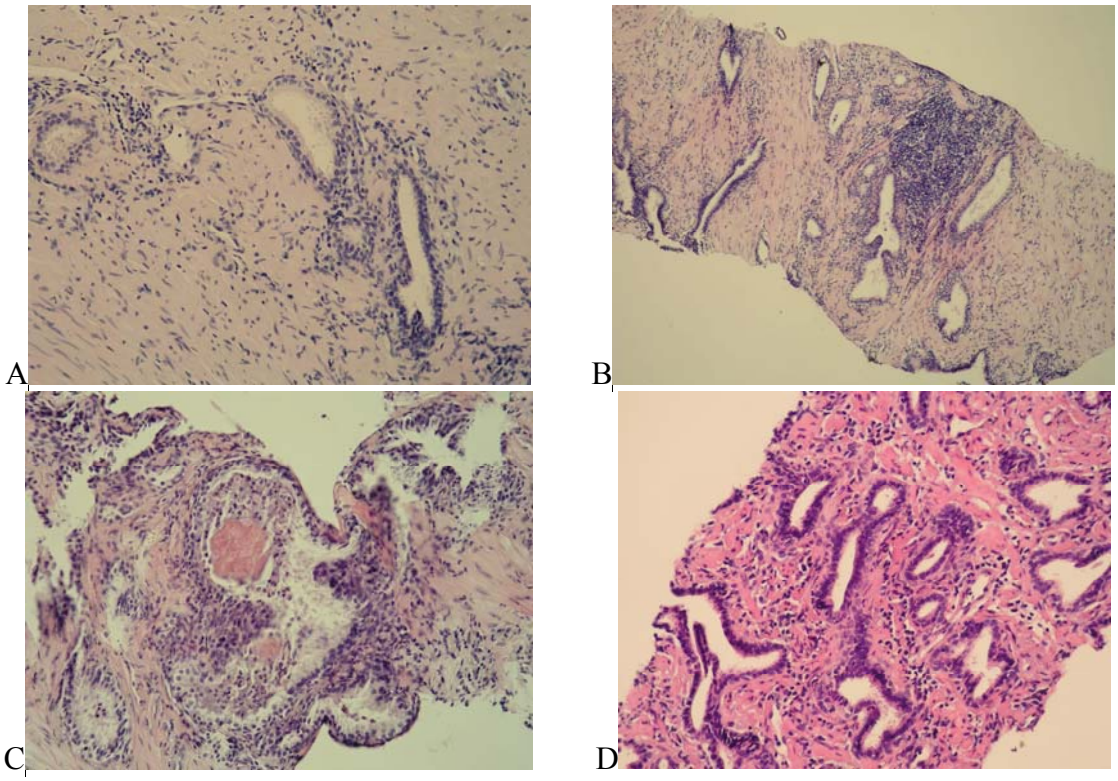
0	bez upalnog infiltrata (slika 2A);
1	mononuklearni infiltrat (kronična upala) (slika 2 B);
2	mononuklearni i polimorfonuklearni infiltrat (kronična aktivna upala) (slika 2C);
3	dominantno polimorfonuklearni infiltrat (akutna upala) (slika 2D).

S obzirom na opseg (agresivnost) upale formirana je četverostupanjska skala:

0	bez upalnog infiltrata (slika 2A);
1	upalni infiltrat periglandularno i u stromi bez degeneracije epitela (slika 3A);
2	upalna infiltracija u stromi s ograničenom degeneracijom epitela (manje od 25% pregledanog materijala) (slika 3B);
3	upalna infiltracija strome s opsežnom degeneracijom epitela uz formiranje mikroapscesa ili folikula (više od 25% pregledanog materijala) (slika 3C).



Slika 2. *A) Epitel prostate bez upale (HE, x 200); B) Mononuklearni infiltrat u stromi i periglandularno (kronična upala) (HE, x 200); C) Polimorfonuklearni i mononuklearni infiltrat u stromi i u lumenu žlijezda (kronična aktivna upala) (HE, x 200); D) Polimorfonuklearni infiltrat u stromi i u lumenu žlijezda (akutna upala) (HE, x 200);*



Slika 3. *A) Oskudna upala bez destrukcije epitela (agresivnost 1) (HE, x 200); B) Infiltrati u stromi i periglandularno uz umjerenu destrukciju epitela (agresivnost 2) (HE, x 100); C) Upalni infiltrati u stromi i u lumenu žlijezda uz stvaranje mikroapscesa, te s opsežnom destrukcijom epitela (agresivnost 3) (HE, x 200); D) PIA(HE, x 200)*

Za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije određena je prisutnost ili odsutnost PIA-e te njihov broj. Prema prepopruci De Marza i sur. (117) PIA je definirana kao bilo koji oblik jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije (PAH) udružen s upalnim infiltratom (slika 3D). U inicijalnoj biopsiji određeni su odnosi između morfoloških parametara upale, PIA-e i prebioptičkih vrijednosti ukupnog i slobodnog PSA.

Iz patohistoloških izvješća ponovljene biopsije bilježena je prisutnost ili odsutnost karcinoma, a u slučaju dijagnosticiranog karcinoma Gleasonov zbroj, lokalizacija i broj bioptata u kojima se tumor nalazi. U slučaju da je učinjeno više od jedne ponovljene biopsije, analiziran je nalaz posljednje biopsije.

Bilježeno je i vrijeme (u mjesecima) proteklo između inicijalne i ponovljene biopsije prostate. Ovo vrijeme interpretirano je kao praćenje.

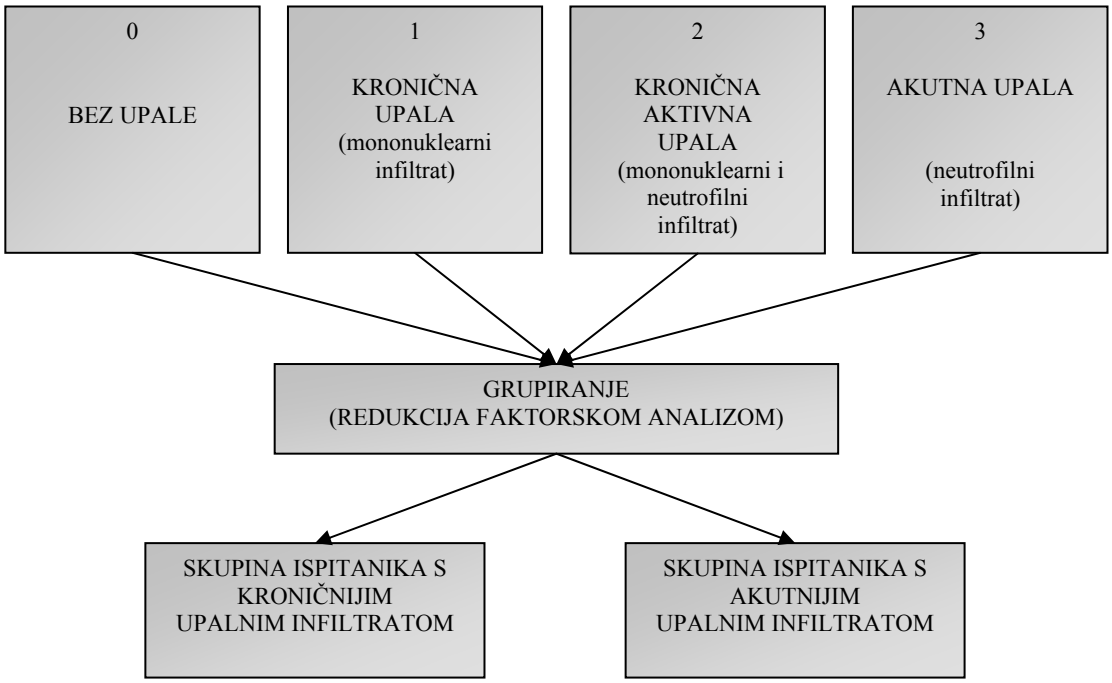
Nakon analize patohistoloških nalaza inicijalne i ponovljene biopsije prostate, te nakon isključenja ispitanika koji ne zadovoljavaju ulazne kriterije, formirane su dvije skupine s podjednakim brojem ispitanika za usporedbu i statističku analizu:

1. ispitanici u kojih je u ponovljenoj biopsiji dijagnosticiran karcinom (N = 106),

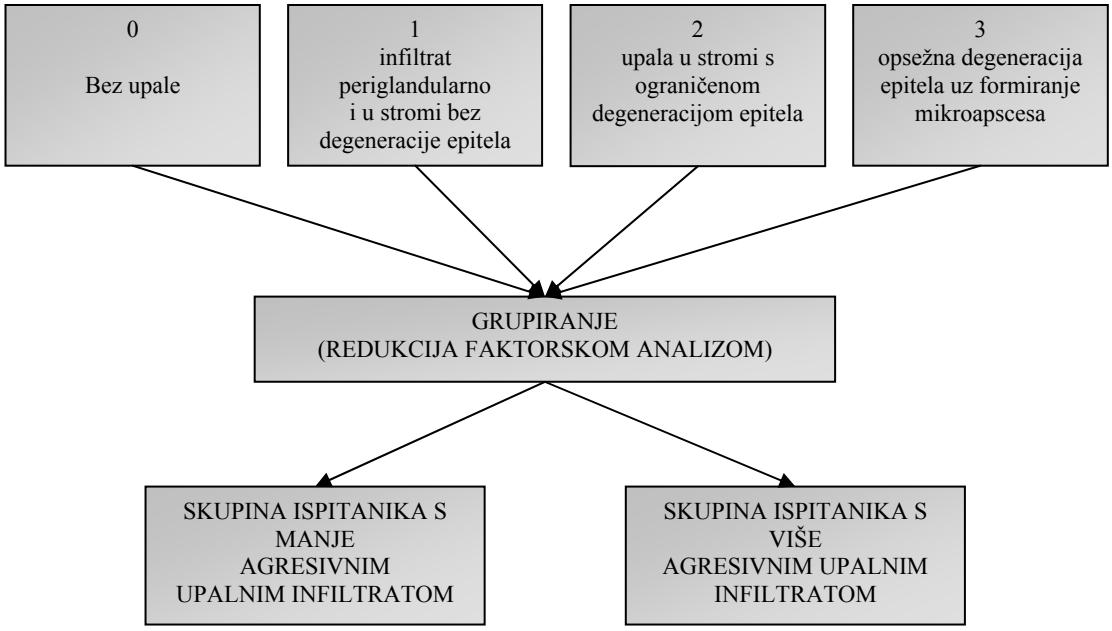
2. ispitanici bez nalaza karcinoma u ponovljenoj biopsiji (kontrolna skupina)(N = 102).

Razlike među skupinama ispitanika s nalazom i bez nalaza karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji prostate istražene su s obzirom na prisutnost i morfološke karakteristike upalnog infiltrata, prisutnost i broj lezija PIA-e u inicijalnoj biopsiji te nalaze ukupnog i slobodnog PSA prije inicijalne i ponovljene biopsije.

Tijekom obrade podataka ukazala ze potreba za formiranjem novih skupina za analizu odnosa morfoloških parametara upale u inicijalnoj biopsiji PIA-e i prebioptičkih vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA. S obzirom na veliki broj formiranih skupina (četriri stupnja karaktera i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata) i malene razlike među njima prethodno je izvedena nova reducirana klasifikacija agresivnosti i karaktera upale koje se svaka sastoje od dvije jednake skupine ispitanika. S obzirom na karakter upale umjesto četverostupanjske skale (0 - 3) formirane su dvije grupe ispitanika, jedna s kroničnijom, te druga s akutnijom upalom u prostati (slika 4). S obzirom na agresivnost umjesto četverostupanjske skale (0 - 3) formirane su dvije skupine bolesnika, jedna s manje agresivnom, te druga s više agresivnom upalom u prostati (slika 5). Grupiranje odnosno izvođenje reducirane klasifikacije ispitanika prema karakteru i agresivnosti upale izvedeno je tako da je uzeto osam ulaznih varijabli karaktera i agresivnosti upale po analiziranim bioptatima prostate, te je primijenjena regresijska faktorska analiza kod koje je kriterij za redukciju dimenzionalnosti bilo izvođenje samo jedne izvedene varijable, odnosno jednog faktora.



Slika 4. *Izvođenje reducirane klasifikacije s obzirom na karakter upale (N = 208)*



Slika 5. *Izvođenje reducirane klasifikacije s obzirom na agresivnost upale (N = 208)*

Svakom ispitaniku dodijeljen je specifični faktorski score za karakter i agresivnost upale. Deskriptivnom analizom faktorskih scoreova dobiveni su medijani faktorskih scoreova karaktera i agresivnosti upale.

Medijan faktorskih scoreova za karakter upale bio je - 0,033 i na temelju njega definirane su skupine *kroničnija upala* čije su vrijednosti faktorskih scoreova bile manje od ili jednake - 0,033, dok je za skupinu *akutnija upala* vrijednost faktorskih scoreova bila veća od - 0,033 (slika 4, tablica 7).

Tablica 7. *Faktorskom analizom dobivene grupe bolesnika s obzirom na karakter upale u bioptičkim cilindrima prostate (N = 208)*

	ISPITANICI S KRONIČNIJOM UPALOM	ISPITANICI S AKUTNIJOM UPALOM
FAKTORSKI SCORE KARAKTERA UPALE	<= -0,033	> -0,033
N (%)	104 (50)	104 (50)

S obzirom na karakter upale tako su formirane dvije skupine ispitanika:

1. *ispitanici s kroničnijom upalom (N = 104),*
2. *ispitanici s akutnijom upalom (N = 104).*

Medijan faktorskih scoreova za agresivnost upale bio je -0,049 i na temelju njega definirane su skupine *manje agresivna upala* čije su vrijednosti faktorskih scoreova bile manje ili jednake -0,049, dok je za skupinu *više agresivna upala* vrijednost faktorskih scoreova bila veća od -0,049 (slika 5, tablica 8).

Tablica 8. *Faktorskom analizom dobivene grupe bolesnika s obzirom na izraženost agresivnosti upale u bioptičkim cilindrima prostate (N = 208)*

	ISPITANICI S MANJE AGRESIVNOM UPALOM	ISPITANICI S VIŠE AGRESIVNOM UPALOM
FAKTORSKI SCORE AGRESIVNOSTI UPALE	<=-0,049	>-0,049
N (%)	104 (50)	104 (50)

S obzirom na agresivnost upale fromirane su dvije nove skupine ispitanika:

1. *ispitanici s manje agresivnom upalom (N = 104),*
2. *ispitanici s više agresivnom upalom (N = 104).*

Svakom ispitaniku tako je dodijeljen specifični upalni faktorski score, a četverostupanjska skala gradacije upale po karakteru i agresivnosti za svaki od osam bioptata primjereno je reducirana u dvije jednake skupine s ciljem efikasnije statističke analize prikupljenih obilježja.

Radi usporedbe i analize odnosa PIA-e, te morfoloških parametara upale, prebioptičkih vrijednosti TPSA, FPSA, F/TPSA i karcinoma u ponovljenoj biopsiji formirane su dvije nove skupine ispitanika:

1. *ispitanici s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji (N = 82),*
2. *ispitanici bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 126).*

Na osnovi statističke analize dobivenih rezultata procijenjena je pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji s obzirom na vrijednosti PSA frakcija, prisutnost i morfološke karakteristike upale, te prisutnost i broj PIA-e u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije prostate.

3.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Prikupljeni numerički podaci opisani su sljedećim parametrima deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijan, minimalna vrijednost, maksimalna vrijednost, raspon i interkvartilni raspon. Kvalitativni podaci opisani su tablicama frekvencija i pripadajućim postocima. Svi numerički podaci testirani su Kolmogorov-Smirnovljevim testom na normalnost raspodjele. S obzirom da većina testiranih varijabli nije slijedila normalu raspodjelu, za usporedbe skupina korišteni su neparametrijski statistički testovi. Za usporedbu dvije nezavisne skupine korišten je Mann-Whitneyev test, dok je za usporedbu parnih mjerenja, odnosno zavisnih uzoraka korišten Wlicoxonov test sume rangova s predznacima. Varijable mjerene na ordinalnoj skali testirane su na isti način. Za usporedbu postojanja asocijacija kvalitativnih varijabli primijenjena je hi-kvadrat statistika. Za definiranje skupina ispitanika prema agresivnosti odnosno karakteru upale primijenjena je faktorska analiza s kriterijem redukcije dimenzionalnosti temeljenom na broju izvedenih varijabli odnosno faktora. Ulazne varijable bile su u prvom slučaju osam varijabli koje opisuju agresivnost upale po pojedinim istraživanim cilindrima, dok je u drugom slučaju to bio opis osam varijabli karaktera upale po pojedinim istraživanim cilindrima prostate čija je skala mjerenja prikazana u opisu morfološke evaluacije upale u bioptičkim nalazima prostate. Kriterij je bio dobiti jednu izvedenu varijablu, odnosno jedan faktor na temelju kojeg se svakom ispitaniku dodjeljuje konkretan faktorski score. Deskriptivnom analizom faktorskih scoreova, kako za agresivnost, tako i za karakter upale, određena je prosječna vrijednost iskazana medijanom. Na temelju izračunatih medijana ispitanici su podijeljeni u skupine manje agresivna upala i više agresivna upala, odnosno kroničnija i akutnija upala. Bolesnici s faktorskim scoreom manjim od pojedinih dobivenih medijana faktorskih scoreova grupirani su u skupine kroničnije, odnosno manje agresivne upale, dok su bolesnici s vrijednostima većim od pojedinih medijana faktorskih scoreova grupirani u skupine akutnije odnosno više agresivne upale prostate.

Za procjenu međusobne jačine povezanosti numeričkih varijabli korištena je neparametrijska Spearmanova korelacija. Karakteristika dijagnostičke sposobnosti broja PIA-e u detekciji karcinoma prostate procijenjena je ROC analizom. Za procjenu vremenske dinamike pojavnosti karcinoma prostate s obzirom na krakteristike upale i broj PIA-e primijenjena je Kaplan-Meireova analiza. Prediktivne karakteristike varijabli u procjeni pojavnosti karcinoma prostate modelirane su multivarijatnom logističkom regresijskom analizom, koračnom metodom s isključivanjem prediktora. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički stupičastim dijagramima, te matričnim dijagramom rasprostiranja i boxplot prikazom. Razlike se smatraju statistički značajnim uz $p < 0,05$.

Za pripremu podataka korišten je računalni program Microsoft Excel 2003, dok je za statističku analizu podataka korišten statistički program R Verzija 2.10.1. (Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009.).

4. REZULTATI

U istraživanje je retrospektivno uključeno 208 ispitanika u kojih je radi ranog otkrivanja karcinoma prostate, nakon prethodno učinjene biopsije bez karcinoma, učinjena ponovljena biopsija prostate u razdoblju između 1. siječnja 2003. i 31. prosinca 2008. godine. U svih ispitanika analizirana su arhivirani preparati i nalazi bioptičkog materijala inicijalne biopsije prostate, te arhivirani nalazi ponovljene biopsije prostate. U bioptičkom materijalu inicijalne biopsije određene su prisutnost i karakteristike upale, te prisutnost i broj PIA-e. U ponovljenoj biopsiji određena je prisutnost, lokalizacija te patološke karakteristike dijagnosticiranog karcinoma.

4.1. Opis i analiza kvantitativnih obilježja ispitanika

Karakteristike i deskriptivna statistika iz dokumentacije prikupljenih kvantitativnih obilježja svih ispitanika prikazane su u tablici 9.

Tablica 9. *Karakteristike kvantitativnih obilježja svih ispitanika (N = 208)*

	INICIJALNA BIOPSIJA				PONOVLJENA BIOPSIJA				
	Dob1 (god.)	TPSA1 (ng/ml)	FPSA1 (ng/ml)	F/TPSA1 (%)	Dob2 (god.)	TPSA2 (ng/ml)	FPSA2 (ng/ml)	F/TPSA2 (%)	Praćenje (mjeseci)
Aritmetička sredina	66,04	7,22	0,95	13,12	67,95	9,63	1,24	13,15	23,52
Medijan	66,00	6,95	0,87	12,95	68,00	9,00	1,02	12,10	12,00
Varijanca	46,29	4,07	0,21	21,87	47,21	16,16	0,55	29,71	294,76
Standardna devijacija	6,80	2,02	0,46	4,67	6,87	4,01	0,74	5,45	17,16
Raspon	30	7,70	2,44	22,4	33	21,90	5,21	33,20	82
Interkvartilni raspon	10	3,69	0,55	6,00	10	5,15	0,80	7,18	24
Minimum	52	2,30	0,20	4,00	52	2,80	0,22	3,80	2
Maksimum	82	10,00	2,64	26,40	85	24,70	5,43	37,00	84

Medijan (raspon) dobi ispitanika prije inicijalne biopsije iznosio je 66 (52 - 82) godina, a prije ponovljene biopsije 68 (52 - 85) godina. Medijan praćenja, odnosno vremena proteklog između inicijalne i posljednje ponovljene biopsije iznosio je 12 mjeseci s rasponom od 2 do 84 mjeseci.

U tablici 10 prikazane su razlike u vrijednostima PSA frakcija prije inicijalne i ponovljene biopsije prostate.

Tablica 10. *Razlike u vrijednostima TPSA, FPSA, F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije (N = 208)*

Medijan (ng/ml) Raspon (ng/ml)	INICIJALNA BIOPSIJA	PONOVLJENA BIOPSIJA	p vrijednost (Wilcoxon test)
TPSA	6,95 (2,30 - 10,00)	9,00 (2,80 - 24,70)	< 0,001
FPSA	0,88 (0,20 - 2,64)	1,02 (0,22 - 5,43)	< 0,001
F/TPSA	12,95 (4,00 - 26,40)	12,10 (3,80 - 37,00)	0,410

Vrijednosti TPSA ($p < 0,001$) i FPSA ($p < 0,001$) u svih ispitanika statistički su značajno porasle u razdoblju od inicijalne do ponovljene biopsije prostate. Vrijednosti F/TPSA ($p = 0,410$) nisu se značajno mijenjale, no ipak je primjetan pad vrijednosti prije ponovljene biopsije (s 12,95% na 12,10%).

4.2. Prisutnost i karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji prostate

U istraživanju je u svih ispitanika provedena patomorfološka evaluacija upalnog infiltrata u bioptatima (cilindrima) inicijalne biopsije prostate. U 208 ispitanika pregledana su ukupno 1664 bioptata. Za svaki bioptički cilindar (osam bioptata po bioptičkom setu) određeni su prisutnost te karakter i agresivnost upale. U samo 12 (5,80%) ispitanika nije potvrđena prisutnost upale u bioptičkom materijalu, a u ostalih 196 (94,20%) u bioptatima prostate utvrđen je upalni infiltrat različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti.

Raspodjela svih bioptata u odnosu na karakter upale prikazana je u tablici 11.

Tablica 11. *Raspodjela svih bioptata u odnosu na karakter upale (N = 1664)*

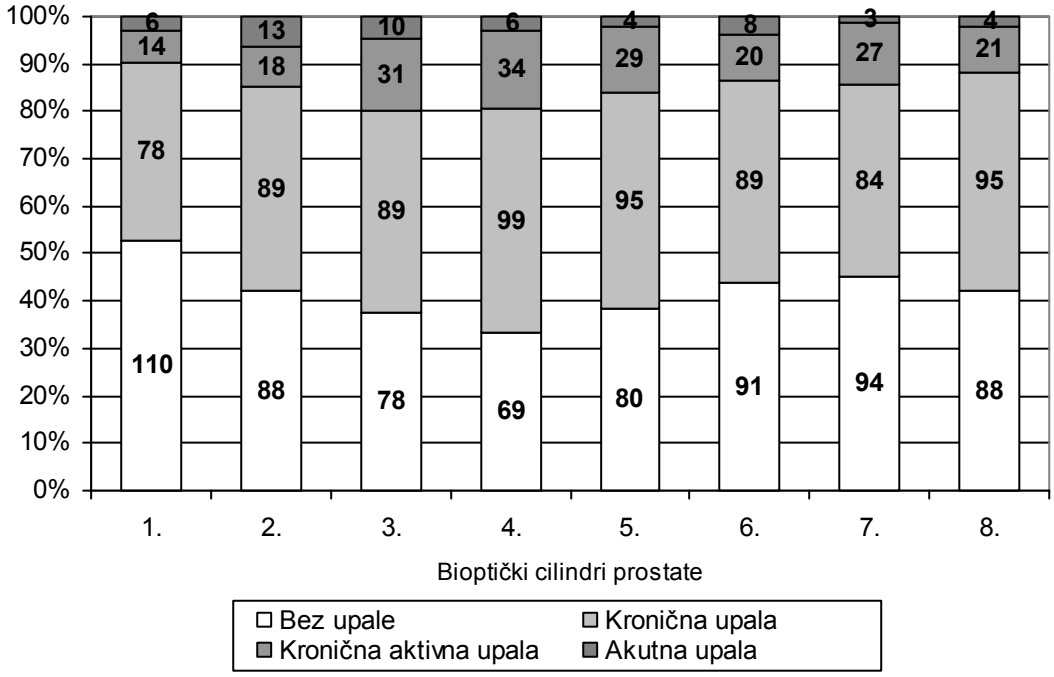
GRADACIJA KARAKTERA UPALE	BIOPTIČKI CILINDRI	
	N	%
Bez upale	698	41,95
Kronična upala	718	43,16
Kronična aktivna upala	194	11,64
Akutna upala	54	3,25
UKUPNO	1664	100

Vidljivo je da u bioptičkom materijalu dominiraju bioptati bez upale (41,95%), te oni s kroničnim upalnim infiltratom (43,16%). Od ukupnog broja bioptata kronična aktivna upala prisutna je u njih 11,64%, a akutna upala u samo 3,25%.

Raspodjela bioptata unutar bioptičkog seta prostate u odnosu na karakter upale prikazana je u tablici 12 i na slici 6.

Tablica 12. *Raspodjela bioptata u bioptičkom setu u odnosu na karakter upale (N = 1664)*

N (%)	BIOPTIČKI CILINDRI PROSTATE							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Bez upale	110 (52,90)	88 (42,30)	78 (37,50)	69 (33,20)	80 (38,50)	91 (43,80)	94 (45,20)	88 (42,30)
Kronična upala	78 (37,50)	89 (42,80)	89 (42,80)	99 (47,60)	95 (45,70)	89 (42,80)	84 (40,40)	95 (45,70)
Kronična aktivna upala	14 (6,70)	18 (8,70)	31 (14,90)	34 (16,30)	29 (13,90)	20 (9,60)	27 (13,00)	21 (10,10)
Akutna upala	6 (2,90)	13 (6,30)	10 (4,80)	6 (2,90)	4 (1,90)	8 (3,80)	3 (1,40)	4 (1,90)
UKUPNO (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)



Slika 6. *Raspodjela bioptata u bioptičkom setu u odnosu na karakter upale (N = 1664)*

Vidljivo je da u bioptičkim setovima dominiraju bioptati bez upalnog infilitrata, te oni s kroničnom upalom. Postoje i razlike u raspodjeli upalnog inflitrata po karakteru upale među pojedinim cilindrima unutar jednog bioptičkog seta (prostate).

Raspodjela svih bioptata u odnosu na agresivnost upale prikazana je u tablici 13.

Tablica 13. *Raspodjela svih bioptata u odnosu na agresivnost upale (N = 1664)*

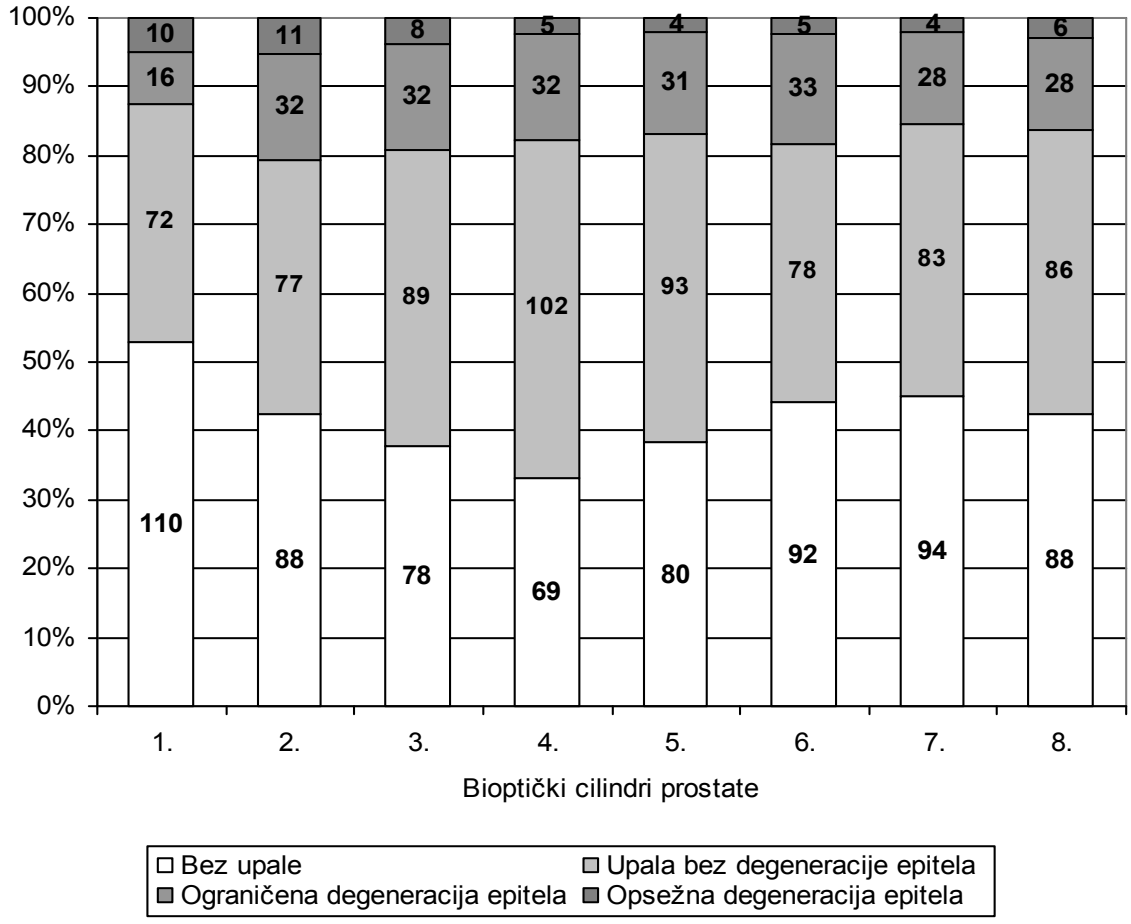
AGRESIVNOST UPALE	BIOPTIČKI CILINDRI	
	N	%
Bez upale	698	41,95
Upala bez degeneracije epitela	680	40,92
Ograničena degeneracija epitela	232	13,94
Opsežna degeneracija epitela	54	3,19
UKUPNO	1664	100

Vidljivo je da u materijalu dominiraju bioptati bez upale (41,95%), te oni s upalom bez degeneracija epitela (40,92%). Upala s ograničenom degneracijom epitela prisutna je u 13,94%, a upala s opsežnom degneracijom epitela u samo 3,19% bioptata.

Raspodjela bioptata unutar bioptičkog seta prostate u odnosu na agresivnost upale prikazana je u tablici 14 i na slici 7.

Tablica 14. *Raspodjela bioptata u bioptičkom setu u odnosu na agresivnost upale (N = 1664)*

N (%)	BIOPTIČKI CILINDRI PROSTATE							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Bez upale	110 (52,90)	88 (42,30)	78 (38,00)	69 (33,20)	80 (38,50)	91 (44,20)	94 (44,70)	88 (42,30)
Upala bez degeneracije epitela	72 (34,60)	77 (37,00)	89 (42,80)	102 (49,00)	93 (44,70)	78 (37,50)	83 (39,90)	86 (41,30)
Ograničena degeneracija epitela	16 (7,70)	32 (15,40)	32 (15,40)	32 (15,40)	31 (14,90)	33 (15,90)	28 (13,50)	28 (13,50)
Opsežna degeneracija epitela	10 (4,80)	11 (5,30)	8 (3,80)	5 (2,40)	4 (1,90)	5 (2,40)	4 (1,90)	6 (2,90)
UKUPNO (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)



Slika 7. *Raspodjela bioptata unutar bioptičkog seta prostate u odnosu na agresivnost upale (N = 1664)*

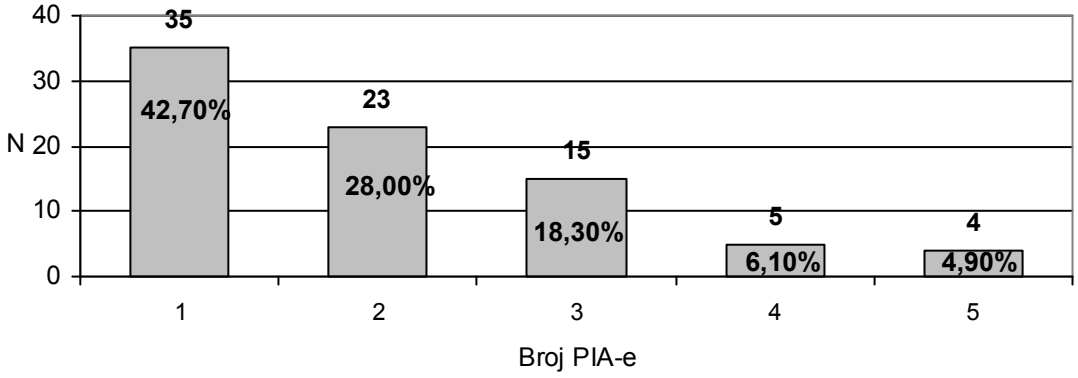
Vidljivo je da u bioptičkim setovima dominiraju bioptati bez upalnog infilitrata, te oni s upalom bez degeneracije epitela. Postoje i razlike u raspodjeli upalnog inflitrata po agresivnosti upale među pojedinim bioptatima unutar jednog bioptičkog seta.

4.3. Prisutnost i lokalizacija PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate

U istraživanju je u svih 208 ispitanika određena prisutnost i broj lezija PIA-e za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije prostate. PIA je otkrivena u bioptatima 82 (39,40%) ispitanika, a ostalih 126 (60,60%) nije imalo PIA-u u bioptatima inicijalne biopsije prostate. U cijelom materijalu od ukupno 1664 bioptata nađeno je ukupno 171 lezija PIA-e. Ukupan broj bioptata s PIA-om bio je 161 (9,70%). Od svih bioptata s PIA-om u 9 (5,60%) su nađene dvije PIA-e, a samo jedan bioptat (0,60%) sadržavao je tri PIA-e. U ostalom 151 (93,80%) bioptatu s PIA-om nađena je jedna lezija PIA-e. U tablici 15 i na slici 8 prikazana je raspodjela ispitanika u odnosu na broj lezija PIA-e u svakom bioptičkom setu.

Tablica 15. *Raspodjela svih ispitanika u odnosu na broj PIA-e u bioptičkim setovima prostate (N = 208)*

BROJ PIA-e U BIOPTIČKOM SETU	N	%
0	126	60,60
1	35	16,80
2	23	11,10
3	15	7,20
4	5	2,40
5	4	1,90
UKUPNO	208	100



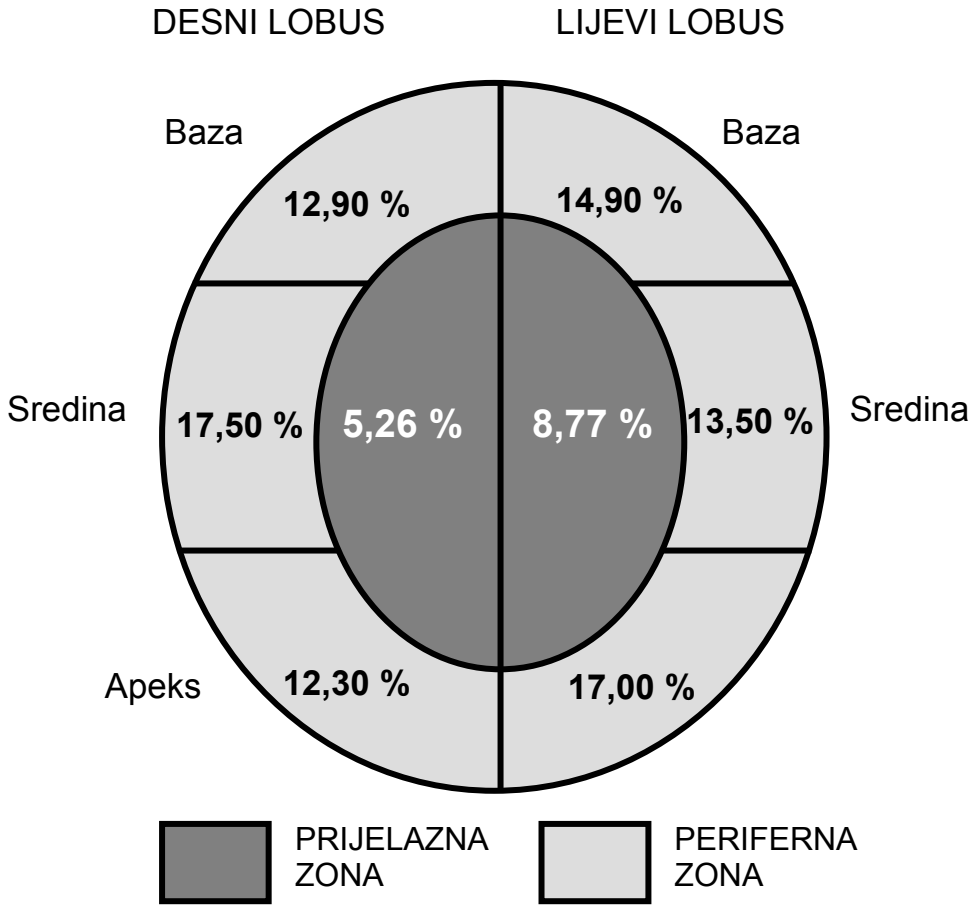
Slika 8. *Raspodjela ispitanika s PIA-om u odnosu na broj PIA-e u bioptičkim setovima prostate (N = 82)*

Najveći udio ispitanika s PIA-om imao je jednu (N = 35, 42,70%) ili dvije (N = 23, 28,00%) PIA-e u bioptičkom setu. Broj PIA-e po bioptičkom setu kretao se u rasponu od 0 do 5.

U tablici 16 i na slici 9 prikazna je raspodjela PIA-e u odnosu na anatomsku lokalizaciju bioptata s nalazom PIA-e u prostati.

Tablica 16. *Raspodjela PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na anatomsku lokalizaciju bioptata s nalazom PIA-e (N = 171)*

		BROJ PIA-e	%
DESNI LOBUS	**Apeks**	**21**	**12,30**
	Sredina periferno	**30**	**17,50**
	Prijelazna zona	**9**	**5,26**
	Baza periferno	**22**	**12,90**
LIJEVI LOBUS	**Apeks**	**29**	**17,00**
	Sredina periferno	**23**	**13,50**
	Prijelazna zona	**15**	**8,77**
	Baza periferno	**22**	**12,90**
	UKUPNO	171	100



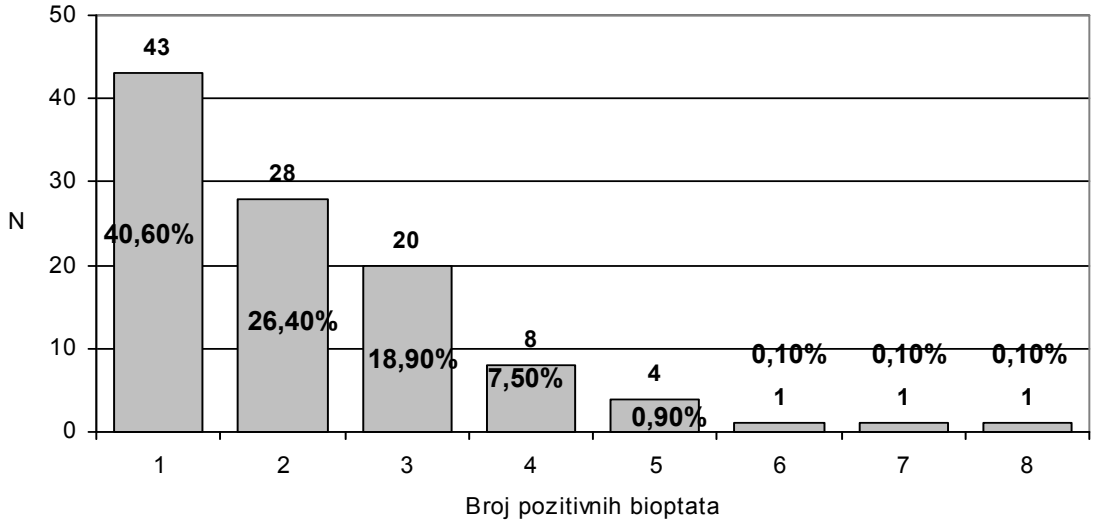
Slika 9. *Raspodjela PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na anatomsku lokalizaciju bioptata s nalazom PIA-e (N = 171)*

Iz tablice 16 i slike 9 vidljivo je da se od ukupno 171 lezije PIA-e većina, odnosno 147 (85,97%) rasporedilo u perifernoj zoni prostate, dok je u prijelaznoj zoni samo 24 (14,03%) lezija PIA-e.

4.4. Prisutnost i patohistološke karakteristike karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate

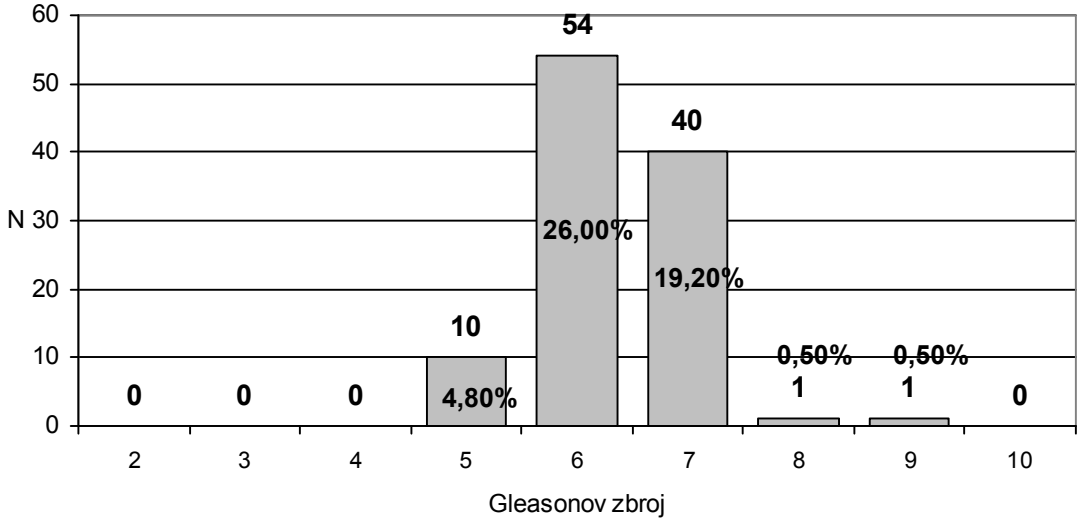
Karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama l06 (50,96%) ispitanika. Broj pozitivnih bioptata po ispitaniku izražen kao aritmetička sredina i standardna devijacija bio je 2,13 ± 1,24, s rasponom od 1 - 8 bioptata, te medijanom 2.

Na slici 10 prikazana je raspodjela ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji u odnosu na broj pozitivnih bioptata (cilindara) po bioptičkom setu.



Slika 10. *Raspodjela ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji u odnosu na broj pozitivnih bioptata po bioptičkom setu (N = 106)*

Vrijednosti i raspodjela Gleasonova zbroja za ispitanike s dijagnosticiranim karcinomom prikazani su u na slici 11.

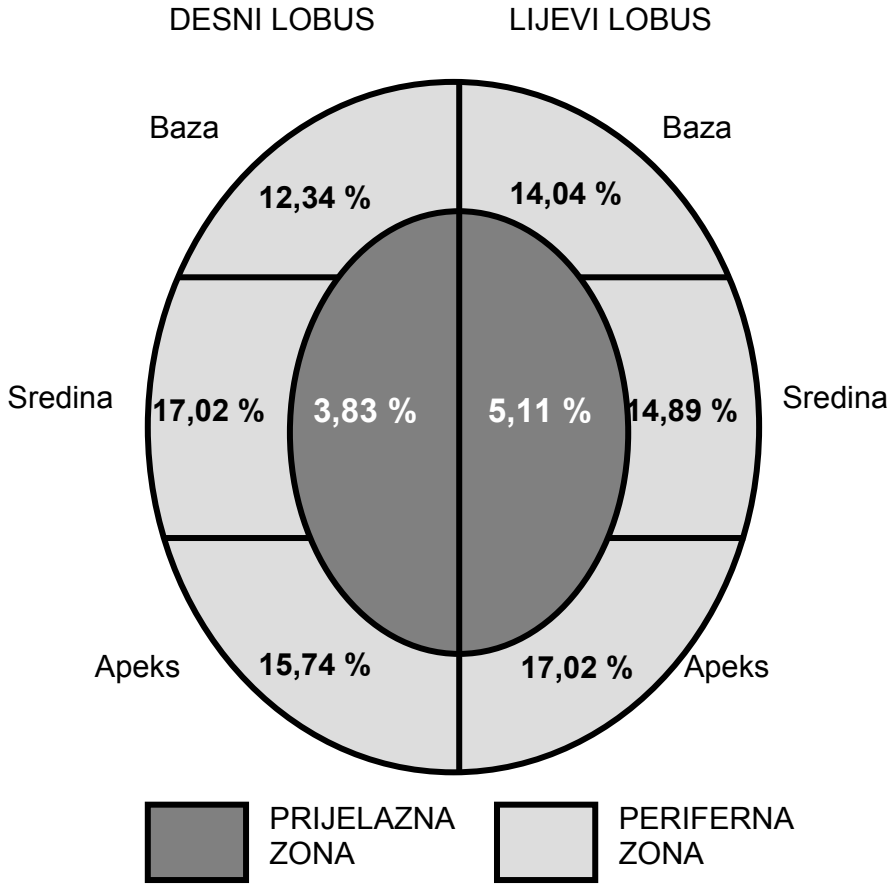


Slika 11. *Raspodjela Gleasonova zbroja u ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji prostate (N = 106)*

Medijan (raspon) Gleasonovog zbroja iznosio je 6 (5 - 9). Iz slike 11 može se uočiti da su Gleasonovi zbrojevi 6 i 7 najzastupljeniji. Gleasonovi zbrojevi 2, 3, 4 i 10 kod ispitanika nisu uočeni. Najzastupljeniji Gleasonov zbroj 6 dijagnosticiran je kod 54 ispitanika ili u 51% slučajeva. Visokorizični Gleasonovi zbrojevi 8 i 9 dijagnosticirani su samo kod 2 (2%) ispitanika.

Tablica 17. *Raspodjela karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na anatomsku lokalizaciju pozitivnih bioptata (N = 235)*

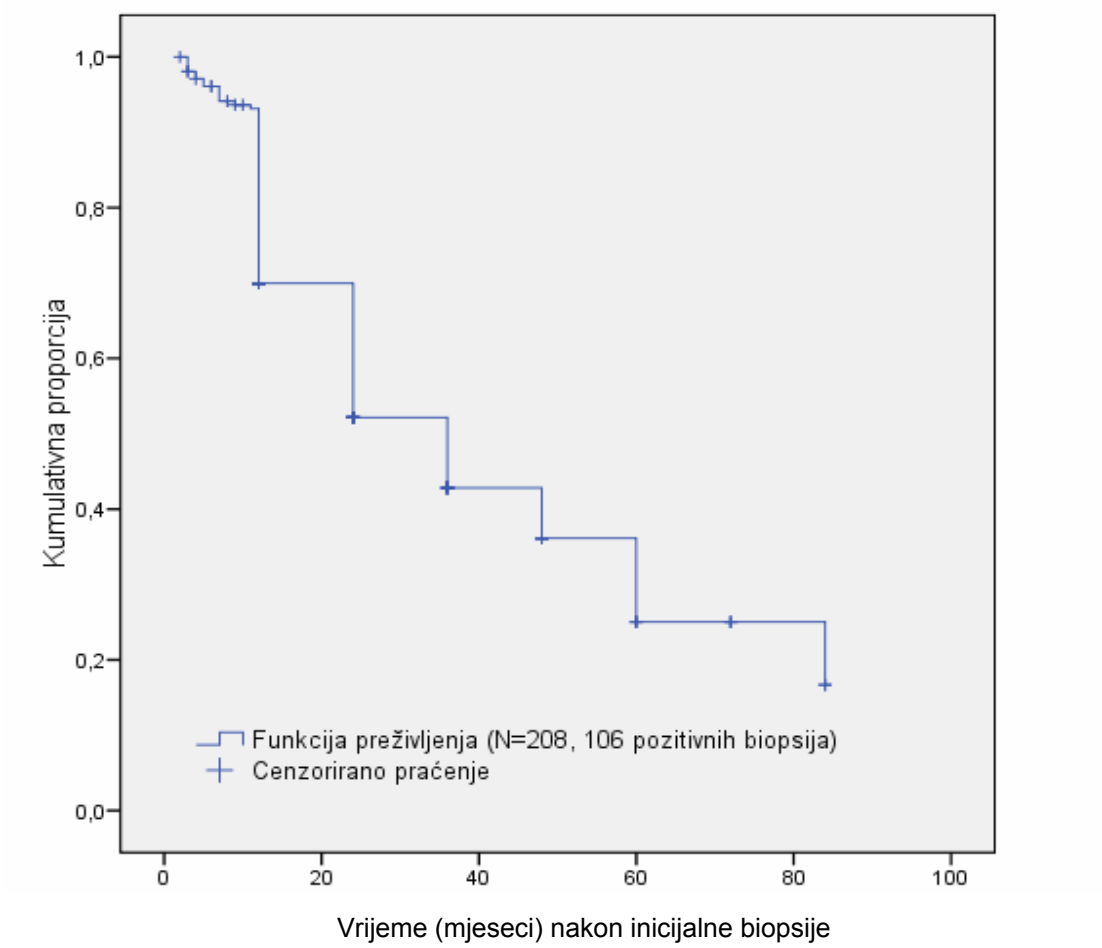
		BROJ POZITIVNIH BIOPTATA	%
DESNI LOBUS	**Apeks**	**37**	**15,74**
	Sredina periferno	**40**	**17,02**
	Prijelazna zona	**9**	**3,83**
	Baza periferno	**29**	**12,34**
LIJEVI LOBUS	**Apeks**	**40**	**17,02**
	Sredina periferno	**35**	**14,89**
	Prijelazna zona	**12**	**5,11**
	Baza periferno	**33**	**14,04**
	UKUPNO	235	100



Slika 12. *Raspodjela karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na anatomsku lokalizaciju pozitivnih bioptata (N = 235)*

U tablici 17 i na slici 12 prikazana je raspodjela karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate u odnosu na anatomsku lokalizaciju pozitivnih bioptata. Iz rezultata je vidljivo da se od ukupno 235 bioptata s karcinomom većina, odnosno 214 (91,06%) rasporedilo u perifernoj zoni prostate dok ih je u prijelaznoj zoni prostate smješteno samo 21 (8,94%). Od ukupno 848 bioptata ispitanika s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji 235 (27,00%) bioptata bilo je pozitivno.

Na slici 13 i u tablici 18 prikazana je Kaplan-Meireova analiza pojave karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu proteklom nakon inicijalne biopsije.



Slika 13. *Kaplan-Meierova analiza pojave karcinoma u ponovljenoj biopsiji*

Tablica 18. *Prosječno vrijeme praćenja za detekciju karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji*

Vrijeme nakon inicijalne biopsije (mjeseci)	Procjena	Standardna pogreška	95% granice pouzdanosti	
			Donja granica	Gornja granica
Aritmetička sredina	41,69	2,554	36,686	46,699
Median	36,00	3,668	28,810	43,190

Praćenje je definirano kao vrijeme proteklo između inicijalne i ponovljene biopsije. Ispitanici uključeni u studiju praćeni su od 2 do 84 mjeseca. Prosječno vrijeme praćenja bilo je 23,52 mjeseca, a medijan 12 mjeseci. Završni događaj praćenja bila je pojava karcinoma u ponovljenoj biopsiji (potpuno praćenje, N = 106,51%). Kod ispitanika kod kojih nije dijagnosticiran karcinom završni događaj bila je posljednja ponovljena biopsija u kojoj nije dijagnosticiran karcinom (cenzorirano praćenje, N = 102, 49%). Prema Kaplan-Meierovoj procjeni medijan vremena do detekcije karcinoma u ponovljenoj biopsiji u ispitanika u studiji iznosio je 41,69 mjeseci.

4.5. Odnosi između morfoloških parametara upale u inicijalnoj biopsiji i prebioptičkih vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA

Radi analize odnosa morfoloških parametara upale u inicijalnoj biopsiji i prebioptičkih vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA, prethodno je provedena nova reducirana klasifikacija upale korištenjem faktorske analize. S obzirom na velik broj ispitivanih kvalitativnih obilježja (8 bioptata različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti upale po ispitaniku, odnosno bioptičkom setu) faktorskom analizom svakom ispitaniku dodijeljen je specifični upalni faktorski score, te su formirane nove skupine ispitanika, kako po karakteru upale (akutnije i kroničnije), tako i po agresivnosti upale (manje agresivno i više agresivno).

Medijalni (rasponi) dobi ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom iznosili su 66,50 (53 - 82) i 65,50 (52 - 79) godina. Razlika među skupinama u odnosu na dob nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, p = 0,388).

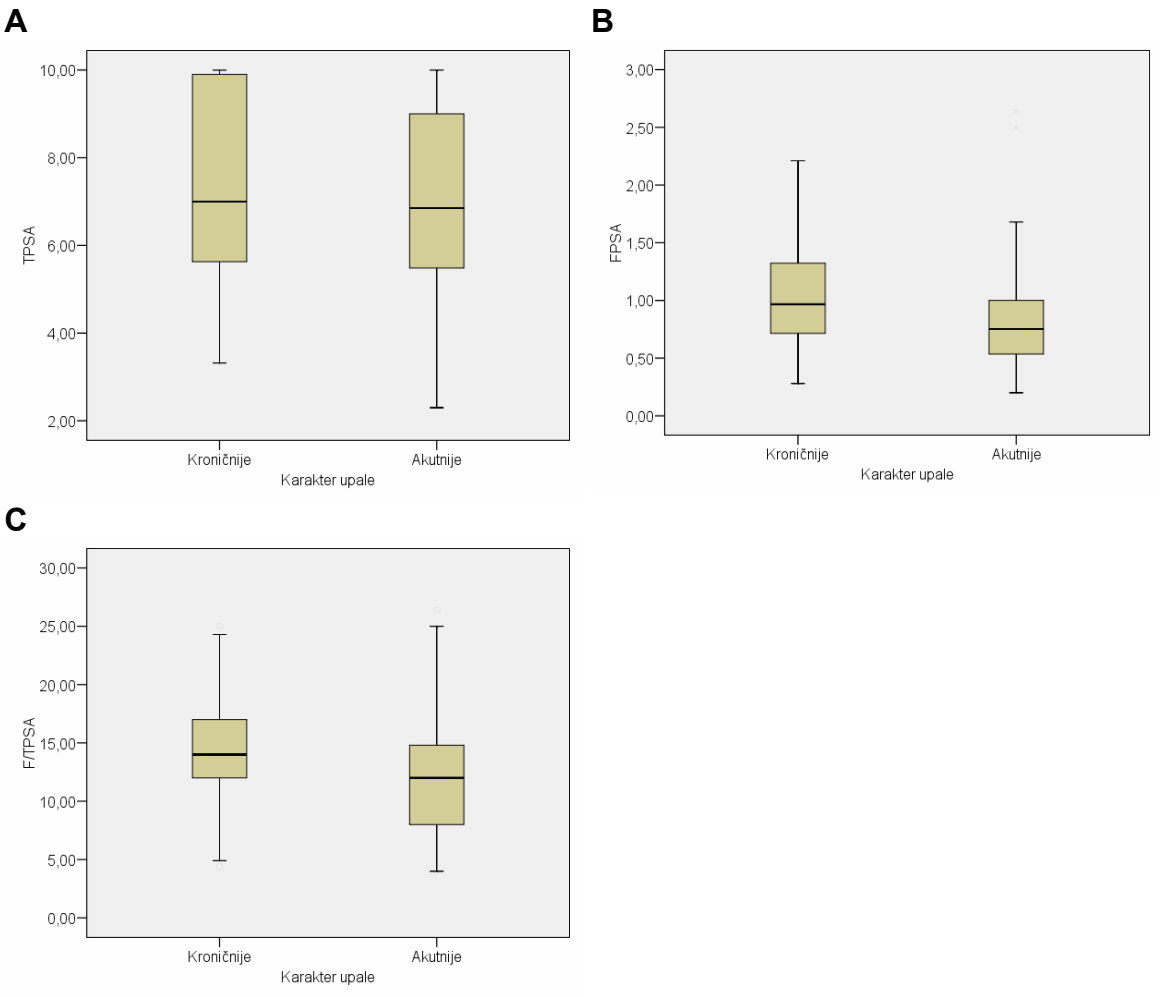
Medijani (rasponi) vremena proteklog između biopsija u bolesnika s kroničnijom i akutnijom upalom iznosili su 12 (3 - 72) i 24 (2 - 84) mjeseca. Razlika nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, p = 0,576).

U tablici 19 i na slici 14 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate u odnosu na prebioptičke vrijednosti TPSA, FPSA, i F/TPSA.

Tablica 19. *Razlike među skupinama ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom u inicijalnoj biopsiji u odnosu na vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA (N = 208)*

MEDIJAN	KARAKTER UPALE		p vrijednost (Mann-Whitney test)
RASPON	KRONIČNIJE	AKUTNIJE	
N	104	104	
TPSA (ng/ml)	7,00	6,85	0,431
	(3,32 – 10)	(2,3 – 10)	
FPSA (ng/ml)	0,96	0,75	< 0,001
	(0,28 – 2,43)	(0,20 – 2,64)	
F/TPSA (%)	14,00	12,00	< 0,001
	(4,40 – 25,00)	(4,00 – 26,40)	

Vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na TPSA (p = 0,431). Ispitanici s akutnijom upalom u bioptičkom materijalu prostate imaju statistički značajno manji prebioptički FPSA (p < 0,001) i F/TPSA (p < 0,001) od onih s kroničnijom upalom.

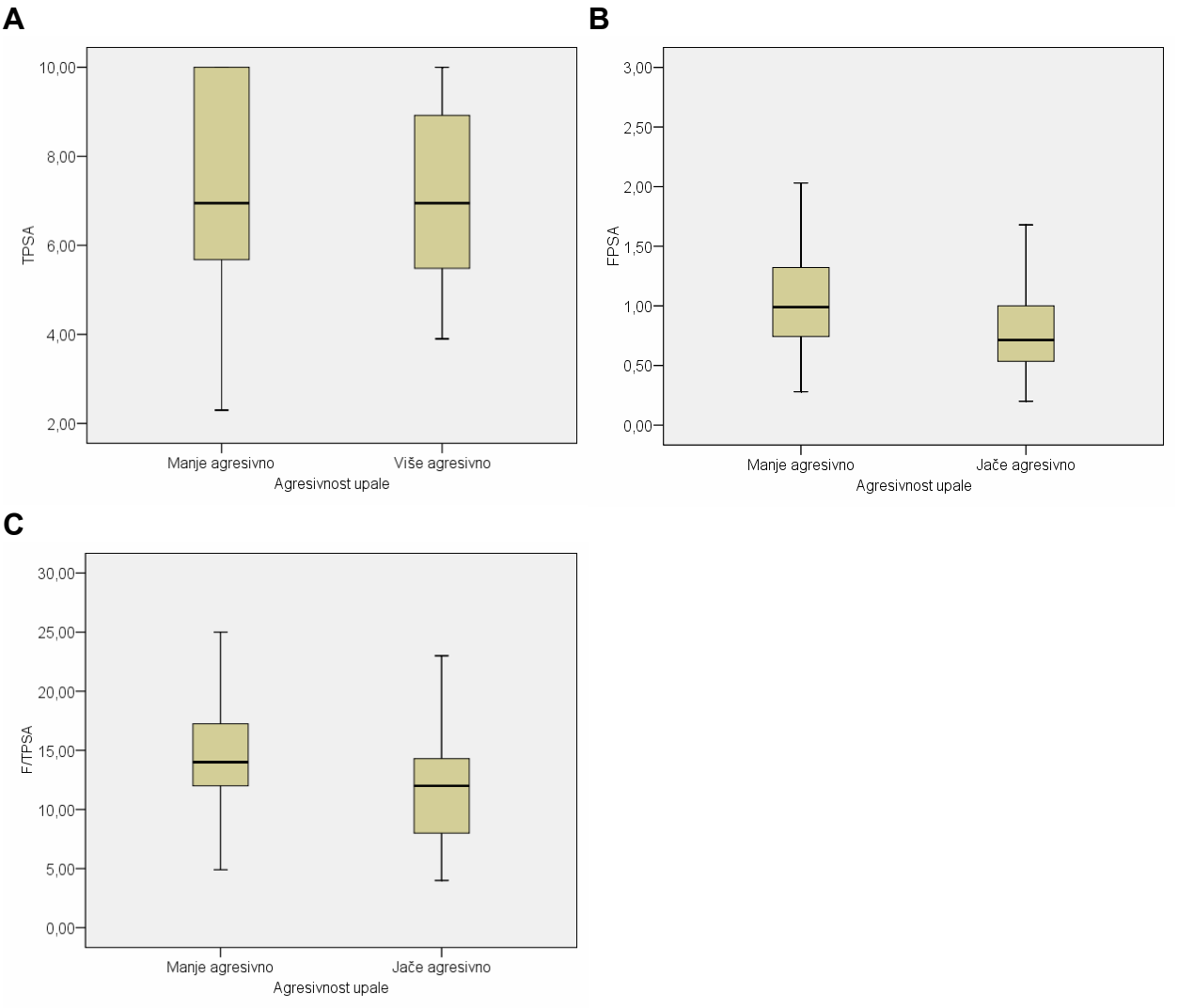


Slika 14. *Prikaz raspodjele ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom u odnosu na prebioptičke vrijednosti: A) TPSA (p = 0,431); B) FPSA (p < 0,001); C) F/TPSA (p < 0,001).*

U tablici 20 i na slici 15 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s manje i više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate u odnosu na prebioptičke vrijednosti TPSA, FPSA, i F/TPSA.

Tablica 20. *Razlike među ispitanicima s manje i više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji u odnosu na vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA (N = 208)*

MEDIJAN	AGRESIVNOST UPALE		p vrijednost (Mann-Whitney test)
RASPON	MANJE AGRESIVNO	VIŠE AGRESIVNO	
N	104	104	
TPSA1 (ng/ml)	6,95	6,95	0,466
	(2,30 - 10,00)	(3,90 – 10,00)	
FPSA1 (ng/ml)	0,99	0,71	< 0,001
	(0,28 – 2,43)	(0,20 – 2,64)	
F/TPSA1 (%)	14,00	12,00	< 0,001
	(4,90 – 25,00)	(4,00 – 26,40)	



Slika 15. *Prikaz raspodjele skupina s manje i više agresivnom upalom u odnosu na prebioptičke vrijednosti: A) TPSA (p = 0466); B) FPSA (p < 0,001); C) F/TPSA (p < 0,001).*

Vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na TPSA (p = 0,466). Bolesnici s agresivnijom upalom imaju statistički značajno manji prebioptički FPSA (p < 0,001) i F/TPSA (p < 0,001) od onih s manje agresivnom upalom.

Medijalni (rasponi) dobi ispitanika s manje agresivnom i jače agresivnom upalom iznosili su 66,50 (53 - 82) i 65,59 (52 - 79) godina. Razlika među skupinama u odnosu na dob nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, p = 0,518).

Medijani (rasponi) vremena proteklog između biopsija u ispitanika s manje agresivnom i jače agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji iznosili su 12 (3 - 72) i 24 (2 - 84) mjeseca. Razlika nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, p = 0,763).

4.6. Vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji

Medijani (rasponi) dobi ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji iznosili su 67 (53 - 82) i 65 (52 - 81) godina. Bolesnici s dokazanim karcinomom bili su statistički značajno stariji od onih bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji (Mann-Whitney test, p = 0,013).

Medijani (rasponi) vremena proteklog između biopsija u ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji iznosili su 12 (3 - 84) i 24 (2 - 84) mjeseca. U ispitanika s dokazanim karcinomom ponovljena biopsija prostate učinjena je statistički značajno ranije od onih bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji (Mann-Whitney test, p = 0,02).

U tablici 21 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s nalazom i bez nalaza karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na vrijednosti PSA frakcija prije inicijalne i ponovljene biopsije prostate.

Tablica 21. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije (N = 208)*

	MEDIJAN	KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI		p vrijednost (Mann-Whitney test)
	RASPON	DA	NE	
	N	106	102	
INICIJALNA BIOPSIJA	TPSA1 (ng/ml)	6,95	6,95	0,746
		(2,30 - 10,00)	(3,32 -10,00)	
	FPSA1 (ng/ml)	0,80	0,99	0,036
		(0,27 - 2,43)	(0,2 - 2,64)	
	F/TPSA1 (%)	12,05	13,95	0,007
		(4,00 - 24,30)	(4,90 - 26,40)	
PONOVLJENA BIOPSIJA	TPSA2 (ng/ml)	9,35	8,20	0,042
		(2,80 - 24,70)	(3,20 - 23,20)	
	FPSA2 (ng/ml)	0,90	1,22	< 0,001
		(0,2 2 - 2,99)	(0,30 - 5,43)	
	F/TPSA2 (%)	10,00	16,00	< 0,001
		(3,80 - 20,00)	(5,10 - 37,00)	

Iz tablice 21 vidljivo je da ispitanici s nalazom karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate imaju statistički značajno niže vrijednosti FPSA (p = 0,036) i F/TPSA (p = 0,007) prije inicijalne biopsije prostate. Razlika u vrijednostima TPSA (p = 0,746) prije inicijalne biopsije među skupinama nije bila statistički značajna. Ispitanici s

karcinomom u ponovljenoj biopsiji imali su očekivano statistički značajno niže vrijednosti FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$) prije ponovljene biopsije. Vrijednosti TPSA prije ponovljene biopsije bile su statistički značajno veće u bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom ($p = 0,042$).

U tablici 22 prikazane su razlike u vrijednostima PSA frakcija prije inicijalne i ponovljene biopsije u ispitanika s nalazom karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Tablica 22. *Razlike u vrijednostima TPSA, FPSA, F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u skupini ispitanika s karcinom u ponovljenoj biopsiji (N = 106)*

Medijan / Raspon	INICIJALNA BIOPSIJA	PONOVLJENA BIOPSIJA	p vrijednost (Wilcoxon test)
TPSA (ng/ml)	6,95	9,35	< 0,001
	(2,30 - 10,00)	(2,80 - 24,70)	
FPSA (ng/ml)	0,90	0,80	0,001
	(0,27 - 2,43)	(0,22 - 2,99)	
F/TPSA (%)	12,05	10,00	< 0,001
	(4,00 - 24,30)	(3,80 - 20,00)	

Vidljiv je statistički značajan porast vrijednosti TPSA ($p < 0,001$), te značajan pad vrijednosti FPSA($p = 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$) u periodu od inicijalne do ponovljene biopsije prostate.

U tablici 23 prikazane su razlike u vrijednostima PSA i njegovih frakcija prije inicijalne i ponovljene biopsije u ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Tablica 23. *Razlike u vrijednostima TPSA, FPSA, F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u skupini ispitanika bez dokazanog karcinoma u ponovljenoj biopsiji (N = 102)*

Medijan / Raspon	INICIJALNA BIOPSIJA	PONOVLJENA BIOPSIJA	p vrijednost (Wilcoxon test)
TPSA (ng/ml)	6,95	8,20	< 0,001
	(3,32 - 10,00)	(3,20 - 23,20)	
FPSA (ng/ml)	0,99	1,22	< 0,001
	(0,20 - 2,64)	(0,30 - 5,43)	
F/TPSA (%)	13,95	16,00	0,012
	(4,9 - 26,40)	(5,10 - 37,00)	

Za razliku od ispitanika s karcinomom u ovoj skupini bilježi se statistički značajan porast svih PSA frakcija. Za razliku od skupine ispitanika s karcinomom u kojoj se nalazi pad vrijednosti FPSA i F/TPSA, u skupini bez karcinoma bilježi se značajan porast vrijednosti FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p = 0,012$).

4.7. Vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA prije inicijalne i ponovljene biopsije u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji

Radi analize odnosa PIA-e i prebioptičkih vrijednosti dobi i PSA frakcija formirane su skupine s nalazom PIA-e (N = 82) i bez nalaza PIA-e (N = 126) u inicijalnoj biopsiji prostate.

Medijani (rasponi) dobi ispitanika s PIA-om i bez nje u inicijalnoj biopsiji iznosili su 67 (52 - 82) i 65 (53 - 81) godina. Razlika među skupinama u odnosu na dob nije se pokazala statistički značajnom (Mann-Whitney test, p = 0,151).

Medijani (rasponi) vremena proteklog između biopsija u bolesnika s PIA-om i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji iznosili su 12 (2 - 84) i 12 (3 - 84) mjeseci. Razlika nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, p = 0,427).

U tablici 24 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na vrijednosti PSA frakcija prije inicijalne i ponovljene biopsije prostate.

Tablica 24. *Razlike među skupinama ispitanika s PIA-om i bez PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na prebioptičke vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA (N = 208)*

	MEDIJAN	PRISUTNOST PIA-e u INICIJALNOJ BIOPSIJI		p vrijednost (Mann-Whitney test)
	RASPON	NE	DA	
	N	126	82	
INICIJALNA BIOPSIJA	TPSA1 (ng/ml)	7,00	6,85	0,210
		(3,32 – 10,00)	(2,30 – 10,00)	
	FPSA1 (ng/ml)	0,89	0,80	0,412
		(0,20 – 2,64)	(0,30 – 2,50)	
	F/TPSA1 (%)	13,00	12,70	0,884
		(4,00 – 26,40)	(4,40 – 25,00)	
PONOVLJENA BIOPOSIJA	TPSA2 (ng/ml)	8,92	9,30	0,925
		(3,50 - 24,70)	(2,80 – 23,20)	
	FPSA2 (ng/ml)	1,09	0,93	0,048
		(0,30 – 5,43)	(0,22 – 4,51)	
	F/TPSA2 (%)	13,30	11,80	0,022
		(5,00 – 36,00)	(3,80 – 37,00)	

Ispitanici s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji imali su značajno niže vrijednosti FPSA (p = 0,048) i F/TPSA (p = 0,022) prije ponovljene biopsije od ispitanika bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji. Vrijednosti TPSA prije inicijalne (p = 0,210) i ponovljene (p = 0,925) biopsije, te vrijednosti FPSA (p = 0,412) i F/TPSA (p = 0,884) prije inicijalne biopsije nisu se statistički razlikovale među skupinama.

4.8. Pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost i karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji prostate

Da bi se procijenila pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji prostate, korištena je reducirana klasifikacija po karakteru i agresivnosti upalnog infiltrata, odnosno prije formirani upalni scoreovi karaktera i agresivnosti upale.

U tablici 25 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s karcinom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost upale u inicijalnoj biopsiji.

Tablica 25. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

N (%)		KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI PROSTATE		UKUPNO
		NE	DA	
PRISUTNOST UPALE U INICIJALNOJ BIOPSIJI PROSTATE	NE	5 (2,40)	7 (3,40)	12 (60.60)
	DA	97 (46,60)	99 (47,60)	196 (39,40)
UKUPNO		102 (49,00)	106 (51,00)	208 (100,00)
$\chi^2 = 0{,}277$, df = 1, p = 0,599				

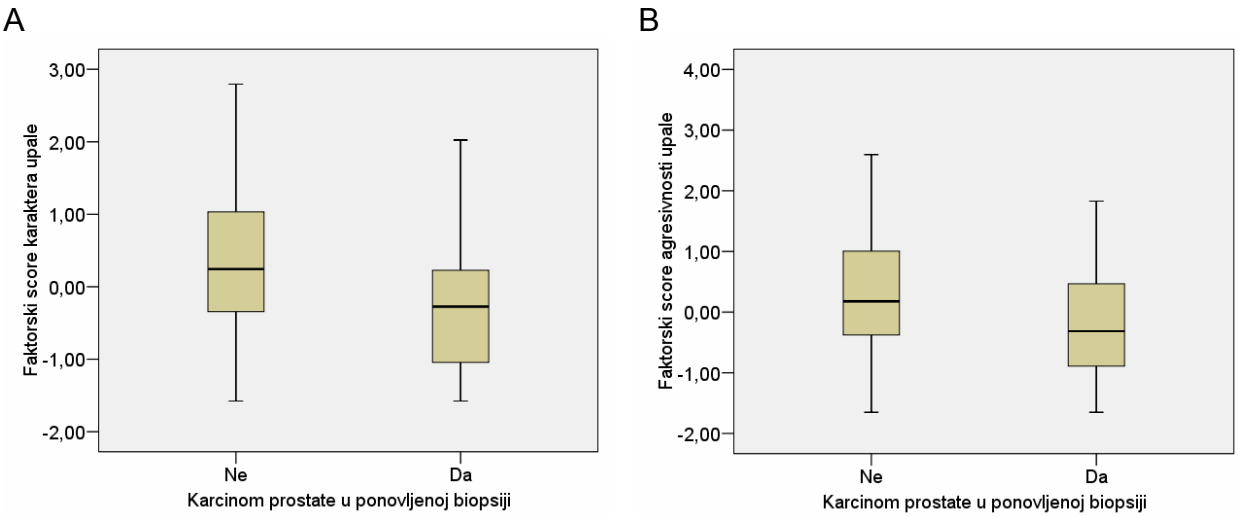
Razlika među skupinama testirana χ^2-testom nije bila značajna (p=0,599). Razlog je vjerojatno malen broj ispitanika bez upale u prostati.

U tablici 26 i na slici 16 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s nalazom i bez nalaza karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na upalne faktorske scoreove karaktera i agresivnosti u inicijalnoj biopsiji prostate.

Tablica 26. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na faktorski score karaktera i agresivnosti upale (N = 208)*

MEDIJAN	KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI		p vrijednost (Mann-Whitney test)
RASPON	NE	DA	
N	102	106	
FAKTORSKI SCORE KARAKTERA UPALE	0,244	-0,274	< 0,001
	(-1,576 – 2,794)	(-1,576 – 2,323)	
FAKTORSKI SCORE AGRESIVNOSTI UPALE	0,178	-0,315	0,002
	(-1,651 – 2,596)	(-1,651 – 3,082)	

Iz rezultata je vidljivo da bolesnici s nalazom karcinoma u ponovljenoj biopsiji imaju statistički značajno niži faktorski score karaktera ($p < 0,001$) i agresivnosti ($p = 0,002$) upale u odnosu na ispitanike bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.



Slika 16. *Prikaz raspodjele ispitanika s nalazom i bez nalaza karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na faktorski score: A) karaktera ($p < 0,001$); B) agresivnosti upale u inicijalnoj biopsiji prostate ($p = 0,002$) ($N = 208$)*

Da bi se dodatno potvrdila ispravnost postupka, provedena je i usporedba među novoformiranim skupinama u odnosu na karakter (kroničnije i akutnije) i agresivnost (manje agresivno i više agresivno) upale. Rezultati su prikazani u tablicama 27 i 28.

Tablica 27. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakter upale u inicijalnoj biopsiji prostate ($N = 208$)*

N (%)		KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI PROSTATE		UKUPNO
		NE	DA	
KARAKTER UPALE	KRONIČNIJE	36 (17,30)	68 (32,70)	104 (50,00)
	AKUTNIJE	66 (31,70)	38 (18,30)	104 (50,00)
UKUPNO		102 (49,00)	106 (51,00)	208 (100,00)
$\chi^2 = 17,314$, df = 1, $p < 0,001$				

Razlike među ispitivanim skupinama testirane χ^2 testom pokazale su se značajnima, kako po karakteru ($p < 0,001$), tako i po agresivnosti upale ($p = 0,009$).

Tablica 28. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na agresivnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

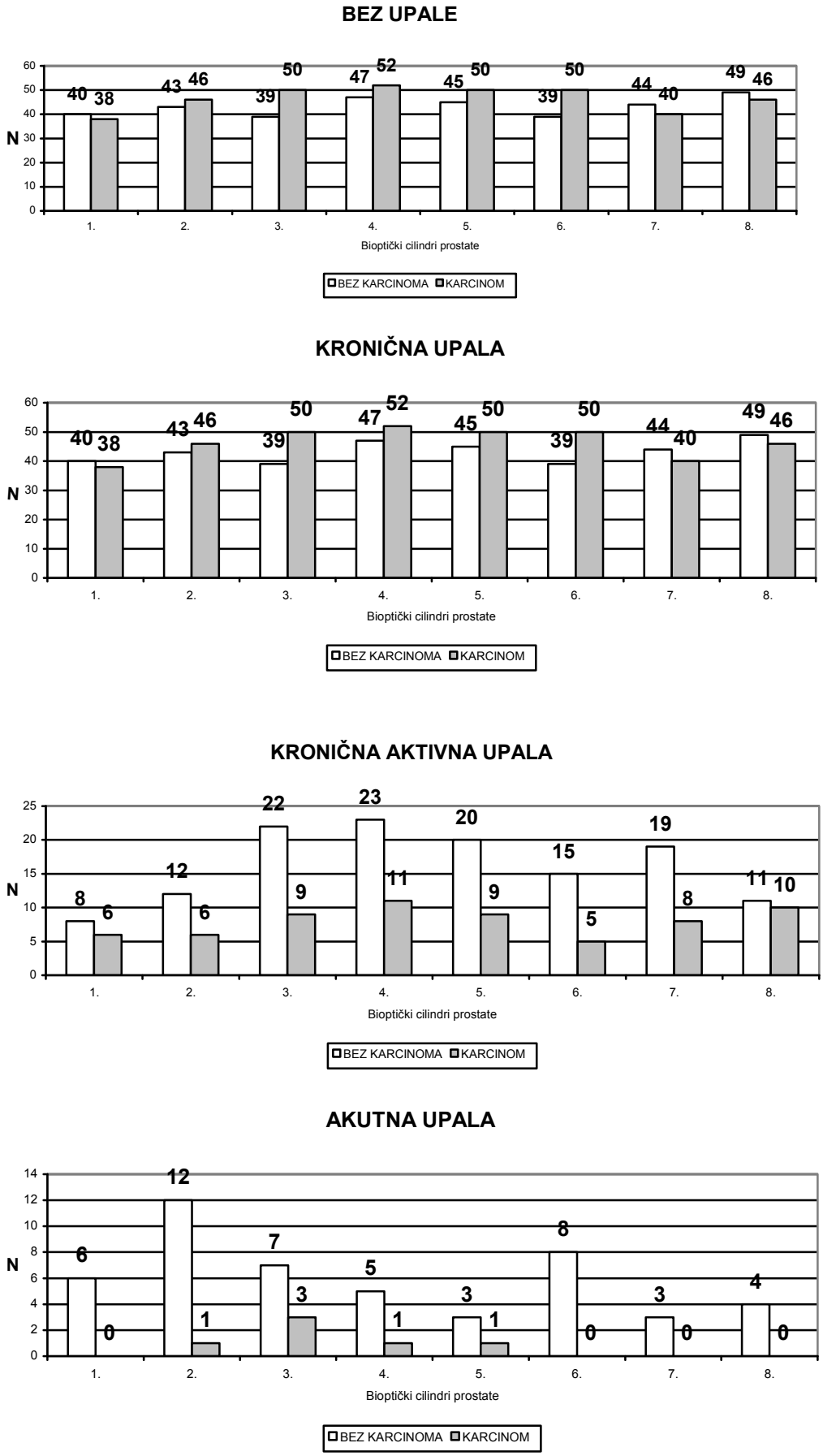
N (%)		KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI		UKUPNO
		NE	DA	
AGRESIVNOST UPALE	MANJE AGRESIVNO	42 (20,20)	62 (29,80)	104 (50,0)
	VIŠE AGRESIVNO	60 (28,80)	44 (21,20)	104 (50,0)
UKUPNO		102 (49,00)	106 (51,00)	208 (100)
$\chi^2 = 6{,}233$, df = 1, p = 0,009				

Drugim riječima, bolesnici s karcinomom, za razliku od onih bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji, u inicijalnoj biopsiji prostate imaju dominantno kroničniji i manje agresivan upalni infiltrat.

U tablici 29 i na slici 17 prikazana je razlika u raspodjeli bioptata inicijalne biopsije prema karakteru upale među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Tablica 29. *Raspodjela bioptata inicijalne biopsije prema karakteru upale u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji (N = 1664)*

N (%)	BIOPTIČKI CILINDRI PROSTATE							
Gradacija karaktera upale u inicijalnoj biopsiji prostate	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
	KARCINOM PROSTATE U PONOVLJENOJ BIOPSIJI							
	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Bez upale	48 (23,10)	35 (16,80)	34 (16,30)	27 (13,00)	34 (16,30)	40 (19,20)	36 (17,30)	38 (18,30)
	62 (29,80)	53 (25,50)	44 (21,20)	42 (20,20)	46 (22,10)	51 (24,50)	58 (27,90)	50 (24,00)
Kronična upala	40 (19,20)	43 (20,70)	39 (18,80)	47 (22,60)	45 (21,60)	39 (18,80)	44 (21,10)	49 (23,60)
	38 (18,30)	46 (22,10)	50 (24,00)	52 (25,00)	50 (24,00)	50 (24,00)	40 (19,20)	46 (22,10)
Kronična aktivna upala	8 (3,80)	12 (5,80)	22 (10,60)	23 (11,10)	20 (9,60)	15 (7,20)	19 (9,10)	11 (5,30)
	6 (2,90)	6 (2,90)	9 (4,30)	11 (5,30)	9 (4,30)	5 (2,40)	8 (3,80)	10 (4,80)
Akutna upala	6 (2,90)	12 (5,80)	7 (3,40)	5 (2,40)	3 (1,40)	8 (3,80)	3 (1,40)	4 (1,90)
	0 (0,00)	1 (0,50)	3 (1,40)	1 (0,50)	1 (0.50)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ukupno (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,044	0,001	0,021	0,003	0,024	0,014	0,001	0,097



Slika 17. *Grupiranje bioptata inicijalne biopsije prema karakteru upale u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate (N = 1664)*

Razlike u raspodjeli upalnog infiltrata po karakteru upale za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji testirane su Mann-Whitney testom i pokazale su se statistički značajne u sedam od osam cilindara po bioptičkom setu. Iz tablice 29 i slike 17 vidljivo je da u bolesnika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji postoji tendencija grupiranja bioptata inicijalne biopsije u skupinama bez upale i s kroničnom upalom. U ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji više bioptata inicijalne biopsije grupiralo se u skupinama s kroničnom aktivnom i akutnom upalom.

U tablici 30 i na slici 18 prikazana je razlika u raspodjeli bioptata inicijalne biopsije prema agresivnosti upale među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Tablica 30. *Raspodjela bioptata inicijalne biopsije prema agresivnosti upale u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji (N = 1664)*

N (%)	BIOPTIČKI CILINDRI PROSTATE							
Gradacija agresivnosti upale	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
	KARCINOM PROSTATE U PONOVLJENOJ BIOPSIJI							
	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Bez upale	48 (23,10)	35 (16,80)	34 (16,30)	27 (13,00)	34 (16,30)	41 (19,70)	36 (17,30)	38 (18,30)
	62 (29,80)	53 (25,50)	45 (21,60)	42 (20,20)	46 (22,10)	51 (24,50)	57 (27,40)	50 (24,00)
Upala bez degeneracije epitela	41 (19,70)	41 (19,70)	42 (20,20)	57 (27,40)	48 (23,10)	41 (19,70)	46 (22,10)	46 (22,10)
	31 (14,90)	36 (17,30)	47 (22,60)	45 (21,60)	45 (21,60)	37 (17,80)	37 (17,80)	40 (19,20)
Ograničena degeneracija epitela	6 (2,90)	16 (7,70)	20 (9,60)	15 (7,20)	17 (8,20)	15 (7,20)	18 (8,70)	14 (6,70)
	10 (4,80)	16 (7,70)	12 (5,80)	17 (8,20)	14 (6,70)	18 (8,70)	10 (4,80)	14 (6,70)
Opsežna degeneracija epitela	7 (3,40)	10 (4,80)	6 (2,90)	3 (1,40)	3 (1,40)	5 (2,40)	2 (1,00)	4 (1,90)
	3 (1,40)	1 (0,50)	2 (1,00)	2 (1,00)	1 (0,50)	0 (0,00)	2 (1,00)	2 (1,00)
Ukupno (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0,138	0,010	0,040	0,142	0,106	0,238	0,007	0,176



Slika 18: *Grupiranje bioptata inicijalne biopsije prema agresivnosti upale u odnosu na pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate (N = 1664)*

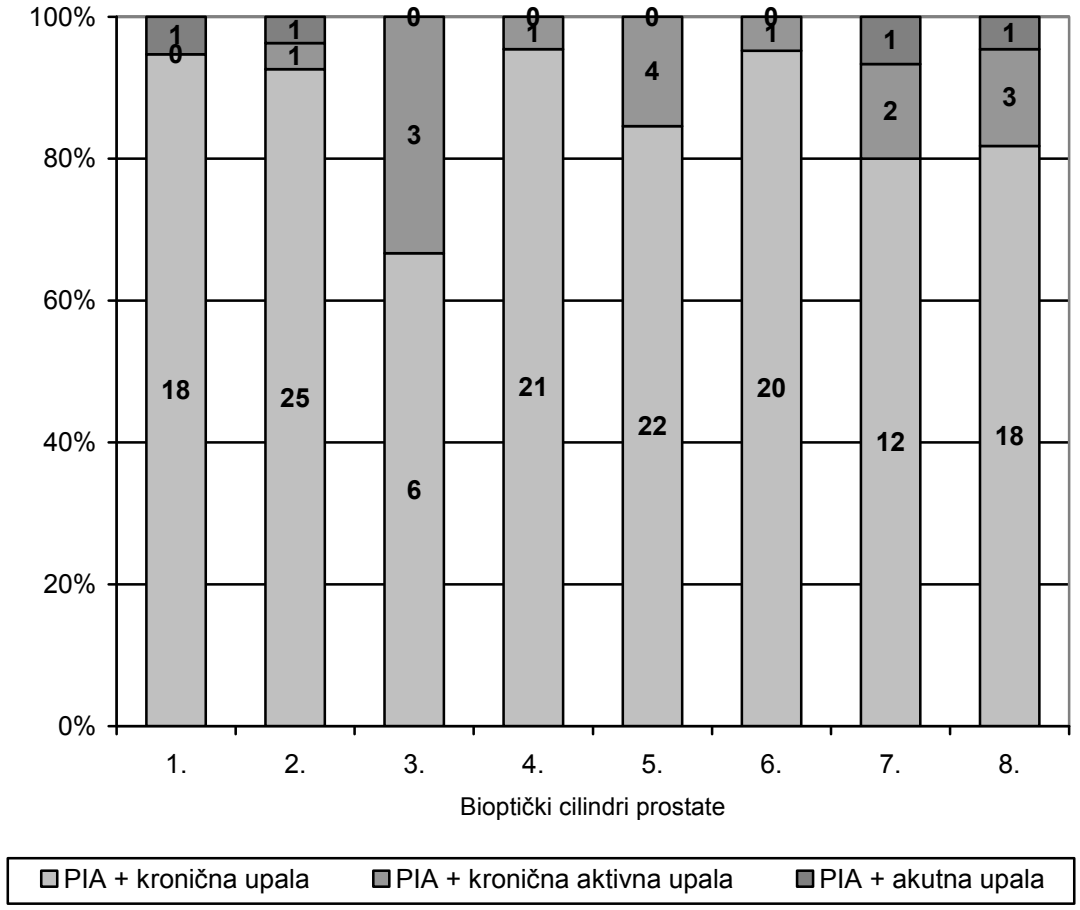
Razlike u raspodjeli upalnog infiltrata po agresivnosti upale za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji testirane su Mann-Whitneyevim testom i pokazale su se statistički značajnima u tri od osam bioptata po bioptičkom setu. U ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji više bioptata inicijalne biopsije grupiralo se u skupinama s ograničenom i opsežnom degeneracijom epitela (agresivnija upala).

4.9. Povezanost lokalizacije PIA-e i upale u bioptatima inicijalne biopsije prostate

U tablici 31 i na slici 19 prikazana je raspodjela PIA-e po bioptatima inicijalne biopsije prostate u odnosu na prisutnost i karakter upalnog infiltrata. Za svaki bioptički cilindar prostate prikazana je prisutnost i frekvencija PIA-e u odnosu na stupnjeve karaktera upale.

Tablica 31. *Raspodjela PIA-e u odnosu na karakter upale u bioptatima inicijalne biopsije prostate (N = 1664)*

N (%)	DESNI LOBUS				LIJEVI LOBUS			
Gradacija karaktera upale	Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza	Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza
	PRISUTNOST PIA-e U BIOPTATU PROSTATE							
	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Bez upale	109 (52,40)	87 (41,80)	78 (37,50)	69 (33,20)	80 (38,50)	91 (43,80)	93 (44,70)	88 (42,30)
	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Kronična upala	60 (28,80)	64 (30,80)	83 (39,90)	78 (37,50)	73 (35,10)	69 (33,20)	72 (34,60)	77 (37,00)
	18 (8,70)	25 (12,50)	6 (2,90)	21 (10,10)	22 (10,60)	20 (9,60)	12 (5,80)	18 (8,70)
Kronična aktivna upala	14 (6,70)	17 (8,20)	28 (13,50)	33 (15,90)	25 (12,00)	19 (9,10)	25 (12,00)	18 (8,70)
	0 (0,00)	1 (0,50)	3 (1,40)	1 (0,50)	4 (1,90)	1 (0,50)	2 (1,00)	3 (1,40)
Akutna upala	6 (2,90)	13 (6,30)	10 (4,80)	6 (2,90)	4 (1,90)	8 (3,80)	2 (1,00)	3 (1,40)
	1 (0,50)	1 (0,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,50)	1 (0,50)
Ukupno (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)
p vrijednost (Mann-Whitney test)	0.001	0,006	0,035	0,118	0,001	0,003	0,015	< 0,001



Slika 19. *Grupiranje PIA-e uz različite stupnjeve karaktera upale po bioptičkim cilindrima inicijalne biopsije prostate (N = 161)*

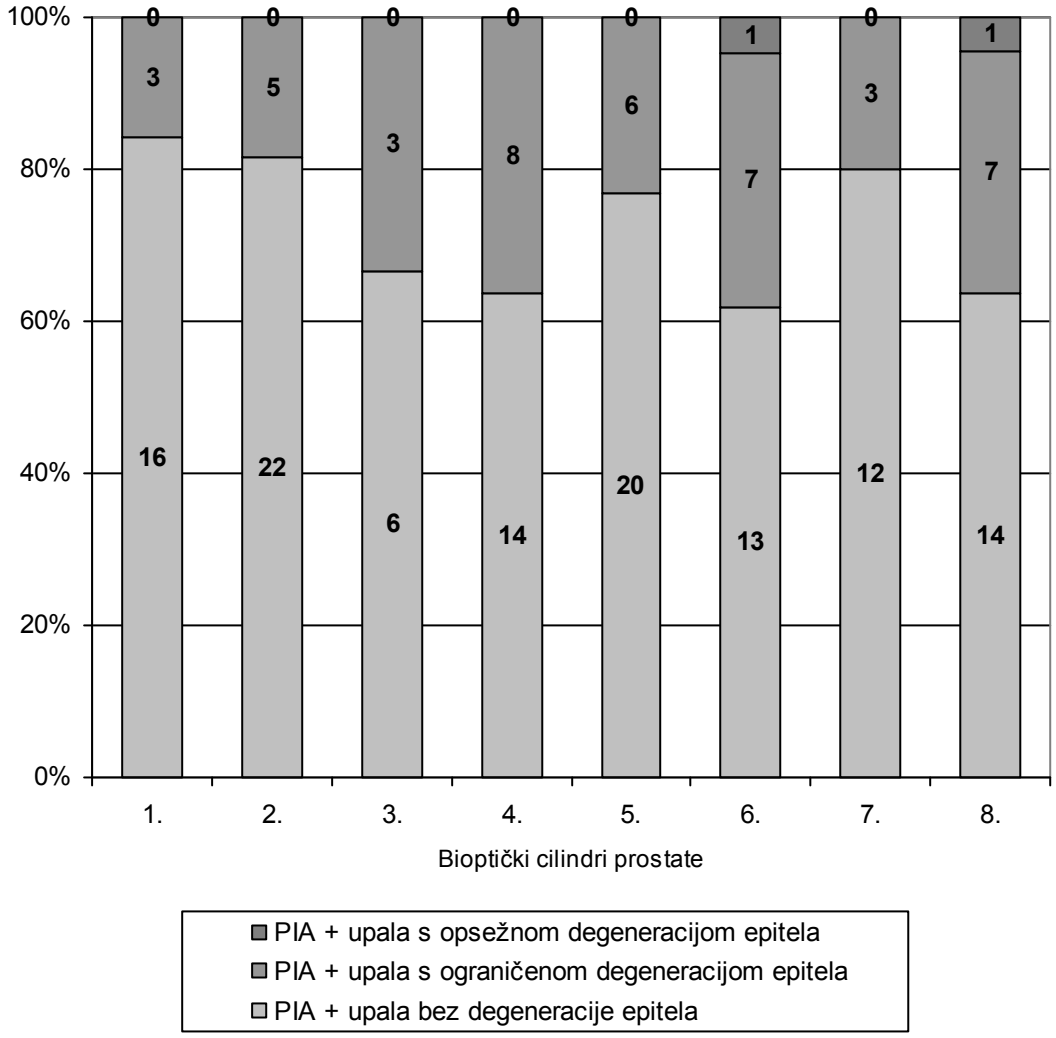
Povezanost lokalizacije PIA-e i karaktera upale za svaki od osam bioptata svih 208 ispitanika testirana je Mann-Whitney testom i pokazala se statistički značajnom u sedam od osam cilindara po bioptičkom setu. Iz rezultata je vidljivo da se većina, odnosno 142 (88,20%) lezije PIA-e grupiralo u bioptatima s dominantno kroničnim upalnim infiltratom. U bioptatima s kroničnom aktivnom upalom grupiralo se ukupno 15 (9,32%) PIA, a samo 4 (2,48%) PIA-e otkrivene su u bioptatima s akutnom upalom.

U tablici 32 i na slici 20 prikazana je raspodjela PIA-e po bioptatima inicijalne biopsije prostate u odnosu na prisutnost i agresivnost upalnog infiltrata. Za svaki bioptički cilindar prostate prikazana je prisutnost i frekvencija PIA-e u odnosu na stupnjeve agresivnosti upale.

Tablica 32. *Raspodjela PIA-e u odnosu na agresivnost upale u bioptatima inicijalne biopsije prostate (N = 208)*

N (%)	DESNI LOBUS				LIJEVI LOBUS			
Gradacija agresivnosti upale	Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza	Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza
	PRISUTNOST PIA-E U BIOPTIČKOM CILINDRU PROSTATE							
	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Bez upale	110 (52,90)	88 (42,30)	79 (38,00)	69 (33,20)	80 (38,50)	91 (43,80)	93 (44,70)	88 (42,30)
	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Upala bez degeneracije epitela	57 (27,40)	56 (26,90)	83 (39,90)	88 (42,30)	73 (35,10)	65 (31,30)	71 (34,10)	72 (34,60)
	16 (7,20)	22 (10,10)	6 (2,90)	14 (6,70)	20 (9,60)	13 (6,30)	12 (5,80)	14 (6,70)
Ograničena degeneracija epitela	13 (6,30)	27 (13,00)	29 (13,90)	24 (11,50)	25 (12,00)	26 (12,50)	25 (12,00)	21 (10,10)
	3 (1,40)	5 (2,40)	3 (1,40)	8 (3,80)	6 (2,90)	7 (3,40)	3 (1,40)	7 (3,40)
Opsežna degeneracija epitela	10 (4,80)	11 (5,30)	8 (3,80)	5 (2,40)	4 (1,90)	5 (2,40)	4 (1,90)	5 (2,40)
	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,50)	0 (0,00)	1 (0,50)
Ukupno (%)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)	208 (100)
p vrijednost (Mann-Whitney test)	<0,001	0,003	0,030	< 0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001

Povezanost lokalizacije PIA-e i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata svih 208 ispitanika testirana je Mann-Whitney testom i pokazala se statistički značajnom u svih osam bioptata. Iz rezultata je vidljivo da se većina lezija PIA-e, odnosno 117 (72,67%) grupirala u bioptičkim cilindrima s neagresivnom upalom bez degeneracije epitela. U bioptatima s ograničenom degeneracijom epitela grupirale su se ukupno 42 (26,08%) PIA-e, a samo 2 (1,25%) PIA-e otkrivene su u bioptatima s izrazito agresivnom upalom s opsežnom degeneracijom epitela.



Slika 20. *Grupiranje PIA-e uz različite stupnjeve agresivnosti upale po bioptičkim cilindrima inicijalne biopsije prostate (N = 161)*

4.10. Pojavnost i lokalizacija karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost i lokalizaciju PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate

U tablici 33 su prikazane razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

Tablica 33. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

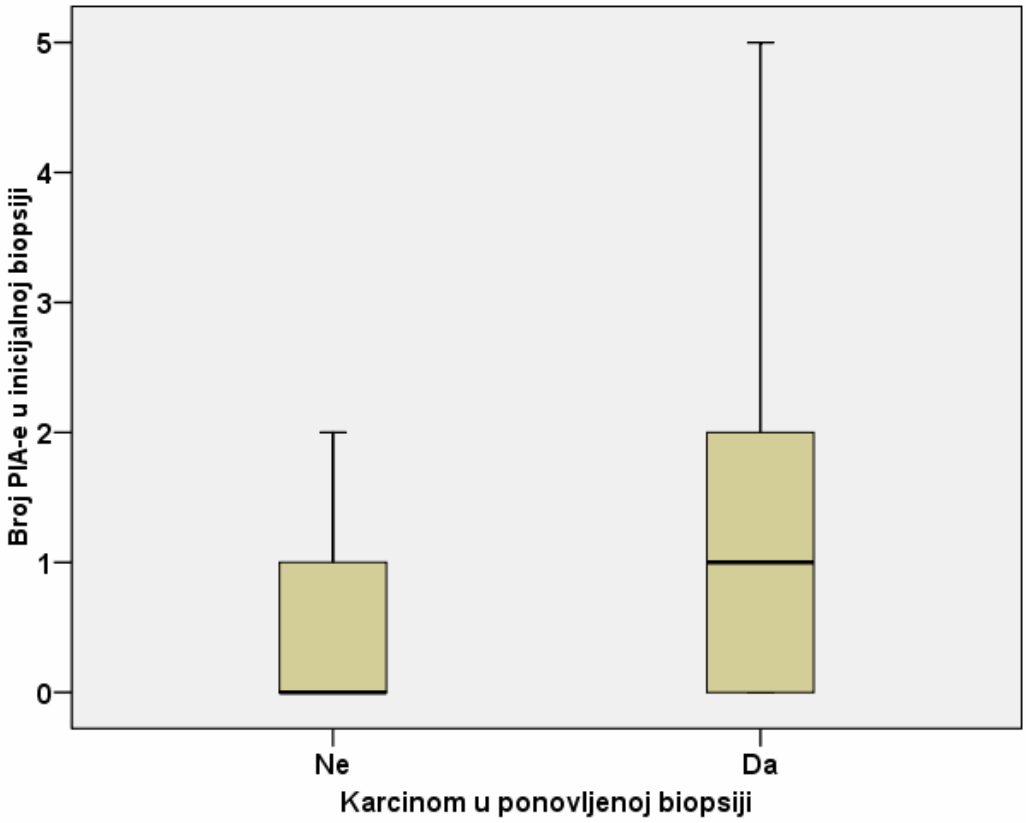
N (%)		KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI PROSTATE		UKUPNO
		NE	DA	
PRISUTNOST PIA-e U INICIJALNOJ BIOPSIJI PROSTATE	NE	76 (36,50)	50 (24,10)	126 (60.60)
	DA	26 (12,50)	56 (26,90)	82 (39,40)
UKUPNO		102 (49,00)	106 (51,00)	208 (100,00)
$\chi^2 = 16,27$, df = 1, $p < 0,001$				

Razlika među skupinama testirana χ^2 testom pokazala se statistički značajnom ($p < 0,001$). U skupini ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji statistički značajno više njih imalo je leziju PIA-e u inicijalnoj biopsiji (26,90%) za razliku od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji (12,50%).

U tablici 34 i na slici 21 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na broj lezija PIA-e u svakom bioptičkom setu inicijalne biopsije prostate. Iz rezultata je vidljivo da ispitanici s karcinomom imaju statistički značajno veći broj lezija PIA-e po bioptičkom setu inicijalne biopsije od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). Iz prikaza raspodjele ispitanika u odnosu na broj PIA-e vidljivo je da je mogućnost detekcije karcinoma veća u ispitanika koji su imali dvije ili više PIA-e u bioptičkom setu inicijalne biopsije prostate.

Tablica 34. *Razlike među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na broj lezija PIA-e u svakom bioptičkom setu inicijalne biopsije prostate (N = 208)*

N (%)		KARCINOM U PONOVLJENOJ BIOPSIJI PROSTATE		Ukupno (%)
		NE	DA	
BROJ PIA-e U BIOPTIČKOM SETU	0	76 (36,50)	50 (24,01)	126 (60,60)
	1	18 (8,70)	17 (8,20)	35 (16,80)
	2	4 (1,90)	19 (9,10)	23 (11,10)
	3	4 (1,90)	11 (5,30)	15 (7,20)
	4	0 (0,00)	5 (2,40)	5 (2,40)
	5	0 (0,00)	4 (1,90)	4 (1,90)
Ukupno (%)		102 (49,00)	106 (51,00)	208 (100)
Medijan		0,00	1,00	
Raspon		(0-3)	(0-5)	
p vrijednost (Mann-Whitney test)		< 0,001		

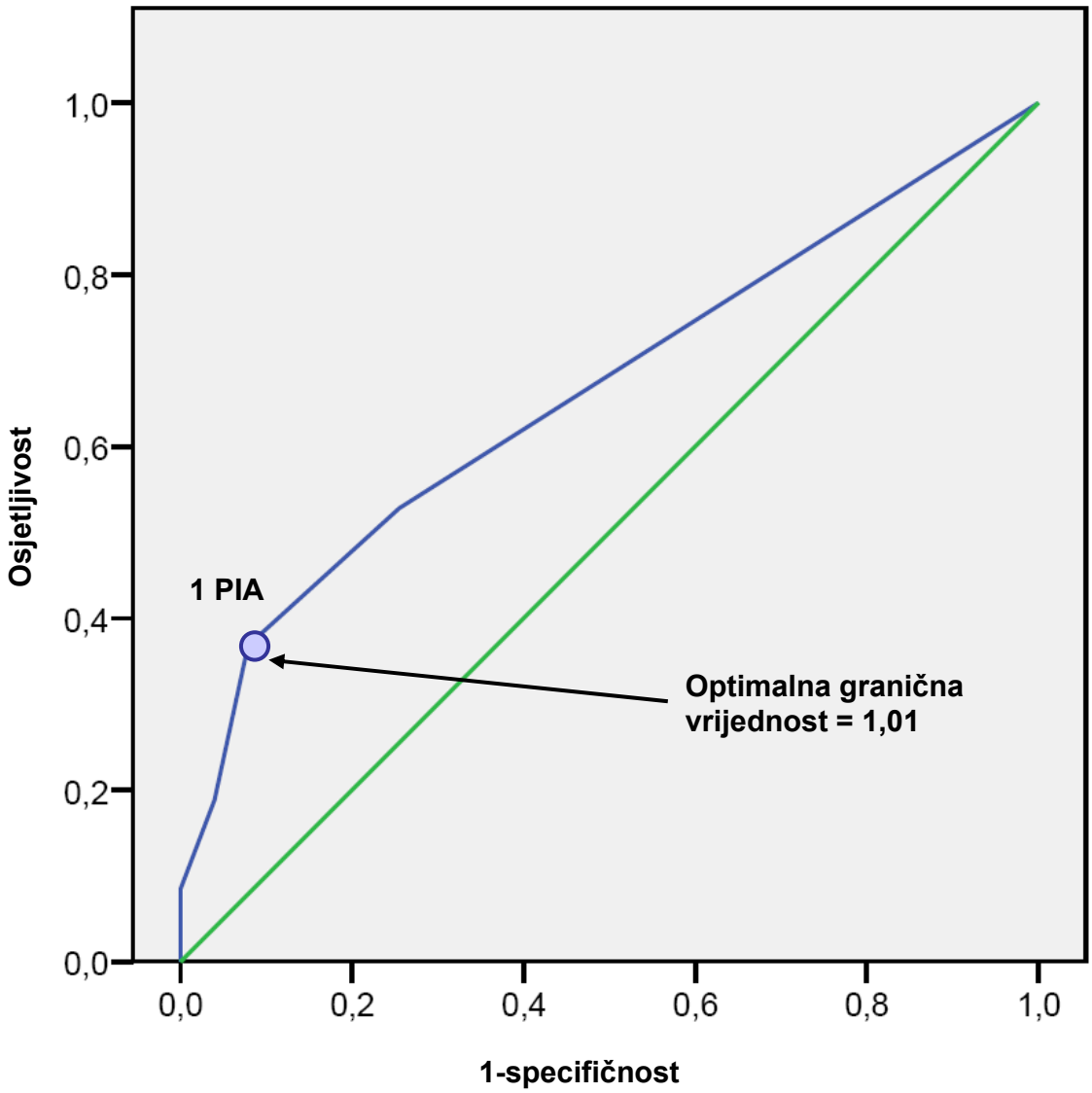


Slika 21. *Prikaz raspodjele ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na broj lezija PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (p < 0,001)*

U tablici 35 i na slici 22 prikazana je ROC analiza graničnih vrijednosti broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate. Iz ROC analize vidljivo je da je dijagnostička sposobnost PIA-e za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji veća u ispitanika koji su imali više od jedne PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

Tablica 35. *Optimalna granična vrijednost broja PIA-e za detekciju karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji dobivena ROC analizom*

Površina ispod krivulje	Wilcoxon test	Standardna pogreška	95% granice pouzdanosti		Osjetljivost	Specifičnost	Optimalna granična vrijednost (cut-off)
			Donja granica	Gornja granica			
0,665	p < 0,001	0,038	0,589	0,738	0,368	0,922	1,01



Slika 22. *ROC analiza dijagnostičke sposobnosti PIA-e za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate*

U tablici 36 prikazana je raspodjela PIA-e po bioptatima inicijalne biopsije u odnosu na raspodjelu karcinoma u bioptatima ponovljene biopsije prostate. Za svaki od osam bioptata po bioptičkom setu prostate prikazana je prisutnost i frekvencija PIA-e u odnosu na prisutnost i frekvenciju karcinoma. Povezanost lokalizacije PIA-e u inicijalnoj biopsiji i karcinoma u ponovljenoj biopsiji za svaki od osam bioptata u 106 ispitanika testirana je χ^2 testom i pokazala se statistički značajnom u šest od osam bioptata po bioptičkom setu. Iz rezultata je vidljivo da se statistički značajno više lezija PIA-e u inicijalnoj biopsiji grupiralo u bioptatima u kojima je kasnije u ponovljenoj biopsiji dijagnosticiran karcinom.

Tablica 36. *Povezanost raspodjele PIA-e u inicijalnoj biopsiji i karcinoma ponovljenoj biopsiji prostate u odnosu na lokalizaciju po bioptičkim cilindrima (N = 106)*

N (%)		DESNI LOBUS				LIJEVI LOBUS			
		Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza	Apeks	Sredina periferno	Prijelazna zona	Baza
		PRISUTNOST PIA-E U INICIJALNOJ BIOPSIJI							
		NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
		DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
PRISUTNOST KARCINOMA U PONOVLJENOJ BIOPSIJI	Ne	65 (61,30)	62 (58,50)	92 (86,80)	65 (61,30)	56 (52,80)	62 (58,50)	93 (87,70)	66 (62,30)
		4 (3,80)	4 (3,80)	3 (2,80)	5 (4,70)	10 (9,40)	9 (8,50)	1 (0,90)	7 (6,60)
	Da	28 (26,40)	24 (22,60)	6 (5,70)	24 (22,60)	29 (27,40)	26 (24,50)	6 (5,70)	24 (22,60)
		9 (8,50)	16 (15,10)	5 (4,70)	12 (11,30)	11 (10,40)	9 (8,50)	6 (5,70)	9 (8,50)
Ukupno (%)		106 (100)	106 (100)	106 (100)	106 (100)	106 (100)	106 (100)	106 (100)	106 (100)
χ^2		7,683	18,741	9,372	6,023	2,391	2,827	41,318	5,545
df		1	1	1	1	1	1	1	1
p		0,006	<0,001	0,002	0,017	0,122	0,093	<0,001	0,019

4.11. Gleasonov zbroj karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate

U tablicama 37 i 38 te na slici 23 prikazane su razlike među skupinama ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Tablica 37. *Raspodjela Gleasonova zbroja karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 106)*

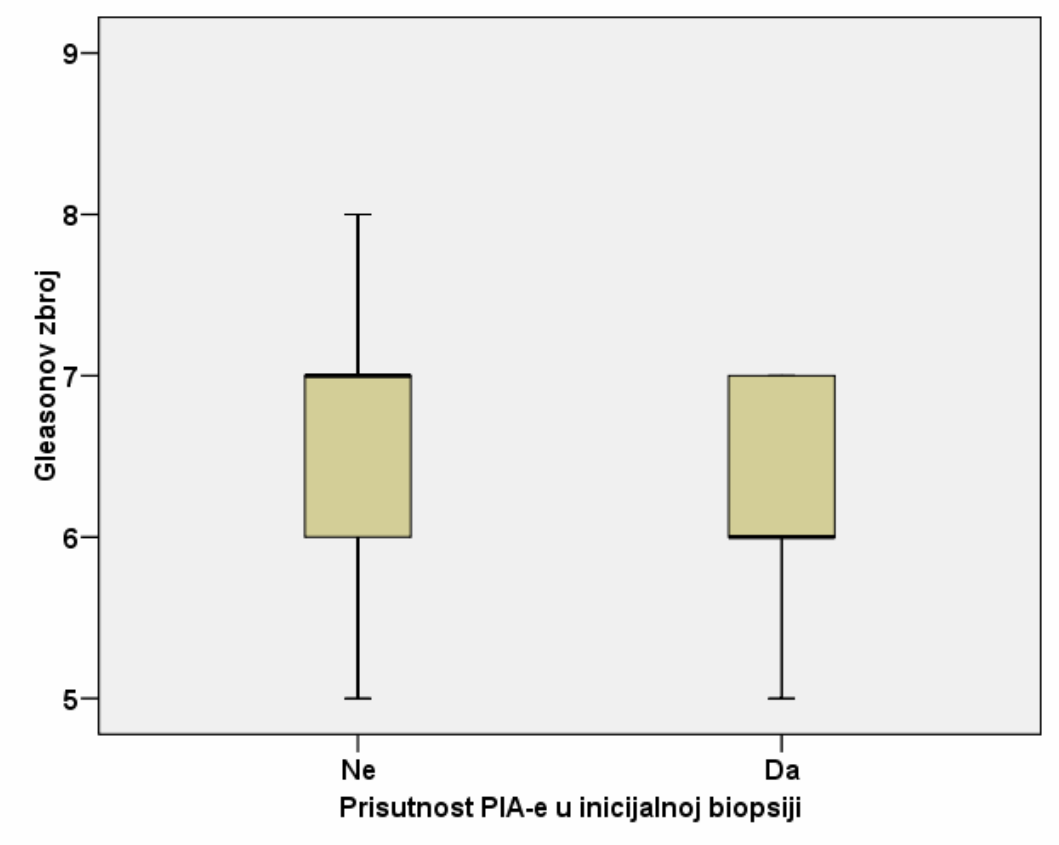
N (%)		PIA U INICIJALNOJ BIOPSIJI		
		NE	DA	Ukupno
GLEASONOV ZBROJ	5	5 (4,70)	5 (4,70)	10 (9,40)
	6	18 (17,00)	36 (34,00)	54 (50,90)
	7	25 (23,60)	15 (14,20)	40 (37,70)
	8	1 (0,90)	0 (0,00)	1 (0.90)
	9	1 (0,90)	0 (0,00)	1 (0,90)
Ukupno (%)		50 (47,20)	56 (52,80)	106 (100)

Tablica 38. *Razlike među skupinama ispitanika s nalazom PIA-e i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na Gleasonov zbroj karcinoma (N = 106)*

MEDIJAN	PIA U INICIJALNOJ BIOPSIJI		p vrijednost (Mann-Whitney test)
RASPON	NE	DA	
N	50	56	
Gleasonov zbroj	7	6	0,014
	(5 - 9)	(5 - 7)	

Iz rezultata je vidljivo da postoji statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na Gleasonov zbroj (p = 0,014). Medijani (rasponi) Gleasonova zbroja ispitanika bez nalaza PIA-e i s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji bili su 7 (5 - 9) i 6 (5 - 7). Ispitanici s PIA-om u inicijalnoj biopsiji imali su statistički značajno niži Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Za razliku od ispitanika bez PIA-e u inicijalnoj biopsiji u ispitanika s nalazom PIA-e nije dijagnosticiran niti jedan visokorizični karcinom Gleasonova zbroja 8 - 10. Najveći udio ispitanika s PIA-om u inicijalnoj i karcinomom u ponovljenoj biopsiji imalo je niskorizični Gleasonov zbroj 6

(64,30%). U 5 (8,90%) ispitanika s PIA-om dijagnosticiran je u ponovljenoj biopsiji karcinom Gleasonova zbroja 5, a u njih 15 (26,80%) dijagnosticiran je karcinom Gleasonova zbroja 7.



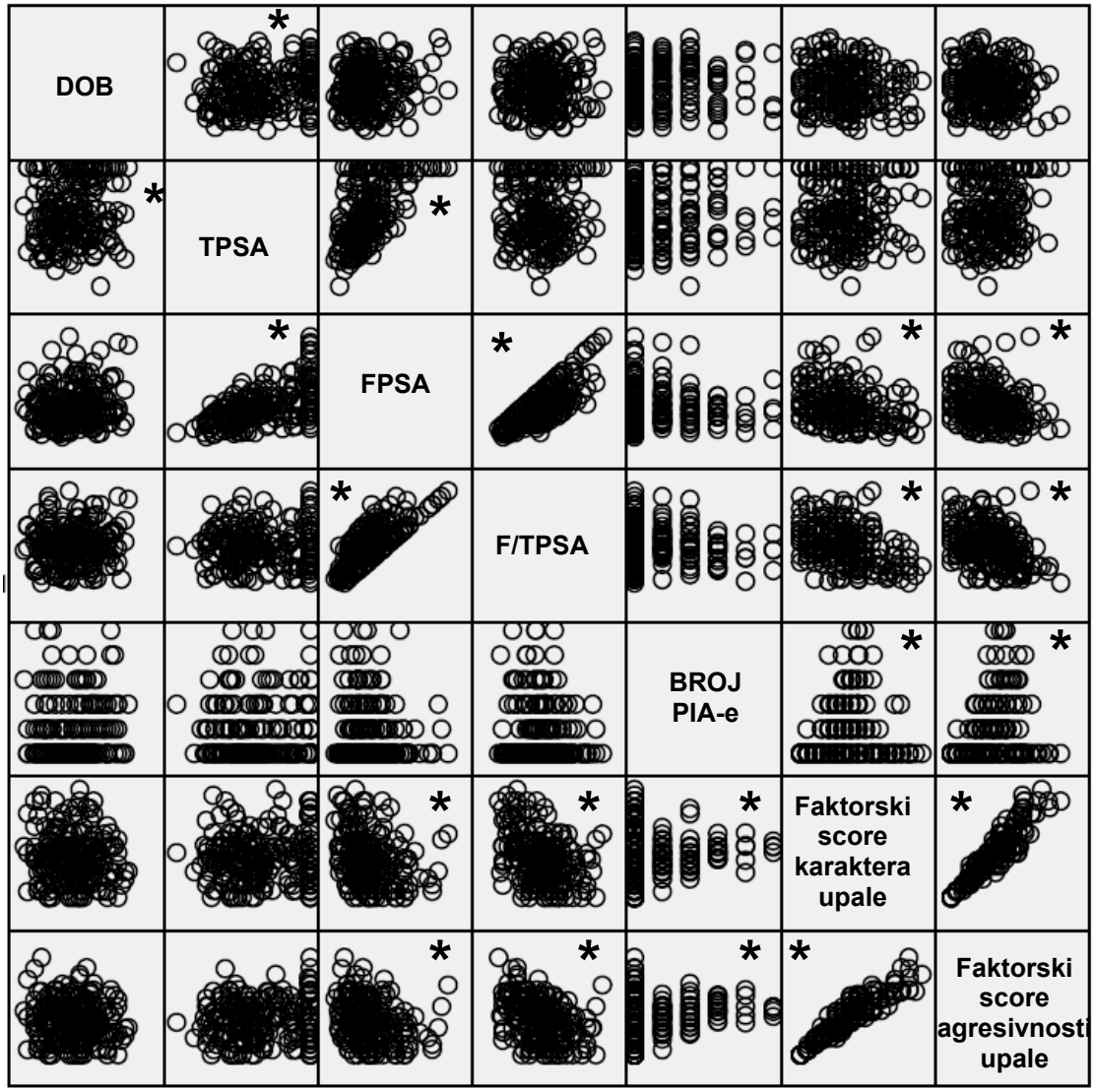
Slika 23. *Prikaz raspodjele ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji u odnosu na Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji (p = 0,014) (N = 106)*

4.12. Korelacije

Za određivanje jačine povezanosti između kvantitativnih obilježja inicijalne biopsije, primijenjena je neparametrijska Spearmanova korelacija.

4.12.1. Svi ispitanici

Na slici 24 prikazan je matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen Spearmanov koeficijent korelacije za sve ispitanike u istraživanju.



Slika 24. *Matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen koeficijent korelacije (zvjezdicom su označene statistički značajne korelacije) (N = 208)*

Dob: Postoji statistički značajna pozitivna korelacija u odnosu na vrijednosti TPSA (r = 0,169; p = 0,015). Statistički značajna korelacija nije potvrđena u odnosu na FPSA (r = 0,122; p = 0,08), F/TPSA (r = 0,038; p = 0,582), broj PIA-e (r = 0,103; p = 0,139),

faktorski score karaktera upale (r = -0,057; p = 0,416) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,056; p = 0,425).

TPSA: Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je u odnosu na FPSA (r = 0,609; p < 0,001). Statistički značajna korelacija nije potvrđena u odnosu na F/TPSA (r = 0,01; p = 0,882), broj PIA-e (r = -0,079; p = 0,259), faktorski score karaktera upale (r = -0,026; p = 0,709) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,009; p = 0,901).

FPSA: Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je u odnosu na F/TPSA (r = 0,760; p < 0,001), a značajna negativna korelacija utvrđena je u odnosu na faktorski score karaktera upale (r = -0,311; p < 0,001) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,305; p < 0,001). Nema značajne korelacije u odnosu na broj PIA-e (r=-0,081; p=243).

F/TPSA: Statistički značajna negativna korelacija utvrđena je u odnosu na faktorski score karaktera upale (r = -0,366; p < 0,001) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,373; p < 0,001). Nije bilo značajne korelacije u odnosu na broj PIA-e (r = -0,5; p = 0,475).

BROJ PIA-e: Postoji statistički značajna negativna korelacija u odnosu na faktorski score karaktera upale (r = -0,213; p = 0,002) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,333; p < 0,001).

Faktorski score karaktera i agresivnosti upale statistički su u značajnoj pozitivnoj korelaciji (r = 0,944; p < 0,001).

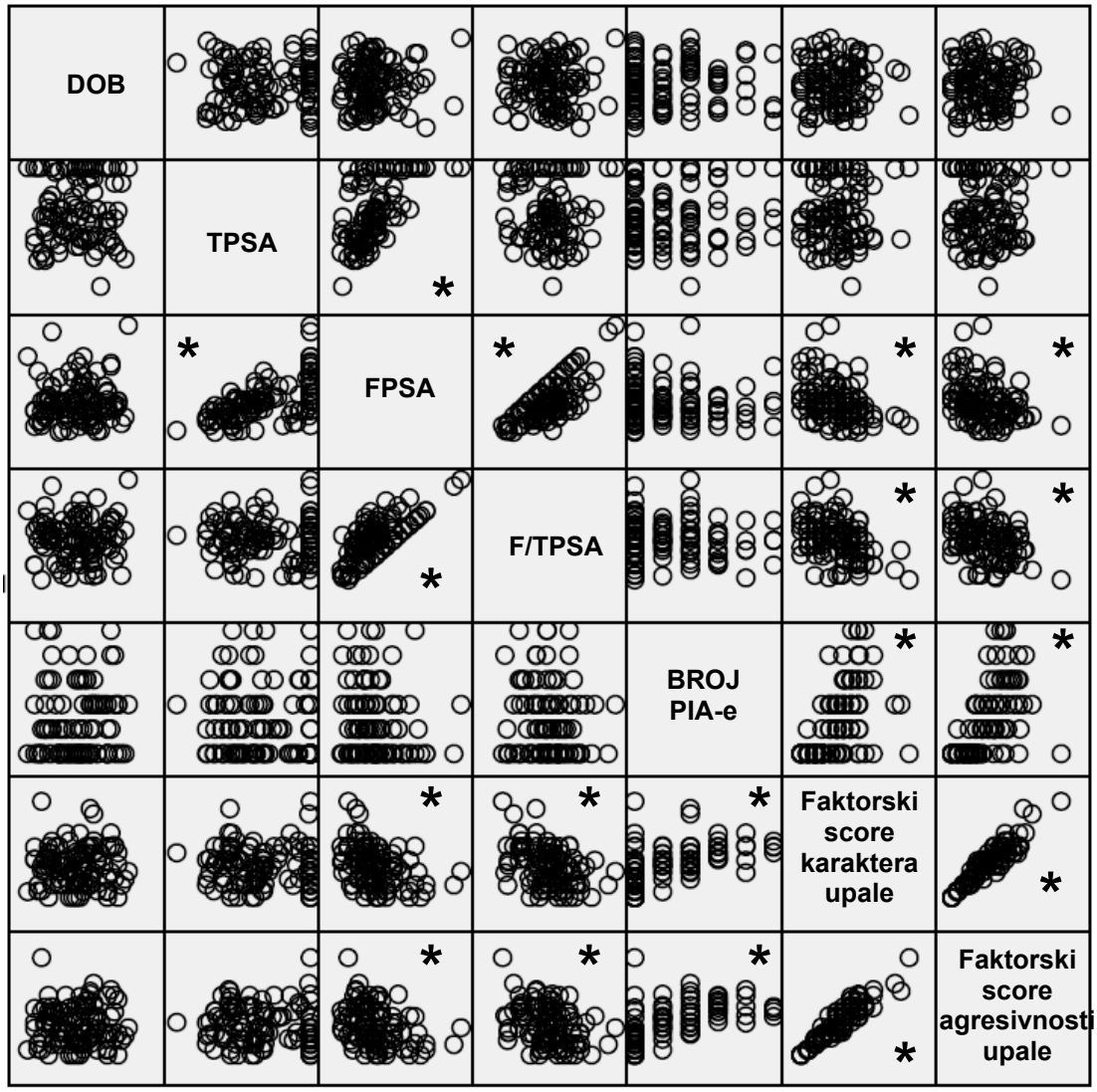
4.12.2. Ispitanici s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji

Na slici 25 prikazan je matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen koeficijent korelacije u ispitanika s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji (N = 106).

Dob: Statistički značajna korelacija nije potvrđena u odnosu na TPSA (r = 0,044; p = 0,655), FPSA (r = 0,016; p = 0,874), F/TPSA (r = -0,027; p = 0,781), broj PIA-e (r = 0,065; p = 0,509), faktorski score karaktera upale (r = 0,001; p = 0,994) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,012; p = 0,903).

TPSA: Značajna pozitivna korelacija utvrđena je u odnosu na FPSA (r = 0,625; p < 0,001). Korelacija nije potvrđena u odnosu na F/TPSA (r = -0,044; p = 0,652), broj PIA-e (r = -0,147; p = 0,132), faktorski score karaktera upale (r = -0,139; p = 0,155) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,141; p = 0,151).

FPSA: Značajna pozitivna korelacija utvrđena je u odnosu na F/TPSA (r = 0,696; p < 0,001), a značajna negativna korelacija utvrđena je u odnosu na faktorski score karaktera upale (r = -0,418; p < 0,001) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,376; p < 0,001). Negativna korelacija u odnosu na broj PIA-e nije bila statistički značajna (r = -0,161; p = 0,099).



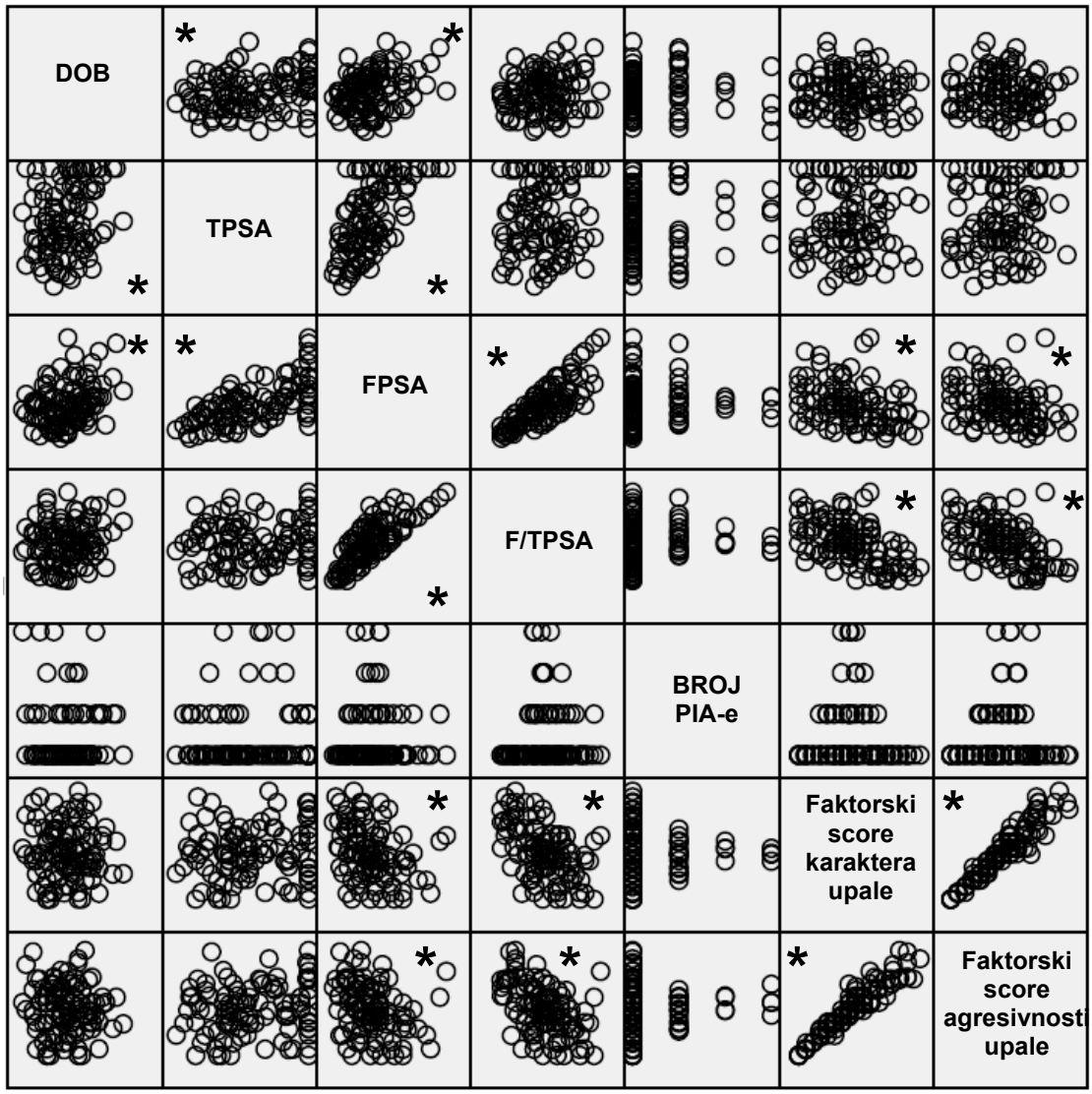
Slika 25: *Matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen koeficijent korelacije u ispitanika s karcinomom prostate u ponovljenoj biopsiji (zvjezdicom su označene statistički značajne korelacije) (N=106)*

F/TPSA: Statistički značajna negativna korelacija utvrđena je u odnosu na faktorski score karaktera upale (r = -0,401; p < 0,001) i faktorski score agresivnosti upale (r = -0,359; p < 0,001). Nije utvrđena značajna korelacija u odnosu na broj PIA-e (r = -0,097; p = 0,321).

Broj PIA-e: Postoji značajna negativna korelacija u odnosu na faktorski score karaktera upale ($r = -0,654$; $p < 0,001$) i faktorski score agresivnosti upale ($r = -0,705$; $p < 0,001$). **Faktorski score karaktera i agresivnosti upale** statistički su u značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,939$; $p < 0,001$).

4.12.3. Ispitanici bez karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji

Na slici 26 prikazan je matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen koeficijent korelacije u ispitanika bez karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji (N = 102).



Slika 26. *Matrični dijagram rasprostiranja varijabli za koje je procijenjen koeficijent korelacije u ispitanika bez karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji (zvjezdicom su označene statistički značajne korelacije) (N = 102)*

Dob: Postoji statistički značajna pozitivna korelacija u odnosu na TPSA ($r = 0,303$; $p = 0,002$) i FPSA ($r = 0,290$; $p = 0,003$). Značajna korelacija nije potvrđena u odnosu na F/TPSA ($r = 0,165$; $p = 0,097$), broj PIA-e ($r = 0,049$; $p = 0,623$), faktorski score karaktera upale ($r = -0,028$; $p = 0,778$) i faktorski score agresivnosti upale ($r = -0,050$; $p = 0,617$).

TPSA: Postoji statistički značajna pozitivna korelacija u odnosu na FPSA ($r = 0,636$; $p < 0,001$). Nije potvrđena značajna korelacija u odnosu na F/TPSA ($r = 0,075$; $p = 0,453$), broj PIA-e ($r = 0,005$; $p = 0,962$), faktorski score karaktera upale ($r = 0,084$; $p = 0,4$) i faktorski score agresivnosti upale ($r = 0,130$; $p = 0,194$).

FPSA: Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija u odnosu na F/TPSA ($r = 0,783$; $p < 0,001$), te značajna negativna korelacija u odnosu na faktorski score karaktera upale ($r = -0,368$; $p < 0,001$) i faktorski score agresivnosti upale ($r = 0,130$; $p = 0,194$). Nije utvrđena značajna korelacija u odnosu na broj PIA-e ($r = 0,117$; $p = 0,240$).

F/TPSA: Statistički značajna negativna korelacija utvrđena je u odnosu na faktorski score karaktera upale ($r = -0,514$; $p < 0,001$) i faktorski score agresivnosti upale ($r = -0,501$; $p < 0,001$). Nije utvrđena značajna korelacija u odnosu na broj PIA-e ($r = -0,097$; $p = 0,321$).

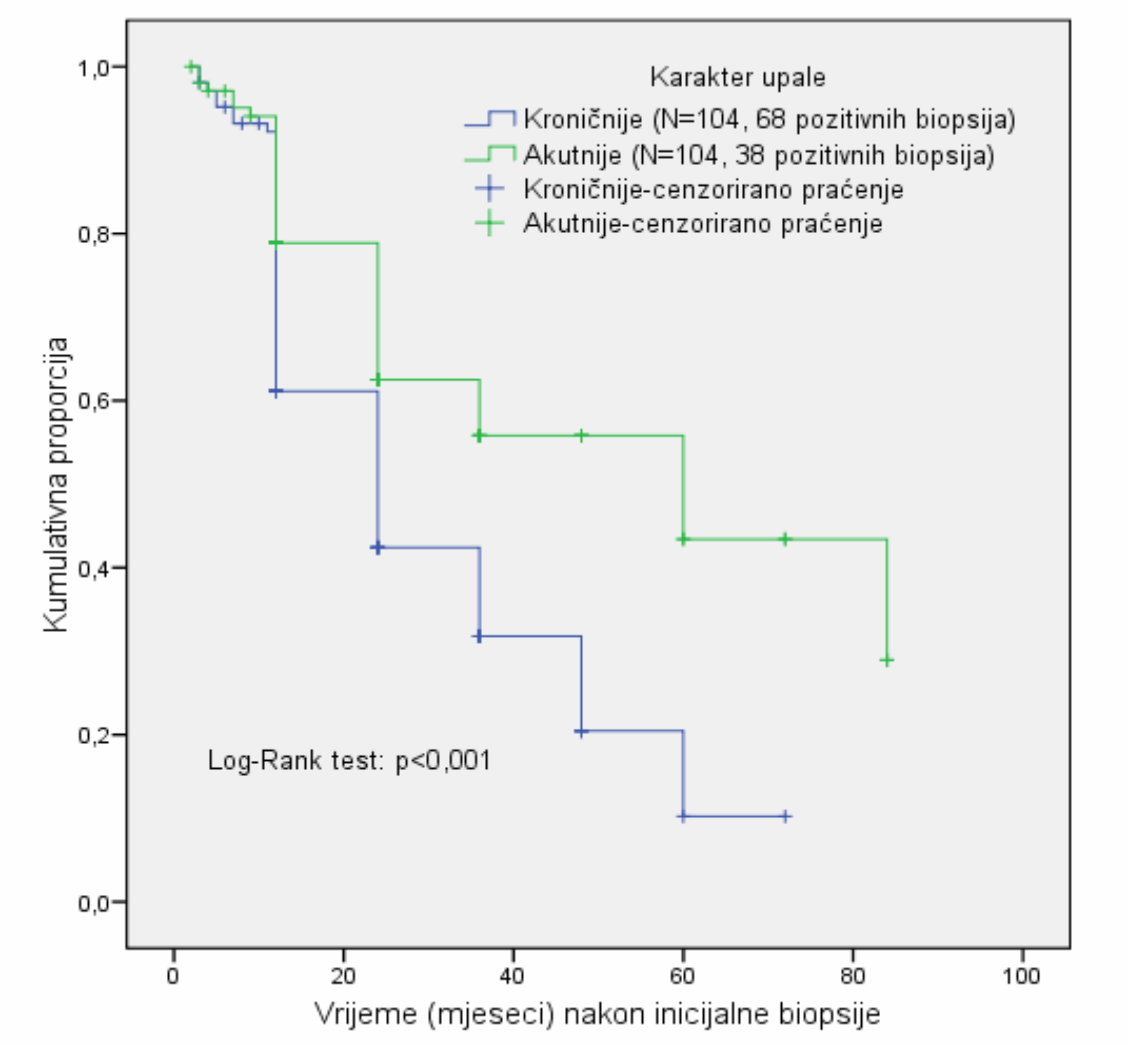
Broj PIA-e: Nije utvrđena statistički značajna korelacija u odnosu na ispitivana kvantitativna obilježja, niti na faktorske scoreove karaktera ($r=-0,043$; $p=0,668$) i agresivnosti upale ($r = 0,047$; $p = 0,640$).

Faktorski score karaktera i agresivnosti upale statistički su u značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,956$; $p < 0,001$).

4.13. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakter upale u inicijalnoj biopsiji prostate

U skupini od 104 ispitanika s kroničnijom upalom u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 68 (65,40%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostalih 36 (34,60%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiran karcinom (cenzorirano praćenje). U drugoj skupini od 104 ispitanika s akutnijom upalom u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 38 (36,50%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostalih 66 (63,50%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiram karcinom (cenzorirano praćenje).

Na slici 27 i u tablici 39 prikazana je razlika u pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu proteklom nakon inicijalne biopsije za skupine ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom u inicijalnoj biopsiji prema Kaplan-Meierovoj procjeni.



Slika 27. *Kaplan-Meierova krivulja pojavljivanja karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate za skupine ispitanika s kroničnijom i akutnijom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

Tablica 39. *Medijani vremena do pojave karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakter upale u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

KARAKTER UPALE	Medijan (mjeseci)	Standardna pogreška	95% granice pouzdanosti	
			Donja granica	Gornja granica
KRONIČNIJE	24	3,370	17,394	30,606
AKUTNIJE	60	17,552	25,597	94,403
Log Rank test	$\chi^2 = 14{,}187$, df = 1, $p < 0{,}001$			

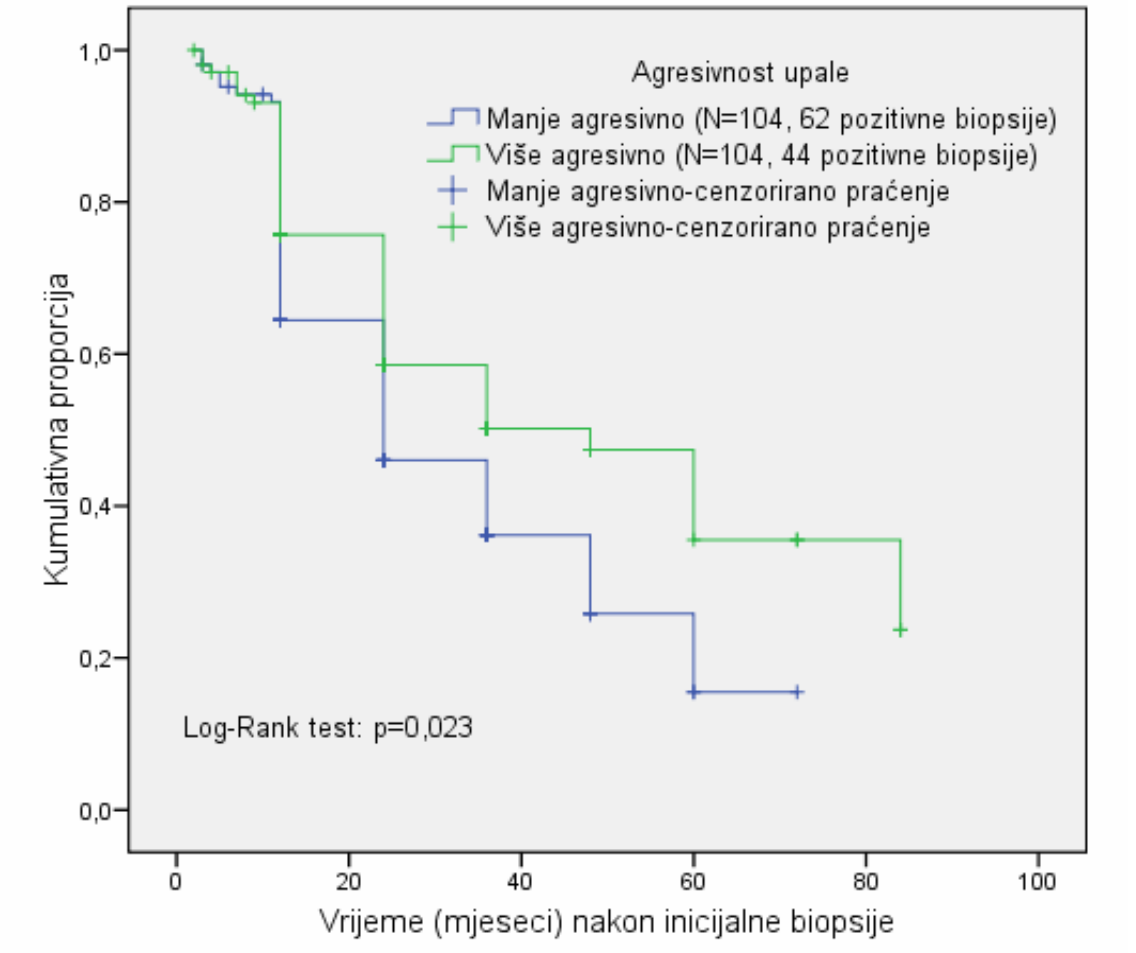
Medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u skupini ispitanika s akutnijim upalnim infiltratom u inicijalnoj biopsiji bio je 60 mjeseci, dok je u skupini ispitanika s kroničnijim upalnim infiltratom u inicijalnoj biopsiji medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji bio 24 mjeseca.

Razlika između skupina statistički je značajna (Log-Rank test, $p < 0{,}001$). Karcinom prostate ranije je dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s kroničnijom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate.

4.14. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na agresivnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate

U skupini od 104 ispitanika s manje agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 62 (59,60%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostala 42 (40,40%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiran karcinom (cenzorirano praćenje). U drugoj skupini od 104 ispitanika s više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 44 (42,30%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostalih 60 (57,70%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiram karcinjom (cenzorirano praćenje).

Na slici 28 i u tablici 40 prikazana je razlika u pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu proteklom nakon inicijalne biopsije za skupine ispitanika s manje i više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prema Kaplan-Meierovoj procjeni.



Slika 28. *Kaplan-Meierova krivulja pojavljivanja karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate za skupine ispitanika s manje i više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

Tablica 40. *Medijani vremena do pojave karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u odnosu na agresivnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

AGRESIVNOST UPALE	Medijan (mjeseci)	Standardna pogreška	95% granice pouzdanosti	
			Donja granica	Gornja granica
MANJE AGRESIVNO	24	4,560	15,063	32,937
VIŠE AGRESIVNO	48	9,954	28,490	67,510
Log Rank test	$\chi^2 = 5{,}141$, df = 1, p = 0,023			

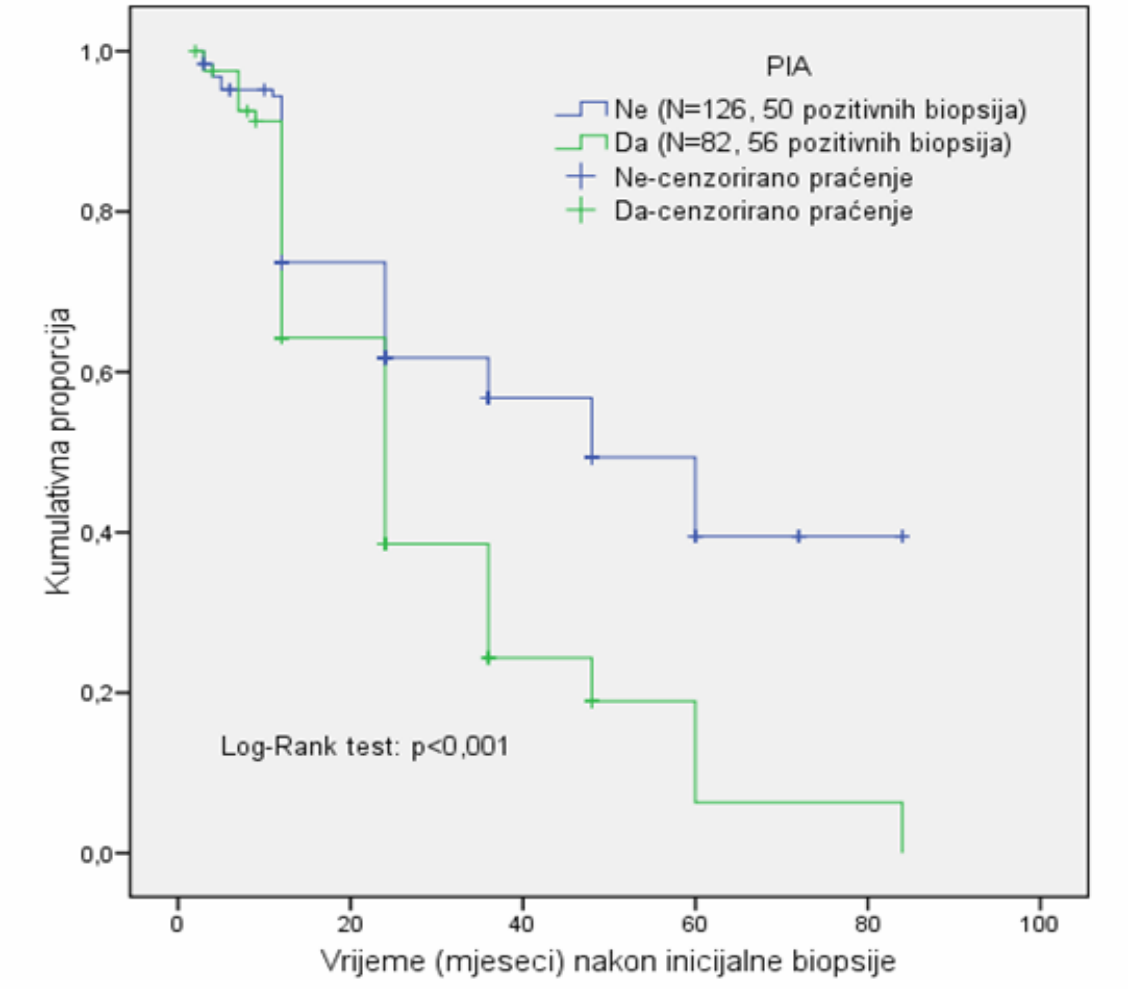
Medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u skupini ispitanika s agresivnijim upalnim infiltratom u inicijalnoj biopsiji bio je 48 mjeseci, dok je u skupini ispitanika s manje agresivnim upalnim infiltratom u inicijalnoj biopsiji medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji bio 24 mjeseca.

Razlika među skupinama statistički je značajna (Log-Rank test, p = 0,023). Karcinom prostate ranije je dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s manje agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate.

4.15. Kaplan-Meierove krivulje pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate

U skupini od 126 ispitanika bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 50 (39,70%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostalih 76 (60,30%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiram karcinom (cenzorirano praćenje). U drugoj skupini od 82 ispitanika s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji karcinom prostate dijagnosticiran je u ponovljenim biopsijama 56 (68,30%) ispitanika (potpuno praćenje), dok u ostalih 26 (31,70%) u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiram karcinom (cenzorirano praćenje).

Na slici 29 i u tablici 41 prikazana je razlika u pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu proteklom nakon inicijalne biopsije za skupine ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate prema Kaplan-Meierovoj procjeni.



Slika 29. *Kaplan-Meierova krivulja pojavljivanja karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate za skupine ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

Tablica 41. *Medijani vremena do pojave karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate (N = 208)*

PRISUTNOST PIA-e	Medijan (mjeseci)	Standardna pogreška	95% granice pouzdanosti	
			Donja granica	Gornja granica
NE	48	8,385	31,564	64,436
DA	24	2,776	18,560	29,440
Log Rank test	$\chi^2 = 13{,}952$, df = 1, $p < 0{,}001$			

Medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji u skupini ispitanika bez PIA-e u inicijalnoj biopsiji bio je 48 mjeseci, dok je u skupini ispitanika s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji medijan vremena do dijagnoze karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji bio 24 mjeseca.

Razlika između skupina statistički je značajna (Log-Rank test, $p < 0{,}001$). Karcinom prostate ranije je dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s nalazom PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

4.16. Procjena ishoda ponovljene biopsije na osnovi analize prediktivne snage parametara inicijalne biopsije prostate

U tablici 42 prikazana je multivarijatna logistička regresijska analiza za predviđanje ishoda ponovljene biopsije (dijagnoze karcinoma) na osnovi analize parametara inicijalne biopsije prostate.

Tablica 42: *Multivarijatna logistička regresijska analiza parametara inicijalne biopsije za predviđanje ishoda u ponovljenoj biopsiji prostate s metodom isključivanja varijabli*

Parametri inicijalne biopsije		Wald test	df	p vrijednost	OR	95% granice pouzdanosti	
						Donja granica	Gornja granica
I korak (isključeno: FPSA)	DOB	3,923	1	0,048	1,058	1,001	1,119
	TPSA	0,347	1	0,556	1,197	0,658	2,175
	FPSA	0,179	1	0,673	0,404	0,006	27,137
	F/TPSA	1,547	1	0,214	0,813	0,587	1,127
	BROJ PIA-e	18,758	1	< 0,001	2,569	1,676	3,937
	FSKU	14,794	1	< 0,001	0,059	0,014	0,250
	FSAU	2,917	1	0,088	3,173	0,843	11,938
	Konstanta	0,539	1	0,463	0,108		
II korak (isključeno:TPSA)	DOB	3,788	1	0,052	1,057	1,000	1,117
	TPSA	0,377	1	0,539	1,059	0,883	1,269
	F/TPSA	26,343	1	< 0,001	0,760	0,685	0,844
	BROJ PIA-e	18,756	1	< 0,001	2,577	1,679	3,956
	FSKU	15,135	1	< 0,001	0,057	0,014	0,242
	FSAU	3,115	1	0,078	3,288	0,877	12,333
	Konstanta	0,419	1	0,517	0,293		
III korak	**DOB**	**4,276**	**1**	**0,039**	**1,060**	**1,003**	**1,119**
	F/TPSA	**26,271**	**1**	**< 0,001**	**0,762**	**0,687**	**0,846**
	BROJ PIA-e	**18,728**	**1**	**< 0,001**	**2,537**	**1,664**	**3,869**
	FSKU	**15,359**	**1**	**< 0,001**	**0,056**	**0,013**	**0,237**
	FSAU	3,275	1	0,070	3,388	0,904	12,702
	Konstanta	0,305	1	0,581	0,356		

OR – Odds ratio (omjer izgleda); FSKU – faktorski score karaktera upale; FSAU – faktorski score agresivnosti upale

Nakon provedene koračne logističke regresijske analize s metodom isključivanja varijabli vidljivo je da su najznačajniji nezavisni prediktori karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji dob, F/TPSA, broj PIA-e i faktorki score karaktera upale. Iz tablice 42 vidi se da je u prvom koraku kao parametar s najmanjom snagom predikcije isključen FPSA (OR = 0,404; 95% granice pouzdanosti: 0,006 – 27,137; p = 0,673),

dok je u drugom koraku isključen TPSA (OR = 1,059; 95% granice pouzdanosti: 0,883 – 1,269; p = 0,539), Najjaču nezavisnu prediktivnu snagu kao rizični čimbenici za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji pokazali su broj PIA-e (OR = 2,537; 95% granice pouzdanosti: 1,664 – 3,869; p < 0,001), te dob (OR = 1,060; 95% granice pouzdanosti: 1,003 – 1,119; p = 0,039), a kao značajni protektivni čimbenici pokazali su se F/TPSA (OR = 0,762; 95% granice pouzdanosti: 0,687 – 0,846; p < 0,001) i faktorski score karaktera upale (OR = 0,056; 95% granice pouzdanosti: 0,013 – 0,237; p < 0,001). U multivarijatnoj analizi TPSA, FPSA i faktorski score agresivnosti upale nisu se pokazali kao statistički zanačajni prediktori u modelu pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate. Iako je nakon isključivanja parametara bez značajne prediktivne vrijednosti p vrijednost za faktorski score agresivnosti upale granična (p = 0,07), eventualna povezanost u modelu pokazivala bi povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji.

5. RASPRAVA

Karcinom prostate jedan je od vodećih zdravstvenih problema s kojim se suočava sve starija muška populacija. Sve šira primjena dijagnostičkih testova kao što je PSA i TRUS biopsija prostate te bolja informiranost javnosti doveli su do porasta broja bolesnika u kojih je dijagnosticiran lokalizirani karcinom (5, 6).

U novijim publikacijama sve je više dokaza o direktnoj ili indirektnoj povezanosti kronične upale i karcinoma prostate. Odavna je poznato da prostatitis, BHP i karcinom mogu koegzistirati u prostati, no još nije jasna povezanost između karcinoma i histološke upale. Najnovija istraživanja iz područja epidemiologije, genetike, molekularne patologije i upalne toksikologije sugeriraju da su kronični upalni procesi, te uz njih vezana PIA uključeni u patogenezu karcinoma prostate (32, 117, 119, 150). Sve je više dokaza da bi PIA, kao specifični patomorfološki entitet, mogla biti direktni ili indirektni prekursor karcinoma (31, 32, 117-119, 150, 192). S druge strane potvrđeno je da upala u prostati svojim učinkom na vrijednosti PSA i njegovih frakcija biokemijski imitira karcinom, te na taj način smanjuje njegovu osjetljivost i specifičnost u ranoj detekciji (126, 127, 134, 135). Zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti PSA značajan udio muškaraca podvrgava se nepotrebnim ponavljanim biopsijama prostate (142-144). Međutim, nedostaju jasne preporuke za primjenu ovih saznanja u kliničkoj praksi.

Kada je DRP normalan, a vrijednosti PSA su između 4 i 10 ng/ml, biopsija prostate otkriva karcinom u samo 20% slučajeva (47). U literaturi još nisu jasno definirane indikacije za ponavljanje biopsije prostate niti koliko puta biopsiju treba ponavljati, no vrijedi konsenzus da biopsiju ne treba ponavljati više od tri puta (83). Uz perzistenciju abnormalnih vrijednosti PSA i/ili DRP, danas prema najnovijim preporukama samo prisutnost lezije ASAP u bioptičkom materijalu predstavlja jasnu indikaciju za ponavljanje biopsije prostate (79). Do sada histološka upala i uz nju vezana PIA nisu uključeni kao jasni kriteriji pri donošenju odluke o ponavljanju biopsije u bolesnika povišenog rizika. U dostupnoj literaturi nisu objavljena istraživanja na najinteresantnijoj populaciji bolesnika, a to su oni s vrijednostima PSA do 10 ng/ml i s upalnim infiltratom i/ili PIA-om u nalazu biopsije prostate bez karcinoma, a u kliničkoj praksi i svakodnevnom radu predstavljaju najveći problem prilikom odlučivanja o daljem praćenju i ponavljanju biopsije. Rezultati novijih istraživanja su kontroverzni i nije jasno treba li prisutnost upalnog infiltrata i PIA-e u nalazu biopsije prostate bez karcinoma interpretirati kao bezazleni nalaz ili ga treba smatrati induktorom karcinogeneze i indikacijom za pomnije praćenje bolesnika i ranije ponavljanje biopsije.

S obzirom na to da u novijoj literaturi postoje kontroverzni stavovi o ulozi upale, te uz nju vezane PIA-e u patogenezi i ranoj dijagnostici karcinoma prostate, pogotovo u smislu optimiziranja kriterija za ponavljanu biopsiju u bolesnika s povišenim rizikom, nametnula se potreba za provođenjem ovog istraživanja.

U istraživanje je, nakon što su zadovoljili ulazne kriterije, retrospektivno uključeno 208 ispitanika u kojih je na Klinici za urologiju KB „Sestre milosrdnice“ radi ranog otkrivanja karcinoma prostate, nakon prethodno učinjene biopsije bez karcinoma, učinjena ponovljena biopsija prostate u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2008. godine. Ispitanici su podijeljeni su dvije skupine s podjednakim brojem za usporedbu: skupina s karcinomom u ponovljenoj biopsiji (N=106) i skupina bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji (N=102).

U hipotezi istraživanja pretpostavili smo da će karcinom prostate biti češće dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama imali PIA-u, te kronični upalni infiltrat, dok će u ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama prostate imali akutni upalni infiltrat, karcinom prostate u ponovljenim biopsijama biti rjeđe dijagnosticiran. Odredili smo prisutnost i morfološke krakteristike upalnog infiltrata i PIA-e u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije prostate bez karcinoma i usporedili ih međusobno i s prebioptičkim vrijednostima PSA frakcija. Potom smo procijenili pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji na osnovi prebioptičkih vrijednosti PSA, prisutnosti i morfoloških karakteristika upale te prisutnosti i broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

Histološka, subklinička upala vrlo je čest, gotovo ubikvitaran nalaz u biopsijama prostate muškaraca bez dokazanog karcinoma i bez kliničkih znakova prostatitisa. Kohnen i sur. (123) navode da 98,1% tkivnih uzoraka nakon operacije zbog BHP ima histološku sliku prostatitisa. Blumenfeld i sur. (124) pak navode histološku sliku upale u 95% bolesnika nakon transuretralne resekcije prostate, te u 100% bolesnika nakon otvorene prostatektomije. MacLennan i sur. (200) nalaze upalni infiltrat u više od 82% bioptata ispitanika u kojih je zbog rane detekcije karcinoma učinjena biopsija prostate, a Delongchamps i sur. (121) navode prevalenciju upale u prostatama 67,6% pregledanih autopsija.

U našem istraživanju u samo 5,80% ispitanika nije potvrđena prisutnost upale u bioptičkom materijalu, a u ostalih 94,20% u bioptatima prostate utvrđen je upalni infiltrat različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti, što se podudara s rezultatima drugih autora (124, 185, 200, 201). U pregledanom materijalu naših ispitanika gotovo u svakom bioptičkom setu otkriveni su bioptati različitih stupnjeva i agresivnosti upale,

tako da jednostavna klasifikacija upale, koja je prikazana u većini objavljenih radova, nije sasvim metodološki ispravna (200, 202, 203). U našem materijalu od ukupno 1664 bioptata dominiraju bioptati bez upale (41,95%), te oni s kroničnim upalnim infiltratom (43,16%). Kronična aktivna upala prisutna je u 11,64%, a akutna upala u samo 3,25% bioptata. Delongchamps i sur. (121) objavili su sličnu distrubuciju upale u prostatama nakon autopsija (bez upale – 32%, kronična upala – 53%, kronična aktivna upala – 11%, akutna upala – 4%). Kada smo učinili gradaciju prema stupnjevima agresivnosti, vidljivo je da dominiraju bioptati s upalom bez degeneracije epitela (40,92%). Upala s ograničenom degeneracijom epitela prisutna je u 13,94%, a upala s opsežnom degeneracijom epitela u samo 3,19% bioptata. Iz rezultata je vidljivo da postoje i razlike u raspodjeli upalnog inflitrata po stupnjevima karaktera i agresivnosti upale među pojedinim bioptatima unutar jednog bioptičkog seta (prostate). Stoga smo zaključili da je metodološki neispravno klasificirati ispitanike u 4 grupe za usporedbu prema stupnjevima karaktera ili agresivnosti upale. Radi analize odnosa morfoloških parametara upale i PIA-e u inicijalnoj biopsiji i prebioptičkih vrijednosti PSA frakcija, te pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji izveli smo reduciranu klasifikaciju upale korištenjem faktorske analize. S obzirom na veliki broj ispitivanih kvalitativnih obilježja (8 bioptata različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti upale po ispitaniku, odnosno bioptičkom setu) faktorskom analizom svakom ispitaniku dodijeljen je specifični upalni faktorski score, te su formirane nove skupine ispitanika za analizu, kako po karakteru upale (kroničnije i akutnije), tako i po agresivnosti upale (manje agresivno i više agresivno).

Jedan od ciljeva istraživanja bio je razotkriti učinak morfoloških parametara upale u bioptičkom materijalu prostate na vrijednosti TPSA, FPSA, F/TPSA. Učinak akutnog, kliničkog prostatitisa na povišene vrijednosti TPSA jasno je dokumentiran, no dosadašnje studije pokazuju čitav spektar relacija histološke upale i vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA (125-128,134-140). Zaključci su kontradiktorni i vjerojatno su rezultat nejasno definiranih skupina s obzirom na patomorfologiju same upale u prostati. Nadalje, većinu opisanih sistema za gradaciju upale u literaturi karakterizira relativno niska reproducibilnost.

Većina studija dokazala je da subklinička upala povisuje vrijednosti TPSA, no neki i to osporavaju. Brawer i sur. (125) dokazali su povišene vrijednosti TPSA samo u bolesnika s akutnom upalom u prostati. Pansadoro i sur. (127) navode da akutni i kronični upalni infiltrat uzrokuju porast TPSA. Hasui i sur. (128) pak navode pozitivnu korelaciju između vrijednosti TPSA i histološki akutne i kronične aktivne upale, ali ne i

kronične upale. S druge strane, Nickel i sur. (126) u svojoj studiji na materijalu nakon transuretralne resekcije nisu potvrdili povezanost između opsega ili tipa upale i TPSA.

Rezultati našeg istraživanja u skladu su s rezultatima Nickela i sur. (126). Analizom skupina prema agresivnosti i karakteru histološke upale nismo evidentirali statistički značajne razlike u odnosu na vrijednosti TPSA ($p = 0,431$; $p = 0,466$), no za razliku od prije navedenih studija svi naši ispitanici imali su TPSA manji od 10 ng/ml, odnosno radi se o relativno malenom rasponu vrijednosti. Spearmanovom analizom također nismo utvrdili značajnu korelaciju između TPSA i karaktera ($r = -0,026$; $p = 0,709$) ili agresivnosti upale ($r = -0,009$; $p = 0,901$). Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je u odnosu na dob ($r = 0,169$; $p = 0,015$) i FPSA ($r = 0,609$; $p < 0,001$).

Rezultati studija koje su proučavale učinak subkliničke upale na FPSA i/ili F/TPSA u mnogo čemu su kontradiktorni. Jung i sur. (134) dokazali su da upala u bioptičkom materijalu prostate nije povezana samo s porastom TPSA, nego i s padom FPSA, što je tendencija i kod karcinoma prostate. Stancik i sur. (137) su u svojoj retrospektivnoj studiji zaključili da asimptomatski prostatitis ima iste učinke na vrijednosti TPSA i FPSA kao i karcinom prostate. Rezultati ovih studija slažu se s rezultatima našeg istraživanja.

U našem istraživanju medijani vrijednosti FPSA i F/TPSA bili su 0,96 ng/ml i 14% u skupini s kroničnijim upalnim infiltratom, te 0,75 ng/ml i 12% u skupini s akutnijim upalnim infiltratom. Postoji statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na vrijednosti FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$), i to na način da ispitanici s akutnijom upalom imaju statistički značajnije niže vrijednosti FPSA ($r = -0,311$; $p < 0,001$) i F/TPSA ($r = -0,366$; $p < 0,001$) od ispitanika s kroničnijom upalom.

Suprotne rezultate iznijeli su Morote i sur. (138) u svojoj studiji analize upale u bioptičkom materijalu prostate bolesnika bez dokazanog karcinoma. Zanimljivo je da u skupini s akutnim upalnim infiltratom nalaze više vrijednosti FPSA i F/TPSA od skupine s kroničnom upalom, što je kontradiktorno našim rezultatima i rezultatima prije navedenih autora. Slično navode i Scattoni i sur. (139), i to u skupinama s histološki akutnim i kroničnim aktivnim prostatitisom nakon prostatektomije.

Irani i sur. (132) prvi su proveli istraživanje o učinku oštećenja glandularnog epitela prostate na vrijednosti TPSA. Navode da sama prisutnost upale ne utječe na vrijednosti TPSA ako nije došlo do oštećenja žljezdanog epitela. Štimac i sur. (204) istražili su učinak subkliničke upale u bioptatima prostate na PSA frakcije u ispitanika s TPSA $\leq$ 10 ng/ml, a bez dokazanog karcinoma, i utvrdili da agresivniji upalni infiltrat

biokemijski imitira karcinom prostate blagim porastom TPSA i značajnim padom vrijednosti FPSA i F/TPSA.

U našem istraživanju medijani vrijednosti FPSA i F/TPSA bili su 0,99 ng/ml, 14% u skupini s manje agresivnom upalom, te 0,71 ng/ml, 12% u skupini s više agresivnom upalom. Postoji statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$). Spearmanovom analizom potvrđena je statistički značajna negativna korelacija agresivnosti upale s vrijednostima FPSA ($r = -0,376$; $p < 0,001$) i F/TPSA ($r = -0,359$; $p < 0,001$). Karakter (kroničnije, akutnije) i agresivnost (manje agresivno, više agresivno) upale u značajnoj su pozitivnoj korelaciji uz koeficijent korelacije $r = 0,939$ ($p < 0,001$). Patofiziološki akutnija upala je ujedno agresivnija, odnosno pokazuje veći stupanj oštećenja epitela od kronične upale.

Smatra se da upalni infiltrat u prostati, a pogotovo onaj akutniji i agresivniji, povisuje vrijednosti PSA oštećenjem bazalnog sloja stanica i bazalne membrane epitela prostatičnih acinusa i duktusa (128, 132, 133). Gubitak normalne arhitekture epitela omogućuje direktni prelazak molekule PSA u cirkulaciju (148, 149). Molekularni razlozi pada vrijednosti FPSA i F/TPSA nisu potpuno razjašnjeni. Bjork i sur. (60), Christensson i sur. (58) te Jung i sur. (134) ove promjene pokušavaju objasniti činjenicom da upala, kao i karcinom prostate, uzrokuje veću intracelularnu proizvodnju α1-antikimotripsina koji veže FPSA, tako da u cirkulaciji pada vrijednost FPSA i F/TPSA. Zackrisson i sur. (147) navode da tijekom akutne faze upale dolazi do porasta TPSA i FPSA, no u kroničnoj fazi dolazi do brzog pada FPSA koji ima kraće poluvrijeme raspada, dok TPSA može ostati povišen i više mjeseci. Ovakva dinamika procesa pokazuje da se s vremenom događa postupni pad omjera FPSA i TPSA, što može imitirati sliku karcinoma.

Iz rezultata našeg istraživanja vidi se da subklinička upala prostate uzrokuje značajan pad vrijednosti FPSA i F/TPSA u bolesnika s vrijednostima TPSA do 10 ng/ml, čime biokemijski imitira sliku karcinoma. Činjenica da upala u prostati ne samo da blago povećava TPSA nego utječe u određenoj mjeri i na pad vrijednosti FPSA i F/TPSA, kao i karcinom prostate, mora se uzeti u obzir prilikom rane dijagnostike i praćenja bolesnika povećanog rizika.

Uz PIN kao priznati prekursor karcinoma prostate, sve više se spominje termin proliferativna upalna arofija – PIA (117, 118). Ove promjene sadržavaju genetske i epigenetske promjene slične karcinomu i često ih nalazimo u opisima patohistoloških izvješća u bolesnika u kojih biopsijom nije dokazan karcinom (117-119). De Marzo i sur. (117) i Nelson i sur. (119) sugeriraju da bi PIA mogla biti direktni ili indirektni

prekursor karcinoma prostate. Prema predloženom modelu patogeneze De Marza i sur. (117) područja PIA-e koja se ne mogu obraniti od oksidativnog oštećenja dalje progrediraju u prekanceroznu leziju – PIN, te dalje u karcinom prostate. Drugi pak autori u svojim morfološkim i epidemiološkim studijama dovode u pitanje ulogu upale i/ili PIA-e u patogenezi karcinoma prostate (120, 121, 184, 185, 203).

Prema saznanjima iz novije literature, do sada je samo nekolicina autora istražila rizik za detekciju karcinoma na osnovi pojavnosti lezija PIA-e i/ili prisutnosti upale u bioptičkom materijalu prostate, i to s kontradiktornim rezultatima.

Zanimljive rezultate objavili su Karakiewicz i sur. (203) u studiji u kojoj su analizirali odnos upale i karcinoma u materijalu nakon biopsija prostate. Dobiveni rezultati upućuju na to da je upala češće prisutna u bolesnika s benignom patologijom nego u onih s karcinomom, te se sugerira da upala ima svojevrsni protektivni učinak. Kao metodološka pogreška nameće se činjenica da u ovoj analizi nije uzet u obzir učinak upale na PSA i njegove frakcije, te je vjerojatno značajan udio bolesnika s upalom nepotrebno podvrgnut biopsiji zbog lažno povišenih vrijednosti PSA.

S druge strane MacLennan i sur. (200) su dokazali da prisutnost kronične upale predstavlja rizični faktor za detekciju karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji. Odredili su prisutnost i opseg upalnog infiltrata u biopsijama prostate bez tumora. Tijekom praćenja, u ponovljenim biopsijama bolesnika koji su imali kronični upalni infiltrat dijagnostirano je značajno više karcinoma nego u onih bez upale u inicijalnoj biopsiji prostate.

Rezultati našeg istraživanja djelomično se podudaraju s rezultatima prije navedenih autora. Kada smo ispitali pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost upale u inicijalnoj biopsiji, razlika među skupinama nije se pokazala značajnom ($p = 0,599$). Razlog je vjerojatno vrlo malen broj ispitanika bez upale u prostati. Nadalje, odredili smo pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na karakter i agresivnost upale u inicijalnoj biopsiji prostate. Korištena je reducirana klasifikacija po karakteru i agresivnosti upalnog infiltrata, odnosno prije formirani upalni scoreovi karaktera i agresivnosti upale. Ispitanici s karcinomom u ponovljenoj biopsiji imaju statistički značajno niži faktorski score karaktera ($p < 0,001$) i agresivnosti ($p = 0,002$) upale u odnosu na ispitanike bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Da bi se dodatno potvrdila ispravnost postupka, provedena je i usporedba među skupinama u odnosu na karakter (kroničnije i akutnije) i agresivnost (manje agresivno i više agresivno) upale. Razlike među skupinama pokazale su se statistički značajnima, kako po karakteru ($p < 0,001$), tako i po agresivnosti upale ($p = 0,009$). Istražili smo i

razlike u raspodjeli upalnog infiltrata po karakteru i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Razlike u grupiranju statistički su značajne ($p < 0,05$). U ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji postoji tendencija grupiranja bioptata inicijalne biopsije u skupinama bez upale, te s kroničnom i manje agresivnom upalom. U ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji više bioptata inicijalne biopsije grupiralo se u skupinama s kroničnom aktivnom, akutnom i agresivnijom upalom. Drugim riječima, bolesnici s karcinomom, za razliku od onih bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji, u inicijalnoj biopsiji imaju dominantno kroničniji i manje agresivan upalni infiltrat.

Provedena je i Kaplan-Meireova analiza pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu nakon inicijalne biopsije u odnosu na morfološke karakteristike upale u inicijalnoj biopsiji. Karcinom prostate statistički je značajno ranije dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s kroničnijom ($p < 0,001$) i manje agresivnom ($p = 0,023$) upalom u inicijalnoj biopsiji prostate. Ovi rezultati upućuju na to da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći u skupini ispitanika s kroničnijom i manje agresivnom upalom u odnosu na skupinu ispitanika s akutnijom i više agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate. Manja stopa detekcije karcinoma u ponovljenoj biopsiji u skupini s akutnijom i agresivnijom upalom može se objasniti činjenicom da akutnija i agresivnija upala svojim učinkom na vrijednosti FPSA i F/TPSA biokemijski imitira karcinom prostate, te pokazuje svojevrsni protektivni učinak, što smo dokazali u našem istraživanju.

Suprotno našim rezultatima Bassett i sur. (202) nakon provedene Kaplan-Meierove analize nisu potvrdili da upala predstavlja rizični faktor za kasniju detekciju karcinoma u ponovljenim biopsijama. Poput Karakiewicza i sur. (203) navode da kronična upala ima svojevrsni protektivni učinak za dijagnozu karcinoma, što je kontradiktorno našim rezultatima. Nedostatak ovih studija jest činjenica da u analizu nisu uvedeni bioptati ispitanika sa subakutnom ili akutnom histološkom upalom niti je učinjena gradacija upalnog infiltrata.

MacLennan i sur. (200) u rezultatima studije povezanosti upale i dijagnoze karcinoma u ponovljenoj biopsiji navode da su PAH i PIA-u otkrili samo u bioptatima prostate s dominantno kroničnim upalnim infiltratom. Statistički značajno veći upalni score vežu uz PIA-u i PIN. PIA-u su otkrili u bioptičkom materijalu 20% ispitanika. Najveći broj karcinoma u ponovljenim biopsijama dijagnosticirali su u skupini ispitanika koji su u inicijalnoj biopsiji uz upalni infiltrat imali PIA-u i/ili PAH. U

zaključku navode da bi kronična upala mogla biti značajan rizični faktor za kasniju dijagnozu karcinoma prostate. De Marzo i sur. (117) također navode da je većina lezija PIA-e morfološki vezana uz blagu do umjerenu kroničnu upale, te rjeđe uz akutnu upalu. Tomas i sur. (181) su u svojoj studiji na materijalu bolesnika u kojih je učinjena prostatektomija zbog BHP i karcinoma utvrdili značajno veću učestalost lezija PIA-e u prostatama s karcinomom. Autori vrlo oprezno zaključuju da još uvijek nije jasno je li atrofija i povećana replikacija posljedica upale, ili upala nastaje sekundarno zbog atrofije uzrokovane nekom drugom noksom. Iz rezultata Tomasa i sur. (181) vidljivo je da je PIA dominantno vezana uz kronični upalni infiltrat.

Ovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg istraživanja, gdje je povezanost PIA-e i različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata testirana Mann-Whitney testom i pokazala se statistički značajnom ($p < 0,05$). Većina lezija PIA-e grupirala se u bioptatima s dominantno kroničnim (88,20%) i neagresivnim (72,67%) upalnim infiltratom. Samo 4 (2,48%) PIA-e otkrili smo u bioptatima s akutnom upalom, a 2 (1,25%) PIA-e bile su smještene u bioptatima s izrazito agresivnom upalom s opsežnom degeneracijom epitela. Ovo je dodatno potvrđeno Spearmanovom analizom iz koje se vidi da postoji statistički značajna negativna korelacija broja PIA-e u odnosu na faktorski score karaktera upale ($r = -0,213$; $p = 0,002$) i agresivnosti upale ($r = -0,333$; $p < 0,001$). Interesantno je da ova korelacija nije utvrđena kada smo proveli Spearmannovu analizu odnosa istih parametara u skupini ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji, što dodatno potvrđuje protektivnu ulogu akutne upale u ranoj dijagnostici karcinoma prostate, obzirom da smo u ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji u inicijalnoj biopsiji otkrili više akutnog i agresivnijeg upalnog infiltrata.

Tomas i sur. (181) i De Marzo i sur. (117) navode da je kronična upala poput PIA-e, PIN-a i karcinoma dominantno smještena u perifernoj zoni prostate. Analizom distribucije upale prema karakteru i agresivnosti po ispitivanim cilindrima nismo našli značajne razlike u distribuciji upale u odnosu na zonalnu anatomiju prostate.

Prava incidencija PIA-e u bioptičkom materijalu prostate još uvijek nije poznata. Billis i sur. (184) navode prisutnost PIA-e u 66% pregledanih prostata. U novijoj studiji koja je provedena na materijalu nakon biopsija prostate isti autori pak nalaze PIA-u u 50% ispitanika (120). Mi smo PIA-u otkrili u bioptičkom materijalu inicijalne biopsije 39,4% ispitanika.

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja incidencija prostatične atrofije, PAH i PIA-e raste s dobi (118, 205, 206). Medijani dobi naših ispitanika s PIA-om i bez

PIA-e iznosili su 67 i 65 godina. Razlika među skupinama u odnosu na dob nije se pokazala statistički značajnom ($p = 0,151$), no ipak je vidljivo da su ispitanici s PIA-om nešto stariji. Tomas i sur. (181) pak navode da dob nije faktor koji utječe na razliku u učestalosti PIA-e u skupinama s karcinomom i BHP.

Billis i sur. (206) su u svojoj studiji na biopsijama prostate bez dokazanog karcinoma utvrdili da postoji statistički značajna korelacija opsega upalne atrofije i porasta vrijednosti TPSA i FPSA. Za razliku od Billisa i sur. (206) nismo utvrdili statistički značajne razlike u vrijednostima TPSA ($p = 0,210$), FPSA ($p = 0,412$) i F/PSA ($p = 0,884$) prije inicijalne biopsije u ispitanika s nalazom i bez nalaza PIA-e. Spearmanovom analizom također nije otkrivena značajna korelacija broja PIA-e s prebioptičkim vrijednostima PSA frakcija. Zanimljivo je da su u našem istraživanju ispitanici s PIA-om u inicijalnoj biopsiji imali statistički značajno niže vrijednosti FPSA ($p = 0,048$) i F/TPSA ($p = 0,022$) prije ponovljene biopsije od ispitanika bez PIA-e u inicijalnoj biopsiji. Ovdje PIA svojim učinkom na promjene PSA frakcija prije ponovljene biopsije imitira karcinom. Ovo se također podudara s činjenicom da smo u ispitanika s PIA-om dijagnosticirali više karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

Kao što je očekivano, za razliku od ispitanika bez karcinoma, u ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji vidljiv je statistički značajan porast vrijednosti TPSA ($p < 0,001$), te značajan pad vrijednosti FPSA ($p = 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$) u periodu od inicijalne do ponovljene biopsije prostate. Bolesnici s dokazanim karcinomom bili su značajno stariji ($p = 0,013$) i u njih je vrijeme proteklo među biopsijama bilo statistički značajno kraće ($p = 0,02$).

U istraživanju smo odredili pojavnost karcinoma u ponovljenoj biopsiji u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate. U skupini ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji statistički značajno više njih imalo je leziju PIA-e u inicijalnoj biopsiji (26,90%) za razliku od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji (12,50%) ($p < 0,001$). Ovi rezulatati sukladni su rezultatima MacLennana i sur. (200) i Tomasa i sur. (181).

U materijalu inicijalne biopsije ispitali smo rasprostiranje PIA-e u odnosu na anatomsku (zonalnu) lokalizaciju bioptata s nalazom PIA-e, te smo je usporedili s lokalizacijom karcinoma u ponovljenj biopsiji. Iz rezultata je vidljivo da se od ukupno 171 lezije PIA-e većina, odnosno 147 (85,97%) rasporedilo u perifernoj zoni prostate, dok su u prijelaznoj zoni samo 24 (14,03%) PIA-e. Raspodjela bioptata s karcinomom u ponovljenoj biopsiji u odnosu na anatomsku lokalizaciju odgovarala je raspodjeli PIA-e. Od ukupno 235 bioptata s karcinomom većina, odnosno 214 (91,06%)

rasporedilo se u perifernoj zoni prostate dok je u prijelaznoj zoni samo 21 (8,94%). Povezanost lokalizacije PIA-e u inicijalnoj i karcinoma u ponovljenoj biopsiji za svaki od osam bioptata u 106 ispitanika pokazala se statistički značajnom u šest od osam bioptata po bioptičkom setu ($p < 0,05$). Statistički značajno više lezija PIA-e u inicijalnoj biopsiji grupiralo se u bioptatima u kojima je kasnije u ponovljenoj biopsiji dijagnosticiran karcinom ($p < 0,05$). Ova indirektna prostorna povezanost PIA-e i karcinoma sugerira uzročno-posljedičnu vezu, te moguću ulogu PIA-e u patogenezi karcinoma prostate.

Sukladno našim rezultatima De Marzo i sur. (117) te Putzi i De Marzo (118) indirektno morfološki dokazuju da je PIA mogući prekursor karcinoma zbog svoje učestalosti i prostorne povezanosti s PIN-om i karcinomom. PIA-u češće nalaze u perifernoj zoni prostate, gdje je obično sijelo PIN-a i karcinoma, te je vežu uz dominatno kroničnu upalu što se također podudara s našim rezultatima (117,118). Nadalje, morfološkim studijama pokazali su direktnu povezanost i prijelazne forme između različitih oblika prostatične atrofije, upale, lezija PIA-e, PIN-a i karcinoma prostate (118). U istraživanju objavljenom prošle godine na materijalu nakon radikalne prostatektomije Wang i sur. (207) također su dokazali direktnu morfološku i imunohistokemijsku povezanost PIA-e, PIN-a i karcinoma. Tomas i sur. (181) u materijalu nakon prostatektomije također nalaze više PIA-e u perifernoj zoni prostate.

Suprotno našim rezultatima MacLennan i sur. (200) u bioptatima prostate nisu utvrdili direktnu prostornu povezanost PIA-e i/ili upale i karcinoma, iako je potvrđena povećana incidencija karcinoma u ponovljenim biopsijama prostate ispitanika koji su imali kronični upalni infiltrat, za razliku od onih koji nemaju upale. Billis i sur. (205) u svojoj studiji u kojoj su analizirali prostate nakon autopsija također nisu potvrdili morfološku povezanost PIA-e i karcinoma. Isti autor u druge dvije studije u kojima je analizirao materijal nakon biopsija prostate nije našao direktne topografske ili morfološke povezanosti između upalnog infilitrata, lezija PIA-e i karcinoma prostate (184, 206). Delongchamps i sur. (121) te Garstenbluth i sur. (185) u svojim studijama na prostatama obduciranih i u materijalu nakon radikalne prostatektomije također nisu našli jasne morfološke povezanosti karcinoma prostate i kroničnog upalnog infilitrata. Delongchamps i sur. (121) kao glavno metodološko ograničenje svoje studije navode činjenicu da nisu istražili prisutnost PAH i PIA-e u svom materijalu.

U našem istraživanju otkrili smo da ispitanici s karcinomom imaju statistički značajno veći broj lezija PIA-e po bioptičkom setu inicijalne biopsije od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). Iz prikaza raspodjele ispitanika u odnosu

na broj PIA-e vidljivo je da je mogućnost detekcije karcinoma veća u ispitanika koji su imali dvije ili više PIA-e u bioptičkom setu inicijalne biopsije. ROC analizom izračunata optimalna granična vrijednost broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji je 1 PIA (osjetljivost: 0,368 i specifičnost: 0,922 uz 95% granice pouzdanosti: 0,589 – 0,738), odnosno povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji imaju ispitanici s dvije ili više PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate ($p < 0,001$).

Proveli smo i Kaplan-Meireovu analizu pojavnosti karcinoma u ponovljenoj biopsiji u vremenu nakon inicijalne biopsije u odnosu na prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji. Karcinom prostate statistički je značajno ranije dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s PIA-om u inicijalnoj biopsiji prostate ($p < 0,001$). Ovi rezultati također upućuju na to da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći u skupini ispitanika s PIA-om u odnosu na skupinu ispitanika bez PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate.

Nalazi našeg istraživanja podudaraju se s onima MacLennana i sur. (200) i Lehrera i sur. (183) koji također ističu da je kronična upala u prostati i uz nju vezana PIA povezana s povećanom incidencijom i progresijom karcinoma prostate.

Za razliku od naših rezultata Postma i sur. (201) u svojoj studiji na bioptičkom materijalu bez karcinoma nisu evidentirali kasniju povećanu incidenciju karcinoma i/ili PIN-a u ponovljenim biopsijama ispitanika s više lezija PAH i PIA-e. Bakshi i sur. (208) također navode da prisutnost različitih oblika upale i/ili atrofije u biopsijama prostate ne predstavlja povećani rizik za kasniju detekciju karcinoma.

Karakiewicz i sur. (203) su u materijalu nakon biopsija prostate istražili odnos Gleasonovog zbroja karcinoma i upalnog infiltrata. U njihovim rezultatima tumori višeg Gleasonovog zbroja rjeđe su povezani s upalnim infiltratom nego tumori nižeg Gleasonovog zbroja. Slična zapažanja objavili su Zhang i sur. (209) u studiji koja je provedena u bolesnika kod kojih je učinjena radikalna prostatektomija, te navode da je PIA udružena s nižim Gleasonovim zbrojem. S druge strane Garstenbluth sur. (185) nisu našli povezanosti između upalnog infiltrata i Gleasonovog zbroja karcinoma u materijalu nakon radikalne prostatektomije. Tomas i sur. (181) također nisu našli značajne korelacije između PIA-e, Gleasonovog zbroja i TNM stadija karcinoma.

Rezultati Karakiewicza i sur. (203) i Zhanga i sur. (209) podudaraju se s rezultatima našeg istraživanja. Iz naših rezultata vidljivo je da su ispitanici s PIA-om u inicijalnoj biopsiji imali statistički značajno niži Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji od ispitanika bez nalaza PIA-e ($p < 0,001$). Za razliku od ispitanika

bez PIA-e, u skupini ispitanika s PIA-om u inicijalnoj biopsiji, u ponovljenoj biopsiji nije dijagnosticiran niti jedan visokorizični karcinom Gleason zbroja 8-10. Najveći udio ispitanika s PIA-om u inicijalnoj i karcinomom u ponovljenoj biopsiji imalo je nisko rizični Gleasonov zbroj 6 (64,3%), dok je u ispitanika bez PIA-e najveći udio njih u ponovljenoj biopsiji imao visokorizični karcinom Gleasonova zbroja 7 (50,0%). Ovo je još jedan indirektan pokazatelj da bi PIA mogla biti uključena u početne stadije kaskade upalne patogeneze karcinoma prostate.

Kako bismo procijenili ishod ponovljene biopsije na osnovi prediktivne snage parametara inicijalne biopsije prostate, proveli smo multivarijatnu logističku regresiju. U analizu su kao parametri inicijalne biopsije za predviđanje ishoda ponovljene biopsije (dijagnoze karcinoma) uključeni dob, TPSA, FPSA, F/TPSA, broj PIA-e, faktorski score karaktera i agresivnosti upale. Nakon provedene koračne logističke regresijske analize s metodom isključivanja varijabli kao statistički značajni nezavisni prediktori karcinoma prostate u ponovljenoj biopsiji pokazali su se: dob, F/TPSA, broj PIA-e i faktorski score karaktera upale. Najjaču nezavisnu prediktivnu snagu kao rizični čimbenici za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji pokazali su broj PIA-e (OR = 2,537; 95% granice pouzdanosti: 1,664 – 3,869; $p < 0,001$), i dob (OR = 1,060; 95% granice pouzdanosti: 1,003 – 1,119; $p = 0,039$), a kao značajni protektivni čimbenici pokazali su se F/TPSA (OR = 0,762; 95% granice pouzdanosti: 0,687 – 0,846; $p < 0,001$) i faktorski score karaktera upale (OR = 0,056; 95% granice pouzdanosti: 0,013 – 0,237; $p < 0,001$). Time smo dodatno potvrdili da prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji predstavlja povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Protektivni učinak akutne upale i F/TPSA može se objasniti u istraživanju potvrđenom pretpostavkom da akutna upala svojim učinkom na F/TPSA biokemijski imitira karcinom prostate. Zanimljivo je da u našem modelu TPSA, FPSA i agresivnost upale nisu pokazali statistički značajnu prediktivnu snagu za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Ovo se djelomično može objasniti činjenicom da su u naše istraživanje uvršteni samo ispitanici s vrijednostima TPSA do 10 ng/ml, a Spearmanovom analizom nije utvrđena značajna korelacija TPSA u odnosu na broj PIA-e, karakter ili agresivnost upale.

Mikuz i sur. (210) navode da PIA, za razliku od PIN-a, još uvijek ne može biti proglašena pravom prekancerozom. No, ipak navode da na temelju do sada stečenih saznanja ima dovoljno argumenata da se PIA proglasi fakultativnom prekancerozom. Fakultativna prekancerozna lezija, za razliku od prave prekanceroze od koje gotovo uvijek nastaje karcinom, može ili ne mora dovesti do nastanka karcinoma, može

regredirati, može ostati stabilna kroz dugo vrijeme, no ona ipak predstavlja povišeni rizik.

U našem istraživanju potvrdili smo hipotezu i ostvarili postavljene ciljeve. Karcinom prostate češće je dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama bez karcinoma imali više PIA-e te kroničniji upalni infiltrat, dok je u ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama prostate imali akutniji upalni infiltrat, karcinom prostate u ponovljenim biopsijama rjeđe dijagnosticiran.

Iako se rezultati našeg istraživanja ne mogu interpretirati kao definitivni dokaz da PIA-a uzrokuje karcinom prostate u skladu su s hipotezom i mogu pomoći u boljem razumijevanju uloge upale i PIA-e u ranoj detekciji karcinoma, te omogućuju postavljanje novih i optimiziranje starih kriterija za ponavljanu biopsiju u bolesnika s povećanim rizikom.

Dokazali smo da akutnija i agresivnija upala prostate uzrokuje značajan pad vrijednosti FPSA i F/TPSA, čime biokemijski imitira sliku karcinoma prostate. Akutnija i agresivnija upala u inicijalnoj biopsiji pokazuje svojevrsni protektivni učinak odnosno smanjuje rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji.

Nakon kritičkog pregleda do sada objavljenih relevantnih istraživanja, te na temelju naših rezultata koji upućuju na to da prisutnost PIA-e u nalazu biopsije predstavlja povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate, s oprezom ipak zaključujemo da bi PIA trebala biti proglašena fakultativnom prekanceroznom lezijom.

U procjeni i odlučivanju nakon negativnih biopsija u bolesnika s graničnim vrijednostima PSA, prepoznavanje i evaluacija histološke upale i uz nju vezane PIA-e kao fakultativne prekanceroze može ukazati na potrebu pomnijeg praćenja i ranije ponavljanje biopsije prostate u bolesnika povećanog rizika. Na taj način olakšan je odabir bolesnika kojima je potrebno ranije ponoviti biopsiju, te time i ranije dijagnosticirati karcinom odnosno izbjeći nepotrebno ponavljane biopsije u bolesnika kod kojih ne postoji povećani rizik za karcinom prostate.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. U samo 5,80% ispitanika nije potvrđena prisutnost upale, a u ostalih 94,20% u bioptatima prostate utvrđena je upala različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti. PIA-u smo otkrili u bioptatima 39,40% ispitanika. Povezanost PIA-e i različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata statistički je značajna ($p < 0,05$). Većina lezija PIA-e grupirala se u bioptatima s kroničnom (88,20%) i neagresivnom (72,67%) upalom. Utvrđena je značajna negativna korelacija broja PIA-e u odnosu na faktorski score karaktera ($r = -0,213$; $p = 0,002$) i agresivnosti upale ($r = -0,333$; $p < 0,001$).
2. Utvrđeno je da ispitanici s akutnijom i agresivnijom upalom u prostati imaju značajno niži FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$) od ispitanika s kroničnijom i manje agresivnom upalom. Analizom skupina prema karakteru i agresivnosti upale nismo utvrdili značajne razlike u odnosu na TPSA ($p > 0,05$). Akutnija i agresivnija subklinička upala prostate uzrokuje značajan pad vrijednosti FPSA i F/TPSA u ispitanika s vrijednostima TPSA $\leq$ 10 ng/ml, čime biokemijski imitira sliku karcinoma. Na osnovi vrijednosti TPSA, FPSA i F/TPSA ne može se jasno razlučiti karcinom od upalne bolesti prostate.
3. Ispitanici s karcinomom imaju statistički značajno niži faktorski score karaktera ($p < 0,001$) i agresivnosti ($p = 0,002$) upale u inicijalnoj biopsiji u odnosu na ispitanike bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji. Usporedbom među skupinama u odnosu na karakter (kroničnije i akutnije) i agresivnost (manje agresivno i više agresivno) upale, razlike su se pokazale značajnima, kako po karakteru ($p < 0,001$), tako i po agresivnosti upale ($p = 0,009$). Razlike u raspodjeli upalnog infiltrata po karakteru i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata inicijalne biopsije među skupinama ispitanika s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji statistički su značajne ($p < 0,05$). Ispitanici s karcinomom u ponovljenoj biopsiji u inicijalnoj biopsiji imaju dominantno kroničniji i manje agresivan upalni infiltrat. Kaplan-Meireovoa analiza pokazala je da je karcinom prostate značajno ranije dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s kroničnijom ($p < 0,001$) i manje agresivnom ($p = 0,023$) upalom u inicijalnoj biopsiji. Rezultati upućuju na to da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći u ispitanika s kroničnijom i manje agresivnom upalom u inicijalnoj biopsiji prostate. Manju stopu detekcije karcinoma u ponovljenoj biopsiji u skupini s akutnijom i agresivnijom upalom objašnjavamo činjenicom da ona svojim učinkom na vrijednosti FPSA i F/TPSA biokemijski imitira karcinom.
4. Ispitanici s karcinomom imaju statistički značajno veći broj PIA-e po bioptičkom setu inicijalne biopsije od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). ROC analizom dobivena optimalna granična vrijednost broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji za

dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji je 1,01 (osjetljivost: 0,368 i specifičnost: 0,922), odnosno povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji imaju ispitanici s dvije ili više PIA-e u inicijalnoj biopsiji prostate ($p < 0,001$). Kaplan-Meireova analiza pokazala je da je karcinom prostate statistički značajno ranije dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika s PIA-om u inicijalnoj biopsiji prostate ($p < 0,001$). Ovi rezultati upućuju na to da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći je u skupini ispitanika s PIA-om u inicijalnoj biopsiji prostate.

5. Većina lezija PIA-e (85,97%) rasporedilo se u perifernoj zoni prostate, dok je u prijelaznoj zoni smješteno samo 14,03% PIA-e. Raspodjela bioptata s karcinomom u ponovljenoj biopsiji u odnosu na zonalnu anatomiju prostate odgovarala je raspodjeli PIA-e. Statistički značajno više PIA-e u inicijalnoj biopsiji grupiralo se u bioptatima u kojima je kasnije, u ponovljenoj biopsiji otkriven karcinom ($p < 0,05$). Ova indirektna prostorna povezanost PIA-e i karcinoma sugerira uzročno-posljedičnu vezu, te moguću ulogu PIA-e u patogenezi karcinoma prostate.

6. Ispitanici s PIA-om u inicijalnoj biopsiji imaju značajno niži Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). Najveći udio ispitanika s PIA-om imao je Gleasonov zbroj 6 (64,30%), dok je u ispitanika bez PIA-e najveći udio njih u ponovljenoj biopsiji imao karcinom Gleason zbroja 7 (50,00%). Ovo je indirektan pokazatelj da bi PIA mogla biti uključena u početne stadije kaskade upalne patogeneze karcinoma prostate.

7. Najjaču nezavisnu prediktivnu snagu kao rizični čimbenici za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji pokazali su broj PIA-e ($OR = 2,537$; $p < 0,001$) i dob ($OR = 1,060$; $p = 0,039$), a kao značajni protektivni čimbenici pokazali su se F/TPSA ($OR = 0,762$; $p < 0,001$) i faktorski score karaktera upale ($OR = 0,056$; $p < 0,001$). Dobiveni rezultati dodatno potvrđuju da prisutnost PIA-e u inicijalnoj biopsiji predstavlja povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji.

Iako se rezultati našeg istraživanja ne mogu interpretirati kao definitivni dokaz da PIA-a uzrokuje karcinom prostate, upućuju na to da prisutnost kronične upale i PIA-e u nalazu biopsije predstavlja povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji. S oprezom zaključujemo da bi PIA trebala biti proglašena fakultativnom prekancerozom. Akutna upala u prostati zbog učinka na vrijednosti FPSA i F/TPSA ima protektivni učinak, odnosno smanjuje rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji. U procjeni i daljnjem odlučivanju nakon negativnih biopsija u bolesnika s graničnim vrijednostima PSA, prepoznavanje i evaluacija histološke upale i uz nju vezane PIA-e kao fakultativne prekanceroze može ukazati na potrebu pomnijeg praćenja i ranijeg ponavljanjanja biopsije prostate, te rezultirati ranijom detekcijom karcinoma u bolesnika povećanog rizika.

7. SAŽETAK

Novija istraživanja sugeriraju da je kronična upala, te uz nju vezana proliferativna upalna atrofija (PIA) uključena u patogenezu karcinoma prostate. S druge strane, subklinička upala u prostati svojim učinkom na vrijednosti PSA biokemijski imitira karcinom pa se značajan udio muškaraca podvrgava nepotrebnim ponavljanim biopsijama. Nije jasno treba li upalu i PIA-u u nalazu biopsije interpretirati kao bezazleni nalaz ili kao induktor karcinogeneze i indikaciju za pomnije praćenje te ranije ponavljanje biopsije.

Hipoteza je istraživanja da će karcinom prostate biti češće dijagnosticiran u ponovljenim biopsijama ispitanika koji su u inicijalnim biopsijama imali PIA-u, te kronični upalni infiltrat, dok će u onih koji su u inicijalnim biopsijama prostate imali akutni upalni infiltrat, karcinom prostate u ponovljenim biopsijama biti rjeđe dijagnosticiran. Cilj je istraživanja procijeniti rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji na osnovi prebioptičkih vrijednosti PSA, prisutnosti i morfoloških karakteristika upale te prisutnosti i broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji.

U istraživanje je retrospektivno uključeno 208 ispitanika s vrijednostima PSA $\leq$ 10 ng/ml u kojih je na Klinici za urologiju KB „Sestre milosrdnice“ radi otkrivanja karcinoma prostate učinjena ponovljena biopsija u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2008. godine. U bioptatima inicijalne biopsije određena je prisutnost i broj PIA-e, a za patomorfološku analizu upale korišten je modificirani sistem za gradaciju prema karakteru i agresivnosti koji su objavili Irani i sur. Faktorska analiza korištena je da bi se svakom ispitaniku dodijelio specifični upalni faktorski score, te su formirane po dvije skupine u odnosu na karakter (kroničnije, akutnije) i agresivnost (manje agresivno, više agresivno) upale. Formirane su i dvije skupine ispitanika u odnosu na prisutnost PIA-e. U ponovljenoj biopsiji određena je prisutnost i karakteristike karcinoma, te su ispitanici podijeljeni u skupine s karcinomom i bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji prostate.

U samo 5,80% ispitanika nije utvrđena upala, a u ostalih 94,20% prisutna je upala različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti. PIA je pronađena u biopsijama 39,40% ispitanika. Povezanost PIA-e i različitih stupnjeva karaktera i agresivnosti upale za svaki od osam bioptata statistički je značajna. Većina PIA-e grupirala se u bioptatima s kroničnom (88,20%) i neagresivnom (72,67%) upalom. Spearmanovom analizom utvrđeno je da postoji značajna negativna korelacija broja PIA-e u odnosu na faktorski score karaktera ($p = 0,002$) i agresivnosti upale ($p < 0,001$). Akutnija i agresivnija upala uzrokuje značajan pad vrijednosti FPSA ($p < 0,001$) i F/TPSA ($p < 0,001$). Prisutnost

upale i PIA-e nije korelirala s vrijednostima TPSA. Ispitanici s karcinomom, za razliku od onih bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji, u inicijalnoj biopsiji imaju dominantno kroničniju ($p < 0,001$) i manje agresivnu ($p = 0,009$) upalu. Kaplan-Meireova analiza pokazala je da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći u ispitanika s kroničnijom ($p < 0,001$) i manje agresivnom ($p = 0,023$) upalom u inicijalnoj biopsiji. Za razliku od ispitanika bez karcinoma (12,50%), u skupini ispitanika s karcinomom u ponovljenoj biopsiji (26,90%) statistički značajno više njih imalo je PIA-u u inicijalnoj biopsiji ($p < 0,001$). Ispitanici s karcinomom imaju značajno veći broj PIA-e po bioptičkom setu inicijalne biopsije od ispitanika bez karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). Kaplan-Meireova analiza pokazala je da je rizik za pojavu karcinoma u ponovljenoj biopsiji veći u skupini ispitanika s PIA-om u inicijalnoj biopsiji prostate ($p < 0,001$). ROC analizom izračunata optimalna granična vrijednost broja PIA-e u inicijalnoj biopsiji za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji je 1,01 (osjetljivost: 0,368 i specifičnost: 0,922), odnosno povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji imaju ispitanici s dvije ili više PIA-e u inicijalnoj biopsiji ($p < 0,001$). Poput karcinoma, većina PIA-e (85,97%) rasporedila se u perifernoj zoni prostate, dok je u prijelaznoj zoni smješteno samo 14,03% PIA-e. Statistički značajno više lezija PIA-e u inicijalnoj biopsiji grupiralo se u bioptatima u kojima je kasnije, u ponovljenoj biopsiji dijagnosticiran karcinom ($p < 0,05$). Za razliku od ispitanika bez PIA-e, ispitanici s PIA-om u inicijalnoj biopsiji imaju značajno niži Gleasonov zbroj karcinoma u ponovljenoj biopsiji ($p < 0,001$). Najjaču nezavisnu prediktivnu snagu kao rizični čimbenici za dijagnozu karcinoma u ponovljenoj biopsiji pokazali su broj PIA-e ($OR = 2,537$; $p < 0,001$) i dob ($OR = 1,060$; $p = 0,039$), a kao značajni protektivni čimbenici pokazali su se F/TPSA ($OR = 0,762$; $p < 0,001$) i faktorski score karaktera upale ($OR = 0,056$; $p < 0,001$).

Na temelju rezultata koji upućuju na to da prisutnost PIA-e u nalazu biopsije predstavlja povećani rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji, zaključujemo da bi PIA trebala biti proglašena fakultativnom prekancerozom. Akutna upala zbog učinka na vrijednosti FPSA i F/TPSA ima protektivni učinak, odnosno smanjuje rizik za detekciju karcinoma u ponovljenoj biopsiji. U procjeni i odlučivanju nakon negativnih biopsija u bolesnika s graničnim vrijednostima PSA, prepoznavanje upale i uz nju vezane PIA-e može ukazati na potrebu pomnijeg praćenja i ranije ponavljanje biopsije, te rezultirati ranijom detekcijom karcinoma u bolesnika povećanog rizika.

8. SUMMARY

Detection of prostate carcinoma on repeat biopsy by the presence of proliferative inflammatory atrophy on initial biopsy

The aim of the study was to assess the risk of detecting prostate carcinoma on repeat biopsy based on the pre-biopsy PSA levels, presence and morphological characteristics of inflammation and proliferative inflammatory atrophy (PIA) lesions on initial biopsy.

This retrospective study included 208 patients with PSA level ≤ 10 ng/mL, submitted to repeat biopsy for detection of prostate carcinoma during the 2003-2008 period. The presence and number of PIA lesions were determined on initial biopsy, while a modified system of inflammation type and aggressiveness grading, developed by Irani et al, was used for pathomorphological analysis. Factor analysis was used to assign specific inflammatory factor score to each subject. Patients were divided into two groups according to the type (more chronic, more acute) and aggressiveness (less and more aggressive) of inflammation, and also according to the presence of PIA. The presence and characteristics of carcinoma were determined on repeat biopsy and patients were divided into groups with and without carcinoma.

Only 5.80% of subjects were free from inflammation, while inflammation of a varying type and aggressiveness grades was present in the remaining 94.20% of study subjects. PIA was detected in 39.40% of patients. The majority of PIA lesions were grouped in cores with chronic (88.20%) and non-aggressive (72.67%) inflammation. Spearman's analysis yielded a significant negative correlation of the number of PIA with the inflammation type ($p = 0.002$) and aggressiveness ($p < 0.001$) factor scores. Acute and more aggressive inflammation caused a significant decrease in FPSA and F/TPSA values ($p < 0.001$ both). Patients with carcinoma on repeat biopsy showed more chronic ($p < 0.001$) and less aggressive ($p = 0.009$) inflammation on initial biopsy. Kaplan-Meier analysis indicated the risk of carcinoma detection on repeat biopsy to be greater in subjects with more chronic ($p < 0.001$) and less aggressive ($p = 0.023$) inflammation. The rate of PIA on initial biopsy was significantly higher in the group of subjects with carcinoma on repeat biopsy ($p < 0.001$). The subjects with carcinoma had a significantly greater number of PIA lesions per initial biopsy set ($p < 0.001$). Kaplan-Meier analysis yielded a higher risk of carcinoma detection in the group of subjects with PIA on initial biopsy ($p < 0.001$). ROC analysis yielded the optimal borderline PIA number on initial biopsy for the diagnosis of carcinoma on repeat biopsy of 1.01 (sensitivity 0.368, specificity 0.922); thus, subjects with two or more PIA lesions were at a higher risk of carcinoma detection on repeat biopsy ($p < 0.001$). Like carcinoma, the majority of PIA lesions (85.97%) were located in the peripheral zone of the prostate, while only 14.03% were found in the transition zone. On initial biopsy, a significantly greater proportion of PIA lesions were grouped in biopsy cores with carcinoma subsequently detected on repeat biopsy ($p < 0,05$). Subjects with PIA had a significantly lower Gleason sum on repeat biopsy ($p < 0.001$). The number of PIA lesions and age showed greatest independent predictive power as risk factors for the diagnosis of carcinoma on repeat biopsy (OR = 2.537; $p < 0.001$ and OR=1.060; $p = 0.039$, respectively), whereas F/TPSA and inflammation factor score conferred a protective effect from prostate carcinoma (OR = 0.762; $p < 0.001$ and OR = 0.056; $p < 0.001$, respectively).

Although study results can not be interpreted as definitive evidence for PIA to cause prostate carcinoma, they do indicate that the presence of PIA in biopsy is associated with a higher risk of subsequent carcinoma detection. Thus, PIA should be characterized as a facultative precancerous lesion. Acute inflammation has a protective role through its effect on FPSA and F/TPSA levels. Following negative biopsy findings in patients with borderline PSA levels, timely recognition of histologic inflammation and related PIA may point to the need of closer follow up and earlier repeat biopsy, thus resulting in earlier detection of carcinoma in high-risk patients.

9. LITERATURA

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J i sur. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 1-28. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 1980-2005.
4. Stanford JL & Damber JE. Epidemiology of prostate cancer. U: Murphy G, Khoury S, Partin A i sur. Prostate Cancer. Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer: Plymbridge Distributors Ltd,1999: 23-55.
5. Coleman MP, Estève J, Damiecki P i sur. Trends in cancer incidence and mortality: IARC Sci Publications no. 121,1993.
6. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270:948-54.
7. Boyle P, Ferlay J. Cancer incindence and mortality in Europe. Ann Oncol 2005;16:481-8.
8. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. Cancer Causes Control 2004;15:237-41.
9. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM i sur. Unsuspected adenocracinoma of prostate in patient undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observation. J Urol 1989;141:1091-4.
10. Recent trends in mortality rates for four major cancers, by sex and race/ethnicity-United States, 1990-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:49.
11. Kosary CL, Ries LAG, Miller BA i sur. Cancer Statistics Review 1973-92. Bethesda: National Cancer Institute, NIH Pub 1996;96:2789.
12. Shmizu H, Ross RK, Bernstein L i sur. Cancer of prostate among Japanese and white immigrants in Los Angeles country. Br J Cancer 1991;63:963-6.
13. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS: Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer 2001;37:S4.
14. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF i sur. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379.
15. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB i sur. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following prostatectomy. J Urol 2007;178:1937-8.

16. Norrish AE, McRae CU, Holdway IM i sur. Height–related risk factors for prostate cancer. Br J Cancer 2000;82:241-5.
17. Simard J, Dumont M, Sourcy P i sur. Perspective: Prostate Cancer susceptibility genes. Endocrinology 2002;143:2029-40.
18. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH i sur. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337.
19. Tu IP, Balise RR, Whittemore AS. Detection of disease genes by use of family data. II Aplication to nuclear families. Am J Hum Genet 2000;66:1341-50.
20. Carter BS, Bova GS, Bety TH i sur. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol 1993;150:797-802.
21. Rodrigez C, Cale EE, McMahill HL i sur. Family history and risk of fata prostate cancer. Epidemiology 1997;8:653-7.
22. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:41-52.
23. Albano JD, Ward E, Jemal A i sur. Cancer mortality in the United States by education level and race. J Natl Cancer Inst 2007;99:1384-94.
24. Robbins AS, Whittemore AS, Thom DH: Differences in socioeconomic status and survival among white and black men with prostate cancer. Am J Epidemiol 2000;151:409.
25. Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS: Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 1999;91:489.
26. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y i sur. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2002;94:391.
27. Schmid HP, Engeler DS, Pummer K i sur. Prevention of prostate cancer: more questions than data. Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res 2007;174:101-7.
28. Gann PH, Hennekens CH, Ma J i sur. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:1118.
29. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N i sur. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the PSA era. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1262-9.
30. Goode EL, Stanford JL, Peters MA i sur. Clinical characteristics of prostate cancer in an analysis of linkage to four putative susceptibility loci. Clin Cancer Res 2001;7:2739.

31. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA i sur. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. J Cell Biochem 2004;91:459-77.
32. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S i sur. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007;7:256-69.
33. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B i sur. Age-related prostate cancer metastases. Urology 1998;51:985-90.
34. Presti JC Jr: Carcinoma of the prostate. Incidence and Epidemiology. In: Tanagho EA and McAninch, editors. Smith"s General Urology. New York: McGraw-Hill Co; 2000;406-7.
35. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assesment of the most usefull tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-23.
36. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E i sur. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected poulation. BMJ 1990;300:1041-4.
37. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD i sur. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yiled of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectl ultrasonography. J Urol 1994;52:1520-5.
38. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. Int J Cancer 2001;92:893-8.
39. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. Int J Cancer 1999;81:551-4.
40. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE i sur. Trends in prostate cancer survivalin Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. J Natl Cancer Inst 1996;88:1216-21.
41. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA i sur. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. Int J Cancer 2002;98:268-73.
42. Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels < 3 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. Eur Urol 2008;53:901-8.
43. Ilic D, O'Connor D, Green S i sur. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. Cancer Causes Control 2007;18:279-85.
44. Schmid HP, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:71-8.

45. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E i sur. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. Prostate 2006;66:1319-28.
46. Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB. Comparison of prostate specific antigen concentrations versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristics courves. J Urol 1994;152:2031-5.
47. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL: Measurement of prostate specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156-61.
48. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP i sur. Purification of human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159.
49. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. Clin Chem 1998;44:1216-23.
50. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. Untreated patients. J Urol 1989;141:1070-75.
51. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG i sur. Serum prostate specific antigen in a community basedpopulation of healthy men. Esatblishment of age specific reference ranges. JAMA 1993;270:860-4.
52. Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Influence of noncancerous prostatis tissue volume on prostate-specific antigen. Urology l998;51:293-9.
53. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA i sur. Effects of rectal exhamination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific anigen levels. J Urol 1992;147:810.
54. Brawer MK, Shifmen RB, Ahmann FR. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostate specific antigen. Arch Pathol Lab Med 1988;112: 1110-2.
55. Benson MC, Whang LS, Olsson CA. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992;147:817-21.
56. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992;267:2215-20.
57. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for for total gland volume (PSAD) in detectiong adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994;43:601-6.
58. Christensson A, Bjork T, Nilsson O. Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150:100-5.

59. Catalona WJ: Clinical utility of measurements of free an total prostate specific antigen (PSA): a review. Prostate 1996;5:64-9.
60. Bjork T, Hulkko S, Bjartell A i sur. Alpha 1-antichimotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. Urology 1994;43:427.
61. Stenman UH, Leinonen J, Alftan H i sur. A complex between prostate specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the amjor form of prostate specific antigen in serum of patients with prostate cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res 1991;51:222-5.
62. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL i sur. Evaluation of percentage of free serum prostatespecific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. J Amer Med Assoc 1995;274:1214-22.
63. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterisation. J Urol 1997;157:2166.
64. Smith DS, Catalona WJ, Herschmenn JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate specific antigen. JAMA 1996;276:1309.
65. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C i sur. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 1999;54:517-22.
66. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am 1997;24:333-8.
67. Holm HH, Gammelgard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. J Urol 1981;125:385.
68. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. Urology 1995;45:2-12.
69. Resnik MI, Smith JA, Scardino PT i sur. Transrectal prostate ultrasonography: variability of interpretation. J Urol 1997;158:856-60.
70. Terris MK. Extended field prostate biopsy: Too much of a good thing? Urology 2000;55:457-60.
71. Naughton CK, Miller DC, Yan Y. Inpact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomizad trial comparing 6 versus 12 cores. J Urol 2001;165:100-3.
72. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK i sur. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsy of the prostate. J Urol 1989;142:71-4.

73. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J i sur. Diagnosis of prostate cancer: Optimal nimber of prostate biopsies related to serum PSA and findings on digital rectal axamination. Scan J Urol Nephrol 1997;131:541-4.
74. Eichler K, Hempel S, Wilby J i sur. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006:175:1605-12.
75. Donovan J, Hamdy F, Neal D i sur. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess 2003:7:1-88.
76. Keetch DW, Katalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995;154:1795-7.
77. Alsikafi NF, Gerber GS, Yang XJ. Hig grade prostatic inthraepithelial (PIN) with adjecent atypical glands is associated with a higer rate of cancer on subsequent prostatic needle biopsy than High grade PIN alone. J Urol 2000;163:90.
78. O Dowd GJ, Miller MC, Orozco R. Analysis of results within 1 years after a noncancer diagnosis. Urology 2000;55:553-9.
79. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T i sur. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol 2005:173:70-2.
80. Jackson E, Fowlwr JR, Steven A i sur. Preidictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local satage prostate cancer. J Urol 2000;163:813-8.
81. Langer JE, Rovner ES, Coleman BG i sur. Strategy for repeat biopsy of patient with prostatic intraepithelial neoplasia decetted by prostate needle biopsy. J Urol 1996;15:228-31.
82. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburg RH. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000;163:159-62.
83. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. Urol Clin North Am 2003;30:253-62.
84. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG i sur. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. Urology 2002;60:469-74.
85. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ i sur. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. N Engl J Med 2003;349:335-42.

86. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ i sur. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <or=4.0 ng/ml. N Engl J Med 2004;350:2239-46.
87. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-24.
88. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels--must we find them? N Engl J Med 2004;350:2292-4.
89. Heidenreich A, Aus G, Bolla M i sur. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68-80.
90. Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L. Linkage analysis of 150 hige-risik prostate cancer families at 1q24-25. Genet Epidemiology 2000;18:251.
91. Estrig D, Freeman JA, Elmajian AK. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. J Urol 1996;156:1071-6.
92. Matkzin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1991;146:1207-12.
93. Gaudin PB, Rosai J, Epstein JI. Sarcomas and related proliferative lesions of specialised prostatic stroma. Am J Surg Pathol 1998;22:148-62.
94. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG i sur. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. Cancer 1995;76:1035-42.
95. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968;49:347-9.
96. Allen EA, Brinker DA, Coppola D i sur. Multilocular prostatic cystadenoma with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2003;61:644.
97. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE i sur. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. J Urol 2003;170:459-63.
98. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.
99. Kronz JD, Silberman MA, Epstein JI i sur. A wrb based tutorial improves practicing pathologists Gleason greading of prostate cancer of needle biopsies: Validation of new medical education paradigm. Cancer 2000;89:1818-23.
100. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS i sur. Zonal distribuution of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic patern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1996;12:987-96.

101. Narain V, Bianco FJ, Grignon DJ i sur. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathological findings and disease free survival? Prostate 2001;49:185-9.
102. Soares CR, Shubata MA, Green JE i sur. Development of PIN and prostate adenocarcinoma cell lines: a models system for multistage tumor progression. Neoplasia 2002;4:112-20.
103. Montironi R, Santinelli A, Mazzucchelli R. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. Panminerva Med 2002;44:213-20.
104. Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. Eur Urol 1996;30:145-52.
105. Goeman L, Joniau S, Ponette D i sur. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? Prostate Cancer Prostatic Dis 2003;6:305-10.
106. Steiner MS. High grade prostatic intraepithelial neoplasia is a disease. Curr Urol Rep 2001;2:195-8.
107. Montironi R, Magi Galluzzi C, Scarpelli M i sur. Occurrence of cell death in prostatic intraepithelial neoplasia. Virchows Arch Pathol Anat 1993;423:351-7.
108. Gleason DF. Atypical hyperplasia, benign hyperplasia, and well-differntiated adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1985;9:53-67.
109. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia. Curr Urol Rep 2000;1:65-70.
110. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. Am J Surg Pathol 2004;28:629-33.
111. Bostwick DG, Qiain J, Frankel K. The incidence of hige grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. J Urol 1995;154:1791-4.
112. Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD i sur. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. BJU Int 2007;99:770-4.
113. Lopez JI. Prostate adenocarcinoma detected after high-grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical small acinar proliferation. BJU Int 2007;100:1272-6.
114. Iczkowski KA, McLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignacy in prostate needle biopsies. Clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1489-95.
115. Cheng L, Shan A, Cheville JC i sur.. Atypical adenomatosus hyperplasia of the prostate: a premalignant lesion? Cancer Res 1988;58:389-91.
116. McNeal JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 1965;18:1659-66.

117. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI i sur. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 1999;155:1985-92.
118. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2000;56:828-32.
119. Nelson WG, De Marzo AM, Deweese TL. The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention. Urology 2001;57:39-45.
120. Billis A, Freitas LL, Magna LA i sur. Inflammatory atrophy on prostate needle biopsies: is there topographic relationship to cancer? Int Braz J Urol 2007;33:355-60.
121. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V i sur. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? J Urol 2008;179:1736-40.
122. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss;2002.
123. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. J Urol 1979;121:755-60.
124. Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. Am J Surg Pathol 1992;16:975-81.
125. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB i sur. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. Am J Clin Pathol 1989;92:760-4.
126. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS i sur. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;154:407-13.
127. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L i sur. Prostate specific antigen and prostatitis in men under fifty. Eur Urol 1996;30:24-7.
128. Hashui Y, Marutsuka K, Asada Y i sur. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1994;25:91-9.
129. Okada K, Kojima M, Naya Y i sur. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. Urology 2000;55:892-8.
130. Kwak C, Ku JH, Kim T i sur. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. Urology 2003;62:854-9.

131. Nickel JC, Downey J, Young I. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. Bju Int 1999;84:976.
132. Irani J, Levillain L, Gujon JM i sur. Inflammation aggressivity in benign prostatic hyperplasia: Correlation with :prostate specific antigen density. J Urol 1996;155:460.
133. Irani J, Levillain L, Gujon JM i sur. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: Correlation with :prostate specific antigen value. J Urol 1997;157:1301-3.
134. Jung K ET, Meyer A, Lein M i sur. Ratio of free to total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. J Urol 1998;159;1595-8.
135. Meyer A, Jung K, Lein M i sur. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. Int J Cancer 1997;74:630-6.
136. Minardi D, Galosi AB, Recchioni A. Diagnostic accuracy of percent free PSA in prostatic pathology and its usefelness in monitoring prostate cancer patients. Urol Int 2001;67:272.
137. Stancik I, Luftenegger W, Klimpfinger M i sur. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. Eur Urol 2004;46:760-4.
138. Morote J, Lopez M, Encabo G i sur. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on total and percent free serum prostate specific antigen. Eur Urol 2000;37:537-40.
139. Scatonni V, Raber M, Montrosi F i sur. Percent of free serum prostate specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1999;36:621-30.
140. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey P i sur. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer. J Urol 1998;159:1234-7.
141. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC i sur. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology 1996;48:55-61.
142. Terrone C, Poggio M, Bollito E i sur. Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA Recenti Prog Med 2005;96:365-9.
143. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. Eur Urol 2001;39:538-43.

144. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. J Urol. 2000; 164: 1550-3.
145. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA i sur. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol 2002;167:1723.
146. Lorente Garin JA, Arango Toro O, Bielsa Gali O i sur. Effect of antibiotic treatment on PSA and percentage of free PSA in patients with biochemical criteria of prostatic biopsy Actas Urol Esp 2001;25:637-44.
147. Zackrisson B, Ulleryd P, Aus G i sur. Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow-up of men with febrile urinary tract infection. Urology 2003;62:278-81.
148. Moon TD, Clejan S, Neal DE Jr. Prostate specific antigen and prostatitis. II. PSA production and release kinetics in vitro. Prostate 1992;20:113-6.
149. Ellis WJ, Brawer MK. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. Urol Clin North Am 1993;20:621-5.
150. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ i sur. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. Carcinogenesis 2004;26:1170-81.
151. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology 2002;60:78-83.
152. Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. Fam Med 2005;37:506-12.
153. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-7.
154. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:276-85.
155. Cerutti PA, Trump BF. Inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. Cancer Cells 1991;3:1-7.
156. Zhu K, Stanforf JL, Daling JR i sur. Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 1996;15;144:717-22.
157. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL i sur. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). Cancer Causes Control 1994;5:66-72.
158. Nakata S, Imai K, Yamanaka H. Study of risk factors for prostatic cancer. Hinyokika Kiyo 1993;39:1017-24.
159. Honda GD, Bernstein L, Ross RK i sur. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. Br J Cancer 1988;57:326-31.

160. Baker LH, Mebust WK, Chin TD i sur. The relationship of herpesvirus to carcinoma of the prostate. J Urol 1981;125:370-4.
161. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS i sur. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. Prostate 1987;10:79-88.
162. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE i sur. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. Epidemiology 2004;15:93-9.
163. Dalton DL. Elevated serum prostate antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology 1989;33:465.
164. Yamamoto M, Hibi H, Myake K. Prostate specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. Acta Urol Jpn 1993;39:445-9.
165. Hua VN, Schaeffer AJ. Acute and chronic prostatitis. Med Clin North Am 2004;88:483-94.
166. Kunishima Y, Mori M, Kitamura H, Satoh H i sur. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Japanese men: Population-based study in a town in Hokkaido. Int J Urol 2006;13:1286-9.
167. Mehik A, Hellstrom P, Sarpola A i sur. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. BJU Int 2001;88:35-8.
168. Ravich A, Ravich RA. Prophylaxis of cancer of the prostate, penis, and cervix by circumcision. N Y State J Med 1951;51:1519-20.
169. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiology 2002;13:72-9.
170. Dillner J, Knekt P, Boman J i sur. U: Lehtinen M, Af Geijersstam V, Sapp M i sur. . Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. Int J Cancer 1998;75:564-7.
171. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S i sur. U: Herrero R, Castellasgue X, Shah Z i sur. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.
172. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H i sur. U: Rabkin C, Pope V, Swanson GV i sur. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer. 2000; 82: 718-25.
173. Hisada M, Rabkin CS, Strickler HD i sur. Human papillomavirus antibody and risk of prostate cancer. J Am Med Assoc 2000;283:340-1.
174. Strickler HD, Burk R, Shah K. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. Cancer 1998;82:1118-25.

175. Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR i sur. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:16351-6.
176. Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and risk of prostate cancer. Am J Epidemiol 2001;153:1152-8.
177. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:19-24.
178. McNeal JE. Prostate. U: Sternberg SS, izd., Histology for Pathologists. 2 izd., Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, str. 997-1017.
179. Bennett BD, Richardson PH, Gardner WA Jr. Histopathology and cytology of prostatitis. U: Lepor H, Lawson RK, ur., Prostate Diseases. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993, str. 399-414.
180. Nelson WG, De Marzo AM, Deweese TL i sur. Preneoplastic prostate lesions: an opportunity for prostate cancer prevention. Ann N Y Acad Sci. 2001; 952: 135-44.
181. Tomas D, Kruslin B, Rogatsch H i sur. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. Eur Urol 2007;51:98-103.
182. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S i sur. Human prostate cancer precursors and pathobiology. Urology 2003;62:55–62.
183. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkine B i sur. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. BJU Int 2005;95:961-2.
184. Billis A, Magna LA. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. Arch Pathol Lab Med 2003;127:840-4.
185. Gerstenbluth RE, Seftel AD, MacLennan GT i sur. Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with up-regulation of bcl-2 in areas of inflammation. J Urol 2002;167:2267-70.
186. Rubin MA, De Marzo AM. Molecular genetics of human prostate cancer. Mod Pathol 2004;17:380-8.
187. Nelson WG, De Marzo AM, Deweese TL i sur. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol 2004;172:S6-11;discussion S11-2.
188. De Marzo AM, Putzi MJ, Nelson WG. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. Urology 2001;57:103-14.
189. Shah R, Mucci NR, Amin A i sur. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? Am J Pathol 2001;158:1767-73.

190. Macoska JA, Trybus TM, Wojno KJ. 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. Urology 2000;55:776-82.
191. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI i sur. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. Am J Pathol 1998;153:911-9.
192. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL i sur. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG islands is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. Am J Pathol 2003;163:923-33.
193. Zha S, Gage WR, Sauvageot J i sur. Cyclooxygenase-2 is up regulated in proliferative infammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. Cancer Res 2001;61:8617-23.
194. Tsujimoto Y, Takayama H, Nonomura N i sur. Postatrophic hyperplasia of the prostate in Japan: histologic and immunohistochemical features and p53 gene mutation analysis. Prostate 2002;52:279-87.
195. Klein EA, Casey G, Silverman R. Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: integrated model with implications for prevention. Urology 2006;68:1145-51.
196. Nelson WG. Prostate cancer prevention. Curr Opin Urol 2007;17:157-67.
197. Norrish AE, Jackson RT, McRae CU. Non-steroidal antiinflammatory drugs and prostate cancer prevention. In J Cancer 1998;77:511-5.
198. Basler JW, Piazza GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention. J Urol 2004;171:59-62.
199. Neill MG, Fleshner NE. An update on chemoprevention strategies in prostate cancer for 2006. Curr Opin Urol 2006;16:132-7.
200. MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL i sur. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. J Urol 2006;176:1012-6.
201. Postma R, Schröder FH, van der Kwast TH. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. Urology 2005;65:745-9.
202. Bassett WW, Bettendorf DM, Lewis JM i sur. Chronic periglandular inflammation on prostate needle biopsy does not increase the likelihood of cancer on subsequent biopsy. Urology 2009;73:845-9.

203. Karakiewicz PI, Benayoun S, Bégin LR i sur. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Int J clin Pract 2007;61:425-30.
204. Stimac G, Reljic A, Spajic i sur. Aggressiveness of inflammation in histological prostatitis--correlation with total and free prostate specific antigen levels in men with biochemical criteria for prostate biopsy. Scott Med J 2009;54:8-12.
205. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. Mod Pathol 1998;11:47-54.
206. Billis A, Meirelles L, Freitas LL i sur. Does the type of prostatic atrophy influence the association of extent of atrophy in needle biopsies and serum prostate-specific antigen levels? Urology 2009;74:1111-5.
207. Wang W, Bergh A, Damber JE. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. Prostate 2009;69:1378-86.
208. Bakshi NA, Pandya MW, Schervish EW i sur. Morphologic features and clinical significance of postatrophic hyperplasia in biopsy specimens of prostate. Mod Pathol 2002;15:154.
209. Zhang W, Sesterhenn IA, Connelly RR i sur. Inflammatory infiltrate (prostatitis) in whole mounted radical prostatectomy specimens from black and white patients is not an etiology for racial difference in prostate specific antigen. J Urol. 2000;163:131-6.
210. Mikuz G, Algaba F, Beltran AL i sur. Prostate carcinoma: atrophy or not atrophy that is the question. Eur Urol 2007;52:1293-6.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 26. prosinca 1971. u Sisku, gdje sam završio redovito osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1990. godine. Diplomirao sam l996. godine, nakon redovito završenih šest akademskih godina. Pripravnički staž odradio sam u Općoj bolnici "Dr. Ivo Pedišić", Sisak (1996-1997). U studenome 1997. položio sam državni ispit, a potom odslužio vojni rok tijekom kojega sam osam mjeseci radio kao liječnik opće prakse u vojnoj ambulanti. Odmah po završetku vojnog roka zaposlio sam se na kirurgiji Opće bolnice u Sisku, gdje sam kao sekundarac radio nešto više od 17 mjeseci. U travnju 1999. godine dodijeljena mi je specijalizacija iz urologije koju, rješenjem Ministarstva, nastavljam u lipnju 2001. godine odrađivati kao specijalizant Klinike za urologiju KB „Sestre milosrdnice". Specijalizaciju iz urologije završio sam 2004. godine i sada radim kao specijalist urolog, redovito zaposlen na Klinici za urologiju KB „Sestre milosrdnice".

Nakon završenog znanstvenog poslijediplomskog studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te nakon obranjenog znanstvenog magistarskog rada pod nazivom "Učinak opsega i karaktera upale u bioptičkom materijalu prostate na iznose ukupnog PSA i postotak slobodnog PSA u bolesnika bez klinički detektabilnog karcinoma prostate" stekao sam dana 19. lipnja 2006. akademski stupanj magistra znanosti, iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva.

Tijekom svog rada na Klinici za urologiju sudjelovao sam u pripremi i organizaciji više uroloških simpozija s međunarodnim sudjelovanjem. Sudjelovao sam na međunarodnim i domaćim kongresima te imam više od 40 radova objavljenih (kao prvi autor i koautor) u domaćim i stranim znanstvenim časopisima, te više od 50 kongresnih priopćenja. Od 10 radova objavljenih u časopisima indeksiranim u CC prvi sam autor u 4 rada. Od 25 radova objavljenih u časopisima referiranim u drugim indeksima (IM, EM, SCI) prvi sam autor u 8 radova. Moji znanstveni i stručni interesi su rekonstruktivna kirurgija te urološka onkologija i kirurgija, s posebnim naglaskom na ranu dijagnostiku i kiruršku terapiju lokaliziranog karcinoma prostate.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog urološkog društva, Europskog urološkog društva (EAU - European Association of Urology) i SIU (Société Internationale d'Urologie). Aktivni sam istraživač u dva znanstvena projekta. Oženjen sam i imam dvoje djece.