Usporedba dviju shema biopsije prostate radi odabira optimalnoga protokola na osnovi lokalizacije pozitivnih bioptata i serumske koncentracije PSA u dijagnostici karcinoma

Lodeta, Branimir

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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:105:065494

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Branimir Lodeta

Usporedba dviju shema biopsije prostate radi odabira optimalnoga protokola na osnovi lokalizacije pozitivnih bioptata i serumske koncentracije PSA u dijagnostici karcinoma

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Branimir Lodeta

Usporedba dviju shema biopsije prostate radi odabira optimalnoga protokola na osnovi lokalizacije pozitivnih bioptata i serumske koncentracije PSA u dijagnostici karcinoma

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Odjelu za urološke bolesti Opće bolnice Varaždin

Voditelji rada: prof. dr. sc. Vladimir Trkulja i dr. sc. Goran Štimac, viši znanstveni suradnik

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica
1. Uvod ..1
1.1. Anatomija prostate ..1
1.2. Rak prostate ..3
1.2.1 Epidemiologija ..4
1.2.2. Čimbenici rizika ..5
1.2.3. Klinička slika bolesti ..8
1.2.4. Dijagnostika raka prostate ..9
1.2.4.1. Probir raka prostate ..9
1.2.4.2. Prostata specifični antigen (PSA) ..10
1.2.4.2.1. Dobno specifični PSA ..11
1.2.4.2.2. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ..12
1.2.4.2.3. Brzina promjene PSA i vrijeme udvostručenja PSA ..12
1.2.4.2.4. Gustoća PSA ..13
1.2.4.2.5. Indeks zdravlja prostate ..13
1.2.4.3. Antigen karcinoma prostate 3 (PCA3) ..13
1.2.4.4. Digitorektalni pregled prostate (DRP) ..14
1.2.4.5. Slikovne pretrage ..14
1.2.4.5.1. Transrektalni ultrazvuk ..15
1.2.4.5.2. Magnetska rezonanca (MR) ..15
1.2.4.5.3. Pozitronska emisijska tomografija (PET) ..16
1.2.4.5.4. Kompjutorizirana tomografija (CT) ..16
1.2.5. Patologija i patohistologija ..17
1.2.5.1. Prekurzori karcinoma prostate ..17
1.2.5.1.1. Prostatična intraepitelijalna neoplazija (PIN) ..17
1.2.5.1.2. Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) ..18
1.2.5.1.3. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) ..18
1.2.5.1.4. Proliferativna upalna atrofija (PIA) ..19
1.2.5.2. Patologija i patohistologija karcinoma prostate ..19
1.3. Transrektalna biopsija prostate ..22
1.3.1. Indikacije za biopsiju prostate ..22
1.3.2. Indikacije za ponovljenu biopsiju prostate ..24
1.3.3. Kontraindikacije za biopsiju prostate ..24
1.3.4. Priprema bolesnika za transrektalnu biopsiju prostate ..25
1.3.5. Položaj bolesnika ..25
1.3.6. Analgezija tijekom zahvata ..25
1.3.7 Izvođenje pretrage ..26
1.3.8. Lokalizacija i broj uzoraka tkiva prostate ..26
1.3.9. Komplikacije biopsije prostate ..31
2. Hipoteza istraživanja ..33
3. Ciljevi istraživanja ..34
3.1. Opći cilj: ..34
3.2. Specifični ciljevi: ..34
3.2.1. Primarni ..34
3.2.2 Sekundarni ..34
4. Ispitanici, metode i plan istraživanja ..35

4.1.Ispitanici 35
4.2. Istraživačkemetodeiplanistraživanja 35
4.3. Statistička analiza 39
4.3.1. Čimbenici koji utječu na stopu detekcije karcinoma za svaku od 12-cilindričnih shema zasebno 39
4.3.2 Usporedba stopa detekcije karcinoma dviju 12-cilindričnih shema 40
4.3.3. Identifikacija moderatora relativne efikasnosti dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema 41
5. Rezultati 42
5.1. Svojstva ispitanika 42
5.2. Analiza stopa detekcije karcinoma prostate za svaku od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema zasebno 44
5.2.1. Združenost karakteristika biopsije (prve ili ponovljene) i svojstava bolesnika sa stopom detekcije karcinoma u svakoj od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema 44
5.2.1.1. Univarijatna združenost 44
5.2.1.2. Nezavisna združenost 47
5.3. Usporedba stopa detekcije karcinoma između dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema (analiza relativne efikasnosti dviju shema) 49
5.3.1. Univarijatna (nepodešena) usporedba stopa detekcije karcinoma između dviju shema 49
5.3.2. Multivarijatna (podešena) usporedba stope detekcije karcinoma između dviju shema 50
5.3.3. Usporedba stope detekcije karcinoma prostate između dviju 12-cilindričnih shema primijenjene u istih bolesnika 51
5.4. Učinak moderatora na razlike u stopi detekcija karcinoma prostate (relativnu efikasnost) za dvije 12-cilindrične biopsijske sheme 52
5.4.1. Serumska razina PSA kao moderator relativne efikasnosti dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema u detekciji karcinoma prostate u prvim i ponovljenim biopsijama 53
5.5. Usporedba dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema i jedne 18-cilindrične sheme nastale kombinacijom prethodnih, u pogledu stope detekcije karcinoma prostate i učinci moderatora na razlike između shema 57
5.6. Stopa komplikacija koje su zahtijevale bolničko liječenje 62
6. Rasprava 66
6.1 Mogući nedostatci i prednosti prikazanog istraživanja 68
6.2. Glavni rezultati prikazanog istraživanja 69
7. Zaključci 75
8. Sažetak 76
9. Summary 78
10. Literatura 79
11. Životopis 99

POPIS OZNAKA I KRATICA

PSA – specifični antigen prostate
SAD – Sjedinjenje Američke Države
BRCA1 – gen raka dojke 1 (od engl. „breast cancer 1“)
BRCA2 – gen raka dojke 2 (od engl. „breast cancer 2“)
HOXB13 – gen HOXb13 (od engl. „homeobox 13)
DNK – deoksinukleinska kiselina
ERSPC - Europska randomizirana studija za probir karcinoma prostate (od engl. „European randomized study of screening for prostate cancer“)
PLCO -Projekt probira za karcinom prostate, pluća, kolorektuma i jajnika (odengl. „Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial“)
DRP – digitorektalni pregled
EAU – Europsko urološko društvo (od engl. „European Association of Urology“)
HKLK3 – ljudski kalikrein 3 (od engl. „human kallikrein 3“)
DD3 – engl. „differential display code 3“
PCA3 – antigen karcinoma prostate (od. engl. prostate cancer antigen 3)
mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (od engl. messenger ribonucleic acid)
MR – magnetska rezonanca
PET – pozitronska emisijska tomografija
CT – kompjutorizirana tomografija (od. engl. „computerised tomography“)
PIN – prostatična intraepitelijalna neoplazija
ASAP - atipična proliferacija malih acinusa (od engl. „atypical small acinar proliferation“)
AAH - atipična adenomatozna hiperplazija
PIA - proliferacijska inflamatorna atrofija
ASA – Američko anesteziološko društvo (od engl. „American Society of Anesthesiologists“)
CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (od engl. „Charlson Comorbidity Index“)
F/T PSA – slobodni / ukupni PSA (od engl. „free / total prostate specific antigen“)
TRUZ – transrektalni ultrazvuk
TZ – tranzicijska zona
PZ – periferna zona
CMIA - kemiluminiscentni mikroimunološki test (od engl. „chemiluminescent microparticle immuinoassay“)
p63 – tumorski protein 63
S1 – shema 1
S2 – shema 2
S3 – shema 3
PH - patohistologija
OR – omjer izgleda (od engl. „odds ratio“)

1. Uvod

1.1. Anatomija prostate

Poznavanje anatomije prostate izuzetno je bitno liječnicima kliničarima prilikomsvih intervencija koje uključuju prostatu: biopsije prostate, radikalne prostatektomije, operacija benignog povećanja prostate, brahiterapije i tako dalje.

Prostata je žlijezda oblika izvrnute piramide, a smještena je ispod mokraćnog mjehura, iza simfize stidne kosti, ispred rektuma, a iznad perinealne membrane. Baza prostate se nastavlja na mokraćni mjehur dok apeks predstavlja završetak prostate te prelazi u poprečno prugasti vanjski uretralni sfinkter. Normalna prostata ima volumen od oko 20 ml, a približno je sljedećih dimenzija: 3 cm duljine, 4 cm širine i 2 cm debljine. Vrh prostate je okrenut prema dolje i leži na gornjoj fasciji urogenitalne dijafragme. Kroz prostatu prolazi mokraćna cijev. U prostatičnom dijelu uretre se nalaze i otvorisjemenovoda kao i otvori prostatičnih žlijezda(1).

Prostatu dijelimo u četiri zone koje imaju morfološku, funkcionalnu i patološku važnost. Zonalna podjela, kakvu je predložio McNeal nakon mikroskopskih pregleda tkiva prostate, široko je prihvaćena (2). Te zone uključuju perifernu zonu, prijelaznu ili tranzicijsku zonu, centralnu zonu te periuretralnu zonu i prednju fibromuskularnu zonu(3).



Slika 1.*Zonalna anatomija prostate u transverzalnom i sagitalnom presjeku - modificirano prema referenci*(4)

Prilikom ultrazvučnog pregleda prostate uobičajeno je prostatu jednostavno podijeliti na tranzicijsku zonu koja se sastoji od periuretralnih žlijezda i perifernu zonu ili pravu prostatu (5).Cijela se prostata nalazi unutar kapsule sastavljene od kolagena, elastina i glatkog mišićja. Ne smatraju je svi pravom kapsulom već aglandularnim fibromuskularnim slojem koji se nastavlja i ne može se odvojiti od acinusa i parenhima prostate (6). Sa stražnje strane nalazi se čvrsta rektovezikalna fascija (Denonvillierova fascija) zbog koje je širenje malignih tumora prostate na rektum iznimno rijetko.

Prostata se, prema tradicionalnoj podjeli sastoji od više režnjeva: dva lateralna režnja, srednjeg, prednjeg i stražnjeg režnja. Povećanja tih režnjeva može dovesti do problema s otjecanjem mokraće kod benigne hiperplazije prostate ili karcinoma prostate.

S prednje strane potporu prostati daju puboprostatični ligamenti, a s donje strane vanjski uretralni sfinkter i perinealna membrana.

Žlijezda se sastoji od glatkomišićnogdijela, tzv. strome, koja zauzima oko 30% prostatičnog tkiva, a preostalih 70% čini žljezdano tkivo.

Sjemeni mjehurići smješteni su iznad prostate, ispod baze mokraćnog mjehura i obično su dugački oko 6 centimetara. Svaki sjemeni mjehurić spaja se s pripadajućim sjemenovodom prije ulaska u prostatu.

Arterijska opskrba prostate krvlju je uglavnom iz donje vezikalne arterije koja potječe iz arterije ilijake interne. Donja vezikalna arterija opskrbljuje bazu mjehura, distalni dio uretera i prostatu. No, postoje i druge anatomske varijante i akcesorne krvne žile koje uključuju unutarnju pudendalnu, gornju vezikalnu, opturatornu i srednju rektalnu arteriju (7). Akcesorna pudendalna arterija može predstavljati jedinu opskrbu kavernoznih tijela te njihovo očuvanje može biti bitno pri kirurškom liječenju ukoliko se želi očuvati erektilna funkcija (8). Arterije prostate se potom dijele i daju ogranke koji opskrbljuju mokraćnu cijev, tranzicijsku zonu i periuretralne žlijezde, te ogranke za opskrbu fibromuskularne kapsule. Kapsularni ogranci prolaze duž kavernoznih živaca i zajednički formiraju neurovaskularni snop (6).

Pelvični pleksus sadrži simpatička živčana vlakna iz T12-L2 ganglija te S2-S4 parasimpatička živčana vlakna, a nalazi se na lateralnom zidu rektuma. Većina tih niti prolazi lateralno od vrata mokraćnog mjehura i proksimalnog dijela prostate da bi srasle u neurovaskularni snop koji prolazi unutar periprostatične kapsule prema apeksu prostate. Tamo se nalazi na pozicijama oznaka za 2 i 10 sati te inervira kavernozna tijela (6).

Venska krv odlazi iz prostate u parni prostatički i vezikalni pleksus te preko njega u unutrašnje ilijakalne vene(1).

Limfa se iz prostate drenira uglavnom u opturatorne limfne čvorove te čvorove uz arteriju ilijaku internu. Postoje komunikacije i s presakralnim kao i limfnim čvorovima uz arteriju ilijaku eksternu (5).

1.2. Rak prostate

Rak prostate je drugi najčešći ne-kožni malignom muškaraca u cijelom svijetu s procijenjenih milijun i sto tisuća novih slučajeva te 307 000 smrtnih ishoda u 2012. godini (9). Prema Registru za rak Republike Hrvatske u 2013. dijagnosticirano je novih 1698 slučajeva raka prostate, što rak prostate svrstava odmah iza raka bronha, na drugo mjesto zloćudnih nekožnih tumora muškaraca. Sa 739 smrtnih slučajeva nalazi se na trećem mjestu po smrtnosti među zloćudnim oboljenjima muškaraca (10).

Otkada je 1986. godine prostata specifični antigen (PSA) ušao u kliničku upotrebu, došlo je do velikih promjena u dijagnostici i liječenju raka prostate. Otkriće PSA ne samo da je omogućilo identifikaciju pojedinaca sa sumnjom na rak prostate, već je omogućilo i praćenje rezultata liječenja te otkrivanje recidiva bolesti (11,12). Veća medijska pažnja i dostupnost određivanja PSA u svakodnevnoj kliničkoj praksi dovelo je do povećanja broja karcinoma dijagnosticiranih u ranoj fazi, kada se još ne mogu otkriti kliničkim pregledom (13,14). Probir karcinoma prostate (*screening)* predstavlja možda i najkontroverzniju temu u urološkoj literaturi (15,16).

Najvažniji čimbenici prilikom odabira najboljeg oblika liječenja karcinoma prostate su:

- Proširenost bolesti;
- Patohistološki nalaz (diferencijacija tumora, odnosno Gleasonov zbroj);
- Razina PSA u krvi;
- Procjena ishoda obzirom na različite metode liječenja;
- Prijeteće komplikacije kod svakog od oblika liječenja;
- Opće stanje bolesnika koje uključuje dob, prateće bolesti, lijekove koje uzima te bolesnikov osobni stav prema metodama liječenja (17).

Zavisno o nabrojenim čimbenicima odlučujemo se za neku od sljedećih opcija liječenja:

1. pažljivo čekanje (engl. „watchful waiting“) – taj pristup odnosi se na konzervativno liječenje sve do trenutka u kojem dolazi do napredovanja bolesti (lokalno ili sustavno) s pojavom komplikacija. Tada se započinje palijativnim liječenjem;
2. pomno praćenje (engl. „active surveillance“) – redovito kontroliranje bolesnika s niskorizičnim rakom prostate i pokretanje liječenja s ciljem izliječenja, ukoliko se za to pokaže potreba;
3. primarna radioterapija, s ili bez hormonske manipulacije;
4. radikalna prostatektomija;
5. hormonsko liječenje;
6. ekperimentalne metode – usmjereni ultrazvuk visokog intenziteta, krioablacija itd;
7. palijativni zahvati s ciljem poboljšanja kvalitete života.

Dok se ne razviju učinkovite metode sistemskog liječenja karcinoma prostate, jedini način za smanjivanje mortaliteta predstavlja rano otkrivanje i pravovremeno liječenje bolesnika s klinički značajnim rakom prostate.

1.2.1 Epidemiologija

U 2008. godini je samo u Europi dijagnosticirano 382 000 novih slučajeva karcinoma prostate (18). Incidencija je najviša u zemljama sjeverne i zapadne Europe (> 200 na 10000 muškaraca) dok stope u istočnoj i južnoj Europi pokazuju stalan porast (19). Iste godine u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je novih 1692 slučaja raka prostate što predstavlja udvostručenje dobno-standardizirane stope incidencije u razdoblju 2004.-2008. godine u odnosu na razdoblje 1998.-2002. godine, dok je u istom periodu dobno - standardizirana smrtnost porasla za svega 6.9%, sa 14.5 na 15.5 na 100 000 muškaraca (20). Prema Registru za rak Republike Hrvatske u 2013. godini dijagnosticirano je 1698 novih slučajeva raka prostate. Po smrtnosti se nalazi na trećem mjestu kod muškaraca, iza raka pluća i kolorektalnog raka (10).

Učestalost raka prostate raste sa životnom dobi. Tako podaci s obdukcija pokazuju da u dobnom rasponu od 31-40 godina 9-31% muškaraca ima okultni rak prostate, dok ta učestalost u dobi 71-80 godina iznosi 40-73% (21). Stoga rak prostate predstavlja značajniji javnozdravstveni

problem u razvijenim društvima sa starijom populacijom. Prema podacima Nacionalnog instituta za rak (engl. „National Cancer Institute“) vjerojatnost da će muškarcu u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom života biti dijagnosticiran rak prostate iznosi oko 15%, dok vjerojatnost da će umrijeti od raka prostate iznosi 2,7% (22). Takva razlika između vjerojatnosti postavljanja dijagnoze i vjerojatnosti smrtnog ishoda bolesti može se pripisati nekolicini čimbenika. Prije svega, riječ je o starijoj populaciji kod koje postoji izražen komorbiditet i povećana stopa smrtnosti od drugih uzroka. Zatim, često se radi o indolentnim tumorima koji sporo napreduju i ne pokazuju sliku agresivne karcinomske bolesti. Treće, postignut je određen napredak u dijagnostici i liječenju klinički značajnih karcinoma.

1.2.2. Čimbenici rizika

Nekoliko je poznatih rizičnih čimbenika za razvoj raka prostate: dob, etničko podrijetlo te nasljedna predispozicija. Ispitivano je više drugih potencijalnih čimbenika, ali njihov značaj je odbačen ili nije do kraja razjašnjen.

Rak prostate pokazuje jednu od najupečatljivijih povezanosti sa životnom dobi, izraženiju nego kod bilo koje druge zloćudne bolesti kod ljudi. Tako je bolest rijetka u dobi prije 40 godina života, zatim incidencija raste s porastom dobi, sve do 80-ih godina života, kada se incidencija ponešto smanjuje, prvenstveno zahvaljući smanjenom određivanju PSA u krvi u toj dobi, te samim time i manjem broju karcinoma dokazanih biopsijama prostate indiciranim samo na osnovu povišenih vrijednosti PSA u krvi (23).

Afro-američki muškarci imaju višu stope incidencije raka prostate nego bjelačko stanovništvo ili stanovništvo hispanskog podrijetla u Sjedinjenim Američkim Državama što je, možda, povezano s genetskim i/ili prehrambenim navikama (24,25). Najniža incidencija zabilježena je u azijskim populacijama (< 10 na 100 000 muškaraca) (26). Poznato je da muškarci koji su se preselili iz zone niske incidencije u zonu visoke stope incidencije imaju sličan rizik obolijevanja kao i muškarci u mjestu dolaska.Japancikoji živeuSADimajuvišuincidenciju karcinoma prostate odonihkoji žive u Japanu (27).

Ukoliko je otac ili netko od braće bolovao od raka prostate, rizik obolijevanja se udvostručuje. Ako je od raka prostate bolovalo dvoje ili više muškaraca u najbližem rodu, rizik obolijevanja se povećava 5 do 11 puta (28,29). Hereditarnim oblikom raka prostate definira se bolest u tri srodnika ili nastajanje bolesti u ranoj životnoj dobi, prije 55. godine života u

najmanje dva srodnika (29). Malen postotak muškaraca s rakom prostate ima pravi hereditarni oblik raka (oko 9%). Prisutnost mutacija tumor supresorskih gena BRCA1 ili BRCA2 povećava rizik razvoja raka prostate (28–31).

Bolesnici koji boluju od raka prostate, a imaju dokazanu mutaciju BRCA2 gena, često imaju slabije diferenciran tumor (32,33) te lošiju prognozu bolesti (34–37).

Postoje indicije da i promjene HOXB13 gena također mogu povećati rizik obolijevanja od raka prostate (38) kao i takozvani Lynchov sindrom (mutacija u jednom ili više gena zaduženih za popravak DNK) (39).

Rak prostate bi mogao biti idealan kandidat za provođenje preventivnih mjera kao što su dijetetske mjere ili kemoprevencija, a zbog samih karakteristika raka prostate:

- velika prevalencija;
- duga latencija bolesti;
- postojanje odgovarajućeg serumskog biljega (PSA);
- endokrina ovisnost;
- histološki prekursor (prostatična intraepitelijalna neoplazija) (40).

Istraživan je cijeli niz vanjskih čimbenika koji bi mogli utjecati na razvoj raka prostate.Veći unos masti životinjskog podrijetla mogao bi biti povezan s razvojem raka prostate, naročito prehrana bogata alfa-linolenskom kiselinom, a siromašna linolenskom kiselinom (41–43).

Neki podatci govore i da premalen unos povrća može povećati rizik da će muškarac oboljeti od raka prostate, ali podatci nisu konzistentni (41,44,45).

Ispitivanja vitamina E i selena u prevenciji raka prostate dala su razočaravajuće rezultate te se konzumiranje vitamina E i selena kao dodataka prehrani ne preporučuje (46).

Niža incidencija karcinoma prostate u nekim populacijama pokušala se dovesti u vezu s unosom fitoestrogena koji se nalaze u soji (47).

Čini se da povećan unos kave smanjuje rizik od letalnog raka prostate. Učinak je neovisan o kofeinu u kavi jer jednak učinak ima i dekofeinizirana kava (48). Rezultati dvaju istraživanju ukazuju na mogućnost da povećan unos omega 3 masnih kiselina može povećati rizik obolijevanja od agresivnog oblika raka prostate (49,50). Također, povećan unos cinka mogao bi povećavati vjerojatnost razvoja raka prostate (51). Pušenje bi moglo imati utjecaj na povećanje rizika obolijevanja od raka prostate kao i na lošiju prognozu kod oboljelih (52).

Nekoliko meta-analiza je pronašlo malu, ali statistički značajnu povezanost između pretilosti i povećanog rizika razvoja raka prostate (53,54). Kod pretilih je osoba zbog većeg volumena plazme smanjena koncentracija antigena specifičnog za prostatu (PSA) kod iste količine cirkulirajuće PSA pa pojedini autori predlažu da bi kod takvih osoba trebalo razmišljati o „masi PSA“, a ne o koncentraciji PSA (55).

Karcinom prostate u jednoj od svojih faza pokazuje hormonsku ovisnost o androgenima. Stoga je ispitivano i postojanje korelacije između koncentracije testosterona i dihidrotestosterona u serumu i rizika razvoja raka prostate. Nije pronađena nikakva povezanost između razine spolnih hormona i rizika razvoja raka prostate (56).

Ima naznaka da bi pojačana tjelesna aktivnost, naročito kod izuzetno tjelesno aktivnih osoba, mogla usporiti progresiju raka prostate te bi je mogli preporučiti s ciljem smanjivanja smrtnosti (57).

Postoji povezanost između upale prostate i povećanog rizika od raka prostate. No, glavni prijepor predstavlja činjenica da upalni procesi u prostati povisuju razinu PSA u krvi što može dovesti do povećanja broja biopsija prostate te samim time i do povećane detekcije raka (17).

Finasterid i dutasterid, lijekovi koje se upotrebljavaju u liječenju benignog povećanja prostate, inhibiraju 5 alfa reduktazu i sprječavaju pretvaranje testosterona u dihidrotestosteron. Finasterid blokira izoenzim 2 koji se nalazi u prostati, dok dutasterid blokira i izoenzim 1 koji se nalazi u jetri i koži te izoenzim 2 (58). Rezultati dvaju velikih istraživanja pokazala su smanjenje ukupne incidencije raka prostate kod bolesnika koji su uzimali blokatore 5 alfa reduktaze, ali i povećanje učestalosti tumora visokog stupnja (59). Dodatne analize i poboljšani modeli pokušali su osporiti podatke o povećanju učestalosti tumora visokog stupnja, no i dalje ne postoji preporuka o upotrebi inhibitora 5 alfa reduktaze u kemoprevenciji raka prostate.

Ispitivani su i mnogi drugi čimbenici, ali njihov je značaj odbačen ili diskutabilan: konzumiranje alkohola, povećan unos kalcija i vitamina D, upotreba statina, depresija, korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova, terapija metforminom, izloženost ultraljubičastim zrakama, vazektomija, tjedni broj ejakulacija, radioterapija zbog drugih karcinoma itd.

1.2.3. Klinička slika bolesti

Prirodni tijek raka prostate varira od potpuno indolentne bolesti koja ne mora raditi nikakve smetnje tijekom cijelog života muškarca, pa do izrazito agresivnih oblika s brzim razvojem sekundarizama i brojnih komplikacija te konačno smrti. Kažemo da se javljaudvaoblika: latentnomimanifestnom.
Latentnioblikpredstavljaslučajnootkrivenrakprostatenaautopsijiilinakonzahvatanaprostati.Klinički manifestnikarcinomprostatejeonajkoji, akoseneliječiilisekasnootkrije, uzrokujesmrtbolesnika.

Zahvaljujući prije svega ranijoj detekciji, danas su prilikom otkrivanja simptomi bolesti uglavnom slabo izraženi ili slični benignoj hiperplaziji prostate (učestalo mokrenje, urgentno mokrenje, noćno mokrenje, teško započinjanje mokrenja). Kod takvih bolesnika do dijagnoze se obično dolazi radi povišenih vrijednosti PSA u krvi ili sumnjivog digitorektalnog pregleda. Također, rak prostate može biti slučajan nalaz prilikom analize tkiva dobivenog nakon transuretralne resekcije prostate ili otvorene operacije povećane prostate.

Od lokalnih komplikacija koje se mogu razviti najčešće su retencija mokraće, krv u mokraći, infekcije mokraćnog sustava, stvaranje kamena mokraćnog mjehura te razvoj hidronefroze sa slabljenjem bubrežne funkcije.

Najčešće sijelo sekundarizama kod karcinom prostate su kosti aksijalnog skeleta što može dovesti do bolova ili patološke frakture zahvaćene kosti. Osim toga, karcinom prostate može metastazirati u sve ostale organe tijela.

Kod uznapredovale bolesti javljaju se bolovi u kostima, problemi s mokrenjem, anemija, krvarenje iz mokraćnog sustava, opća slabost.

Ipak, rak prostate je najčešće niskog malignog potencijala, sporo napredujućeg rasta. Mnogobrojne studije potvrđuju visoku učestalost karcinoma prostate u višoj životnoj dobi koji ne predstavljaju prijetnju zdravlju muškarca.

S druge strane, rak prostate dijagnosticiran kod mlađih muškaraca ima veću vjerojatnost za razvoj klinički značajne bolesti.

Podaci iz Velike Britanije pokazuju petogodišnje preživljenje od 85% za oboljele od raka prostate (60). U Sjedinjenim Američkim Državama petogodišnje preživljenje od raka prostate iznosi gotovo 98% kod lokaliziranog oblika bolesti, a svega 28% u slučaju postojanja udaljenih metastaza (61). Metastatski karcinom prostate je neizlječiv.

1.2.4. Dijagnostika raka prostate

Glavni postupci u postavljanju dijagnoze raka prostate su određivanje razine prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu, digitorektalni pregled prostate te transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate. Definitivna dijagnoza postavlja se nakon patohistološke analize uzoraka dobivenih biopsijom prostate ili nakon operativnog zahvata. U nekim slučajevima dijagnoza se postavlja citološkom punkcijom prostate.

1.2.4.1. Probir raka prostate

Populacijski ili masovni probir (engl. „screening“) definira se kao sustavni pregled asimptomastkih muškaraca kod kojih postoji rizik bolesti, a iniciran je od zdravstvenih vlasti. S druge strane, oportunistički probir ili rana detekcija sastoji se od individualnih pregleda koji su inicirani od strane bolesnika ili njegovog liječnika. Probir raka prostate tema je mnogobrojnih rasprava u urološkoj literaturi zadnjih godina (15,16). Najvažniji podatci na tu temu dobiveni su iz dviju velikih studija, Europske randomizirane studije za probir karcinoma prostate (engl. „European randomized study of screening for prostate cancer“, ERSPC) koja je obuhvatila ukupno 162.243 muškarca iz 7 zemalja u dobi od 55 do 69 godina te projekt probira za karcinom prostate,pluća, kolorektuma i jajnika (engl. „Prostate, lung, colorectal and ovariancancer screening trial“,PLCO) kojim je nasumično na godišnji probir zaodređivanje vrijednosti PSA i DRP pozvano 76.693 muškarca u dobi od 55 do 74 godine iz 10američkih centara(62,63). PLCO studija nije pokazala redukciju smrtnosti kod muškaraca podvrgnutih probiru dok je ESRPC studija pokazala smanjenje smrtnosti sa 781 muškarcem kojeg treba uključiti u probir da bi se izbjegla jedna smrt od raka prostate nakon 13 godina (64). Dodatne analize PLCO studije nakon uvaženih zamjerki o visokoj stopi kontaminacije uzorka nisu dale drukčije rezultate (65).

Sustavni pregled literature pokazuje da probir raka prostate povećava broj dijagnosticiranih slučajeva raka, povezan je s više otkrivenih slučajeva lokalizirane bolesti, a nije dokazano poboljšanje u općem ili rak-specifičnom preživljenju (66). Trenutno vodeća svjetska urološka društva ne podržavaju masovni probir (67,68). Europsko urološko društvo (engl. „European Association of Urology“, EAU) predlaže potpuno informiranje bolesnika o prednostima, nedostatcima i rizicima individualnog probira, odnosno ranog otkrivanja raka

prostate uzimajući u obzir dob, rizične čimbenike i očekivani životni vijek bolesnika, nakon čega treba pribaviti informirani pristanak. Interval praćenja ovisi o dobi bolesnika i razini PSA u serumu (68).

1.2.4.2. Prostata specifični antigen (PSA)

Otkriće prostata specifičnog antigena (PSA) i njegova upotreba u kliničkoj praksi bitno je unaprijedila otkrivanje i liječenje karcinoma prostate. PSAjeglikoproteinspecifičanzaorgantegaizlučujenormalnoikarcinomskotkivoprostate.Stvaraseuepitelnimstanicamaprostate, pofunkcijijeenzim, serinskaproteazaisudjelujeulikvefakcijisperme. Zbogtogagaunajvećojkoncentracijiinalazimousjemenojtekućini, atekumilijunputamanjimkoncentracijamauserumu(69). GenzakodiranjePSAnalazisena dugom kraku 19. kromosomaipripadaskupinihumanihkalikreinskihgena (hKLK 3 gen). Iako karcinomske stanice izlučuju manje PSA po jedinici tkiva od normalnog tkiva, radi poremećene arhitektonike stanica i nedostatka bazalnih stanica, kod karcinoma prostate više PSA dolazi u krvotok. PSA se u serumu nalazi u niskim koncentracijama (ng/ml). U serumu PSA cirkulira u vezanom obliku i nevezanom, slobodnom obliku. PSA se veže za humani alfa 2 makroglobulin, alfa 1 kimotripsin i alfa 1 inhibitor proteaze (70,71). Vezanje PSA za antikimotripsin inhibira proteazu ali kompleks ostaje detektibilan (72). Većina PSA se nalazi u vezanom obliku (70-80%), uglavnom za antikimotripsin. Više vrijednosti PSA predstavljaju i veću vjerojatnost dijagnoze karcinoma prostate u bolesnika u kojih su isključeni ostali čimbenici koji mogu uzrokovati povišenje vrijednosti PSA u krvi: prostatitis, retencija mokraće, nedavna urološka manipulacija (cistoskopija, transrektalni ultrazvuk, biopsija prostate, transuretralna resekcija prostate). Karcinom prostate uzrokuje barem deset puta veću razinu PSA u krvi po gramu tkiva nego hiperplazija prostate(73).

Mnoga istraživanja od 1980-ih godina pokazuju da se pomoću PSA mogu identificirati muškarci s karcinomom prostate. Kao sredstvo probira PSA pokazuje veću osjetljivost nego digitorektalni pregled ali ima veliki nedostatak u pogledu nedostatka specifičnosti.

Razine serumskog PSA u serumu preklapaju se kod bolesnika s benignom prostatičnom hiperplazijom i kod muškaraca s karcinomom prostate. Oba stanja uzrokuju porast vrijednosti PSA i oba se javljaju u sličnoj životnoj dobi.

Prostatitis, čak i bez akutne upale, uzrokuje povišenje vriednosti PSA u serumu, ponekad i do vrijednosti od 75 ng/ml (74–76).

Svaka perinealna trauma može povisiti vrijednosti PSA. Za razliku od toga, digitorektalni pregled može samo prolazno povisiti razinu PSA u serumu i to za vrijednosti koje ne predstavljaju promjenu koja bi trebalo utjecati na donošenje kliničkih odluka (77).

Porast PSA očekujemo i nakon manipulacija u urotraktu: cistoskopije, biopsije prostate, transuretralne resekcije prostate. Normalizacija vrijednosti očekuje se kroz otprilike tri tjedna od same instrumentalizacije (78).

Često vjerovanje da vožnja bicikla može povisiti vrijednosti PSA u serumu ustvari nema uporišta u literaturi (79).

Seksualna aktivnost može povisiti serumsku vrijednost PSA ali za svega 0.4 do 0.5 ng/ml i ne duže od 48 do 72 sata nakon ejakulacije (80).

Kod bolesnika koji u terapiji koriste blokatore 5 alfa reduktaze (finaterid i dutasterid), nakon tri do šest mjeseci dolazi do smanjivanja vrijednosti PSA za otprilike 50% te je navedenu činjenicu potrebno uzeti u obzir prilikom kliničke prosudbe (81).U manjoj mjeri PSA mogu sniziti i nesteroidni protuupalni lijekovi, statini i tiazidski diuretici (82,83).

Apsolutna vrijednost PSA dobar je pokazatelj razmjera bolesti te je izuzetno vrijedna u praćenju bolesnika nakon liječenja. Koristi se i u probiru karcinoma prostate.

Podaci pokazuju da je osjetljivost PSA 20-83%, a specifičnost 39-94% ovisno o određenim graničnim vrijednostima između 1.1 i 4.1 ng/ml (84). Iako nema suglasja oko normalne razine PSA, povijesno se najčešće uzima granica od 4 ng/ml.

PSA nije idealan biljeg budući da do promjena vrijednosti može doći uslijed mnogih nabrojenih stanja. Stoga se pokušava na različite načine povećati specifičnost PSA u kliničkoj praksi pa je nastalo više derivata: dobno specifični PSA, omjer ukupnog i slobodnog PSA, brzina promjene PSA (engl. „PSA velocity“), gustoća PSA, indeks zdravlja prostate itd.

1.2.4.2.1. Dobno specifični PSA

Porastom životne dobi povećava se veličina prostate, stoga rastu i razine PSA u krvi. Kod starijih muškaraca porast je izraženiji (85). Obzirom na navedeno, postoje prijedlozi da se uvedu različite referentne vrijednosti u odnosu na dob muškarca. Predloženi su sljedeći rasponi:

- 40-49 godina: 0-2,5 ng/ml
- 50-59 godina: 0-3,5 ng/ml
- 60-69 godina: 0-4,5 ng/ml
- 70-79 godina: 0-6,5 ng/ml (86).

Prijedlog takvih referentih vrijednosti izaziva polemike obzirom da bi kod starijih muškaraca pomicanje granice normalnih vrijednosti značajno smanjilo osjetljivost testa, dok bi specifičnost testa bila povećana.

1.2.4.2.2. Omjer slobodnog i ukupnog PSA

Kod muškaraca s normalnom prostatom (bez karcinoma ili jače upale) većina slobodnog PSA predstavlja zreli protein koji je inaktiviran unutarnjim proteolitičkim dijeljenjem. S druge strane, ta je frakcija značajno manja kod raka prostate. Zato je postotak slobodnog ili nevezanog PSA niži kod muškaraca s rakom prostate (70,87). To se svojstvo pokušava iskoristiti u praksi kroz određivanje omjera slobodnog i ukupnog PSA kako bi se razlikovalo bolesnike s rakom prostate od onih s benignom hiperplazijom prostate. U kliničkoj praksi omjer slobodnog i ukupnog PSA najčešće se određuje u slučaju vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml. U tom rasponu niža vrijednost omjera upućuje na povećanu vjerojatnost da se radi o karcinomu, a viša vrijednost upućuje na benigno povećanje prostate. Ne postoji usuglašena granična vrijednost omjera slobodnog i ukupnog PSA, ali se u praksi najčešće koristi vrijednosti u rasponu od 20-25%. Neka istraživanja pokazala su povezanost između nižeg postotka slobodnog PSA i agresivnijih oblika karcinoma prostate (88,89). Shariat je čak dokazao povezanost između nižeg postotka slobodnog PSA u serumu i povećane stope biokemijskog recidiva nakon radikalne prostatektomije kod bolesnika oboljelih od raka prostate (90).

1.2.4.2.3. Brzina promjene PSA i vrijeme udvostručenja PSA

Stopa promjene razine PSA kroz vremenski period nazivamo brzina PSA (engl. „PSA velocity“). PSA čija vrijednost uporno raste tijekom duljeg vremena vjerojatnije u podlozi ima

rak prostate u odnosu na razine PSA koje su stabilne (91). Predlagana je vrijednost od 0,75 ng/ml po godini kao vrijednost koja pobuđuje sumnju na karcinom prostate (92).

Vrijeme udvostručenja PSA predstavlja eksponencijalni porast PSA tijekom vremena. Smatra se da je upotreba ovog parametra opravdana u prognostičke svrhe kod liječenja raka prostate dok ima ograničenu dijagnostičku vrijednost (93).

1.2.4.2.4. Gustoća PSA

Razina PSA podijeljena s volumenom prostate koji je izmjeren transrektalnim ultrazvukom predstavlja gustoću PSA. Veće vrijednosti upućuju na povećanu vjerojatnost da se radi o karcinomu prostate. Predlagane su vrijednosti od 0,15 ng/ml/cm³ (94), kasnije od 0, 1 ng/ml/cm³ (95). Iako gustoća PSA može razlikovati veću grupu bolesnika s benignim povećanjem prostate od karcinoma prostate, postoji problem s ekstrapolacijom tih podataka na pojedinog bolesnika.

1.2.4.2.5. Indeks zdravlja prostate

Radi se o komercijalnom testu (Beckman Coulter Incorporation, Brea, Kalifornija,SAD) naziva „Prostate Health Index“. On kombinira izoforme PSA koristeći se matematičkom formulom, a temeljeno na dokazima koji potvrđuju ulogu [-2]proPSA u razlikovanju maligne i benigne bolesti (96). Postoje dokazi da taj indeks ima veću prediktivnu točnost od PSA ili omjera slobodnog i ukupnog PSA u serumu (97). Također, dobar je prediktor lokalno uznapredovale bolesti (98). U SAD je odobren za kliničku upotrebu u muškaraca s vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml, s tim da više vrijednosti predstavljaju veću vjerojatnost dijagnoze karcinoma prostate.

1.2.4.3. Antigen karcinoma prostate 3 (PCA3)

DD3 gen je otkriven 1999. godine, kasnije je nazvan antigen karcinoma prostate 3 (PCA3), a njegova je ekspresija izražena u tkivu karcinoma prostate (99). Više je studija potvrdilo veću ekspresiju PCA3 glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK) u malignom tkivu u

odnosu na nemaligno tkivo prostate (100–102). PCA3 mRNK se određuje u urinu dobivenom nakon masaže prostate. U komercijalnom pripravku PCA3 se izražava kao omjer PCA3 i PSA glasničke RNK pomnožen s tisuću. Granična vrijednost nije određena, a najčešće se predlažu vrijednosti od 10, 25 ili 35 (103,104). Iako pokazuje veću specifičnost za karcinom prostate nego PSA, upotreba PCA3 se i dalje smatra ekperimentalnom. No, raste broj dokaza koji upućuju da bi PCA3 mogao biti vrijedan pomoćni alat za otkrivanje karcinoma prostate kod muškaraca koji već imaju jednu negativnu biopsiju (105–107).

1.2.4.4. Digitorektalni pregled prostate (DRP)

Digitorektalni pregled dio je osnovnog urološkog pregleda. Pregledom procjenjujemo konzistenciju, oblik te ograničenost prostate od okolnih struktura. Većina karcinoma prostate smještena je u perifernoj zoni i dostupna je digitorektalnom pregledu te ih je moguće otkriti ukoliko je volumen tumora ≥0.2 ml. Otprilike 18% karcinoma prostate otkriveno je samo na osnovu nalaza DRP, neovisno o nalazu PSA (108). Pozitivan DRP pri vrijednostima PSA ≤ 2 ng/ml ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 5-30% (109). Nalaz digitorektalnog pregleda pomaže i u procjeni lokalne proširenosti bolesti. Pozitivan DRP predstavlja indikaciju za biopsiju prostate i ukazuje na povećan rizik dijagnoze slabije diferenciranog karcinoma (110). Nedostatak DRP predstavlja činjenica da nije uvijek moguće palpirati cijelu ili barem veći dio prostate (111). Također, pretraga je dijelom subjektivna, odnosno različiti liječnici nalaz mogu interpretirati na drugačiji način (112,113).

1.2.4.5. Slikovne pretrage

U svakodnevnom radu iznimno nam je bitno procijeniti postojanje klinički značajne lezije, proširenost bolesti kod postavljanja dijagnoze pa na osnovu tih procjena donijeti odluku o liječenju ili dodatnoj dijagnostici te odrediti prognozu bolesti. U tom nastojanju služimo se slikovnim pretragama. Od slikovnih pretraga korisni su nam transrektalni ultrazvuk i magnetska rezonanca dok pozitronska emisijska tomografija i kompjutorizirana tomografija imaju ograničenu ulogu.

1.2.4.5.1. Transrektalni ultrazvuk

Transrektalni ultrazvuk s prikazom u sivoj skali uobičajena je pomoć pri navođenju biopsija prostate (114). Također, ta metoda je nezamjenjiva kod liječenja karcinoma prostate brahiterapijom, krioterapijom ili usmjerenim ultrazvukom visokog intenziteta. Daje nam prikaz prostate u realnom vremenu i kao pretraga nije skup. Relativno dobar prikaz postiže se jer se sonda visoke frekvencije (5 do 7.5 MHz) nalazi u rektumu, neposredno do prostate (115). Glavni nedostatak je pomanjkanje specifičnosti, naročito ukoliko je osoba koja obavlja pretragu neiskusna (116). Normalna prostata ima uniformnu ehostrukturu. Hipoehogene lezije, kao i lezije koje su na mjestu sumnjivog digitorektalnog nalaza, imaju veću vjerojatnost da predstavljaju rak prostate. Cistične promjene su relativno česte i imaju iste karakteristike kao i ciste na ostalim organima te su vrlo rijetko od ikakvog kliničkog značaja (117). Tumorske lezije mogu biti i izoehogene kao i hiperehogene. Ranije se patognomoničnim smatrala hipoehogena promjena vidljiva transrektalnim ultrazvukom. Danas je poznato da je gotovo 40% karcinoma izoehogeno (117). Klasični transrektalni ultrazvuk nije pouzdana metoda za otkrivanje raka prostate (118). Ta metoda ne može razlikovati karcinomsko tkivo od normalnog u gotovo 50% slučajeva (119). Transrektalnim ultrazvukom možemo pouzdano izmjeriti volumen prostate te odrediti točnu lokaciju biopsija. Niti procjena lokalne uznapredovalosti bolesti nije uvijek pouzdana zbog ograničene rezolucije mekih tkiva (115). Nova tehnička poboljšanja ultrazvuka, kao što su kompjutorizirani ultrazvuk (engl. „histoscanning“), ultrazvuk uz primjenu kontrasta ili sonoelastografija za sada nemaju širu primjenu niti valjane dokaze koji bi preporučivali svakodnevno korištenje (120).

1.2.4.5.2. Magnetska rezonanca (MR)

MR nudi sve veću pouzdanost u prikazivanju sumnjivih promjena prostate. Razvojem boljih aparata, veće snage (do 3 Tesla), veće brzine snimanja, pokazuje se određeni napredak u nastojanjima da se bolje odaberu bolesnici za biopsiju prostate, da se poboljšaju rezultati ciljanih biopsija te se unaprijedi procjena lokalne proširenosti bolesti. Teoretski, upotreba i daljnji razvoj magnetske rezonance u navođenju biopsije prostate mogao bi dovesti do smanjivanja broja lažno negativnih biopsija i poboljšanja procjene rizika bolesti (uslijed preciznijeg navođenja biopsijske

igle) što bi vodilo do smanjenja potrebe za ponavljanjem biopsija te do manjeg broja cilindara koje treba prikupiti. Glavni nedostatci su: povećanje troškova koji trenutno nisu opravdani, zatim nedovoljno definirana strategija prikupljanja ciljanih uzoraka tkiva koja može voditi do prikupljanja prevelikog broja uzoraka uslijed lažno pozitivnog nalaza MR te mogućnost da se rizik napredovanja bolesti precijeni (121).

Trenutno ne postoje kvalitetni dokazi koji bi sugerirali upotrebu multiparametrijske MR prije prve biopsije prostate, ali kod ponovljenih biopsija prostate dobri se rezultati postižu upotrebom MR za ciljane biopsije prostate (122).

1.2.4.5.3. Pozitronska emisijska tomografija (PET)

Uloga PET kod procjene lokalne proširenosti karcinoma prostate još je uvijek nejasna. Za slikovni prikaz najčešće se koristi fluorodeoksiglukoza obilježena izotopom fluora (18F) koja se pokazala nedovoljno učinkovita za inicijalno stupnjevanje raka prostate jer većina primarnih karcinomskih lezija prostate ne kumulira izrazito fluorodeoksiglukozu. No, ta vrsta pretrage ima svoje mjesto u otkrivanju lokalnog recidiva bolesti ili udaljenih metastaza kod bolesnika nakon početnog liječenja (115).

1.2.4.5.4. Kompjutorizirana tomografija (CT)

CT se tradicionalno koristi za ocjenu proširenosti bolesti, ali nema veću vrijednost pri detekciji ili procjeni lokalnog stupnja bolesti čak niti uz upotrebu kontrasta. CT ne posjeduje dovoljnu rezoluciju za meka tkiva koja je potrebna za prikazivanje margina prostate, anatomije unutar prostate niti za otkrivanje karcinomskih promjena. Danas je glavna uloga CT-a kod procjenjivanja uznapredovale bolesti te za prikazivanje sekundarnih promjena limfnih čvorova i ostalih organa (115).

1.2.5. Patologija i patohistologija

Prostata je građena od žljezdanog i mišićnog tkiva. Tradicionalno prostatu dijelimo u četiri zone: periferna zona, centralna zona, prijelazna zona te prednja fibromuskularna stroma. Na perifernu zonu otpada otprilike 70% tkiva žlijezde i od tuda potječe većina malignih tumora. Centralna zona sadrži otprilike 25% tkiva normalne prostate. Iz te zone potječe oko 5% malignih tumora. Tranzicijska zona je mjesto benigne hiperplazije prostate i u tom području je locirano do 10% malignih tumora (123).

1.2.5.1. Prekurzori karcinoma prostate

Prekurzorima karcinoma prostate smatramo prostatičnu intraepitelijalnu neoplaziju (engl. „PIN – prostatic intraepithelial neoplasia“), atipičnu proliferaciju malih acinusa (engl. „ASAP – atypical small acinar proliferation“), atipičnu adenomatoznu hiperplaziju (engl.„AAH – atypical adenomatous hyperplasia“) te proliferativnu upalnu atrofiju (engl.„PIA – proliferative inflammatory atrophy“). To su specifični morfološki entiteti koje nalazimo u bioptičkom materijalu prostate, a njihova prisutnost predstavlja povišeni rizik za kasnije otkrivanje karcinoma prostate.

1.2.5.1.1. Prostatična intraepitelijalna neoplazija (PIN)

PIN se sastoji od arhitektonski benignih acinusa prostate i kanalića obloženih citološki atipičnim stanicama i klasificira se kao PIN niskog stupnja i PIN visokog stupnja. Preporuka je da se PIN niskog stupnja ne navodi u nalazima biopsije prostate zbog teškoća u razlikovanju PIN-a niskog stupnja i benignog tkiva i stoga što PIN niskog stupnja ne nosi povećan rizik od detekcije karcinoma prostate pri ponovljenoj biopsiji (124). U objavljenim je radovima učestalost PIN-a visokog stupnja oko 8% s velikim razlikama u prijavljenim postotcima, a što se može pripisati subjektivnoj procjeni patologa (123). U najvećim serijama prijavljena je stopa od 16% do 46% dijagnosticiranih karcinoma kod ponovljene biopsije u bolesnika koji imaju PIN visokog stupnja na prvoj biopsiji (123). Ako se PIN visokog stupnja nalazi u jednom cilindru tkiva kod biopsija s više od 6 cilindara tkiva, nije potrebno ponavljati biopsiju ukoliko nas klinički i

biokemijski markeri na to ne upućuju. Preporuka je da se u slučajevima sa samo jednim cilindrom tkiva u kojem se nalazi PIN visokog stupnja biopsija ponovi nakon tri godine od inicijalne biopsije (125). Ukoliko se PIN nalazi u dva ili više cilindara, savjetuje se ponavljanje biopsije unutar godinu dana radi visokog rizika od detekcije karcinoma (126,127). Značaj nalaza PIN-a visokog stupnja nakon transuretralne resekcije prostate nije jasan. Smatra se da mu ne treba pridavati preveliku važnost kod starijih osoba, dok takav nalaz kod mlađih muškaraca sugerira češće praćenje i dodatnu dijagnostiku (123).

1.2.5.1.2. Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP)

ASAP je deskriptivni dijagnostički termin koji se koristi u patološkom nalazu materijala dobivenog biopsijom prostate ukoliko sadrži malu skupinu žlijezda sumnjivih za adenokarcinom, ali bez dovoljno citološke i arhitektonske atipije za definitivnu dijagnozu karcinoma [82]. Tu se ubraja široki spektar promjena, od benignih lezija koje oponašaju malignu proliferaciju, ali i mala žarišta karcinoma koja imaju neke, ali ne i sve potrebne karakteristike za proglašavanje karcinomom (128). Incidencija ASAP na biopsiji prostate je 2-3% s 17%-60% dokazanih karcinoma na ponovljenim biopsijama (129,130).

1.2.5.1.3. Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH)

AAH je lokalizirana proliferacija malih acinusa koja može biti zamijenjena s pravim karcinomom. Detektirana je u 1.5%-19.6% uzoraka dobivenih transuretralnom resekcijom prostate te u do 33% uzoraka nakon radikalne prostatektomije (131). Povremeno se viđa i u nalazima biopsije prostate (132). Iako se smatra prekurzorom karcinoma, dokazi koji povezuju AAH s karcinomom, nisu čvrsti kao oni između PIN-a visokog stupnja i karcinoma. Najveća važnost AAH je, izgleda, u mogućnosti zamjene s pravim karcinomom. Iz kliničke perspektive AAH se treba smatrati benignom lezijom uz preporučeno daljnje praćenje bolesnika (133).

1.2.5.1.4. Proliferativna upalna atrofija (PIA)

Prostatična upalna atrofija je termin koji je predložen za opis malih žarišta proliferativnoga žljezdanog epitela s morfološkim izgledomjednostavne atrofije ili prostatične hiperplazije uz prisutnost upale(134). Područja prostatične atrofije, koja su obično povezana s upalnim infiltratom, formiraju se kao odgovor na nepoznati poticaj te zauzimaju veće zone prostate kod nekih muškaraca (135). Ta područja, označena kao PIA, sadrže atrofični epitel koji pokazuje svojstva regeneracije u odgovoru na stanično oštećenje (136). 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. Opisivan je morfološki prijelaz između PIA, PIN i karcinoma prostate pa ta istraživanja sugeriraju da bi PIA mogla biti prekurzor karcinoma prostate (137,138).

1.2.5.2. Patologija i patohistologija karcinoma prostate

Preko 95% malignih tumora prostate su adenokarcinomi. Osim adenokarcinoma možemo naći i karcinom prijelaznog epitela u 1-4% slučajeva. Rijetko se pojavljuju planocelularni i adenoskvamozni karcinom (0.5%) za koje se smatra da su inačice karcinoma prijelaznog epitela, a kao i endometriodni karcinom potječe iz središnjih kanalića prostate. Ti karcinomi imaju agresivno ponašanje i lošu prognozu (139). Vrlo rijetko prostatu može zahvatiti i limfom, uglavnom kao sekundarno sijelo.

Sarkom prostate je rijedak, ali vrlo agresivan tumor prostate i prosječno petogodišnje preživljenje je oko 40%(123,140). Najčešći mezenhimalni tumori prostate su rabdomiosarkomi, a prisutni su gotovo isključivo kod djece. Prostatu odraslih češće zahvaćaju lejomiosarkomi. Za sarkomatoidne karcinome prostate prognozaliječenja je loša.

Mucinozni adenokarcinom prostate je najrjeđa morfološka varijanta. Ne ponaša se agresivnije od nemucinoznog adenokarcinoma, a pokazuje sklonost razvoja koštanih metastaza uuznapredovaloj fazi bolesti. I kod uobičajenih adenokarcinoma polovica ihima znakove neuroendokrine diferencijacije (123).

Tumori malih stanica prostate jednaki su onima u plućima. Gotovo kod 50% slučajeva radise o mješavini tumora malih stanica i adenokarcinomaprostate. Oni proizvode

adrenokortikotropni i antidiuretski hormon, ali kod većine nije vidljiva hormonalna aktivnost. Bolesnici, koji boluju od ovog tipa tumora, imaju kratko preživljenje (123).

Dijagnoza karcinoma prostate postavlja se na osnovu odnosa arhitektonskih i citoloških karakteristika, najčešće iz ograničenog uzorka tkiva dobivenog biopsijom prostate. Adenokarcinom može biti dijagnosticiran na osnovu ocjene invazije i promjene strukture žljezdanog tkiva te anaplazije jezgara.

U patološkim nalazima neizostavan je postao Gleasonov zbroj koji se temelji na arhitektonskim obilježjima stanica raka prostate, a dokazano korelira s kliničkim ponašanjem malignoma. Veći zbroj upućuje na veću opasnost od proširene bolesti te na lošiji ishod nakon liječenja lokalizirane bolesti (141,142). Obzirom na stupanj diferenciranosti i obilježja rasta, tumorsko tkivo se ocjenjuje brojevima od 1 do 5. Gleasonov zbroj predstavlja sumu dvaju najzastupljenijih uzoraka u materijalu. Na sastanku Međunarodnog društva za urološku patologiju (engl. „International Society of Urological Pathology Consensus Conference“) definicija sekundarnog Gleasonovog uzorka je promijenjena iz drugog najčešćeg uzorka u najveći stupanj karcinoma primijećen u uzorku tkiva (143). Zbrojevi od dva do četiri predstavljaju dobro diferencirani karcinom, zbrojevi od pet do sedam predstavljaju umjereno diferencirani karcinom dok zbrojevi od osam do deset predstavljaju slabo diferencirani karcinom. Tumori s Gleasonovim zbrojem 7 predstavljaju dosta heterogenu skupinu tumora budući da sadrže tumore s dominacijom stupnja 4 (4+3) koji imaju lošiju prognozu od onih s pretežitim stupnjem 3 (3+4) (144).

Za određivanje stadija karcinoma prostate najčešće se primjenjuje TNM sustav za klasifikaciju tumora, limfnih čvorova i metastaza (tablica 1) (145).

Tablica 1.*TNM klasifikacija karcinoma prostate*

T – primarni tumor		
Tx		Primarni tumor se ne može procijeniti
T0		Nema dokaza za primarni tumor
T1		Klinički nevidljiv tumor, nepalpabilan i nevidljiv slikovnim tehnikama
	T1a	Slučajni (incidentalni) histološki nalaz u ≤5% reseciranog tkiva
	T1b	Slučajni (incidentalni) histološki nalaz u >5% reseciranog tkiva
	T1c	Otkriven biopsijom (npr. zbog povišene vrijednosti PSA)
T2		Tumor ograničen unutar prostate*
	T2a	Zahvaća ≤ ½ jednog režnja
	T2b	Zahvaća > ½ jednog režnja, ali ne i oba režnja
	T2c	Zahvaća oba režnja
T3		Tumor prodire kroz kapsulu prostate**
	T3a	Ekstrakapsularni prodor (jednostrano ili obostrano)
	T3b	Tumor prodire u sjemene mjehuriće
T4		Tumor je fiksiran ili invadira susjedne strukture osim sjemenih mjehurića: vrat mjehura, vanjski sfinkter, rektum, levatore ili zdjelični zid
N – regionalni limfni čvorovi***		
Nx		Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima
N1		Postoje presadnice u regionalnim limfnim čvorovima****
M - udaljene presadnice*****		
Mx		Udaljene presadnice se ne mogu procijeniti
M0		Nema udaljenih presadnica
M1		Postoje udaljene presadnice
	M1a	Ne-regionalni limfni čvorovi
	M1b	Kosti
	M1c	Druga mjesta

*Tumornađenbiopsijomprostateujednomiliobarežnja,
adanijepalpabilannitividljivslikovnimtehnikamaklasificirasekaoT1c
** Invazijauapeksprostateiukapsulu (alineiizvannje) klasificirasekaopT2, anepT3
*** Regionalnilimfni čvorovisu čvoroviupravojzdjelici, ispodbifurkacijezajedničkihilijačniharterija
**** LateralnostneutječenaN-klasifikaciju
*****Kadapostojivišemetastazakoristisenajtežaklasifikacija

1.3. Transrektalna biopsija prostate

Transrektalna biopsija prostate pod kontrolom ultrazvuka predstavlja najčešći postupak za dobivanje bioptičkog materijala iz prostate. Godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama obavi preko milijun biopsija prostate, a otprilike toliko i u Europi (146,147). Osim transrektalnim pristupom biopsija prostate može se napraviti i kroz perineum pod kontrolom ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije ili magnetske rezonance, ali takav postupak ima veću stopu komplikacija, zahtijeva dodatnu anesteziju ili sedaciju uz usporedive stope otkrivanja karcinoma kao i kod transrektalne biopsije (148,149).

1.3.1. Indikacije za biopsiju prostate

Indikacije za biopsiju raznih organizacija koje izdaju smjernice, variraju(150). Tradicionalno, indikacije za biopsiju predstavljaju vrijednosti PSA veće ili jednake 4 ng/ml i/ili pozitivan nalaz DRP, te neki drugi čimbenici kao što je nagli porast PSA u vremenskom razdoblju (najčešće 0,75 ng/ml kroz godinu dana).

Tablica 2.*Sažetak preporuka smjernica za indiciranje prve biopsije prostate - modificirano prema referenci* (150).

Dokument ili organizacija	**Preporuka**	
	Granična vrijednost PSA i DRP	**Čimbenici koje je potrebno razmotriti**
European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer, 2012 update	Nenormalan DRP ili povišena razina PSA (nema točno određene granične vrijednosti PSA) Za mlađe muškarce često se koriste vrijednostu PSA <2-3 ng/mL Prva povišena vrijednost PSA ne treba biti indikacija za biopsiju, nalaz treba ponoviti kroz nekoliko tjedana, istom metodom u standardnim uvjetima	Biološka dob, komorbiditet (ASA, CCI) i posljedice terapije Ocjena rizika: važan alat za reduciranje nepotrebnih biopsija Prije određivanja PSA ne smije biti manipulacija u urotraktu (cistoskopija, kateterizacija, TUR, bez prethodne ejakulacije i bez uroinfekcije
American Urological Association PSA Best Practice Statement: 2009 update	Temeljeno na vrijednosti PSA i nalazu DRP ali bez preporučene jedinstvene granične vrijednosti PSA	Slobodna i ukupna vrijednost PSA, dob bolesnika, dinamika PSA, gustoća PSA, obiteljska anamneza, etničko podrijetlo, nalaz prethodne biopsije, komorbiditet

American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010	PSA bez DRP (kada je PSA > 4 ng/mL) ili PSA s DRP (kada je PSA 2,5-4 ng/mL)	PSA ≥ 4 ng/mL ostaje razuman pristup kod muškaraca s prosječnim rizikom PSA 2,5-4 ng/mL, potrebno je procijeniti rizik od karcinoma visokog stupnja Rizični faktori uključuju crnu rasu, obiteljsku anamnezu, višu dob i nenormalnan DRP
NCCN Guideline Version 2012 Prostate Cancer Early Detection	Nenormalan DRP (neovisno o PSA) Ako je PSA ≤ 2,5 ng/mL ali porast PSA je ≥0,35 ng/mL: razmotriti biopsiju PSA 2,6-4 ng/mL: razmotriti biopsiju PSA 4-10 ng/mL: biopsija osim kod bolesnika kod kojih prateća stanja pretežu nad dijagnoszom i liječenjem karcinoma prostate PSA 4-10 ng/mL i f/t PSA ≤10%: biopsija PSA ≥ 10 ng/ml: biopsija	Dob (muškarce starije od 75 godina treba pojedinačno procijenjivati), komorbiditet, postotak slobodnog PSA, pregled prostate, obiteljska anamneza, crna rasa
National Institute for Health and Clinical Excellence, United Kingdom Clinical Guideline 58, Prostate Cancer 2008	Sama vrijednost PSA ne treba automatski predstavljati indikaciju za biopsiju	DRP, procjena veličine prostate, komorbiditet, dob, crna rasa Dati informacije i podršku te dovoljno vremena muškarcu i partneru da odluče žele li biopsiju Informiranje uključuje objašnjenje o mogućnosti dijagnosticiranja beznačajnog raka prostate i dobrobiti biopsije Mogu se koristiti nomogrami uz objašnjenje pouzdanosti i ograničenja njihovih predviđanja
Updated Japanese Urological Association Guideline on PSA-based Screening for Prostate Cancer in 2010	Preporučena granična vrijednost PSA je 4,0 ng/ml Alternativne granične vrijednosti za postavljanje indikacije za biopsiju su dobno-ovisne vrijednosti	Dob specifične referentne vrijednosti PSA su 3.0, 3.5 i 4.0 ng/ml u dobnim skupinama 50-64, 65-69 i ≥70 godina života
Australian Cancer Network. Localized Prostate Cancer: A Guide for Men and Their Families in 2010	Apsolutna razina PSA na kojoj se može preporučiti biopsija, varira kod različitih bolesnika i ovisi o čimbenicima rizika	Dob, veličina prostate, obiteljska anamneza, promjena PSA tijekom vremena i DRP Postoje 2 online kalkulatore za procjenu rizika koji objedinjuju ove čimbenike u jedinstvenu procjenu rizika (treba koristiti s oprezom i nakon razgovora s liječnikom)
Systematic Development of Clinical Practice Guidelines for Prostate Biopsies: A 3-Year Italian Project	Kada je PSA ≥4.0 ng/ml i kada dijagnoza vodi k liječenje koje će povećati kvalitetu ili duljinu trajanja bolesnikova života Granična vrijednost PSA može biti spuštena na 2.5 ng/ml kada to indiciraju ostali čimbenici rizika	Obiteljska anamneza Kod PSA 4-10 ng/ml postotak slobodnog PSA Kod bolesnika koji koriste finasterid ili dutasterid barem 3 mjeseca, vrijednosti PSA moraju se udvostručiti
Prostate Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up	PSA treba odrediti i učiniti DRP kod bolesnika koji su adekvatno informirani, a kod kojih postoji klinička sumnja na rak prostate ili kod muškaraca koji želi biti uključeni u screening	Slobodni PSA, dinamika PSA, gustoća PSA, DRP, veličina prostate, etničko podrijetlo, dob i komorbiditet

ASA = Američko anesteziološko društvo (od engl. „American Society of Anesthesiologists“),

CCI =Charlsonov indeks komorbiditeta (od engl. „Charlson Comorbidity Index“)

Biopsija sjemenih mjehurića indicira se samoukoliko utječe na odluku o daljnjem liječenju. Pri vrijednostima PSA jednakim ili većim od 15 ili 20 ng/ml vjerojatnost za tumorsku zahvaćenostsjemenih mjehurića je 20-25% (151).

1.3.2. Indikacije za ponovljenu biopsiju prostate

Ponovljenu biopsiju prostate indiciramo prema dvama kliničkim scenarijima: stalna sumnja na karcinom prostate nakon prve negativne biopsije ili kod bolesnika kod kojeg se provodi aktivno praćenje već dokazanog karcinoma prostate kako bi se potvrdila ispravnost takvog pristupa ili da se evidentira napredovanje bolesti tijekom promatranog razdoblja.

Indikacije za ponovljenu biopsiju prostate kod bolesnika koji nemaju dokazan karcinom prostate su:

- porast ili stalno povišena vrijednost PSA;
- sumnjiv DRP što predstavlja rizik od 5-30% da osoba boluje od raka;
- atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) koja nosi rizik od 40% za dijagnozu karcinoma;
- ekstenzivna (u $\geq$3 biopsijskih uzoraka) prostatična intraepitelijana neoplazija (PIN) visokog stupnja; predstavlja rizik od otprilike 30% za dijagnozu karcinoma;
- nekoliko atipičnih žlijezda neposredno uz PIN visokog stupnja, što je rizik otprilike 50% za karcinom (68).

Točno vrijeme za ponavljanje biopsije nije definirano. Zna se, akoje biopsija kasnije ponovljena, veća je stopa otkrivanja karcinoma(124).

Transuretralna resekcija prostate kao dijagnostičko sredstvo nema prednosti pred ponovljenom biopsijom. Na taj način karcinom je otkriven u 5.5% do 16.5% bolesnika, ovisno o nalazu digitorektalnog pregleda (152).

1.3.3. Kontraindikacije za biopsiju prostate

Kontraindikacijama za transrektalnu biopsiju prostate smatraju se koagulopatija, značajna imunosupresija, akutna infektivna stanja, bolna anorektalna stanja, kirurški odstranjen rektum, postojanje rektalne fistule i nesuradljivost bolesnika.

1.3.4. Priprema bolesnika za transrektalnu biopsiju prostate

Prije biopsije prostate preporuča se započeti s antibiotskom profilaksom (67,68). Lijekovi izbora su kinolonski antibiotici. Oni imaju pogodan antimikrobni spektar i mogu postići visoke koncentracije u tkivu prostate.

Prije zahvata bolesnik mora prestati s uzimanjem antikoagulantne terapije dok se ne normaliziraju parametri zgrušavanja krvi. Savjetuje se i prestanak uzimanja antiagregacijske terapije iako takva terapija više ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za provođenje postupka.

Nema dokaza da klizma prije zahvata, čepići ili ispiranje rektuma jodom, smanjuju učestalost komplikacija ukoliko postoji adekvatna antibiotska profilaksa (153).

1.3.5. Položaj bolesnika

Tijekom pretrage bolesnik je najčešće postavljen u ležeći položaj na lijevom boku s koljenima i kukovima flektiranim pod kutem od 90 stupnjeva (lijevi lateralni dekubitalni položaj). Ukoliko je potrebno, bolesnik se može postaviti i u desni lateralni dekubitalni položaj ili u litotomijski položaj na leđima s nogama podignutim te flektiranim u kukovima i koljenima (tzv. ginekološki položaj). Taj položaj se preporučuje ukoliko se biopsija kontrolira pomoću color Dopplera obzirom na razlike u protoku koje se pojavljuju između različitih položaja bolesnika (154).

1.3.6. Analgezija tijekom zahvata

Dio kliničara smatra da se bol uzrokovana biopsijom prostate dobro podnosi bez ikakve analgezije (155). Bolni osjet prilikom biopsije prostate ima dva ishodišta: bol zbog uvođenja transrektalne sonde te bol od same punkcije. Za značajan broj muškaraca osjećaj boli uzrokovan uvođenjem sonde jednak je ili gori od samog uzimanja uzoraka (156).

U nekoliko je radova zaključeno da često primjenjivana aplikacija lidokainskog gela intrarektalno ima slab utjecaj na osjet boli tijekom zahvata (157,158).

Trenutno se preporučuje periprostatični blok kao najpogodniji način anestezije prilikom samog zahvata (68). Na taj način eliminira se bol koja potječe od prolaska biopsijske igle kroz kapsulu prostate i prostatično tkivo.

Rijetko postoji potreba za izvođenjem procedure u regionalnoj ili općoj anesteziji.

1.3.7 Izvođenje pretrage

Prije samog uzimanja uzoraka potrebno je napraviti digitorektalni pregled kako bi se još jednom procijenilo postojanje eventualnih nodula prostate ili bolesti analne regije. Zatim se pažljivo uvede ultrazvučna sonda u rektum, prostata se pregleda u transverzalnom i sagitalnom presjeku i notiraju se eventualne hipoehogene ili hiperehogene promjene, kalcifikati i možebitne nepravilnosti kontura prostate. Preko vodilice se uvede biopsijska igla od 18 gaugea, a njen put kroz tkivo kontrolira se naznačenom linijom punkcije koja odgovara usmjerenju vodilice. Pištolj za biopsiju uvodi iglu 0.5 cm u tkivo te uzima narednih 1.5 cm tkiva vrhom koji se proteže još 0.5 cm iza uzorkovanog tkiva (159). Nakon uvođenja biopsijske igle izbjegavaju se daljnje manipulacije sondom kako bi se izbjegle nepotrebne ozljede sluznice crijeva. Tijekom uzimanja uzoraka treba nastojati sondu držati pritisnutu o stijenku rektuma kako bi se smanjila neugoda prolaska igle i smanjilo krvarenje (117). Svaki uzeti uzorak stavlja se u zasebnu kasetu s oznakom mjesta biopsije i stavlja u 10% otopinu formalina.

1.3.8. Lokalizacija i broj uzoraka tkiva prostate

Transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate izvodi se pomoću transrektalne ultrazvučne sonde koja na sebi ima postavljenu vodilicu te se postavlja u rektum bolesnika. Zatim se biopsijskim pištoljem uzimaju uzorci tkiva iglom od 18 G iz unaprijed određenih dijelova prostate (sustavna biopsija). Ultrazvučne sonde imaju mogućnost prikaza prostate u transverzalnom i sagitalnom presjeku tako da se može pratiti napredovanje biopsijske igle kroz tkivo.

Poznate su mnoge različite modifikacije transrektalne biopsije prostate. Nekoć standardna sekstant biopsija, koju je opisala Hodge, a kod koje se uzima 6 cilindara tkiva prema unaprijed zadanoj shemi, ne smatra se više zlatnim standardom. Prvo je Stamey predložio pomicanje mjesta uzimanja uzoraka prema lateralnim zonama prostate (160), a na temelju analize prostata nakon

radikalnih prostatektomija što je rezultiralo boljim razumijevanjem mjesta nastanka karcinoma prostate (161). Sada se zna da takve biopsije, koje uključuju samo 6 cilindara tkiva, mogu promašiti do 30% karcinoma unutar prostate(162,163).

Goreisuradniciopisalisubiopsijuprostates 12 cilindarakojauključujeklasičnusekstantbiopsijutedodatnih šest, lateralnousmjerenihuzoraka(164), kojajepotvrđenaiukasnijimradovima(165).Sheme,kojeuključuju 10-18 ili čakdo 24 cilindarapostižuznatnovišestopedetekcijekarcinoma(166–168).

Haas je objavio biopsiju s 18 cilindara tkiva na autopsijskim uzorcima kod 164 muškarca te zaključio da dodavanje 6 dodatnih cilindara 12 – cilindričnoj biopsiji ne doprinosi daljnjem povećanju stope detekcije karcinoma prostate i da 18 – cilindrični protokol otkriva većinu klinički značajnih karcinoma, ali i mnoge klinički beznačajne (169). Scattoni je usporedio 12 i 18 – cilindričnu biopsiju prostate i potvrdio je približno slične stope detekcije s oba protokola (39.9% kod 18 – cilindrične te 38.4% kod 12 – cilindrične biopsije) (170). No, 18 – cilindrična biopsija ipak je otkrila više karcinoma kod prostata velikog volumena. Isti autor je pokušao odrediti optimalni broj uzoraka tkiva koje treba uzeti i to koristeći 24 – cilindričnu biopsiju. Zaključio je da je optimalan broj uzoraka 16 (171).

Većinauroloških centaraprakticirabiopsijesa 10, 12 ilivišeuzoraka(171–174). Mnogiradovipokazujudapovećanjebrojabioptičkihcilindaraneutječenamorbiditetzahvata(171–176).

Nepostojisuglasjeonajboljojshemizabiopsijuprostate, alivećinamanifestnihkarcinomaprostateimaishodišteuperifernojzoniprostatetejeneophodnousmjeriti biopsijuuperifernuzonuprostate (viditablicu 3), dokjestopadetekcijekarcinomautranzicijskojzonivrloniska(161,168,177–179).

Sustavna biopsija može promašiti, najčešće volumenom malen, rak prostate. Indikacija za ponovljenu biopsiju temelji se najčešće na stalno povišenom PSA u serumu, nenormalnom DRP ili sumnjivom patohistološkom nalazu pri prvoj biopsiji prostate. Mjesta uzimanja uzoraka idealno bi trebala biti drukčija nego kod prve biopsije prostate kako bi se otkrili tumori koji se nisu nalazili na prethodno bioptiranim lokacijama. Iznimku predstavlja prethodna biopsija kod koje je dokazan ASAP ili multifokalni PIN visokog stupnja kod kojih bi trebalo uzeti uzorak s lokacija na kojima je nađen takav nalaz (150). Kod ponovljenih biopsija stopa detekcija je najčešće između 10 i 35% (180–184). Čak i nakon prve proširene biopsije, u drugoj, trećoj i četvrtoj biopsiji otkrije se karcinom kod 18%, 17% i 14% bolesnika (185). Iako se kod prvih

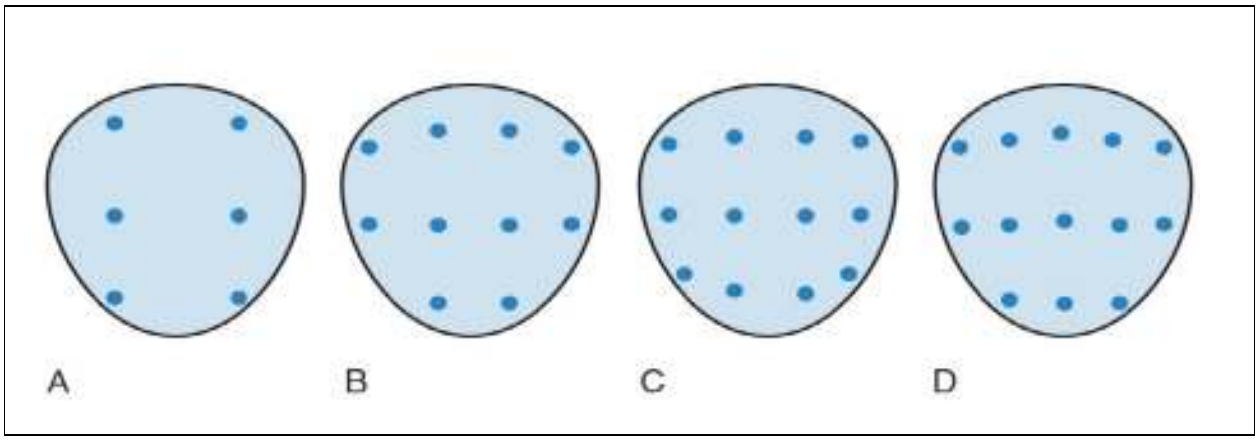
biopsija ne savjetuje, kod ponovljenih biopsija uzimanje uzoraka iz tranzicijske zone ne smatra se greškom. Scattoni je predložio model kod ponovljenih biopsija prostate koji bi ovisio o nekim karakteristikama bolesnika. Tako bi kod bolesnika s prethodnim ASAP bilo potrebno uzeti 14 cilindara tkiva bez uzoraka tranzicijske zone, kod bolesnika bez ASAP i s f/t PSA ≤ 10% najbolji model je 14 – cilindrična biopsija s 4 uzorka iz tranzicijske zone. Bolesnicima bez ASAP i s f/t PSA > 10% trebalo bi uzeti 20 uzoraka tkiva uključujući 4 iz tranzicijske zone (171).

Tablica 3.*Sažetakpreporukasmjernicazatehnikubiopsijeprostate - modificiranopremareferenci*(150).

Dokument ili organizacija	**Preporuka**	
	Broj uzoraka ili lokacija	**Dopuna**
European Association of Urology guidelines on Prostate Cancer, 2012 update	**Prva biopsija:** TRUZ vođena biopsija s 10 do 12 uzoraka uzetih što posteriornije i lateralnije u PZ Dodatni cilindri iz područja sumnjivih na UZV ili DRP **Ponovljena biopsija:** Dodatni uzorci iz TZ (ne uzimaju se kod prve biopsije)	Pod lokalnom anestezijom (periprostatički blok se smatra „state of the art“) Oralniilii.v. antibiotici. Izborantibiotikaiduljinaprimjenevariraju. Kinolonisulijekoviizborasciprofloksacinomi spredofloksacina. Niskodoziraniaspirinnijeapsolutnakontraindikacija. Zaponovljenubiopsiju, stopadetekcijesaturacijskebiopsijeovisiobrojuuzorakaprikupljenihranijimbiopsijama. MRIsemožekoristititidabiseispitalamogućnostanteriornosmještenograka, nakon čegaslijediTRUZiliMRvođenabiopsijasumnjivihpodručja. TURPumjestoponovljenebiopsijedajeslaberezultate
NCCN Guideline Version 2012 Prostate Cancer	**Prva i ponovljena biopsija**: proširena biopsija (12 uzoraka) Broj uzoraka: seksant (6), lateralna PZ (6) i ciljano u palpabilne nodule i mjesta sumnjiva na UZV. Anteriornousmjerebiopsijenisupotrebnekodrutinskihbiopsija. No, dodavanje TZ može biti razmotreno prilikom ponovljene biopsije	Nakon 2 negativneproširenebiopsije, rakseobičnonedijagnosticirakodponovljene biopsije. DodatnoMRsnimanjemožepomoćiidentificiratiregijerakapromašenekodprethodnebiopsijeitrebaihrazmotritikododabranihslučajeva. Lokalnaanestezijamožesmanjitibolinelagoduprilikombiopsijeprostate. Zamuškarcesvisokimrizikomivišestrukimnegativnimbiopsijamamožeserazmislitiosaturacijskojbiopsiji.
The Prostate Cancer Risk Management	**Prva biopsija:**	Uslučajulokalnouznapredovalogkarcinoma prostate,

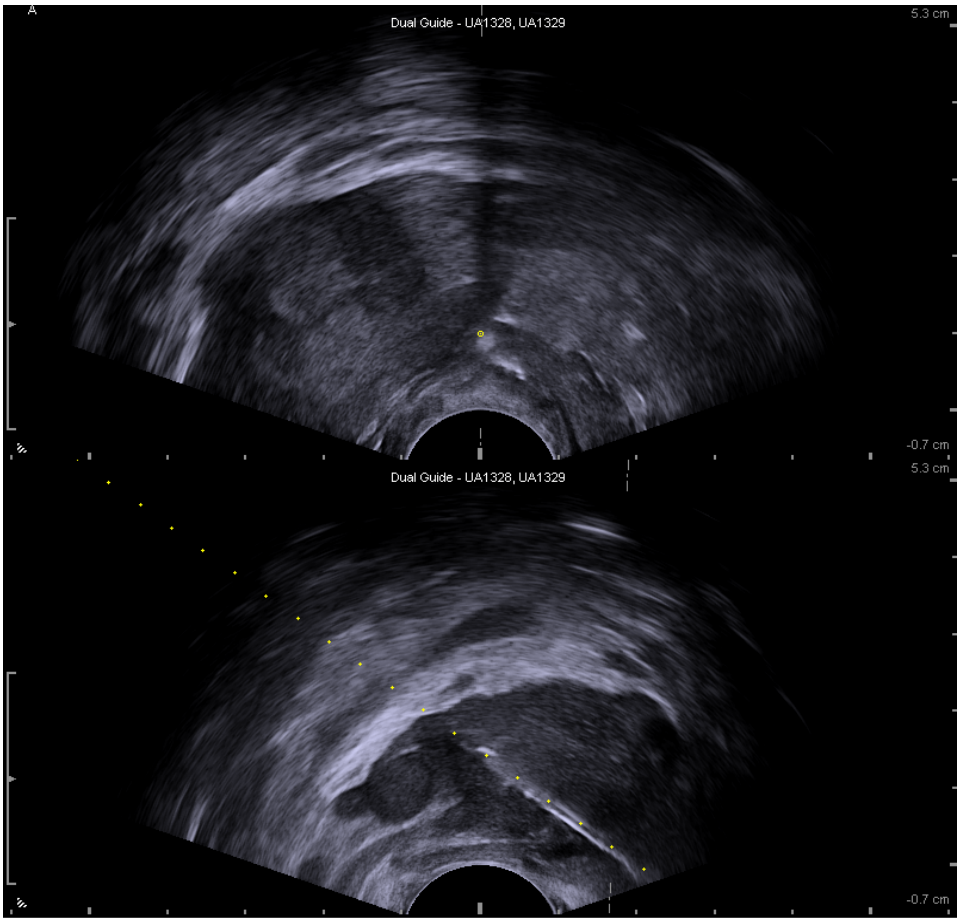
Programme Guide No 1 (United Kingdom, 2006)	Shema s 10 do 12 uzoraka samo iz središnje i periferne PZ. Također uzorci iz svih hipoehogenih zona vidljivih na UZV. **Ponovljenabiopsija**: DodatniuzorciizanteriorneiTZmogubi tipodesni.	možeseuzetimanjibrojuzorakaumjestosvih 10 ili 12 uzoraka.
Systematic Development of Clinical Practice Guidelines for Prostate Biopsies: A 3-Year Italian Project	8 do 12 uzorakausmjerenihvišelateralnoiliperi ferno.	Udvostručivanjesekstantshemenijedovoljno zaunapređivanjedijagnostike. Ciljanebiopsijenahipoehogenezoneilizonesu mnjivenaDopplerusenepreporučujuukolikos euzimabarem 10 uzoraka. Dokazipodupiruuzimanjerazličitogbrojauzo rakaovisnooveličiniprostate. Razumnojeuzetiuzorkeizcentralnogdijelaili TZprostatekodponovljenebiopsijeilivisokih vrijednostiPSA.
Canadian Urological Association Guidelines 2010 on Prostate Biopsy Methodology	Proširena shema od 10 do 12 uzoraka optimizira odnos detekcije raka i neželjenih posljedica biopsije. Može se dodatno uzeti uzorke iz sumnjivih lezija.	Ukoliko se radi po proširenoj shemi, nije potrebno uzimati u obzir matematičke formule koje uključuju veličinu prostate, dob i PSA raspon. Biopsije TZ su rijetko neophodne i doprinose malo ukupnoj detekciji kod proširene sheme biopsije.
Updated Japanese Urological Association Guideline on PSA-based Screening for Prostate Cancer in 2010	Sustavna biopsija prostate pod kontrolom TRUZ. Optimalan broj uzoraka nije određen ali treba biti najmanje 6.	Alternativa jebiopsija s oko 12 uzoraka.
Prostate Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up	Potrebno je uzeti minimalno 8 uzoraka.	Biopsija mora biti učinjena pod antibiotskom profilaksom i pod kontrolom TRUZ.

TRUZ = transrektalni ultrazvuk, TZ= tranzicijska zona, MR=magnetska rezonanca



Slika 2. *Neke od predlaganih sheme za biopsiju prostate* (123)

A – 6 cilindara, B – 10 cilindara, C – 12 cilindara, D – 13 cilindara



Slika 3.*Ultrazvučni prikaz uzimanja uzoraka tkiva prostate u transverzalnom i sagitalnom presjeku*

1.3.9. Komplikacije biopsije prostate

Jedna od komplikacija, koja je najčešća i najviše nas zabrinjava, je krvarenje: hematurija, hematospermija te hematohezija ili krvarenje iz rektuma (186).

Najčešća je prisutnost krvi u spermi, hematospermija. Njena učestalost je od 10-50% (187,188). Dovodi do anksioznosti, smanjenja seksualnih aktivnosti i obično nije prisutna nakon, otprilike, 8 ejakulacija (189).

Prisutnost vidljive krvi u mokraći nije rijetka i u radovima iznosi 10-84% (190–194). Ovako visok raspon objašnjavamo različitim definicijama hematurije, trajanja i metodama prikupljanja podataka. Tako je veća učestalost zabilježena kod prospektivnih studija, a manja kod retrospektivnih (195). Učestalost hematurije koja traje dulje od jednog dana bitno je manja te iznosi oko 15% (68). Utjecaj broja bioptičkih cilindara na učestalost krvarenja je kontroverzan. U nekim radovima nije prijavljena povećana stopa hematurije nakon uzimanja dodatnih cilindara, dok je u drugim opisivana veza između veće stope krvarenja i većeg broja uzetih cilindara (196,197).

Krvarenje iz rektuma je uglavnom blago i vrlo rijetko zahtijeva kiruršku intervenciju. Opisano je u 1.3% do 45% bolesnika nakon biopsije prostate (198). Jako krvarenje iz rektuma može biti dramatično i po život opasno stanje. Najčešće intervencije uključuju tamponadu balonom, sklerozaciju žile ili kirurški zahvat – kirurško prešivanje mjesta krvarenja.

Učestalost krvarenja nije češća kod osoba koje uzimaju antiagregacijsku terapiju ali je duljeg trajanja (199,200).

U posljednje vrijeme primjećuje se porast infektivnih komplikacija nakon biopsije prostate te je sepsa opisana u 0,1% do 5,1% bolesnika nakon zahvata (191,201–205). Rizični čimbenici za infektivne komplikacije uključuju postavljeni trajni urinarni kateter, šećernu bolest, hospitalizaciju prije biopsije, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, nedavnu upotrebu antibiotika te putovanje u inozemstvo (203,206).

Retencija mokraće opisana je u 0,2% do 0,4% bolesnika (188,207).

Kod određenog broja bolesnika može doći do vazovagalne reakcije uslijed anksioznosti i nelagode prouzrokovane rektalnom sondom (208).

Potreba za ponavljanjem biopsije prostate donosi povećanu vjerojatnost pojave komplikacija nakon biopsije što je i očekivano obzirom na upotrebu uglavnom iste antibiotske profilakse (209).

Smrtni ishod nakon biopsije prostate iznimno je rijedak događaj i uglavnom je posljedica septičkog šoka (204,210). Jedna populacijska studija na 22.175 bolesnika pokazala je smrtnost unutar 120 dana od biopsije od 1.3% naspram 0.3% kod kontrolne skupine s izraženijom smrtnošću kod bolesnika starijih od 75 godina (211). Druge studije nisu potvrdile takav fenomen (201,212).

Opisivan je i razvoj fatalne Fournierove gangrene poslije zahvata (213,214).

Obzirom na sve navedeno, uvijek treba uzeti u obzir rizik pojave ozbiljnih komplikacija pri odlučivanju o potrebi bioptiranja prostate ali to promišljanje ne bi smjelo odgađati biopsiju kod zdravih muškaraca koji bi mogli imati koristi od rane detekcije karcinoma prostate (215).

2. Hipoteza istraživanja

Hipoteza ovog istraživanja jest da svojstva bolesnika, poput dobi, volumena prostate a posebno razine PSA, mogu utjecati na relativnu efikasnost (razliku u stopi detekcije karcinoma) dviju standardnih 12-cilindričnih biopsijskih shema u ultrazvukom vođenoj biopsiji prostate. Shodno tome, odabir sheme ovisno o svojstvima bolesnika mogao bi poboljšati postotak novodijagnosticiranih karcinoma prostate.

3. Ciljevi istraživanja

3.1. Opći cilj

Cilj predloženog istraživanja je doprinijeti identifikaciji optimalne (s najvišom stopom detekcije karcinoma) sheme uzorkovanja tkiva prostate u postupku dijagnostičke biopsije u ovisnosti o svojstvima bolesnika, a prvenstveno u ovisnosti o razini PSA.

3.2. Specifični ciljevi

3.2.1. Primarni

1. Usporediti efikasnost (stopu detekcije karcinoma prostate) dviju biopsijskih shema koje se temelje na uzimanju 12 cilindara tkiva (sheme 1 i sheme 2, naznačene na slici 3), te procijeniti razlikuje li se relativni odnos dvaju shema (relativna efikasnost) na raznim razinama PSA.
2. Procijeniti kako drugi čimbenici osim razine PSA: dob, volumen prostate i digitorektalni nalaz (normalan/abnormalan), utječu na stopu detekcije karcinoma (sveukupno i za svaku od shema)

3.2.2 Sekundarni

1. Procijeniti razlikuje li se relativni odnos dviju shema u smislu detekcije karcinoma na raznim razinama drugih čimbenika (npr. dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz) koji (eventualno) utječu na stopu detekcije karcinoma.
2. Procijeniti odnosdvijushemazaprimarneiponovljenebiopsije.

4. Ispitanici, metode i plan istraživanja

4.1.Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju su bolesnici Odjela za urološke bolesti Opće bolnice Varaždin koji su u razdoblju od lipnja 2005. godine do rujna 2015. godine podvrgnuti transrektalnim ultrazvukom vođenoj biopsiji prostate.

U cijelom tom vremenskom razdoblju, indikacija za biopsiju postavljana je po istim, standardnim kriterijima: a) razina PSA u krvi viša od 4 ng/mL; i/ili b) porast PSA u krvi ≥ 0,75 ng/mL unutar godine dana; i/ili c) pozitivan (abnormalan) digitorektalni nalaz. Biopsija se provodila na lijevom boku, u lijevom lateralnom dekubitalnom položaju, a bolesnik je po zahvatu ostajao na promatranju tijekom 2 sata, te je zatim otpušten kući.

Također, u cijelom tom vremenskom razdoblju, provodila se uvijek ista, standardna profilaksa infekcije – započinjala se dan prije zahvata i trajala je ukupno 5 dana, koristeći ciprofloksacin, 2x500 mg/dan. U izuzetnim slučajevima primjenjivala se profilaksa drugim lijekom (preosjetljivost na ciprofloksacin ili dokazana rezistencija potencijalnih uzročnika infekcije). Bolesnici koji su koristili antikoagulantnu terapiju,bili su prevedeni na niskomolekularni heparin do normalizacije vrijednosti protrombinskog vremena, a ponovna antikoagulantna terapija uvodila se dan nakon zahvata. Svimsubolesnicimaevidentiranidob, vrijednostiPSA, volumenprostatetedigitorektalninalaz. Zabilježenoje i radiliseoprvojiliponovljenoj (ikojojporedu) biopsijiprostatetekonačnipatohistološkinalaz.

4.2.Istraživačkemetodeiplanistraživanja

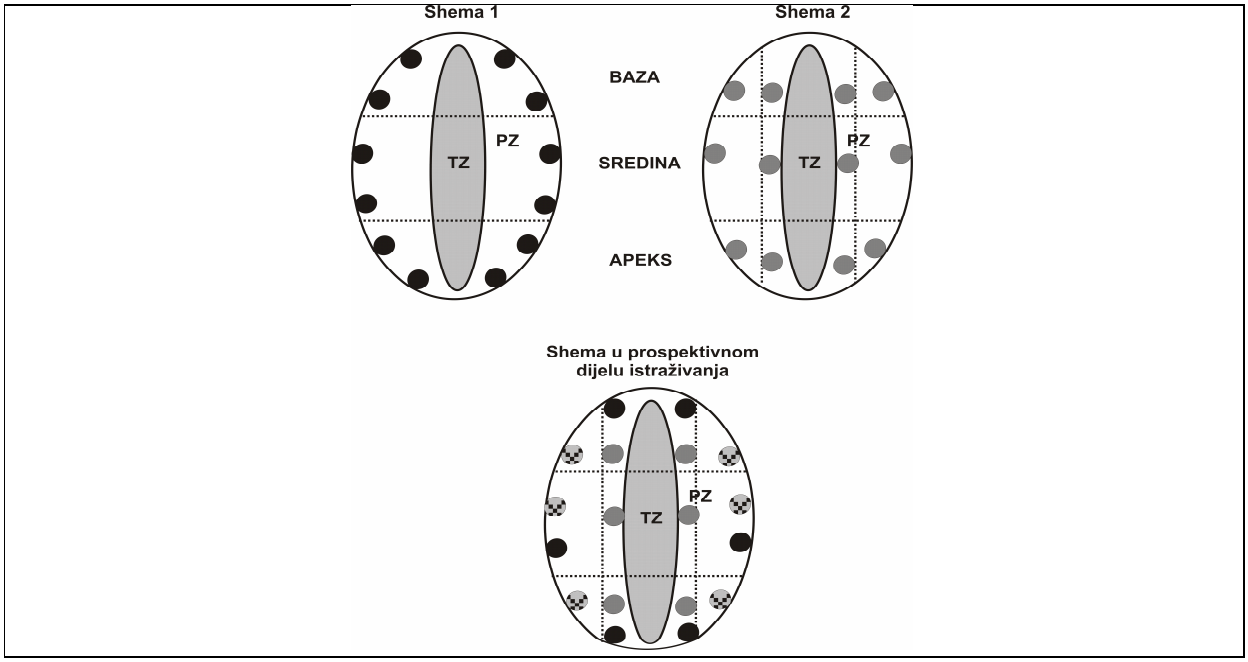
Provedeno istraživanje je nerandomizirano kohortno istraživanje koje uključuje retrospektivni i prospektivni dio.

Retrospektivni dio

U retrospektivnom dijelu studije analizirani su podatci biopsija prostate učinjenih na Odjelu za urološke bolesti Opće bolnice Varaždin od lipnja 2005. do ožujka 2013.godine, odnosno do početka prospektivnog dijela studije.

U razdoblju od lipnja 2005. godine do srpnja 2007. biopsije prostate rađene su prema standardnoj shemi uzorkovanja s 12 cilindara tkiva usmjerenih isključivo u krajnje lateralne regije prostate - shema 1 na slici 4. Takav način uzimanja uzoraka temeljen je na želji za poboljšanom detekcijom karcinoma prostate, u skladu s tadašnjim spoznajama.

U razdoblju od srpnja 2007.g. nadalje (a s pretpostavkom da će se tako dodatno povećati efikasnost biopsije), na Odjelu se kao standardna shema biopsije koristi shema koja uključuje 6 cilindara iz krajnje lateralnih područja prostate i 6 cilindara iz parasagitalnog područja (ukupno 12) – shema 2 na slici 4. Takav način uzorkovanja je najprihvaćeniji te je uobičajen u mnogim urološkim centrima.



Slika 4. *Sheme uzimanja uzoraka tijekom biopsije prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka u provedenom istraživanju*

Shema 1 označuje shemu uzimanja 12 cilindara koja je rutinski provođena na Odjelu za urološke bolesti Opće bolnice Varaždin od lipnja 2005.g. do srpnja 2007.g. Shema 2 označuje

shemu koja se standardno primjenjuje na Odjelu od srpnja 2007.g. Shema u prospektivnom dijelu istraživanja uzima 18 cilindara tkiva. Kao što je vidljivo, ona objedinjuje točke iz sheme 1 i sheme 2, odnosno, sačinjavaju je: 6 točaka tipičnih samo za shemu 1 (●); 6 točaka tipičnih samo za shemu 2 (●); i 6 točaka zajedničkih za obje sheme (●).

PZ = periferna zona, TZ = tranzicijska zona

Prospektivnidiostudije

Obzirom na dva različita načina uzorkovanja tkiva prostate, pružila se mogućnost usporedbe dviju različitih shema. Stoga je u svrhu usporedbe dviju postojećih shema kreirana treća koja objedinjuje dvije postojeće. U prospektivnom dijelu studije biopsije su, u bolesnika kod kojih je postavljena indikacija, izvedene s 18 uzoraka tkiva, kako je naznačeno na slici 4 (shema u prospektivnom dijelu istraživanja).

Kako je naznačeno, ta shema objedinjuje dvije sheme iz retrospektivnog dijela studije i sastoji se od:

a) 6 točakakojesukarakterističnesamozashemu 1;
b) 6 točakakojesukarakterističnesamozashemu 2 i
c) 6 točakakojesuzajedničkedvijemashemama.

Natajnačin, registrirajućitočnoonecilindreukojimasedetektirakarcinommogućeje, natemeljuuzorakaujednogispitanika, usporeditidvijesheme (shema 1 vs. shema 2):

a) akojepatohistološkinalazpozitivansamoutočkamakarakterističnimzashemu 1 (aneiu „zajedničkim“ točkama, odnosnotočkamakarakterističnimzashemu 2), tadajedetekcijakarcinoma = shema 1 +, ashema 2-;

b) akojepatohistološkinalazpozitivansamoutočkamakarakterističnimzashemu 2, tadajedetekcijakarcinoma = shema 1-, shema 2+;

c) akosepozitivanpatohistološkinalaznađeiutočkamakarakterističnimzashemu 1 iuonimakarakterističnimzashemu 2 i/iliu „zajedničkim“ točkama, tadajedetekcijakarcinoma = shema 1+, shema 2+.

Osimtoga, zaoneispitanikeukojihsenatajnačin (18 uzoraka) evaluirajushema 1 ishema 2, mogućejeprocijenitipodudarnostnalazadvijushema.

Uprospektivnidiostudijeuključenisusviuzastopnibolesnicisindikacijomzabiopsijuprostate (prvomilibilokojomponovljenom) uvremenskomrazdobljuodožujka 2013. godinedorujna 2015. godine.

Uvjetibiopsije, antibiotskaprofilaksa, antikoagulantnaterapijaibilježeniparametri (prvailiponovljenabiopsija, dob, vrijednostiPSA, volumen – ultrazvučno, digitorektalninalaz) registriranisunaistinačinkaoiuretrospektivnomdijelustudije.

Bolesnici su na određivanje PSA u serumu u pravilu upućivani u medicinsko biokemijski laboratorij Opće bolnice Varaždin ili Specijalne bolnice za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Varaždinske Toplice. U oba laboratorija PSA u serumu određuje se koristeći Abbottov ARCHITECT total PSA sustav. Radi se o kemiluminiscentnom mikroimunološkom testu (CMIA, od engl. „chemiluminescent microparticle immuinoassay“) za kvantitativno dokazivanje ukupnog PSA (slobodnog PSA i PSA vezanog za alfa-1-antikimotripsin) u humanom serumu. Dokazano je da je ta metoda određivanja PSA u serumu dobro standardizirana prema PSA standardu Svjetske zdravstvene organizacije (engl. „World Health Organization“) za mjerenje ukupnog i slobodnog PSA (216,217).

BiopsijesurađenekoristećiBardMagnum® biopsijskipištolj, biopsijskeigleod 18 GteFlexFocus 500 ultrazvučnisustavproizvođačaBKMedicalsrektalnomultrazvučnomsondom 8818 (BKMedical) sUA-1328 nastavkomzabiopsiju (BKMedical). Poslijeuzimanjazadnjeguzorkatkivatransrektalnimultrazvukomizmjerenjevolumenprostatepomoću ugrađeneaplikacijezamjerenjevolumenaprostate (visinax širinaxduljinax0.523).

Po uzimanju bioptata tkiva svaki je zasebno stavljen u kapsulu sa spužvicom te je označen i pohranjen u posudu s 10% otopinom formalina.

Bioptički materijal inicijalne i ponovljene biopsije analiziran je na Odjelu za patologiju Opće bolnice Varaždin.Materijal je obrađen standardnom histološkom metodom koja uključuje uklapanje u parafinske blokove, rezanje na debljinu 5 μm, deparafiniziranje i bojenje metodom hemalaun-eozin (HE). Ukoliko je bilo potrebno, a prema procjeni patologa, dodatno se obavljala imunohistokemijska analiza bioptičkog materijala. U tu svrhu korišten je sustav proizvođača Dako Denmark A/S za prikazivanje biljega bazalnih stanica – proteina p63 (šifra proizvoda: IR662) te sustav za imunohistokemijsko obilježavanje PSA istog proizvođača (šifra proizvoda: N1517). U slučaju potrebe za daljnjom analizom, a prema slobodnoj procjeni patologa, pojedini su preparati slani na superviziju na Klinički zavod za patologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu ili na Klinički zavod za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu.

4.3. Statistička analiza

Prikupljeni podaci sažeti su metodama deskriptivne statistike.

Analiza podataka učinjena je ovim slijedom:

1. U prvom je koraku za svaku od dviju 12-cilindričnih shema zasebno ispitano utječe li redni broj biopsije, dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz i razina PSA na stopu detekcije karcinoma (univarijatna i nezavisna združenost);
2. U drugom koraku, ispitano je postoje li razlike u stopi detekcije karcinoma između dviju 12-cilindričnih shema – svukupno, te zasebno za prve i ponovljene biopsije (univarijatne i „podešene“ razlike);
3. U trećem koraku, redni broj biopsije, dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz i razina PSA testirani su kao potencijalni moderatori razlika detekcijskih stopa između dviju 12-cilindričnih shema, tj. procijenjeno je da li je odnos dviju shema isti na svim razinama svake od tih varijabli;
4. U četvrtom koraku, budući da su već samim dizajnom studije prikupljeni podaci i za 18-cilindričnu shemu, uspoređene su dvije 12-cilindrične sheme s 18 cilindričnom shemom (univarijatne i „podešene“ razlike), svukupno i posebno za prve i ponovljene biopsije. Uz to, prikazana je incidencija najvažnijih komplikacija za svaki od postupaka.

U svim je analizama zavisna varijabla bila stopa detekcije karcinoma tj. broj bolesnika s pozitivnim PH nalazom/broj bolesnika koji su podvrgnuti biopsiji.

4.3.1. Čimbenici koji utječu na stopu detekcije karcinoma za svaku od 12-cilindričnih shema zasebno

Iako su neki bolesnici omogućili podatke za obje 12-cilindrične sheme, u ovoj su analizi stope detekcije za svaku od dviju shema tretirani kao nezavisni podatci (tj. za svaku od shema, svaki je ispitanik dao jedan rezultat). Za kategorijske nezavisne varijable (prva ili ponovljena biopsija, pozitivan ili negativan digitorektalni pregled), univarijatne („nepodešene“) razlike između razina određene su kao apsolutne razlike proporcija. Za kontinuirane nezavisne varijable

(dob, volumen prostate, razina PSA), univarijatni „efekti“ određeni su u logističkim modelima s po jednom nezavisnom varijablom i procijenjena je vjerojatnost detekcije karcinoma na raznim razinama nezavisne varijable. Gdje je bilo potrebno, nezavisne su varijable transformirane logaritmiranjem na bazi *e* (prirodni logaritam, ln). Za testiranje nezavisnih združenosti („podešeni efekti“) nezavisnih i zavisne varijable, sve su nezavisne varijable uvrštene u multivarijatni model – rabljena je modificirana Poissonova regresija s robustnom varijancom greške koja združenost između nezavisne i zavisne varijable iskazuje kao (podešeni) *relativni rizik* (RR). Radi jednostavnije intepretacije, gdje je zbog bolje performanse modela kontinuirane nezavisne varijable bilo potrebno logaritmirati, logaritmirane su na bazi 2 („binarni“ logaritam) – pa promjena RR uslijed promjene zavisne varijable za jednu jedinicu odgovara zapravo promjeni RR za podvostručenje vrijednosti nezavisne varijable.

4.3.2 Usporedba stopa detekcije karcinoma dviju 12-cilindričnih shema

Podatci za usporedbu dviju 12-cilindričnih shema potječu od 3 skupine ispitanika (tablica 4) – onih u kojih je primijenjena samo shema 1, onih u kojih je primijenjena samo shema 2 i onih u kojih su primijenjene obje sheme. Dio podataka za dvije sheme dolazi od istih ispitanika pa između njih treba pretpostaviti postojanje korelacije („zavisnosti“). Stoga usporedba dviju shema mora tu činjenicu uzeti u obzir. Relativni rizik, prikazan za analize svake sheme odvojeno, puno je razumljiviji i jednostavniji za tumačenje od omjera izgleda. Nažalost, metoda korištena u analizi podataka za svaku od shema zasebno (modificirana Poissonova regresija) za sada nije razvijena za situacije kada postoji „prostorno grupiranje“ binarnih zavisnih varijabli (clustering). Stoga su podaci analizirani u generaliziranim linearnim mješovitim modelima koji uzimaju u obzir činjenicu da neki podaci za dvije sheme dolaze od istih ispitanika, a rezultati su (odnos sheme 1 i sheme 2, tj. razlika među njima) prikazani kao omjeri izgleda (odds ratio, OR). U glavnoj analizi, dvije su sheme uspoređene uzimajući u obzir podatke za sve bolesnike u studiji. Volumen prostate i PSA vrijednosti rabljene su u obliku binarnih logaritama. U dodatnoj analizi, dvije su sheme uspoređene samo na temelju podataka od 267 bolesnika koji su podvrgnuti biopsiji koja obuhvaća obje sheme (18-cilindrična biopsija). Uz to, budući da su dvije sheme

primijenjene u istih bolesnika, određen je stupanj podudarnosti nalaza primjenom Gwetovog AC1 koeficijenta, odnosno Maxwellovog testa nepodudarnosti.

4.3.3. Identifikacija moderatora relativne efikasnosti dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema

Moderatori su varijable koje mijenjaju odnos neke dvije intervencije (dijagnostičke, terapijske) – neka nezavisna varijabla karakterizira se kao moderator kada odnos dvije uspoređivane intervencije nije isti na svim njenim razinama. U statističkom testu za usporedbu dvije intervencije, moderatori se identificiraju u testovima interakcija. U tu su svrhu korišteni isti generalizirani linearni mješoviti modeli kao i za usporedbu dviju 12-cilindričnih shema, samo su u njima sukcesivno testirane interakcije između dvije „glavne“ nezavisne varijable (tip sheme, prve ili ponovljene biopsije) s drugim varijablama – dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz i razina PSA. Interakcije koje su u statističkom testu pokazale tendenciju značajnosti zatim su detaljnije evaluirane da bi se relativna efikasnost dvaju shema usporedila na raznim razinama potencijalnog moderatora. Budući da se relativna efikasnost procijenjena u generaliziranim linearnim mješovitim modelima iskazuje kao OR, to se potencijalni „učinak“ nekog moderatora iskazuje kao različit OR na raznim razinama moderatora. Da bi se procijenili mogući trendovi u promjenama OR na raznim razinama moderatora, primijenjen je Mantel-Haenszel test za linearni trend omjera izgleda.

Za sve regresijske analize korišten je računalni program SAS for Windows 9.3 (SAS Inc., Cary NC, SAD). Za analizu podudarnosti korišten je računalni program StatsDirect (StatsDirect Ltd., Altrincham, Velika Britanija). Za Mantel-Haenszel test linearnog trenda omjera izgleda korišten je računalni program EpiInfo 7 (Centar for Disease Control and Prevention, Altanta, GA, SAD).

5. Rezultati

5.1. Svojstva ispitanika

U studiju je uključen ukupno 1571 ispitanik podvrgnut ultrazvukom vođenoj biopsiji prostate (u daljnjem tekstu „biopsija“). Od toga, 272 ispitanika podvrgnuta su biopsiji primjenom samo sheme 1, 1032 primjenom sheme 2, a u 267 ispitanika (prospektivni dio studije) primijenjena je „kombinirana shema“ – 18-cilindrična shema koja daje podatke i o 12-cilindričnoj shemi 1 i o 12-cilindričnoj shemi 2. Svojstva ispitanika, klasificiranih sukladno biopsijskoj shemi, sažeta su u tablici 4. U većine ispitanika (75%-81%) radilo se u prvim biopsijama. U preostalih ispitanika, biopsije uključene u ovu studiju su ponovljene biopsije, tj. ispitanici su imali jednu, dvije, tri, četiri ili čak pet prethodnih biopsija (koje nisu dio ove analize) – i sve su bile negativne. Ukupno, 1571 ispitanik dao je podatke o 1838 biopsija s 12 cilindara – 539 biopsija po 12-cilindričnoj shemi 1 (420 prvih i 119 „ponovljenih“) i 1299 biopsija po 12-cilindričnoj shemi 2 (1023 prve i 276 ponovljenih). Svojstva ispitanika klasificiranih prema 12-cilindričnoj biopsijskoj shemi sažeta su u tablici 5.

Tablica 4. Svojstva ispitanika

	Samo S 1	Samo S 2	Kombinirana shema
N	272	1032	267
Dob (godine)	67.9±7.2	68.2±7.9	68.9±7.3
Pozitivan digitorekalni nalaz	122 (44.9)	425 (41.2)	135 (50.6)
Volumen prostate (mm^3)	33 (13-120)	35 (6-175)	35 (9-164)
PSA (ng/mL)	8.8 (0.8-360)	7.8 (0.4-1286)	8.7 (1.0-1000)
PSA /mm^3 volumena	0.55 (0.04-7.9)	0.23 (0.01-33)	0.27 (0.02-25)
PHD nalaz - karcinom	101 (37.1)	426 (41.3)	S1 172 (64.4) / S2 165 (61.8)
Redni broj biopsije			
Prva	220 (80.9)	823 (79.8)	200 (74.9)
Druga	38 (13.9)	158 (15.3)	45 (16.9)
Treća	10 (3.7)	37 (3.6)	12 (4.5)
Četvrta-šesta	4 (1.5)	14 (1.4)	10 (3.9)

Ispitanici su grupirani ovisno jesu li podvrgnuti biopsiji samo po shemi 1 (S1), samo po shemi 2 (S2) ili je shema kombinacija dviju shema u istog ispitanika. Podatci su aritmetičke srednje vrijednosti (standardne devijacije), brojevi (%) ili medijani (raspon).

Tablica 5. *Svojstva ispitanika grupiranih prema 12-cilindričnoj biopsijskoj shemi i rednom broju biopsije (prve ili ponovljene)*

Shema	Ukupno	Prve	Ponovljene
Shema 1			
N	539	420	119
Dob (godine)	68.3±7.3	68.4±7.4	68.1±6.7
Pozitivan digitorektalni nalaz	257 (47.7)	213 (50.7)	44 (37.0)
Volumen prostate (mm^3)	34 (9-164)	35 (9-164)	35 (15-90)
PSA (ng/mL)	8.8 (0.8-1000)	8.5 (0.8-1000)	9.9 (1.0-74)
PSA /mm^3 volumena	0.26 (0.02-25)	0.26 (0.02-25)	0.29 (0.03-2.0)
PH nalaz - karcinom	273 (50.7)	218 (51.9)	55 (46.2)
Shema 2			
N	1299	1023	276
Dob (godine)	68.3±7.8	68.1±8.0	68.7±6.8
Pozitivan digitorektalni nalaz	560 (43.1)	477 (46.6)	83 (30.1)
Volumen prostate (mm^3)	35 (6-175)	35 (6-175)	35 (12-135)
PSA (ng/mL)	8.0 (0.4-1286)	8.0 (0.4-1286)	7.9 (1.0-71)
PSA /mm^3 volumena	0.24 (0.01-33)	0.33 (0.01-33)	0.25 (0.02-1.6)
PH nalaz - karcinom	591 (45.5)	491 (48.0)	100 (36.2)

Podatci su aritmetičke srednje vrijednosti (standardne devijacije), brojevi (postotci) ili medijani (raspon).

5.2. Analiza stopa detekcije karcinoma prostate za svaku od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema zasebno

5.2.1. Združenost karakteristika biopsije (prve ili ponovljene) i svojstava bolesnika sa stopom detekcije karcinoma u svakoj od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema

Za svaku od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema zasebno (podatci dobiveni u 267 ispitanika u kojih su istodobno primijenjene obje sheme tretirani su kao nezavisni), ispitana je univarijatna i nezavisna združenost rednog broja biopsije i svojstava bolesnika sa stopom detekcije karcinoma prostate, drugim riječima, ispitani su čimbenici koji, unutar svake sheme, utječu na stopu detekcije karcinoma.

5.2.1.1. Univarijatna združenost

Univarijatna združenost rednog broja biopsije (prve ili ponovljene) i digitorektalnog nalaza (pozitivan ili negativan), sa stopom detekcije karcinoma prostate u dvije 12-cilindrične biopsijske sheme sažeta je u tablici 6. I u shemi 1 (za 5.7%) i u shemi 2 (za 11.8%) udio (postotak) pozitivnih patohistološki nalaza (PH) bio je nešto viši u prvim nego u ponovljenim biopsijama, ali je samo kod sheme 2 ta razlika dostigla statističku značajnost. U obje sheme, stopa detekcije karcinoma prostate bila je značajno (za 26.7% i 31.8%) viša uz pozitivan digitorektalni nalaz.

Slika 5 sažima podatke o univarijatnoj združenosti životne dobi, koncentracije prostata-specifičnog antigena (PSA) i volumena prostate sa stopom detekcije karcinoma prostate zasebno za svaku 12-cilindričnu biopsijsku shemu. Također, odnos je, unutar svake sheme, analiziran zasebno za prve i za ponovljene biopsije. Razlozi za odvojenu analizu prvih i ponovljenih biopsija su sljedeći:

a) stope detekcije su ponešto različite između prvih i ponovljenih biopsija (tablica 6);

b) kliničko značenje prvih i ponovljenih biopsija ponešto je različito – ponovljene biopsije indicirane su u bolesnika s prethodno negativnim nalazima u kojima klinički tijek (npr. lokalni nalaz, razina ili dinamika PSA) nalaže ponovno („kontrolno“) uzimanje biopsijskih uzoraka. Drugim riječima, „pre-test“ vjerojatnost pozitivnog nalaza je drugačija. Shodno tome, ne može se isključiti mogućnost da su „efekti“ potencijalnih moderatora (dob,

volumen, PSA) – drugačiji za prve i ponovljene biopsije. Čak ako su i slični, klinička interpretacija može biti drugačija.

Tablica 6. *Univarijatni odnos rednog broja biopsije (prva ili ponovljena) i digitorekalnog nalaza (pozitivan ili negativan) s nalazom pozitivnog patohistološkog nalaza za svaku od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema*

	Shema 1	Shema 2
Redni broj biopsije		
Prve	218/420 (51.9%)	491/1023 (48.0%)
Ponovljene	55/119 (46.2%)	100/276 (36.2%)
Prve - ponovljene	5.7% (-4.5, 15.7), p=0.273	11.8% (5.2, 18.0), p<0.001
Digitorektalni nalaz		
Pozitivan	166/257 (64.6%)	356/560 (63.6%)
Negativan	107/282 (37.9%)	235/739 (31.8%)
Pozitivan - negativan	26.7% (18.3, 34.6), p<0.001	31.8% (26.5, 36.9), p<0.001

Apsolutne razlike proporcija (postotaka, rizika) prikazane su s 95% granicama pouzdanosti.

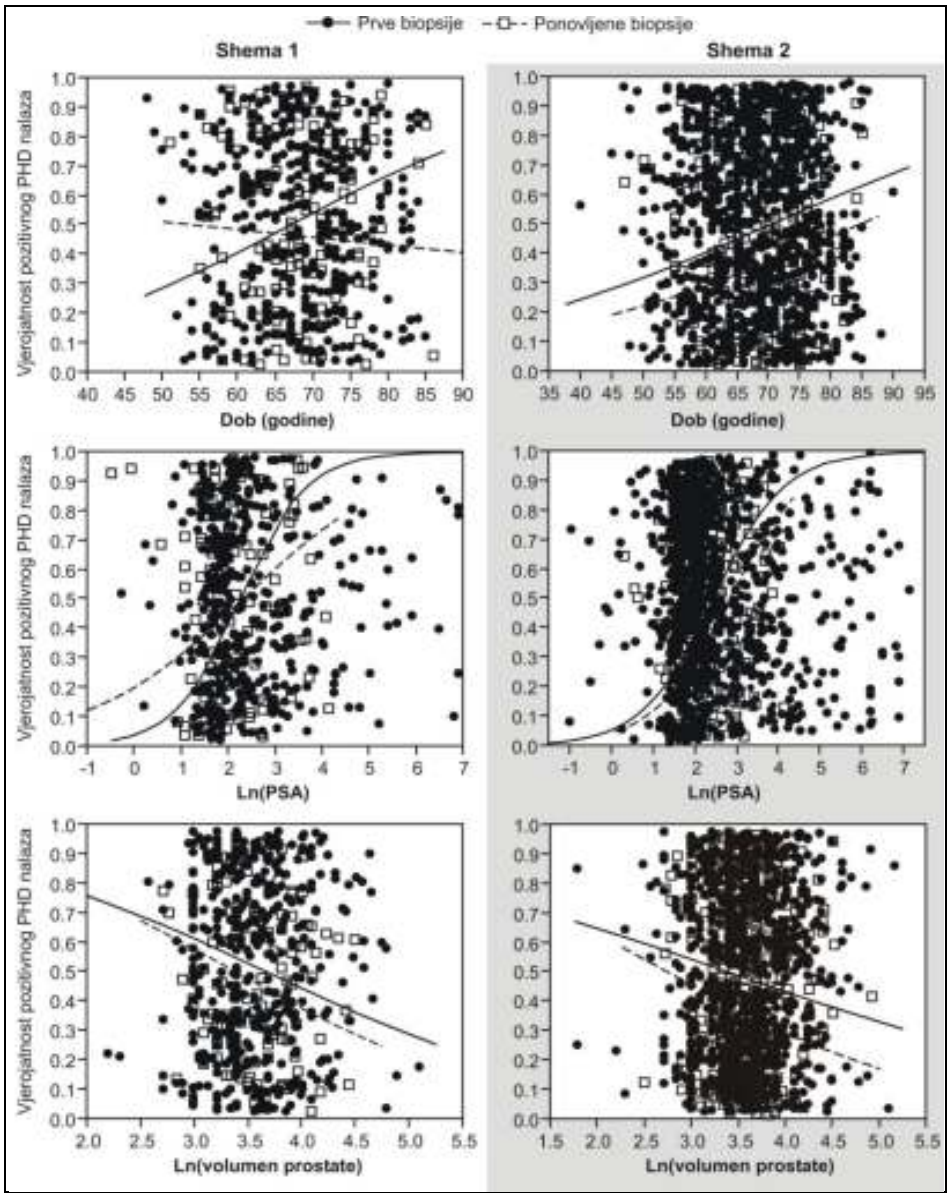
Kako je sažeto u slici 5 (gornji red), vjerojatnost pozitivnog PH nalaza u prvim biopsijama raste s porastom dobi i u shemi 1 i u shemi 2. U slučaju ponovljenih biopsija, u shemi 1 čini se da nema združenosti dobi i vjerojatnosti pozitivnog PH nalaza, dok u shemi 2 vjerojatnost raste s porastom dobi (baš kao i za prve biopsije).

Kao što je sažeto u slici 5 (srednji red), vjerojatnost pozitivnog PH nalaza u obje sheme, i za prve i ponovljene biopsije, izrazito raste s porastom koncentracija PSA.

Kako je prikazano na slici 5 (donji red), vjerojatnost pozitivnog PH nalaza u obje sheme, i za prve i ponovljene biopsije, izrazito opada s porastom volumena prostate.

Valja uočiti da su analizi odnosa PSA i volumena prostate i vjerojatnosti detekcije karcinoma korištene logaritmirane vrijednosti PSA i volumena (na bazi *e*), tako da promjena vrijednosti za 1, npr. s vrijednosti ln(PSA) ili ln(volumen) od 1 na vrijednost od 2 zapravo označava 2.71 puta veću razinu PSA ili volumena prostate. Logaritmiranje je bilo potrebno kako bi se u logističkom modelu linearizirao (barem u dijelu) odnos PSA ili volumen vs. vjerojatnost.

Sveukupno (tablica 6, slika 5), najrobustnija univarijatna združenost svojstava biopsije/ispitanika i stope detekcije karcinoma prostate (bez obzira na biopsijsku shemu), uočena je za (pozitivan) digitorektalni nalaz, (veću) razinu PSA i (veći) volumen prostate. Ti su nalazi u skladu s općim znanjem o odnosu tih čimbenika i vjerojatnosti detekcije karcinoma biopsijom prostate.



Slika 5. *Univarijatni odnos dobi (gore), logaritma prostata specifičnog antigena (PSA) (sredina) i logaritma volumena prostate (dolje) i vjerojatnosti pozitivnog patohistološkognalaza (PHD) (detekcija karcinoma prostate) u prvim i ponovljenim biopsijama prema dvije sheme*

Vjerojatnosti (shema x prva/ponovljena biopsija) su iz logističkih modela s po jednom nezavisnom varijablom (dob, ln-PSA, ln-volumen prostate).

5.2.1.2. Nezavisna združenost

U tablici 7 su sažeti, za svaku od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema zasebno, rezultati multivarijatne analize stope detekcije karcinoma. Svrha je identificirati svojstva biopsije (prva ili ponovljena), odnosno svojstva ispitanika (dob, digitorektalni nalaz, volumen prostate, razina PSA) koja su nezavisno združena s rizikom (vjerojatnošću) detekcije karcinoma prostate. Oba modela (za svaku od shema) su multiplikativna – uključuju svako od navedenih svojstava, te interakciju između rednog broja biopsije i svakog od ostalih čimbenika (dob, digitorektalni nalaz, volumen, PSA). Na taj način ispitana je nezavisna združenost tih čimbenika i šanse detekcije karcinoma sveukupno, te zasebno za prve i ponovljene biopsije.

Tablica 7. *Čimbenici nezavisno združeni sa stopom detekcije karcinoma u svakoj od dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema*

	Shema 1		Shema 2	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
Dob (za 5 godina)	1.01 (0.94-1.09)	0.748	1.06 (0.99-1.13)	0.100
Pozitivan digitorektalni nalaz	1.25 (1.00-1.57)	0.047	1.52 (1.28-1.80)	<0.001
Volumen prostate 2x ↑	0.70 (0.58-0.86)	<0.001	0.72 (0.62-0.83)	<0.001
PSA 2x ↑	1.24 (1.13-1.35)	<0.001	1.29 (1.20-1.39)	<0.001
Prva biopsija (vs. ponovljena)	1.00 (0.79-1.25)	0.977	1.09 (0.92-1.30)	0.320
Dob (za 5 godina) u prvim biopsijama	1.08 (1.02-1.13)	0.005	1.06 (1.03-1.10)	<0.001
Dob (za 5 godina) u ponovljenim biopsijama	0.95 (0.81-1.10)	0.525	1.05 (0.93-1.19)	0.441
Pozitivan DR nalaz u prvim biopsijama	1.35 (1.09-1.66)	0.005	1.51 (1.31-1.75)	<0.001
Pozitivan DR nalaz u ponovljenim biopsijama	1.16 (0.78-1.73)	0.451	1.53 (1.13-2.07)	0.006
Volumen 2x ↑ u prvim biopsijama	0.70 (0.59-0.82)	<0.001	0.75 (0.67-0.83)	<0.001
Volumen 2x ↑ u ponovljenim biopsijama	0.71 (0.49-1.02)	0.065	0.69 (0.52-0.91)	0.008
PSA 2x ↑u prvim biopsijama	1.21 (1.16-1.26)	<0.001	1.20 (1.17-1.23)	<0.001
PSA 2x ↑u ponovljenim biopsijama	1.26 (1.07-1.49)	0.007	1.39 (1.21-1.60)	<0.001

Podatci za shemu 1 i shemu 2 analizirani su u zasebnim modelima s glavnim efektima i intereakcijama između rednog broja biopsije i svakog od preostalih efekata. Rezultati su prikazani kao relativni rizik (RR) s 95% granicama pouzdanosti.

U analizama su korišteni „binarni“ logaritmi volumena prostate i koncentracije prostata-specifičnog antigena (PSA) tako da promjena vrijednosti za jednu jedinicu označava podvostručenje volumena, odnosno koncentracije PSA.

Prve i ponovljene biopsije –činjenica prve biopsije ne pokazuje nezavisnu združenost s vjerojatnošću (rizikom) detekcije karcinoma prostate niti u jednoj od shema (tablica 7).

Dob – niti u jednoj od dviju 12-cilindričnih shema, niti sveukupno, niti u ponovljenim biopsijama, životna dob nije nezavisno združena s vjerojatnošću detekcije karcinoma. U prvim biopsijama, međutim, u obje sheme, starija je dob nezavisno združena s većim rizikom detekcije karcinoma (relativno za 6% do 8% za svakih 5 godina) (tablica 7).

Pozitivan digitorektalni nalaz – pozitivan digitorektalni nalaz za obje je sheme, sveukupno, nezavisno združen sa znatno većom vjerojatnošću detekcije karcinoma (tablica 7). Isto vrijedi za prve biopsije s obje sheme, te za ponovljene biopsije u shemi 2. U shemi 1, u ponovljenih biopsija, pozitivan digitorektalni nalaz nije nezavisno združen s vjerojatnošću detekcije karcinoma (p=0.451). Valja uzeti u obzir da je ponovljenih biopsija u shemi 1 zapravo bilo malo (n=119), pa „izostanak statističke značajnosti“ dijelom otpada na ograničenu snagu testa. No, činjenica je da je i sam „efekt“ u ponovljenim biospijama bitno niži nego u prvim: relativni rizik (RR) za pozitivni digitorektalni nalaz u prvim biopsijama u shemi 1 je 1.35, a u ponovljenim je 1.16. Dakle, u shemi 1, združenost pozitivnog digitorektalnog nalaza i vjerojatnosti detekcije karcinoma prostate čini se manjom (ili nepostojećom) kada se radi o ponovljenim biopsijama (za razliku od prvih biopsija).

Volumen prostate –veći volumen prostate za obje je sheme, sveukupno te za prve i ponovljene biopsije, nezavisno združen s manjom vjerojatnošću detekcije karcinoma – dvostruki porast volumena konzistentno je združen s oko 30% (relativno) manjim rizikom detekcije karcinoma (tablica 7). Vrijednost p=0.065 za ponovljene biopsije u shemi 1 valja pripisati činjenici da se radilo o samo 119 biopsija. Svojom veličinom, efekt (RR=0.71) je sukladan efektima u prvim biopsijama u shemi 1, te svim biopsijama u shemi 2.

Koncentracija PSA– kako je naznačeno u tablici 7, više razine PSA za obje su sheme, sveukupno te za prve i ponovljene biopsije nezavisno združene s većom vjerojatnošću detekcije karcinoma – dvostruki porast PSA konzistentno je združen s otprilike 20% do 40% relativno većom vjerojatnošću detekcije (RR u rasponu od 1.20 do 1.39).

5.3. Usporedba stopa detekcije karcinoma između dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema (analiza relativne efikasnosti dviju shema)

Podatci za usporedbu dviju 12-cilindričnih shema potječu od 3 skupine ispitanika (tablica 4) – onih u kojih je primijenjena samo shema 1, onih u kojih je primijenjena samo shema 2 i onih u kojih su primijenjene obje sheme. Dio podataka za dvije sheme dolazi od istih ispitanika pa između njih treba pretpostaviti postojanje korelacije („zavisnosti“). Stoga su podatci analizirani u generaliziranim linearnim mješovitim modelima koji uzimaju u obzir činjenicu da neki podaci za dvije sheme dolaze od istih ispitanika, a rezultati (odnos sheme 1 i sheme 2, tj. razlika među njima) su prikazani kao omjeri izgleda (*odds ratio*, OR).

5.3.1.Univarijatna (nepodešena) usporedba stopa detekcije karcinoma između dviju shema

U stvarnosti, usporedba dviju 12-cilindričnih shema nije posve „nepodešena“ – model je uključio dvije kategorijske nezavisne varijable: shemu i redni broj biopsije, te interakciju (shema*redni broj) između njih kako bi se dobili odnosi (razlike) između dviju shema sveukupno, te posebno u prvim i posebno u ponovljenim biopsijama (tablica 8). Međutim, drugi mogući utjecaji na odnos dviju shema (njihovu *relativnu efikasnost*) nisu uključeni u ovaj model (dob, volumen prostate, razina PSA).

Izgledi za detekciju karcinoma (uz podešenje za tip sheme), bili su veći oko 45% (p=0.011) za prve u odnosu na ponovljene biopsije (tablica 8). Sveukupno, izgledi su bili nešto veći i za shemu 1 u odnosu na shemu 2 (za oko 30%, p=0.056) (tablica 8). U prvim biopsijama, razlika dviju shema bila je neznatna (OR=1.14), no u ponovljenim biopsijama (sveukupno njih 395), šansa je uz shemu 1 bila oko 49% viša, uz graničnu statističku značajnost (tablica 8).

Tablica 8. *Razlika u stopi detekcije karcinoma prostate između dviju biopsijskih shema (shema 1, shema 2), sveukupno i ovisno o tome radi li se o prvim ili ponovljenim biopsijama*

	OR (95% CI)	p
Prve biopsije vs. ponovljene	1.45 (1.09-1.93)	0.011
Shema 1 vs. Shema 2	1.30 (0.99-1.71)	0.056
Shema 1 vs. Shema 2 u prvim biopsijama	1.14 (0.88-1.46)	0.320
Shema 1 vs. Shema 2 u ponovljenim biopsijama	1.49 (0.92-2.41)	0.102

Rezultati su prikazani kao omjeri izgleda (OR) s 95% granicama pouzdanosti.

5.3.2. Multivarijatna (podešena) usporedba stope detekcije karcinoma između dviju shema

Uz podešenje za redni broj biopsije, digitorektalni nalaz, dob, volumen prostate i razinu PSA, shema 1 i shema 2 nisu se značajno razlikovale u stopi detekcije karcinoma – izgledi za detekciju nešto su veći u shemi 1 (za oko 19%, od -10% do +49%), ali ne statistički značajno (p=0.262) (tablica 9). Istodobno, izgledi za detekciju bili su za oko 29% veći za prve u odnosu na ponovljene biopsije, s graničnom značajnošću. Pozitivan digitorektalni nalaz, starija životna dob i više vrijednosti PSA bile su nezavisno združeni s većim izgledom detekcije karcinoma, dok je veći volumen prostate nezavisno združen s manjom stopom detekcije karcinoma (tablica 9).

Tablica 9. *Razlika dviju biopsijskih (shema 1, shema 2) shema u stopi detekcije karcinoma prostate podešena za druge efekte (aditivni model glavnih efekata)*

	OR (95% CI)	p
Shema 1 vs. Shema 2	1.19 (0.90-1.49)	0.262
Prve biopsije vs. ponovljene	1.29 (0.96-1.73)	0.090
Pozitivan digitorektalni nalaz	2.30 (1.78-2.96)	<0.001
Dob (za 5 godina)	1.10 (1.01-1.20)	0.022
Volumen prostate 2x ↑	0.46 (0.37-0.57)	<0.001
Prostata specifični antigen 2x ↑	2.27 (2.02-2.55)	<0.001

Rezultati su prikazani kao omjeri izgleda (OR) s 95% granicama pouzdanosti.

5.3.3. Usporedba stope detekcije karcinoma prostate između dviju 12-cilindričnih shema primijenjene u istih bolesnika

Usporedbadviju shema u istih bolesnika (n=267) (tablica 10) pokazala je, načelno, slične rezultate kao i usporedba dviju shema u sveukupnom broju ispitanika u studiji (prikazano u tablici 9). Međutim, tendencija nešto više stope detekcije karcinoma uz shemu 1 u ovoj (pod)skupini ispitanika nešto je izraženija nego sveukupno – uz podešenje za dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz i razinu PSA (te interakciju shema*redni broj prostate), izgledi detekcije karcinoma prostate bili su sveukupno oko 41% veći uz shemu 1, te za oko 89% veći u ponovljenim biopsijama. U prvim biopsijama, nije bilo razlike između shema (tablica 10)

Tablica 10. *Razlika dviju biopsijskih shema (shema 1, shema 2) primijenjenih istodobno u istih ispitanika u detekciji karcinoma prostate*

	Temeljni podaci		Analiza		
Biopsije	Shema 1 poz.	Shema 2 poz.	Nepodešeni OR (95% CI)	Podešeni OR (95%CI)	p
Prve (n=200)	132 (66.0%)	131 (65.5%)	1.03 (0.62-1.73)	1.05 (0.58-1.89)	0.880
Ponovljene (n=65)	40 (59.7)	34 (50.7%)	1.72 (0.74-3.99)	1.89 (0.76-4.70)	0.172
Sveukupno (n=267)	172 (64.4%)	165 (61.8%)	1.33 (0.82-2.18)	1.41 (0.82-2.42)	0.219

Nepodešeni omjer izgleda (OR) je iz modela s nezavisnim varijablama shema, redni broj biopsije i njihove interakcije. Podešeni OR je iz modela koji je još uključio i digitorektalni nalaz, dob, volumen prostate i razinu prostata-specifičnog antigena. Svi navedeni efekti bili su nezavisno združeni s izgledima detekcije karcinoma (nije prikazano).

Analiza podudarnosti (tablica 11) pokazala je visoku ali ne i apsolutnu podudarnost u detekciji karcinoma prostate primjenom dviju shema. Sveukupno, podudarnost je iznosila oko 92% uz visok AC1 koeficijent, ali Maxwell test (p=0.035) naznačuje da se dvije sheme razlikuju barem u jednoj kategoriji – u ovom slučaju, podudarnost je dobra što se tiče pozitivnih nalaza, ali lošija što se tiče negativnih nalaza. Za ponovljene sheme, određena nepodudarnost je još izraženija – opažena podudarnost iznosi oko 82%, uz umjeren AC1 koeficijent (0.82) i značajan Maxwell test (niska podudarnost negativnih nalaza). Najbolja je podudarnost u nalazima prvih biopsija.

Tablica 11. *Sažetak analize podudarnosti patohistoloških nalaza u dvije 12-cilindrične biopsijske sheme primijenjene istodobno u istih ispitanika*

Sve biopsije	Shema 1 +	Shema 1 -	Ukupno	Podudarnost	Gwet AC1
Shema 2 +	163	2	165		0.92
Shema 2 -	9	93	103	92.29%	(0.88-0.97)
Ukupno	172	95	267	Maxwell p=0.035	
Prve biopsije	Shema 1 +	Shema 1 -	Ukupno	Podudarnost	Gwet AC1
Shema 2 +	129	2	131		0.95
Shema 2 -	3	66	69	95.45%	(0.92-0.97)
Ukupno	132	68	200	Maxwell p=0.655	
Ponovljene biopsije	Shema 1 +	Shema 1 -	Ukupno	Podudarnost	Gwet AC1
Shema 2 +	34	0	34		0.82
Shema 2 -	6	27	33	82.28%	(0.69-0.96)
Ukupno	40	27	67	Maxwell p=0.014	

Gwet AC1 koeficijent prikazan je s 95% granicama pouzdanosti.

Budući da se ne radi o „nezavisnim ocjenjivačima“, već o patohistološkim nalazima u istog ispitanika, za analizu podudarnosti određen je Gwetov AC1 koeficijent (a ne *kappa* statistika, koja predmnijeva nezavisne ocjenjivače). Uz to, prikazana je i p-vrijednost iz Maxwellovog testa homogenosti: $p<0.05$ naznačuje da se dvije sheme razlikuju barem u jednoj kategoriji.

5.4. Učinak moderatora na razlike u stopi detekcija karcinoma prostate (relativnu efikasnost) za dvije 12-cilindrične biopsijske sheme

Polazna hipoteza ovog istraživanja bila je da bi „relativna efikasnost“ (tj. stopa detekcije karcinoma prostate u jednoj u odnosu na drugu shemu) dviju biopsijskih shema mogla ovisiti o svojstvima ispitanika, drugim riječima, da postoje moderatori relativne efikasnosti dvije sheme, te da ona nije ista na svim razinama moderatora.

Postojanje „moderatorskog“ efekta naznačuju statistički značajne interakcije između glavnih efekata u regresijskom modelu. Snaga bilo kojeg testa za interakcije između glavnih efekata znatno je manja od snage testa za svaki od glavnih efekata u interakciji. Stoga se

obično kao potencijalno relevantne smatraju interakcije koje dostižu razinu značajnosti od $p \leq 0.1$. Iako je u ovu studiju uključen razmjerno velik broj biopsija (1838 u 1571 ispitanika), uslijed činjenice nejednakog broja biopsija primjenom dviju shema (shema 1 ukupno 539 biopsija, shema 2 ukupno 1299 biopsija), te daljnjim „usitnjavanjem" uzoraka na temelju drugih kriterija (primjerice, 1443 prvih i 385 drugih biopsija), u ovoj je analizi kao potencijalno relevantna interakcija smatrana ona za koju je vrijednost $p \leq 0.2$.

U preliminarnom probiru potencijalno relevantnih interakcija korištena je sljedeća strategija:

a) podaci su analizirani u generaliziranom linearnom mješovitom modelu da bi se uzela u obzir korelacija između rezultata za shemu 1 i shemu 2 koji su, dijelom, prikupljeni u istih ispitanika;

b) u temeljni multivarijatni aditivni model glavnih efekata za usporedbu dviju biopsijskih shema koji je prikazan u tablici 9, sukcesivno i naizmjenično su dodavani interakcijski efekti, i to interakcije između dvaju glavnih efekata gdje je jedan uvijek bio „tip biopsijske sheme" a drugi – svaki od preostalih efekata u modelu;

c) nakon toga, testirane su interakcije između 3 glavna efekta – jedan je uvijek bio „tip biopsijske sheme", drugi „redni broj biopsije" ili „digitorektalni nalaz" a treći, redom, svaki od kontinuiranih efekata, tj. dob, volumen prostate i razina PSA.

Kako je sažeto u tablici 12, jedino je za interkaciju „tip sheme*redni broj biopsije*razina PSA" (uz podešenje za dob, volumen prostate, digitorektalni nalaz, redni broj biopsije i razinu PSA) uočen mogući efekt na odnos stope detekcije karcinoma po shemi 1 i shemi 2, tj. moguća ovisnost razlike o razini PSA, ali drugačije u prvim i ponovljenim biopsijama.

5.4.1. Serumska razina PSA kao moderator relativne efikasnosti dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema u detekciji karcinoma prostate u prvim i ponovljenim biopsijama

U tablici 13 sažeti su rezultati multiplikativnog multivarijatnog modela za evaluaciju moderacije razlike stope detekcije karcinoma prostate između dviju biopsijskih shema (relativna efikasnost) razinom PSA u prvih i ponovljenih biopsija. Svi glavni efekti u modelu isti su kao i u osnovnom aditivnom modelu u tablici 9, samo su dodane interakcije biopsijska shema*redni broj biopsije i biopsijska shema*redni broj biopsije*razine PSA. Svi glavni

efekti u modelu (dob, digitorektalni nalaz, volumen prostate, razina PSA, biopsijska shema, prve ili ponovljene biopsije) praktično su isti kao i u aditivnom modelu u tablici 9.

Tablica 12. *F i p-vrijednosti za dvosmjerne i trosmjerne interakcije u analizi razlike dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema u stopi detekcije karcinoma prostate*

Interakcija	F	p	Interpretacija
Tip sheme*dob	0.01	0.914	Razlika S1-S2 stalna za sve razine dobi
Tip sheme*volumen	0.19	0.667	Razlika S1-S2 stalna za sve razine volumena
Tip sheme*PSA	0.75	0.387	Razlika S1-S2 stalna za sve razine PSA
Tip sheme*DR nalaz	0.33	0.565	Razlika S1-S2 stalna za sve razine DR nalaza
Tip sheme*redni broj biopsije	0.20	0.659	Razlika S1-S2 stalna za prve i ponovljene biopsije
Tip sheme*DR nalaz*dob	1.46	0.225	Razlika S1-S2 stalna po dobi-po DR nalazu
Tip sheme*DR nalaz*volumen	0.14	0.935	Razlika S1-S2 stalna po volumenu-po DR nalazu
Tip sheme*DR*PSA	0.50	0.680	Razlika S1-S2 stalna po PSA-po DR nalazu
Tip sheme*broj biopsije*dob	0.89	0.445	Razlika S1-S2 stalna po dobi-po broju biopsije
Tip sheme* broj biopsije*volumen	0.09	0.968	Razlika S1-S2 stalna po volumenu-po broju biopsije
Tip sheme*broj biopsije*PSA	1.70	0.165	Razlika S1-S2 **možda varira** po PSA-po broju biopsije

DR = digitorektalni nalaz; PSA =prostata specifični antigen; S = shema; volumen = volumen prostate

Osnovni je aditivni model prikazan u tablici 9. U njega su sukcesivno i naizmjenično dodavane interakcije redoslijedom kako je navedeno u tablici.

Tablica 13. *Multiplikativni model za evaluaciju moderacije razlike stope detekcije karcinoma prostate između dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema (shema 1, shema 2) razinom PSA u prvim i ponovljenim biopsijama*

	OR (95% CI)	p
Dob (za 5 godina)	1.11 (1.02-1.20)	0.022
Pozitivan digitorektalni nalaz	2.29 (1.78-2.95)	<0.001
Prve vs. ponovljene biopsije	1.34 (0.97-1.84)	0.077
Volumen prostate 2x ↑	0.46 (0.37-0.57)	<0.001
Prostata specifični antigen (PSA) 2x ↑	2.12 (1.81-2.49)	<0.001
Shema 1 vs. shema 2	1.25 (0.93-1.69)	0.146
Shema 1 vs. shema 2 u prvim biopsijama	1.20 (0.88-1.65)	0.250
Shema 1 vs. shema 2 u ponovljenim biopsijama	1.30 (0.78-2.17)	0.318
PSA 2x ↑ u prvim biopsijama, shema 1	2.79 (2.13-3.66)	<0.001
PSA 2x ↑ u prvim biopsijama, shema 2	2.26 (1.95-2.61)	<0.001
PSA 2x ↑ u ponovljenim biopsijama, shema 1	1.64 (1.07-2.53))	0.024
PSA 2x ↑ u ponovljenim biopsijama, shema 2	1.96 (1.41-2.70)	<0.001

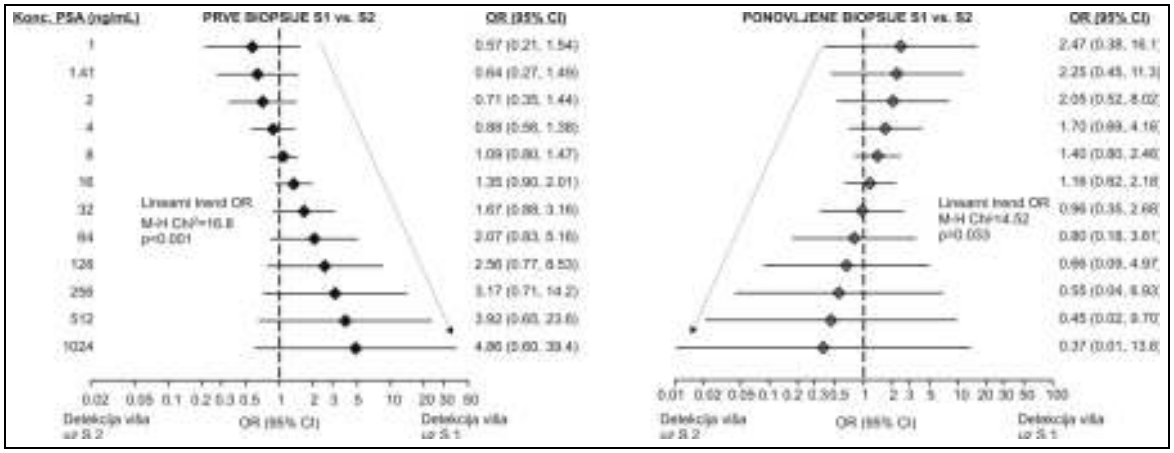
Rezultati su prikazani kao omjeri šanse s 95% granicama pouzdanosti.

Model dodatno ilustrira sličnost razlika između dvije biopsije kod prvih i kod ponovljenih biopsija te pokazuje da je u obje sheme, i kod prvih i kod ponovljenih biopsija, porast (podvostručenje) razine PSA združen sa znatnim porastom detekcije karcinoma prostate. Međutim, omjeri šanse variraju po rednom broju biopsije - po biopsijskoj shemi. Iz interakcije: tip biopsijske sheme*redni broj biopsije*razina PSA, derivirane su razlike (kao omjeri izgleda za detekciju karcinoma) između dvije sheme pri raznim vrijednostima PSA, za prve i ponovljene biopsije. Razlike stopa detekcije karcinoma između dviju shema (relativna efikasnost), prikazane kao omjeri izgleda, nisu bile posve identične na svim razinama PSA (slika 6): i za prve i za ponovljene biopsije uočen je linearni trend promjene vrijednost omjera šanse (razlika u detekcijskoj stopi dviju shema). U prvih biopsija, omjer šanse S1/S2 tendirao je biti <1.0 pri niskim koncentracijama PSA i onda je linearno rastao s porastom PSA. To sugerira da je pri niskim razinama PSA (npr. <2.0 ng/mL) stopa detekcije veća s biopsijskom shemom 2, da je pri vrijednostima oko 10 ng/mL stopa detekcije ista za dvije sheme, a pri visokim vrijednostima PSA, veća je uz shemu 1 (slika 6). Slično je uočeno i u ponovljenih

biopsija, samo u suprotnom smjeru i uz manje čvrst trend (dijelom i zbog manjeg broja ponovljenih biopsija) (slika 6). Uz ograničenje razmjerno malog broja ispitanika s posljedično nepreciznim procjenama (široke granice pouzdanosti), rezultati ukazuju da je PSA moderator relativne efikasnosti dviju shema, i to na različit način u prvim i ponovljenim biopsijama.

Ukupno, analiza detekcije karcinoma primjenom dviju 12-cilindričnih shema pokazuje:

- Stope detekcije karcinoma slične su, ali ne i posve identične za svije sheme: uz shemu 1 postoji tendencija više stope detekcije karcinoma, posebno u ponovljenim biopsijama. To ukazuju i sveukupni rezultati, kao i rezultati u podskupine bolesnika kod kojih su dvije sheme primijenjene istodobno;
- Analiza kod istih bolesnika ukazuje i na razmjerno relevantnu nepodudarnost dviju shema, prvenstveno u smislu „negativnih nalaza“;
- Konačno, relativni odnos dviju shema ovisi o razini PSA i to na drugačiji način u prvim i ponovljenim biopsijama.



Slika 6. *Serumska razina prostata-specifičnog antigena (PSA) moderira relativnu efikasnost dviju shema (tj. odnos stopa detekcije karcinoma prostate)*

Podaci su analizirani u modelu istaknutom u Tablici 13. Shema 1 i Shema 2 uspoređene su na različitim razinama PSA u rasponu koji je uočen u uzorku, otprilike od oko 1 ng/ml do oko 1000 ng/mL. Rezultati su prikazani kao (podešeni) omjeri izgleda (OR) s 95% granicama pouzdanosti. Niti jedan omjer izgleda nije dostigao statističku značajnost (sve granice pouzdanosti obuhvaćaju OR=1), no uočen je linearni trend porasta omjera izgleda (OR; izgledi uz shemu 1 / izgledi uz shemu 2) s porastom koncentracije PSA („ekstendirani“ Mantel-Haenszel test za trend omjera izgleda) u prvih biopsija, odnosno trend sniženja OR s porastom koncentracije PSA u ponovljenih biopsija.

5.5. Usporedba dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema i jedne 18-cilindrične sheme nastale kombinacijom prethodnih, u pogledu stope detekcije karcinoma prostate i učinci moderatora na razlike između shema

Kako je naznačeno u tablici 14, u studiju su uključene tri skupine ispitanika: jedna podvrgnuta biopsiji prostate primjenom jedne 12-cilindrične sheme (shema 1, n=272), druga podvrgnuta biopsiji primjenom druge 12-cilindrične sheme (shema 2, n=1032) i treća podvrgnuta biopsiji primjenom 18-cilindrične sheme (n=267) koja je nastala kombinacijom tih dviju shema – 6 točaka zajedničkoj je shemi 1 i shemi 2, a od preostalih 12, 6 „pripada“ jednoj a 6 drugoj shemi. Na taj način, omogućena je i usporedba tih triju shema – sheme 1 (12 cilindara), sheme 2 (12 cilindara) i sheme 3 (18-cilindara) – u pogledu stope detekcije karcinoma prostate. Kako je sažeto u tablici 14, grube stope detekcije karcinoma bile su znatno više uz 18-cilindričnoj (shema 3) nego u 12-cilindričnim shemama – sveukupno i u prvim i u ponovljenim biopsijama.

Tablica 14. *Stope detekcije karcinoma prostate za 3 biopsijske sheme – dviju 12-cilindričnih (shema 1, shema 2) i jednu 18-cilindričnu (shema 3)*

	Shema 1 (12)	Shema 2 (12)	Shema 3 (18)
Ukupno	101/272 (37.1%)	426/1032 (41.3%)	174/267 (66.2%)
Prve biopsije	86/220 (39.1%)	360/823 (43.7%)	134/200 (67.0%)
Ponovljene biopsije	15/52 (28.9%)	66/209 (31.6%)	40/67 (59.7%)

Budući da se u radi o biopsijama koje su sve prikupljene kod nezavisnih ispitanika, za multivarijatnu analizu moguće je koristiti metodu koja određuje relativni rizik (RR). Rezultati sažeti u tablici 15 (aditivni model glavnih efekata) jasno pokazuju da je shema 3 (18 cilindara) nezavisno združena sa znatno većom vjerojatnošću detekcije karcinoma prostate u odnosu na svaku od dviju 12-cilindričnih biopsija (za oko 60% i za oko 44% relativno). Također, starija dob, viši PSA i pozitivan digitorektalni nalaz nezavisno su združeni s većom vjerojatnošću (rizikom) detekcije karcinoma, a veći volumen prostate s manjom vjerojatnošću detekcije karcinoma. U tablici 16 naznačeni su rezultati preliminarnog probira dvosmjernih i trosmjernih interakcija između tipa sheme i ostalih glavnih efekata, tj. probira mogućih moderatora relativne efikasnosti triju biopsijskih shema.

Tablica 15. *Razlika triju biopsijskih shema (shema 1, shema 2, shema 3) u stopi detekcije karcinoma prostate podešena za druge efekte (aditivni model glavnih efekata)*

	RR (95% CI)	P
Dob (za 5 godina)	1.06(1.03-1.10)	<0.001
Pozitivan digitorektalni nalaz	1.44 (1.28-1.62)	<0.001
Prve vs. ponovljene biopsije	1.07 (0.92-1.24)	0.360
Volumen prostate 2x ↑	0.72 (0.66-0.79)	<0.001
Prostata specifični antigen 2x ↑	1.22 (1.19-1.26)	<0.001
Shema 3 vs. shema 1	1.60 (1.36-1.88)	<0.001
Shema 3 vs. shema 2	1.44 (1.29-1.61)	<0.001

Rezultati su prikazani kao relativni rizici (RR) s 95% granicama pouzdanosti.

Tablica 16. *F i p-vrijednosti za dvosmjerne i trosmjerne interakcije u analizi razlike triju biopsijskih shema u stopi detekcije karcinoma prostate*

Interakcija	F	p	Intepretacija
Tip sheme*DR nalaz	18.4	<0.001	Razlika S3-S1, S3-S2 različita je za različit DR nalaz
Tip sheme*dob	8.75	0.012	Razlika S3-S1, S3-S2 različita je pri različitoj dobi
Tip sheme*volumen	1.19	0.553	Razlika S3-S1, S3-S2 stalna je pri različitim volumenima
Tip sheme*PSA	49.0	<0.001	Razlika S3-S1, S3-S2 različita je pri različitom PSA
Tip sheme*redni broj biopsije	1.91	0.385	Razlika S3-S1, S3-S2 stalna je za prve i ponovljene
Tip sheme*DR nalaz*dob	18.0	0.003	Dob moderira odnos shema uz pozitivan DR
Shema*DR nalaz*volumen	2.68	0.749	Volumen ne moderira odnos shema bio DR + ili -
Shema*DR*PSA	65.6	<0.001	PSA moderira odnos shema uz pozitivan DR
Shema*broj biopsije*dob	11.5	0.042	Dob moderira odnos shema drugačije u prvim i ponovljenim biopsijama
Shema*redni biopsije*volumen	3.21	0.667	Volumen ne moderira odnos shema, prve ili ponovljene
Shema*broj biopsije*PSA	54.1	<0.001	PSA moderira odnos shema drugačije u prvim i ponovljenim biopsijama

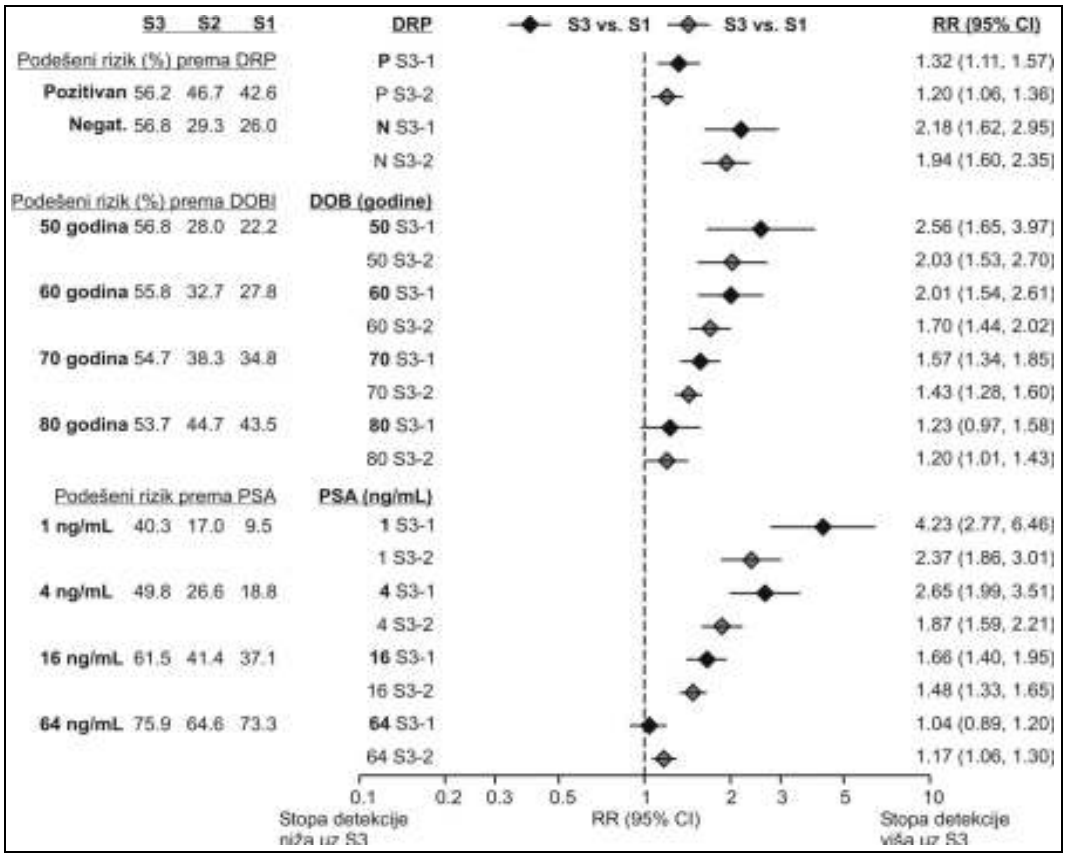
Postupak je isti kao i u Tablici 11.

Analiza prikazana u tablici 16 identificirala je nekoliko značajnih dvosmjernih interakcija između tipa biopsijske sheme (S3 – 18 cilindara, S1 i S2 – dvije različite 12-cilindrične sheme) i drugih glavnih efekata u modelu, tj. identificira digitorektalni nalaz, dob i razinu PSA kao moderatore razlika u stopi detekcije karcinoma prostate između shema

(moderatori relativne efikasnosti biopsijskih shema). Moderatorski efekti ilustrirani su na slici 7.

Digitorektalni nalaz (slika 7) – vjerojatnost detekcije karcinoma shemom 3 značajno je veća nego shemom 1 ili shemom 2 neovisno o digitorekalnom nalazu. Međutim, vjerojatnost detekcije za S3 je stalna na obje razine DR nalaza, dok je za S 1 i 2 uz negativni DR nalaz izrazito niska, a uz pozitivan nalaz je znatno viša. Stoga je vjerojatnost detekcije karcinoma veća za 20-30% uz shemu 3 (nego uz shemu 1 ili 2) pri pozitivnom DR nalazu, a dvostruko veća kada je DR nalaz negativan.

Dob (slika 7) – vjerojatnost detekcije karcinoma shemom 3 stalna je u različitoj životnoj dobi (prikazan je raspon između 50 i 80 godina), dok je za S1 i S2 izrazito niska u mlađoj dobi (svega 20-30% u dobi od 50 godina), a zatim raste u starijoj dobi. Posljedično, vjerojatnost detekcije karcinoma shemom 3 u dobi od oko 50 i 60 godina oko 1.7 do oko 2.5 puta je veća uz S3 nego uz S1 ili S2, u dobi oko 70 godina vjerojatnost je oko 1.5 puta veća, dok je u dobi od 80 godina oko 20% veća, uz graničnu statističku značajnost (donja granica 95% intervala pouzdanosti „dodiruje“ ili obuhvaća 1).

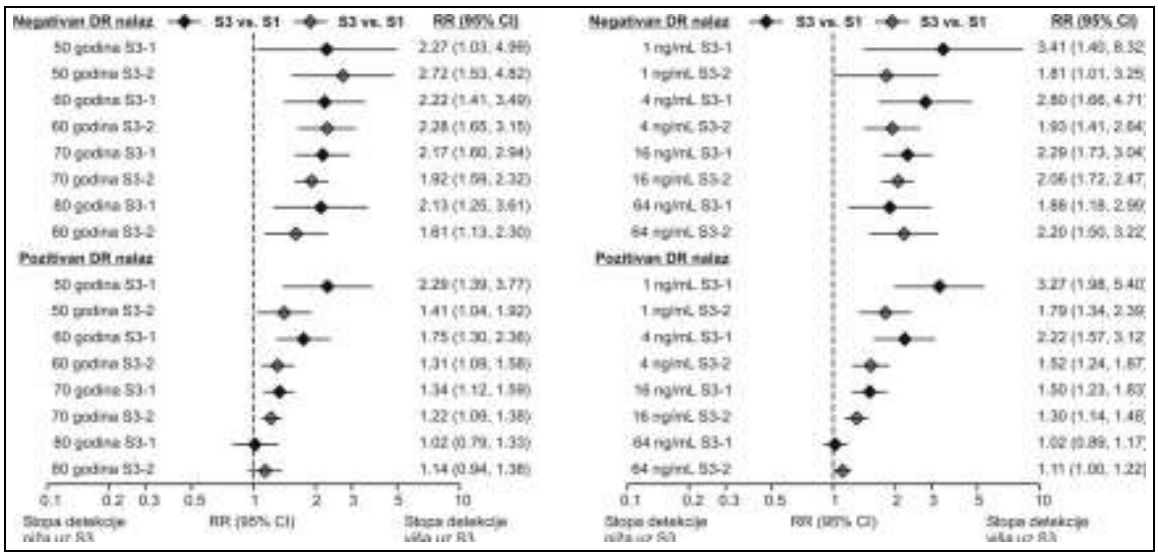


Slika 7. *Digitorektalni nalaz, dob i razina prostata specifičnog antigena (PSA) moderiraju razlike u stopi detekcije karcinoma prostate između 18-cilindrične (shema 3, S3) i dviju 12-cilindričnih (shema 1 i shema 2, S1 i S2) biopsijskih shema*

Podatci su analizirani u modelu istaknutom u tablici 14 (aditivni model glavnih efekata) u koji su sukcesivno i naizmjenično dodavane dvosmjerne interakcije između glavnih efekata. U tablici 15 sažete su F i p-vrijednosti za interakcije. Rezultati su prikazani kao podešeni rizici (lijevo – podešene stope detekcije po shemi prema razini moderatora), odnosno njihov omjer (relativni rizik, RR) s 95% granicama pouzdanosti. Gdje je omjer u cijelosti iznad 1, radi se o statistički značajno višoj stopi detekcije uz S3 u odnosu na S1 ili S2. Gdje granice pouzdanosti obuhvaćaju 1, razina statističke značajnosti je $p>0.05$.

Razina PSA (slika 7) – vjerojatnost detekcije karcinoma prostate uz sve tri biopsijske sheme raste s porastom razinama PSA (prikazan je raspon od 1 do 64 ng/mL), no uz S3 i pri niskim razinama je razmjerno visoka (oko 40% pri 1 ng/mL), dok je uz S1 i S2 izrazito niska (oko 9.5% i 17%). Porast vjerojatnosti s porastom razina PSA izraženiji je u shemi 1 (od 17% pri 1 ng/mL do oko 65% pri 64 ng/mL) i shemi 2 (od 9.5% pri 1 ng/mL do 73% pri 64 ng/mL) nego u shemi 3 (od 40% do 76%). Stoga je razlika vjerojatnosti detekcije karcinoma između S3 i S1 ili S2 izrazito velika pri niskim razinama PSA – vjerojatnost je veća za oko 1.9 do oko 4.2 puta pri PSA od 1 ng/mL i 4 ng/mL – i opada s porastom PSA, pa je pri razini PSA od oko 64 ng/mL razlika vjerojatnosti tek neznatna ili je uopće nema.

Osim dvosmjernih, analiza sažeta u tablici 16 identificirala i nekoliko značajnih trosmjernih interakcija. Dvije od njih - „shema*digitorektalni nalaz*dob“ i „shema*digitorektalni nalaz*razina PSA“ - su ilustrirane na slici 8.



Slika 8. *Moderirajući učinak (rastuće) dobi (lijevo) i razine prostata-specifičnog antigena (PSA) (desno) na razlike u stopi detekcije karcinoma prostate između 18-cilindrične (shema 3, S3) i dviju 12-cilindričnih (shema 1 i shema 2, S1 i S2) biopsijskih shema prisutan je uz pozitivan, ali ne uz negativan digitorektalni (DR) nalaz*

Podatci su analizirani na isti način kako je pojašnjeno u opisu slike 7, a efekti su izvedeni iz trosmjernih interakcija „shema*DR nalaz*dob“ i „shema*DR nalaz*PSA.

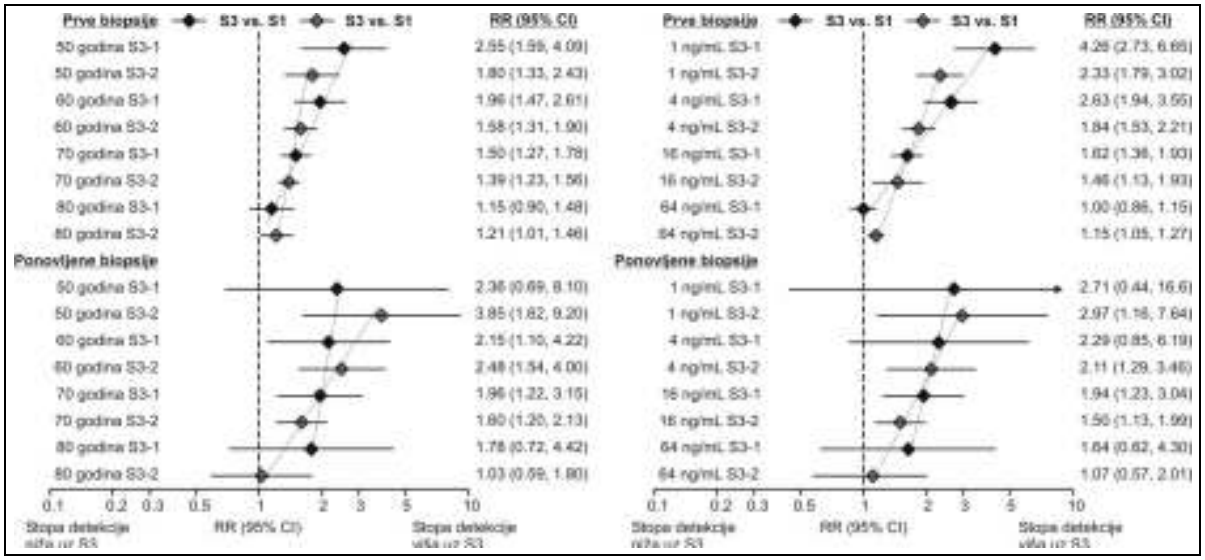
Dob i PSA moderiraju razlike detekcijskih stopa između biopsijskih shema u ispitanika kod kojih je digitorektalni nalaz pozitivan. Uz negativan DR nalaz, vjerojatnost detekcije konzistentno je veća uz S3 nego S2 ili S1 na svim razinama dobi (prikazan raspon između 50 i 80 godina, u kojem je najveći broj ispitanika) (slika 7 lijevo) – za oko 1.6 do oko 2.7 puta. Nasuprot tome, u ispitanika s pozitivnim DR nalazom, vjerojatnost detekcije karcinoma uz S3 znatno je veća nego uz S1 ili S2 u mlađoj dobi (50 godina), no razlika progresivno opada sa starijom dobi, te je u dobi od 80 godina neznatna ili je nema (slika87 lijevo). Slično tome (slika 8 desno), uz negativan DR nalaz razlike S3-S1 i S3-S2 u vjerojatnosti detekcije karcinoma konstantne su (oko 1.9 do oko 3.4 puta veće uz S3) na svim razinama PSA (prikazan raspon od 1 do 64 ng/mL), dok uz pozitivan DR nalaz, razlike vidljive pri niskim razinama PSA (u „korist“ sheme 3), progresivno se smanjuju s porastom PSA te su pri 64 ng/mL neznatne ili ih nema (slika 8 desno).

Druge dvije značajne trosmjerne interakcije identificirane u analizi u tablici 16 - „shema*redni broj biopsije*dob“ i „shema*redni broj biopsije*razina PSA“, ilustrirane su na slici 9. Vjerojatnost detekcije karcinoma prostate veća je uz S3 nego uz S1 ili S2 u mlađoj dobi (50-60 godina) (slika 9 lijevo), odnosno pri niskim koncentracijama PSA (npr. 1-4 ng/mL) (slika 9 desno), i u prvim i u ponovljenim biopsijama, no sa starijom dobi, odnosno s višim razinama PSA te razlike se progresivno smanjuju, i u prvim i u ponovljenim biopsijama, pa su u starijoj dobi (oko 80 godina), odnosno pri visokim razinama PSA (oko 64 ng/mL) neznatne ili ih nema (slika 9). Međutim, i u prvim i u ponovljenim biopsijama, dinamika opadanja razlika drugačija je za razlike S3 – S1 i razlike S3 – S2, što odražava razlike u promjeni vjerojatnosti detekcije karcinoma dviju 12-cilindričnih shema s porastom dobi, odnosno PSA.

Ukupno, rezultati usporedbe 18-cilindrične i dviju 12-cilindričnih biopsijskih shema s obzirom na detekciju karcinoma prostate ukazuju:

- Načelno, 18-cilindrična biopsijska shema ima veću stopu detekcije karcinoma prostate nego bilo koja od dviji evaluiranih 12-cilindričnih shema;
- Međutim, u vrlo visokoj životnoj dobi (bliže 80 godina starosti ili više), neovisno o razini PSA, ili pri vrlo visokoj razini PSA (≥ 64 ng/mL) neovisno o životnoj dobi, te razlike su minimalne ili ih nema. Zanimljivo, ovakav trend vidi se u bolesnika s pozitivnim digitorektalnim nalazom, dok u bolesnika s negativnim nalazom 18-cilindrična shema ima veću stopu detekcije karcinoma od 12-cilindričnih neovisno o dobi i/ili razini PSA.

- Budući da je digitorektalni nalaz dosta subjektivan test, čini se pouzdanijim zaključiti da je 18-cilindrična shema „efikasnija“ od 12-cilindričnih u mlađoj dobi, pri niskim PSA vrijednostima, a bez posebnih prednosti u vrlo uznapredovaloj dobi i/ili pri vrlo visokim razinama PSA.



Slika 9. *Moderirajući učinak (rastuće) dobi (lijevo) i razine prostata-specifičnog antigena (PSA) (desno) na razlike u stopi detekcije karcinoma prostate između 18-cilindrične (shema 3, S3) i dviju 12-cilindričnih (shema 1 i shema 2, S1 i S2) biopsijskih shema u prvim i ponovljenim biopsijama – dinamika promjena s porastom dobi odnosno PSA, različita je za razlike S3-S1 i S3-S2 (naznačeno drugačijim nagibom i križanjem tankih crtkanih linija trenda relativnih rizika)*

Podatci su analizirani na isti način kako je pojašnjeno u opisu slike 3R a efekti su izvedeni iz trosmjernih interakcija „shema*redni broj biopsije*dob“ i „shema*redni broj biopsije*PSA“.

5.6. Stopa komplikacija koje su zahtijevale bolničko liječenje

I retrosepktivni i prospektivni dio istraživanja prikazanog u ovoj disertaciji odobrila su nadležna etička tijela. No, budući da su u prospektivnom dijelu studije bolesnici podvrgnuti 18-cilindričnoj biopsiji (izvan standarda institucije), na kraju je primjereno pokazati i podatke o učestalosti komplikacija provedenih biopsija – i to onih najtežih, koje su zahtijevale bolničko liječenje. Podatci o komplikacijama raspoloživi su za razdoblje od 01.01.2009. godine do 31.12.2015. godine, tj. dijelom su retrospektivni a dijelom prospektivni, a

obuhvaćaju nešto manje bolesnika podvrgnutih 12-cilindričnim biopsijskim shemama nego ih je obuhvaćeno analizom stope detekcije karcinoma (N=823) te nešto više bolesnika podvrgnutih 18-cilindričnoj biopsiji (N=363) jer je baza podataka za analizu 18-cilindričnih biopsija „zatvorena“ nešto ranije.

Komplikacije koje su zahtijevale bolničko liječenje bile su izraženo krvarenja iz rektuma ili krvarenje u mokraćni sustav s razvojem tamponade mokraćnog mjehura te sepsa. Sepsa se definira kao prisutnost sustavnog upalnog odgovora uz dokazanu ili pretpostavljenu infekciju.

Iz tablice 17 vidljiva je pojavnost takvih komplikacija po godinama, dok tablica 18 prikazuje učestalost tih komplikacija za 12-cilindričnu (shema 2, S2) i 18 -cilindričnu biopsiju prostate (shema 3, S3). Ukupno je identificirano 27 bolesnika u kojih se razvila sepsa što daje ukupnu stopu od 2.3%. Među bolesnicima podvrgnutim shemi 2 bilo je ukupno 26 slučajeva septičkih komplikacija (3.2%) dok je u bolesnika bioptiranih S3 protokolom biopsije ta stopa iznosila 0.3%.

U promatranom razdoblju zabilježena su 4 slučaja rektoragije koja su zahtijevala kirurško zbrinjavanje (0.3% bolesnika) te 3 slučaja krvarenja u mokraćni mjehur s nemogućnošću mokrenja uslijed stvaranja ugrušaka u mokraćnom mjehuru (tamponada mokraćnog mjehura ugruščima), što daje stopu od 0.3%. Tri slučaja rektoragije zabilježena su nakon biopsije prema shemi 2 (0.4%), a jedan slučaj nakon biopsije prema shemi 3 (0.3%). U bolesnika bioptiranih po S3 protokolu nije bilo slučajeva tamponade mokraćnog mjehura, dok su nakon biopsije po S2 protokolu zabilježena 3 takva slučaja (0.4%).

Tablica 17.*Komplikacije biopsija prostate koje su zahtijevale bolničko liječenje za razdoblje 01.01.2009. – 31.12.2015.*

Godina	N	Sepsa	Rektoragija	Tamponada mokraćnog mjehura
2009.	214	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
2010.	209	7 (3.3)	0	1 (0.5)
2011.	146	6 (4.1)	1 (0.7)	0
2012.	220	9 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
2013.	142	2 (1.4)	0	0
2014.	111	0	1 (0.9)	0
2015.	144	1 (0.7)	0	0
Ukupno	1186	27 (2.3)	4 (0.3)	3 (0.3)

Prikazan je broj bolesnika po kalendarskoj godini podvrgnut biopsiji prostate (N) te broj (n) i udio (%) onih s komplikacijom.

Tablica 18.*Komplikacije biopsija prostate koje su zahtijevale bolničko liječenje za razdoblje 01.01.2009. – 31.12.2015.*

Biopsijska shema	N	Sepsa	Rektoragija	Tamponada mokraćnog mjehura
12 cilindara	823	26 (3.2)	3 (0.4)	3 (0.4)
18 cilindara	363	1 (0.3)	1 (0.3)	0

Prikazan je broj bolesnika po biopsijskoj shemi (N) te broj (n) i udio (%) onih s komplikacijom.

U tablici 19 prikazani su bolesnici koji su razvili sepsu nakon transrektalne biopsije prostate u promatranom razdoblju. U 19 od 27 slučajeva zabilježili smo prethodnu upotrebu antibiotika. U 16 slučajeva uzročnik je bila Escherichia coli koja je 15 puta pokazivala rezistenciju na ciprofloksacin koji standardno koristimo u profilaksi. Zabilježen je i jedan smrtni ishod uslijed srčanog infarkta potaknutog septičnim stanjem.

Tablica 19. Bolesnici koji su razvili sepsu unutar 30 dana od transrektalnim ultrazvukom vođene biopsije prostate

Broj	Dob	Ca	Biopsija, godina	Predispozicija (prethodni antibiotik, komorbidiet)	Uzročnik	Ciprofloksacin rezistentan	Hospitalizacija	Liječenje
1	69	NE	12 cilindara, 2009	Nepoznata	Nije dokazan	---	7 dana	Gentamicin
2	78	NE	12 cilindara, 2009	Nepoznata	Nije dokazan	---	4 dana	Amoksicilin klavulanat., gentamicin
3	71	NE	12 cilindara, 2010	KOPB, DM	*E. Coli*	Da	3 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
4	73	NE	12 cilindara, 2010	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	4 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamycin
5	68	NE	12 cilindara, 2010	Ciprofloksacin za PSA	*E.Coli*	Da	6 dana	Cefuroksim, gentamicin
6	52	NE	12 cilindara, 2010	Ciprofloksacin za PSA	*Enterococcus*	Da	8 dana	Amoksicilin klavulanat
7	62	DA	14 cilindara, 2010	DM, ponovljena biopsija	Nije dokazan	---	2 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
8	64	NE	12 cilindara, 2010	Nepoznata	Nije dokazan	---	4 dana	Cefuroksim, gentamicin
9	74	NE	12 cilindara, 2010	Nepoznata	Nije dokazan	---	2 dana	Ciprofloksacin, gentamicin
10	61	NE	12 cilindara, 2011	Ciprofloksacin za PSA	Nije dokazan	---	3 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
11	71	DA	12 cilindara, 2011	Prethodno penicilin	*E. Coli*	Da	6 dana	Gentamicin
12	48	NE	12 cilindara, 2011	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	10 dana	Gentamicin
13	71	DA	12 cilindara, 2011	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	6 dana	Gentamicin
14	68	NE	12 cilindara, 2011	Nepoznata	*P. Mirabilis*	Ne	7 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
15	69	DA	12 cilindara, 2011	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Ne	5 dana	Gentamicin
16	77	NE	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za PSA	*E. coli*	Da	7 dana	Gentamicin
17	75	NE	12 cilindara, 2012	Antibiotici, DM	Nije dokazan	---	Umro prvi dan	---
18	58	NE	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za PSA	*K. pneumoniae*	Da	5 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
19	77	NE	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	5 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
20	52	NE	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	3 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
21	71	DA	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	6 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
22	69	DA	15 cilindara, 2012	Ponovljena biopsija	*E. Coli*	Ne	4 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
23	73	DA	12 cilindara, 2012	Ciprofloksacin za infekcije, DM	Nije dokazan	---	8 dana	Ceftriakson, gentamicin
24	65	NE	12 cilindara, 2012	Sulfametoksazol-trimetoprim za PSA	*E. Coli*	Da	6 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
25	69	DA	12 cilindara, 2013	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	5 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
26	61	DA	12 cilindara, 2013	Ciprofloksacin za PSA	*E. Coli*	Da	6 dana	Amoksicilin klavulanat, gentamicin
27	69	DA	18 cilindara, 2015	Amoksicilin klavulanat KOPB	*E. Coli*	Da	3 dana	Gentamicin
27	67 god. (48-78)	10/27	12 cilindara: n=24	19 prethodno antibiotik, 15 ciprofloksacin (14 - PSA, 1 -infekcija)	19 potvrđenih; 16*E.coli*, 15 ciprofloksacin-rezistentnih		medijan 5 (2-10) dana	14 amoksicilin klavulanat i gentamicin; 7 gentamicin

Ca = dokazan karcinom; DM = dijabetes melitus; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest; PSA =prostata specifičan antigen

6. Rasprava

Ranadetekcijakarcinomaprostatezaciljimapostavljanjedijagnozekliničkiznačajnebolesti uizlječivojfazi. Unatočrazvojunekolikokliničkihbiljega, biopsijaprostatejoš uvijekpredstavljajedinipostupakzapouzdanudetekcijutumoraireferentnutočkuzadaljnjitretman(218). Procjene kazuju da se godišnje u Europi izvede oko milijun biopsija prostate, a sličan broj biopsija napravi se i u Sjedinjenim Američkim Državama (146,147). Takva praksa dovela je i do otkrivanja tumora koji su manjeg volumena, dobre diferencijacije, a često ih znamo opisivati kao klinički nesignifikantne (150). No, još uvijek je prisutno i nedovoljno dijagnosticiranje (engl. "underdiagnosis") karcinoma visokog rizika. Taj fenomen definiramo kao nemogućnost otkrivanja tumora koji su visokog stupnja, koji nisu ograničeni na prostatu ili tumora kod kojih su prisutni pozitivni kirurški rubovi nakon operativnog zahvata (219). Biopsija prostate ostaje točka mnogih dvojbi na više razina, npr. određivanje optimalnog broja bioptičkih uzoraka, određivanje najboljih lokacija za uzimanje uzoraka, sustavno prikupljanje uzoraka prema unaprijed određenom prostornom rasporedu naspram ciljanih biopsija u vidljive lezije, potreba za kvantificiranjem pojedinih promjena kao što je prostatična intraepitelijalna neoplazija visokog stupnja, optimalna obrada bioptičkih uzoraka te samo patološko tumačenje nalaza koje je ovisno o procjeni pojedinog patologa (218,220) . Važno je naglasiti da tipična klinička biopsija prostate nosi takozvanu "verifikacijsku grešku" koju je nemoguće u potpunosti procijeniti, npr. utjecaj različitih biopsijskih shema obzirom na nepoznat razmjer lažno negativnih biopsija (221). Posljedično, definiranje zlatnog standarda kod biopsije prostate je teško moguće (218). Također, nejasno je da li je bolje držati se uvijek jednakog načina uzimanja uzoraka tkiva, imati fiksni raspored ili shemu uzimanja uzoraka ili je pak prilagođavati nekim od kliničkih karakteristika bolesnika, kao što su npr. vrijednost PSA u serumu, nalaz digitorektalnog pregleda, volumen prostate ili dob bolesnika.

Nema sumnje da broj i usmjerenje uzetih uzoraka tkiva bitno utječu na osjetljivost pretrage. Veći broj uzetih uzoraka znači bolje uzorkovanje, a samim time i manje izglede za neuspjeh pri detekciji karcinoma. Također, trenutna je uloga biopsije prostate ne samo postavljanje dijagnoze, već i pomoć pri odabiru daljnjeg kliničkog postupanja što je dodatno izraženo razvojem protokola za aktivno praćenje oboljelih bolesnika. Ranije puno upotrebljavanja sekstant biopsija, koju je opisala Hodge, a kod koje se uzima 6 cilindara tkiva prema unaprijed zadanoj shemi, više se ne smatradostatnom. Više istraživanja je potvrdilo da se stopa detekcije karcinoma povećava dodavanjem biopsijskih mjesta koja su lateralno

usmjerena, a bez značajnijeg povećanja neželjenih događaja (222). Eskew je objavio da njegova shema s 13 do 18 cilindara tkiva povećava stopu detekcije za 35% u usporedbi sa sekstant biopsijom (223). Gore (163) u svojem istraživanju, kao i Presti (164) u vlastitoj studiji navode povećane stope detekcije karcinoma pomoću protokola kod kojeg se uzima 10 ili 12 cilindara tkiva. Konačno, Ravery je prikazao nadmoć 20 – cilindrične sheme naspram 10 – cilindrične sheme prilikom biopsije prostate uz zamjerku da su kod 10 –cilindrične sheme dva uzorka uzeta iz tranzicijske zone u kojoj je vjerojatnost dijagnoze karcinoma relativno mala (218). Istraživanje autopsijskih uzoraka prostate pokazalo je da dodavanje dodatnih 6 uzoraka na 12 – cilindrični biopsijski protokol ne povećava detekciju karcinoma, imajući na umu da je tih dodatnih 6 uzoraka uzeto iz tranzicijske zone prostate (169). Naime, podatci pokazuju da uzorci uzeti iz tranzicijske zone povećavaju stopu detekcije karcinoma za samo 0,5% - 3%i ne preporučuju se kod prvih biopsija (224–226). Opisane su i biopsije s preko 20 uzetih uzoraka i takve biopsije nazivamo saturacijskim biopsijama. One se obično izvode u anesteziji te u ambijentu operacijske dvorane. Broj uzoraka u takvim biopsijama varira od 20 ili 24 uzorka pa sve do 139 uzoraka, a stope detekcije karcinoma kreću se od 42-47% (227). Glavnim nedostatkom sustavne 12 – cilindrične biopsije prostate smatra se nemogućnost detekcije svih klinički značajnih karcinoma, neprecizni podatci o proširenosti tumora, stoga i neprecizna prognoza ishoda, zatim otkrivanje klinički beznačajnih malih tumora niskog rizika (121). Takva nesavršenost prilikom dijagnosticiranja uzrok je ponavljanja biopsija, zakašnjelog dijagnosticiranja značajne bolesti te pretjeranog liječenja onih bolesnika kojima to nije potrebno.

Naročiti izazov predstavljaju bolesnici s negativnim patohistološkim nalazom nakon prve biopsije, a kod kojih je i dalje prisutna sumnja na karcinom prostate. Kod takvih bolesnika ponovljene biopsije pokazuju manju vjerojatnost detekcije karcinoma. Tako je, naprimjer, kod sekstant biopsije objavljena stopa detekcije od 23%, 17.6%, 11.7%, 8.7% i 0% kod prve, druge, treće, četvrte i pete uzastopne biopsije (228), odnosno 22%, 10%, 5% i 4% kod prve, druge, treće i četvrte biopsije kada je uzimano po osam cilindara tkiva (181). Često je problematizirano i pitanje koliko puta ima smisla ponavljati biopsiju prostate. Učestalo je mišljenje da se biopsije nakon treće više ne bi trebale redovito ponavljati ukoliko je razina PSA < 10 ng/ml, već samo kod odabranih bolesnika (181). Smatra se da gotovo svi karcinomi otkriveni nakon serije od tri negativne biopsije, predstavljaju dobro diferencirani rak malog volumena (229). Naša serija obuhvaćala je bolesnike koji su bili podvrgnuti biopsiji prostate do najviše šest puta. Ukupno je 28 bolesnika imalo više od tri biopsije prostate.

6.1 Mogući nedostatci i prednosti prikazanog istraživanja

U našem istraživanju retrospektivno smo analizirali podatke iz biopsija prostate koristeći dvije različite 12-cilindrične sheme prikupljanja uzoraka tkiva te prospektivno prikupljajući podatke dobivene biopsijom prostate prema unaprijed definiranoj 18 – cilindričnoj shemi koja je dobivena preklapanjem lokacija uzimanja uzoraka dviju 12 – cilindričnih shema. Prva shema (S1) sastoji se od 6 točaka iz krajnje perifernih dijelova jedne strane prostate i 6 točaka iz komplementarnih točaka na suprotnoj strani (slika 3). Takav protokol bio je korišten s ciljem povećavanja stope detekcije karcinoma obzirom na najčešću lokalizaciju karcinoma prostate u posterolateralnoj perifernoj zoni (230). Ovakvim načinom biopsije svjesno smo izbjegavali uzimanje uzoraka iz tranzicijske zone prostate dok je veća gustoća uzoraka bila prema krajnje perifernoj zoni prostate. Drugi 12 – cilindrični protokol uzorkovanja tkiva prostate (S2) sastojao se od uzimanja triju uzoraka iz krajnje lateralnih dijelova prostate (jedan iz baze, jedan iz središnjeg dijela i jedan iz apeksa prostate) te triju uzoraka iz medijalnog dijela periferne zone prostate i to s desne i lijeve strane prostate (slika 2). Takva shema predstavlja jednu od najčešćih varijacija biopsija prostate u urološkim centrima (150). Treća, 18 - cilindrična shema (S3), nastala je preklapanjem lokalizacija s kojih se uzimaju uzorci kod prethodnih dviju shema biopsije prostate i sastoji se od 6 točakakojesukarakterističnesamozashemu 1,zatim 6 točakakojesukarakterističnesamozashemu 2 te6 točakakojesuzajedničkedvijemashemama (slika 3). Eventualni prigovor kod odabira mjesta uzimanja uzoraka mogao bi biti upućen na izbjegavanje uzimanja uzoraka iz tranzicijske zone prostate, ali obzirom na objavljene niske stope karcinoma otkrivenih kod tih uzoraka, smatramo da je neprikupljanje uzoraka iz tog dijela prostate opravdano (224–226). Potencijalni nedostatak moglo bi predstavljati neprikupljanje uzoraka tkiva prednje zone prostate. Taj dio prostate nije dostupan, kako palpaciji prstom, tako niti rutinskim biopsijama prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka, a tu može biti ishodište klinički značajnog raka prostate (231,232). Obzirom da se iz tog dijela prostate uzorci i inače ne prikupljaju uobičajenim modifikacijama transrektalnih biopsija kao i na nizak postotak karcinoma koji budu detektirani isključivo iz te zone, iako viši nego iz tranzicijske zone, taj nedostatak ne smatramo izraženim (233,234). Prikupljanje dodatnih uzoraka tkiva iz hipoehogenih zona vidljivih ultrazvukom je kontroverzno (235,236).

Određeno ograničenje ovog istraživanja predstavlja i činjenica da među pozitivnim nalazima biopsija tumori nisu kategorizirani prema stupnju invazivanosti/kliničke relevantnosti, kao i činjenica da lokacije pojedinih biopsijskih mjesta u kojima su nalazi bili

pozitivni nisu identificirane. Nažalost, ta vrsta informacija nije se mogla retrospektivno pouzdano prikupiti – stoga ti podaci nisu uključeni u ovu studiju, jer je rizik sustavne greške bio prevelik.

Unatoč navedenim nedostatcima/ograničenjima, u odnosu na postavljene ciljeve i hipotezu, ovo je istraživanje ispunilo svrhu jer su prikupljeni pouzdani podaci adekvatni za odgovore na postavljena pitanja. Dobra svojstva prikazanog istraživanja jest činjenica da su na uniforman način prikupljeni podaci za nekoliko ključnih parametera u velikoj seriji bolesnika s razumno velikim brojem bolesnika podvrgnutih svakoj od evaluiranih biopsijskih shema. Također, tijekom vremena, indikacija za biopsiju postavljana je po istim kriterijima, rabljena je standardna oprema i primijenjivani su standardizirani postupci.

6.2. Glavni rezultati prikazanog istraživanja

U skladu s hipotezom postavili smo opći cilj istraživanja, a to je identifikacija optimalne sheme biopsije prostate, ovisno o svojstvima bolesnika (prije svega razini PSA u krvi, ali i drugih svojstvima: dob, digitorektalni nalaz, volumen prostate) kojom možemo poboljšati stopu novodijagnosticiranih karcinoma prostate. Stoga smo bilježili navedena svojstva bolesnika i proveli planirano istraživanje te sukladno navedenom analizirali dobivene podatke.

Usporedba rezultata dobivenih biopsijama prostate prema različitim protokolima pokazuje nam vrlo slična svojstva ispitanika u skupinama bioptiranih prema shemama S1 i S2.

Ukupna stopa detekcije karcinoma u S1 i S2 skupini bila je 51.9% i 48% kod prvih te 46.2% i 36.2% kod ponovljenih biopsija. Takva stopa detekcije je nešto viša od objavljenih stopa detekcije u dosadašnjim radovima s usporedivim brojevima uzetih cilindara tkiva kod prvih (169,176,237), te jednaka ili viša nego u objavljenim serijama kod ponovljenih, saturacijskih biopsija (106,184,185,237–242). Stope detekcije kod saturacijskih biopsija, koje prikupljaju više od 20 uzoraka tkiva prostate i ne preporučuju se kod prvih, već kod ponovljenih biopsija, iznose otprilike 20-30%, neovisno o tipu prijašnje biopsijske sheme (227,243,244). Više stope detekcije u našem istraživanju mogu se dijelom pripisati višoj prosječnoj životnoj dobi ispitanika u našem istraživanju te nešto manjem prosječnom volumenu prostata. Obje karakteristike (viša životna dob te manji volumen prostate) mogu donekle utjecati na stopu detekcije karcinoma i to u smislu povećane stope detekcije karcinoma.

Digitorektalni pregled smatra se dijelom osnovnog urološkog pregleda, a pozitivan digitorektalni nalaz čak i kod niskih vrijednosti PSA (≤ 2 ng/ml) ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 5-30% (109). Pozitivan digitorektalni nalaz je, očekivano, povisio stopu detekcije karcinoma kod naših ispitanika i to za 26.7% i 31.8% za S1 i S2 shemu. Slične rezultate nalazimo i u drugim radovima (245,246). Takav nalaz za obje je sheme, sveukupno, nezavisno združen sa znatno većom vjerojatnošću detekcije karcinoma. Razlog za posebnu analizu prvih i ponovljenih biopsija je različita „pre-test" vjerojatnost pozitivnog nalaza. Naime, ponovljena biopsija je indicirana kada postoji i daljnja sumnja na karcinom prostate kao rezultat kliničkog tijeka i/ili prethodnog patohistološkog nalaza (247). Ponekad čak i bolesnikova anksioznost predstavlja poticaj za ponovljenu biopsiju (248). Stopa detekcije karcinoma u ponovljenim biopsijama ovisi i o načinu na koji je napravljena prethodna biopsija. Tako je Hong objavio rezultate u kojima je stopa detekcije karcinoma bila 39% nakon negativne sekstant biopsije, a 28% kada je ponovljena biopsija napravljena nakon što je u prvoj uzeto više uzoraka tkiva (249). Budući da su ponovljene biopsije u našem istraživanju bile uvijek učinjene nakon biopsija u kojima je uzeto najmanje 12 cilindara tkiva, za očekivati je bilo nešto niže stope detekcije karcinoma nego u ranijim radovima u kojima je prva biopsija bila s manje uzoraka tkiva, no taj je efekt izostao. Tako su stope detekcije karcinoma u ponovljenim biopsijama kod naših ispitanika u gornjem rasponu objavljenih rezultata (106,184,185,237–242). Uspoređujući šanse za detekciju karcinoma prostate rezultati kazuju da su izgledi detekcije karcinoma veća oko 45% za prve u odnosu na ponovljene biopsije. Isto tako, razlika izgleda detekcije karcinoma između S1 i S2 kod prvih biopsija je neznatna ali znatno veća kod S1 kod ponovljenih biopsija (49%), a samim time i nešto veća u sveukupnim biopsijama (p=0.056).

Vjerojatnost detekcije karcinoma raste s dobi ispitanika kod biopsija napravljenih i prema shemama S1 i S2 kod prvih biopsija te kod ponovljenih biopsija shemom S2. Takav rezultat ne iznenađuje budući da porast životne dobi predstavlja najizraženiji rizični čimbenik kod karcinoma prostate, a potvrđen je u studijama na autopsijskim materijalima (21). Takvestudijesupokazaledagotovo 30% muškaracastarijihod 50 godinauvrijemesmrtiimalatentnikarcinomprostate. Ovajpostotakrasteiznad 50% zamuškarcestrarijeod 80 godina(250,251).

Kod multivarijantne analize stope detekcije karcinoma pokazalo se da je starija dob nezavisno združena s većim rizikom detekcije karcinoma kod prvih biopsija i to za 6-8% za svakih 5 godina povećanja životne dobi. U ponovljenim biopsijama takav efekt je znatno niži nego kod prvih biopsija. Također, potvrđeni su rezultati koji pokazuju povećanu stopu

detekcije karcinoma s porastom razine PSA u krvi, kao i smanjenje stope detekcije porastom volumena prostate.

Podatci koji pokazuju najizraženiju univarijantnu združenost pozitivnog digitorektalnog nalaza, više razine PSA u serumu i volumena prostate u potpunosti su u skladu sa spoznajama o odnosu tih svojstava i vjerojatnosti same detekcije karcinoma prostate (150,218). Gotovo ne postoji razina PSA u serumu pri kojoj nije moguće dijagnosticirati karcinom prostate ali vjerojatnost dijagnoze karcinoma raste porastom vrijednosti PSA u serumu. Tako je predviđena pozitivna prediktivna vrijednost za dijagnozu karcinoma prostate u dobi 60-69 godina oko 0.3% pri vrijednosti PSA od 1-2 ng/ml te se penje na otprilike 44% pri vrijednosti PSA od 9-10 ng/ml kod muškaraca iste dobi (252). Naši rezultati pokazuju 20-40% veću vjerojatnost postavljanja dijagnoze karcinoma prostate za dvostruki porast vrijednosti PSA.

U našem istraživanju je za otprilike 30% manji relativni rizik detekcije karcinoma za dvostruki porast volumena prostate. Poznato je da volumen prostate predstavlja čimbenik koji utječe na stope detekcije karcinoma pri prvoj biopsiji prostate te da postoji značajna negativna korelacija između stope detekcije karcinoma i volumena prostate. Stoga su i neki autori predlagali uzimanje dodatnih uzoraka tkiva kod prostate većeg volumena te bi kod takvog modela broj bioptičkih uzoraka ovisio o volumenu prostate (227–229). Freedland u svojem radu ukazuje čak i na veću učestalost tumora visokog stadija, veću vjerojatnost za dijagnozom uznapredovale bolesti kao i veći rizik od biokemijskog recidiva kod muškaraca s manjom prostatom (253).

Nakon podešenja prema rednom broju biopsije, DRP, dobi, volumenu prostate te razini PSA, obje sheme se nisu značajno razlikovale u stopi detekcije karcinoma. Veća stopa detekcije bila je združena s višom razinom PSA u serumu, pozitivnim DRP i starijom životnom dobi, a veći volumen prostate je bio združen s nižom stopom detekcije karcinoma. Izgledi detekcije bili su 29% viši u prvoj nego u ponovljenim biopsijama.

Kod biopsija koje su napravljene prema obje sheme u istih bolesnika (shema 3, S3), rezultati pokazuju nešto veću stopu detekcije karcinoma kod biopsija napravljenih prema shemi 1, na račun 89% veće šanse za detekciju kod ponovljenih biopsija, dok kod prvih biopsija nije bilo značajnije razlike iz modela za podešeni omjer izgleda koji je uključio i DRP, PSA, volumen prostate ($p=0.172$). Analizom se našla podudarnost od 92% između S1 i S2. Visoka podudarnost može se tumačiti bioptiranjem iste, periferne zone prostate, iako na različitim udaljenostima bioptata od središnje linije prostate kod različitih shema.

Pri testiranju interakcija za interakciju tip sheme*redni broj biopsije*razina PSA, uz podešenje za dob, volumen prostate, DRP, redni broj biopsije i razinu PSA, nađena je mogućnost razlike između shema ovisno o razini PSA u serumu i to različito za prve i za ponovljene biopsije. Razlike stope detekcije karcinoma između dviju biopsijih shema prikazane kao omjer izgleda, sugeriraju da je pri niskim vrijednostima PSA u serumu stopa detekcije veća s biopsijskom shemom 2, pri vrijednostima PSA od oko 10 ng/ml stopa detekcije je približno ista za obje sheme dok je pri visokim vrijednostima PSA stopa detekcije karcinoma veća uz shemu 1. Ovakva opservacija predstavlja novu spoznaju pri dijagnostici karcinoma prostate. Takvi rezultati mogu se dijelom objasniti načinom širenja karcinoma prostate. Lokalizacija i oblik nešto većih tumora ukazuje da je širenje ranog karcinoma prostate selektivno prema periferiji, odn. kapsuli prostate, dakle od sredine prema periferiji. Dodatno objašnjenje se može naći selektivnim rastom u perineuralnim prostorima jer većina intraprostatičnih živaca raste koso i vertikalno prema lateralnoj strani baze prostate. Također, žarište karcinoma u tranzicijskoj zoni najčešće je popraćeno žarištem karcinoma na periferiji tako da i veći karcinomi, koji potječu iz tranzicijske zone mogu biti dokazani biopsijom žarišta karcinoma na periferiji (254,255). Mc Neal je tako našao da je najkonzistentniju morfološku sličnost između 234 manja karcinoma prostate u njihovoj sklonosti širenju duž kapsule prostate. Neki dijelovi tumorske mase širili su se duž kapsule u 94% slučaja, neovisno o mjestu nastanka tumora. U njegovom radu je 30% tumora ispod 0.3 cm^3 bilo uz prostatičnu kapsulu dok se onih većih od 1.15 cm^3 čak 99% nalazilo uz kapsulu. To je dovedeno u vezu s usmjerenjem stromalnih niti duž duktalnih ogranaka. Vertikalna komponentna širenja nije bila tako naglašena poput transverzalnog lateralnog širenja [182].

Kod ponovljenih biopsija primjećujemo drugačije odnose omjera izgleda S1/S2 uz manje čvrst trend. Do razlike između prvih i ponovljenih biopsija dolazi, moguće je, radi već ranije objašnjenih razloga: različite ukupne stope detekcije, ponešto različitih razloga za ponavljanje biopsije, dakle različitih „pre-test efekata“ pojedinih moderatora.

Ovakvo zapažanje daje nam priliku da povećamo stopu detekcije karcinoma prostate ukoliko shemu biopsije odaberemo obzirom na razinu PSA u serumu te rednom broju biopsije. Pregledom do sada objavljenih radova nalazimo da je individualizirani pristup odabiru biopsije pokušao razviti Scattoni predlažući broj i lokalizaciju bioptata u ovisnosti o dobi bolesnika, digitorektalnom nalazu i volumenu prostate, a predložene tehnike biopsije prikazao je u obliku dijagrama. Tako predlaže upotrebu biopsije s 10 do 16 uzetih uzoraka tkiva, a zavisno o karakteristikama bolesnika (171). I Luciani u svojem radu pokazuje da je kod nekih bolesnika dovoljna biopsija kojom se prikuplja 6 uzoraka (visoke vrijednosti PSA i

pozitivan digitorektalni nalaz) dok drugi bolesnici trebaju drugačiji pristup (256). Ploussard pak predlaže povećanje broja uzoraka, odnosno korištenje 21 – cilindrične sheme kod gustoće PSA koja je manja od 0.20 ng/ml po prostornom centimetru prostate. Poboljšanje stope detekcije bilo je preko 10% kod 21 – cilindrične biopsije naspram 12- cilindrične, kod prostata > 70 ml, u muškaraca s PSA < 4 ng/ml i PSAD < 20 ng/ml po prostornom centimetru prostate. Na taj su način povećali ukupnu stopu detekcije karcinoma prostate bez povećanja stope otkrivanja beznačajnih karcinoma (246). Postoji i takozvani bečki nomogram (engl. Vienna nomogram) kojim se predlaže uzimanje različitog broja biopsijskih uzoraka u ovisnosti o volumenu prostate i dobi bolesnika (257). Djavan sa suradnicima kao i Vachi sa suradnicima smatraju da bi na taj način bilo moguće dijagnosticirati do 90% klinički značajnih karcinoma prostate. Tako bi, naprimjer, muškarcima s volumenom prostate većim od 70 prostornih centimetara trebalo uzeti najmanje 14 do 18 uzoraka tkiva prostate, zavisno o njihovoj dobi, dok bi kod prostata volumena manjeg od 30 cm^3 bilo dovoljno 6 do 8 cilindara tkiva, zavisno o dobi muškarca (258,259).

Analiza je pokazala nezavisnu združenost 18 – cilindrične sheme uzorkovanja prostate (S3) s većom vjerojatnošću detekcije karcinoma prostate u odnosu na obje 12 – cilindrične sheme. Taj trend je naročito izražen kod bolesnika s negativnim digitorektalnim nalazom, a koji su mlađe dobi.

Upotrebom biopsijske sheme S3 nije došlo do povećanja broja septičkih komplikacija niti do većeg broja hemoragijskih komplikacija koje bi zahtijevale bolničko liječenje. Manje, očekivane nuspojave same biopsije nisu analizirane. Postotak bolesnika koji su razvili septičke komplikacije nakon biopsije prostate iznosi 2.3% sveukupno i nalazi se unutar raspona objavljenih u literaturi, a koji se kreću od 0.1% do 5.1% (191,201,203,205). Nakon primjene 18 – cilindričnog protokola došlo je do razvoja sepse u svega 0.3% bolesnika što se može pripisati izbjegavanju donedavno korištenog i potencijalno štetnog postupka propisivanja dugotrajne antibiotske terapije s ciljem snižavanja PSA, a bez dokaza infekcije, odnosno kroničnog bakterijskog prostatitisa.

Zabilježili smo ukupno 7 krvarenja koja su zahtijevala bolničko liječenje, i to 4 rektoragije koje je bilo nužno kirurški zbrinuti te 3 krvarenja koja su uzrokovala tamponadu mokraćnog mjehura ugrušcima s posljedičnom retencijom mokraće. Sveukupno, stopa opasnih rektoragija iznosila je 0.3% i nije se razlikovala kod uzorkovanja prostate s 12 ili 18 cilindara tkiva. Dostupni podatci kazuju da je stopa takvih komplikacija u velikim serijama oko 0.7% (68). Prema tome, možemo zaključiti da je upotreba 18 – cilindrične sheme u svakodnevnoj praksi sigurna za bolesnika u pogledu razvoja ozbiljnijih komplikacija koje bi

zahtijevale bolničko liječenje. Kao glavni predisponirajući čimbenik za razvoj sepse nakon biopsije prostate označili smo prethodnu upotrebu antibiotika s razvojem rezistentne rektalne flore, pogotovo nakon produljene upotrebe antibiotika sa ciljem snižavanja vrijednosti PSA u serumu (260).

Našim istraživanjem potvrdili smo hipotezu i ostvarili zacrtane ciljeve.

Imajući na umu dobivene rezultate, najveća stopa detekcije karcinoma postigla bi se koristeći shemu biopsije koja obuhvaća 18 cilindara tkiva. Takav način uzorkovanja pokazao se kao siguran za bolesnike obzirom na postotak bolesnika koje je trebalo hospitalizirati nakon biopsije uslijed razvoja ozbiljnih komplikacija. Postotak otkrivenih beznačajnih karcinoma prostate, trošak prikupljanja dodatnih uzoraka tkiva kao i utjecaj prikupljanja dodatnih uzoraka na subjektivan osjećaj nelagode bolesnika nisu obuhvaćeni ovom analizom.

Ukoliko bi se primjenjivao protokol kojim se prikuplja 12 cilindara tkiva razborito bi bilo biopsije prostate kod prvih biopsija i vrijednosti PSA < 10 ng/ml izvoditi koristeći S2 shemu dok bi se kod vrijednosti PSA od otprilike 10 ng/ml moglo upotrijebiti bilo koju shemu s približno jednakim stopama detekcije karcinoma. Pri višim vrijednostima PSA, naročito preko 20 ng/ml, trebalo bi preferirati shemu S1. Ako u obzir uzmemo i dob ispitanika, vidimo da je takav fenomen najizraženiji kod osoba starijih od 60 godina, odnosno u dobi kada je biopsija prostate u našoj seriji najčešće indicirana. Prema našem istraživanju odabirom sheme 1 ili sheme 2 u ovisnosti o visini PSA u serumu i podatka o broju biopsije postigla bi se visoka stopa detekcije karcinoma bez dodatnog povećanja broja uzetih cilindara tkiva. Takva praksa dovela bi do poboljšanja stope detekcija uz jednostavan odabir odgovarajućeg protokola isključivo na temelju nalaza PSA u serumu i rednog broja biopsije prostate (prva ili ponovljena).

7. Zaključci

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Sveukupno, izgleda detekciju karcinoma bili su nešto veći za shemu 1 u odnosu na shemu 2 (za oko 30%, p=0.056). U prvim biopsijama, razlika dviju shema bila je neznatna (OR=1.14), no u ponovljenim biopsijama izgledi detekcije uz shemu 1 bili su oko 49% viši, uz graničnu statističku značajnost.
2. U prvim biopsijama, u obje sheme, starija je dob nezavisno združena s većim rizikom detekcije karcinoma - relativno za 6% do 8% za svakih 5 godina. Sveukupno, kao i u ponovljenim biopsijama, takva združenost nije dokazana. Veći je volumen prostate, za obje sheme sveukupno te za prve i ponovljene biopsije nezavisno, združen s manjom vjerojatnošću detekcije karcinoma – dvostruki porast volumena združen je s oko 30% (relativno) manjim rizikom detekcije karcinoma.Pozitivan digitorektalni nalaz za obje je sheme, sveukupno, nezavisno združen sa znatno većom vjerojatnošću detekcije karcinoma.
3. Ne postoji razlika u relativnom odnosu stopa detekcija karcinoma između dviju shema obzirom na dob, volumen ili digitorektalni nalaz.
4. Relativni odnos dviju shema ovisi o razini PSA i to na drugačiji način u prvim i ponovljenim biopsijama. Rezultati pokazuju da da je pri niskim razinama PSA (npr. <2.0 ng/ml) stopa detekcije veća s biopsijskom shemom 2 kod prvih biopsija, da je pri vrijednostima od oko 10 ng/ml stopa detekcije podjednaka za dvije sheme, a pri visokim vrijednostima PSA veća uz shemu 1. Obrnuti trend vrijedi za ponovljene biopsije ali uz široke granice pouzdanosti zbog manjeg broja ispitanika.
5. Shema s najvišom stopom detekcije karcinoma je 18 – cilindrična shema uzorkovanja (S3) na svim razinama svojstava bolesnika.
6. U slučaju upotrebe 12- cilindričnog protokola biopsije poboljšavanje stopa detekcije karcinoma može se postići koristeći 12 – cilindričnu S1 shemu uzorkovanja tkiva kod vrijednosti PSA > 10 ng/ml kod prvih biopsija prostate te koristeći S2 shemu prikupljanja uzoraka pri prvim biopsijama kod vrijednosti PSA ≤ 10 ng/ml.

8. Sažetak

Rak prostate se prema svojoj incidenciji nalazi na drugom mjestu nekožnih malignih tumora muškaraca. Dijagnostička transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate predstavlja temeljnu pretragu pri postavljanju dijagnoze. Pretraga se indicira na osnovi vrijednosti PSA u serumu i nalaza digitorektalnog pregleda. Ne postoji suglasje o optimalnom broju uzoraka koje treba uzeti pri biopsiji prostate niti o točnoj lokaciji s koje uzorci trebaju biti uzeti.

Hipoteza ovog istraživanja jest da svojstva bolesnika, poput dobi, volumena prostate, a posebno razine PSA, mogu utjecati na relativnu efikasnost (razliku u stopi detekcije karcinoma) dviju standardnih 12-cilindričnih biopsijskih shema u ultrazvukom vođenoj biopsiji prostate. Shodno tome, odabir sheme ovisno o svojstvima bolesnika mogao bi poboljšati postotak novodijagnosticiranih karcinoma prostate.

Istraživanje se odvijalo na Odjelu za urološke bolesti Opće bolnice Varaždin, a po strukturi je bilo nerandomizirano kohortno istraživanje koje uključuje retrospektivni i prospektivni dio.Retrospektivni dio studije odnosi se na razdoblje od lipnja 2005.godine do ožujka 2013.godine, odnosno do trenutka odobrenja istraživanja, kada započinje prospektivni dio studije. U razdoblju od lipnja 2005. godine do srpnja 2007. biopsije prostate rađene su prema standardnoj shemi uzorkovanja s 12 cilindara tkiva usmjerenih isključivo u krajnje lateralne regije prostate - shema 1. U razdoblju od srpnja 2007.godine nadalje na Odjelu se kao standardna koristi shema koja uključuje 6 cilindara iz krajnje lateralnih područja prostate i 6 cilindara iz parasagitalnog područja (ukupno 12) – shema 2. Prospektivnidio studije provodio se od ožujka 2013. godine do rujna 2015. godine.
Uprospektivnomdijeluupotrebljavanajeshemakoja objedinjujedvijeizretrospektivnogdijelastudijeisastojiseod: šesttočakakojesukarakterističnesamozashemu 1, šesttočakakojesukarakterističnesamozashemu 2 te šesttočakakojesuzajedničkedvjemashemama.
Natajjenačinbilomogućenatemeljuuzorakakodjednogispitanika, usporeditidvijesheme.

Studija je obuhvatila ukupno 1571 ispitanika podvrgnutog ultrazvukom vođenoj biopsiji prostate. Od toga, 272 ispitanika podvrgnuta su biopsiji primjenom samo sheme 1, 1032 primjenom sheme 2, a u 267 ispitanika (prospektivni dio studije) primijenjena je 18-cilindrična shema. Ukupna stopa detekcije karcinoma u S1 i S2 skupini bila je 51.9% i 48% kod prvih te 46.2% i 36.2% kod ponovljenih biopsija. U obje sheme, stopa detekcije

karcinoma prostate bila je značajno (za 26.7% i 31.8%) viša uz pozitivan digitorektalni nalaz.Vjerojatnost detekcije karcinoma viša je i uz višu životnu dob bolesnika, više vrijednosti PSA u serumu i manji volumen prostate. Analizom čimbenika nezavisno združenih sa stopom detekcije karcinoma u svakoj od dviju 12-cilindričnih biopsijskihshema nađeno je da je starija dob nezavisno združena s većim rizikom detekcije karcinoma (relativno za 6% do 8% za svakih 5 godina) u prvim biopsijama u obje sheme ($p=0.005$ za S1 i $p<0.001$ za S2). Pozitivan digitorektalni nalaz za obje je sheme, sveukupno, nezavisno združen sa znatno većom vjerojatnošću detekcije karcinoma ($p<0.05$), dok je veći volumen prostate za obje sheme, sveukupno te za prve i ponovljene biopsije nezavisno, združen s manjom vjerojatnošću detekcije karcinoma – dvostruki porast volumena konzistentno je združen s oko 30% (relativno) manjim rizikom detekcije karcinoma ($p<0.001$). Također, više razine PSA za obje su sheme, sveukupno te za prve i ponovljene biopsije nezavisno združene s većom vjerojatnošću detekcije karcinoma – dvostruki porast PSA konzistentno je združen s otprilike 20% do 40% relativno većom vjerojatnošću detekcije (RR u rasponu od 1.20 do 1.39, $p<0.001$).Najviše stope detekcije karcinoma postignute su upotrebom 18 – cilindrične sheme (S3) na svim razinama svojstava bolesnika. Glavno opažanje istraživanja je da razlike stopa detekcije karcinoma između dvije sheme (relativna efikasnost), prikazane kao omjeri izgleda, nisu identične na svim razinama PSA: i za prve i za ponovljene biopsije uočen je linearni trend promjene vrijednost omjera izgleda. U prvih biopsija, omjer izgleda S1/S2 tendirao je biti <1.0 pri niskim koncentracijama PSA i onda je linearno rastao s porastom PSA. To upućuje da je pri niskim razinama PSA (npr. <5.0 ng/ml) stopa detekcije veća s biopsijskom shemom 2, da je pri vrijednostima oko 10 ng/ml stopa detekcije ista za dvije sheme, a pri visokim vrijednostima PSA, veća je uz shemu 1 ($p>0.001$). Slično je uočeno i kod ponovljenih biopsija, samo u suprotnom smjeru i uz manje čvrst trend ($p=0.033$).

Temeljem naših rezultata možemo zaključiti da bi se detekcija karcinoma prostate mogla unaprijediti odabirom jednog od predloženih protokola biopsije, a u zavisnosti o razini PSA u serumu bolesnika i rednom broju biopsije (prva ili ponovljena).

9. Summary

Comparison of two prostate biopsy schemes and selection of optimal protocol regarding PSAserum levels and localisation of positive cores in cancer diagnostics

Objective of this study was to compare cancer detection rates between two 12-core prostate biopsy schemes taking into account patient characteristics, primarily PSA blood levels.

Studywas conducted at General hospital Varaždin and consisted of retrospective part from July 2005 until March 2013 and prospective part from March 2013 until September 2015. We used a 12-core extended biopsy scheme directed to the far lateral areas of the prostate – S1 scheme. From July 2007 biopsies were directed to far lateral areas of prostate and parasagittal area of prostate – S2 scheme. During prospective part of study, biopsies were done using 18-core biopsy scheme (overlapping of two 12-core schemes, S3).

Study included1571 patients who underwent biopsy after S1 (n=272), S2 (n=1032) or S3 scheme (n=267). Older age, abnormal digital rectal examination and higher PSA serum level were associated with higher cancer detection rates in all schemes. Highest cancer detection rate was in S3 group. We observed negative association between prostate volume and cancer detection rate. Main finding of study is that relative efficacy of two 12-core biopsy schemes was conditional on PSA level and was not conditional on age, prostate volume or digitorectal examination finding.

There was trend of linearly increasing ORs (S1/S2) with the increasing PSA level in patients undergoing inital biopsy (from <1.0 at low PSA levels to >1.0 at higher PSA levels), and opposite trend (linearly decreasing OR S1/S2 from >1.0 at low PSA levels to <1.0 at higher PSA levels) in patients undergoing repeated biopsies.

Data suggest that PSA levels should be considered in choice of prostate biopsy sampling scheme.

Branimir Lodeta, Zagreb, 2016.

10. Literatura

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 1993. str. 869-71.

2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35–49.

3. Mundy AR. The scientific basis of urology. New York: Informa Healthcare; 2010. str. 257-59.

4. Prostate Anatomy. http://www.aboutcancer.com/prostate_anatomy.htm. Pristupljeno: 4.2.2016.

5. Graham SD, Glenn JF, editors. Glenn's urologic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. str.253-54.

6. Keane TE, Graham SD, Goldstein M, editors. Glenn's urologic surgery. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. str. 245-49.

7. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A, et al. Prostatic arterial supply: anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. J Vasc Interv Radiol JVIR. 2012 Nov;23(11):1403–15.

8. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. Urology. 2004 Jul;64(1):148–51.

9. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. World cancer report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. str.453-65.

10. Šekerija M, editor. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Zagreb, Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015. str.15.

11. Allan GM, Chetner MP, Donnelly BJ, Hagen NA, Ross D, Ruether JD, et al. Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can. 2011 Dec;5(6):416–21.

12. Haythorn MR, Ablin RJ. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. Biomark Med. 2011 Aug;5(4):515–26.

13. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? J Urol. 1997 Jun;157(6):2212–8.

14. Lerner SE, Seay TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Barrett D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. J Urol. 1996 Mar;155(3):821–6.

15. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int. 2014 Sep;114(3):323–5.

16. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012 Jul 17;157(2):I.

17. Eric A Klein. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. In: Michael E Ross, editor. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H19#H1. Pristupljeno: 27.10.2015.

18. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 Mar;46(4):765–81.

19. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 Jun;51(9):1164–87.

20. Kuliš T, Krhen I, Kaštelan Ž, Znaor A. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988 to 2008. Croat Med J. 2012 Apr;53(2):109–14.

21. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. 2006 Jul;13(3):158–68.

22. Lifetime Risk of Diagnosis, CSR 1975-2011 - topic_lifetime_risk_diagnosis.pdf. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/topic_lifetime_risk_diagnosis.pdf. Pristupljeno: 27.10.2015.

23. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Natl Cancer Inst. 1999 Jun 16;91(12):1017–24.

24. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Crocitto L, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. Cancer Res. 1998 Apr 15;58(8):1620–3.

25. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. J Natl Cancer Inst. 2000 Dec 20;92(24):2009–17.

26. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol Rev. 2001;23(1):3–13.

27. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T, et al. Cancer mortality in the United States by education level and race. J Natl Cancer Inst. 2007 Sep 19;99(18):1384–94.

28. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol. 2012 Oct;62(4):656–61.

29. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol. 2012 Apr;30(2):143–8.

30. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med. 1997 May 15;336(20):1401–8.

31. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999 Aug 4;91(15):1310–6.

32. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2009 Feb 1;15(3):1112–20.

33. Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer. 2008 Jan 29;98(2):502–7.

34. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2007 Jun 20;99(12):929–35.

35. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. Br J Cancer. 2008 Jul 22;99(2):371–4.

36. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):1748–57.

37. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol. 2015 Aug;68(2):186–93.

38. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):141–9.

39. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang S-C, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):1713–8.

40. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 24;349(4):366–81.

41. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. Urol Oncol. 2006 Jun;24(3):184–94.

42. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CG, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1993 Oct 6;85(19):1571–9.

43. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1994 Feb 16;86(4):281–6.

44. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2000 Jan 5;92(1):61–8.

45. Jian L, Du C-J, Lee AH, Binns CW. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? Int J Cancer J Int Cancer. 2005 Mar 1;113(6):1010–4.

46. Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MPA, et al. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;3:CD005195.

47. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. Int J Cancer J Int Cancer. 2005 Nov 20;117(4):667–9.

48. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. J Natl Cancer Inst. 2011 Jun 8;103(11):876–84.

49. Brasky TM, Till C, White E, Neuhouser ML, Song X, Goodman P, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol. 2011 Jun 15;173(12):1429–39.

50. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. J Natl Cancer Inst. 2013 Aug 7;105(15):1132–41.

51. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Jul 2;95(13):1004–7.

52. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1054–64.

53. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet Lond Engl. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.

54. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer J Int Cancer. 2001 Feb 1;91(3):421–30.

55. Kryvenko ON, Epstein JI, Meier FA, Gupta NS, Menon M, Diaz M. Correlation of High Body Mass Index With More Advanced Localized Prostate Cancer at Radical Prostatectomy Is Not Reflected in PSA Level and PSA Density but Is Seen in PSA Mass. Am J Clin Pathol. 2015 Aug;144(2):271–7.

56. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 6;100(3):170–83.

57. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. Arch Intern Med. 2005 May 9;165(9):1005–10.

58. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. Urology. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):17–24; discussion 24.

59. Lacy J, Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5α-reductase inhibition on prostate cancer (Review). Oncol Lett. 2014 Jul 28. http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2388. Pristupljeno 1.10.2015.

60. Prostate cancer survival statistics. Cancer Research UK. http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/survival. Pristupljeno: 1.10.2015.

61. Cancer of the Prostate - SEER Stat Fact Sheets. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html. Pristupljeno: 1.10.2015.

62. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. The Lancet. 2014 Dec;384(9959):2027–35.

63. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18;104(2):125–32.

64. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. BMC Med. 2015;13(1):61.

65. Shoag J, Halpern J, Eisner B, Lee R, Mittal S, Barbieri CE, et al. Efficacy of Prostate-Specific Antigen Screening: Use of Regression Discontinuity in the PLCO Cancer Screening Trial. JAMA Oncol. 2015 Oct 1;1(7):984.

66. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD004720.

67. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013 Aug;190(2):419–26.

68. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124–37.

69. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. Urology. 1995 May;45(5):729–44.

70. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol. 1993 Jul;150(1):100–5.

71. Otto A, Bär J, Birkenmeier G. Prostate-specific antigen forms complexes with human alpha 2-macroglobulin and binds to the alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein. J Urol. 1998 Jan;159(1):297–303.

72. Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CYF. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2002 Mar;11(3):305–9.

73. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909–16.

74. Hara N, Koike H, Ogino S, Okuizumi M, Kawaguchi M. Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin or symptoms of acute pyelonephritis. The Prostate. 2004 Sep 1;60(4):282–8.

75. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. Urol Clin North Am. 1997 May;24(2):283–91.

76. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. Urology. 2004 Dec;64(6):1075–80.

77. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. JAMA. 1992 Apr 22;267(16):2227–8.

78. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology. 1993 Sep;42(3):276–82.

79. Jiandani D, Randhawa A, Brown RE, Hamilton R, Matthew AG, Kuk JL, et al. The effect of bicycling on PSA levels: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015 Sep;18(3):208–12.

80. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology. 1996 Apr;47(4):511–6.

81. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. J Urol. 1996 Jan;155(1):3–9.

82. Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3951–7.

83. Mondul AM, Selvin E, De Marzo AM, Freedland SJ, Platz EA. Statin drugs, serum cholesterol, and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Cancer Causes Control CCC. 2010 May;21(5):671–8.

84. Thompson IM. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/mL or Lower. JAMA. 2005 Jul 6;294(1):66.

85. Crawford ED. Prostate Cancer Awareness Week: September 22 to 28, 1997. CA Cancer J Clin. 1997 Oct;47(5):288–96.

86. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):860–4.

87. Björk T, Piironen T, Pettersson K, Lövgren T, Stenman UH, Oesterling JE, et al. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. Urology. 1996 Dec;48(6):882–8.

88. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. Eur Urol. 2000 Aug;38(2):225–9.

89. Masieri L, Minervini A, Vittori G, Lanciotti M, Lanzi F, Lapini A, et al. The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. Int Urol Nephrol. 2012 Aug;44(4):1031–8.

90. Shariat SF, Abdel-Aziz KF, Roehrborn CG, Lotan Y. Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml. Eur Urol. 2006 Feb;49(2):293–302.

91. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol. 1994 Oct;152(4):1163–7.

92. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22;267(16):2215–20.

93. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol. 2008 Nov;54(5):976–7; discussion 978–9.

94. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817–21.

95. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. Cancer. 2005 Sep 1;104(5):993–1003.

96. Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, St. Sauver JL, Girman CJ, Lieber MM, et al. Longitudinal Changes of Benign Prostate-specific Antigen and [−2]Proprostate-specific Antigen in Seven Years in a Community-based Sample of Men. Urology. 2012 Mar;79(3):655–61.

97. Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, et al. [-2]Proenzyme Prostate Specific Antigen is More Accurate Than Total and Free Prostate Specific Antigen in Differentiating Prostate Cancer From Benign Disease in a Prospective Prostate Cancer Screening Study. J Urol. 2010 Apr;183(4):1355–9.

98. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. Eur Urol. 2015 Jul;68(1):132–8.

99. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. 1999 Dec 1;59(23):5975–9.

100. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeney LA, Aalders TW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. Cancer Res. 2002 May 1;62(9):2695–8.

101. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol. 2003 Jul;44(1):8–15; discussion 15–6.

102. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Têtu B. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2007 Nov;20(11):1121–7.

103. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol. 2008 Nov;54(5):1081–8.

104. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. J Urol. 2012 Nov;188(5):1726–31.

105. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. J Urol. 2010 Nov;184(5):1947–52.

106. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? BJU Int. 2010 Oct;106(8):1143–7.

107. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. BJU Int. 2012 Jun;109(11):1627–35.

108. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology. 1993 Oct;42(4):365–74.

109. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol. 1999 Mar;161(3):835–9.

110. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology. 2007 Dec;70(6):1117–20.

111. Koulikov D, Mamber A, Fridmans A, Abu Arafeh W, Shenfeld OZ. Why I cannot find the prostate? Behind the subjectivity of rectal exam. ISRN Urol. 2012;2012:456821.

112. Angulo JC, Montie JE, Bukowsky T, Chakrabarty A, Grignon DJ, Sakr W, et al. Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. Urol Oncol Semin Orig Investig. 1995 Sep;1(5):199–205.

113. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. Urology. 1995 Jan;45(1):70–4.

114. Spârchez Z. Real-time ultrasound prostate elastography. An increasing role in prostate cancer detection? Med Ultrason. 2011 Mar;13(1):3–4.

115. Jhaveri K, O′ Donoghue P, McSweeney S. Genitourinary imaging: Current and emerging applications. J Postgrad Med. 2010;56(2):131.

116. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. J Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1506–9.

117. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC. Campbell-Walsh urology. https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20121035874. Pristupljeno: 20.1.2016.

118. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, Siders DB, Christensen-Day C, Mitchell AE. Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 1989 Dec;34(6 Suppl):4–8.

119. Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ. US elastography of breast and prostate lesions. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2009 Nov;29(7):2007–16.

120. Kuru TH, Fütterer JJ, Schiffmann J, Porres D, Salomon G, Rastinehad AR. Transrectal Ultrasound (US), Contrast-enhanced US, Real-time Elastography, HistoScanning, Magnetic Resonance Imaging (MRI), and MRI-US Fusion Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer. Eur Urol Focus. 2015 Sep;1(2):117–26.

121. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of Prostate Biopsy: the Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted

Biopsy in Detection, Localization and Risk Assessment. J Urol. 2014 Sep;192(3):648–58.

122. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol. 2014 Aug;32(4):847–58.

123. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, editors. Campbell-Walsh urology: [editors, Louis R. Kavoussi ... et al.]. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 4 p.

124. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820–34.

125. Godoy G, Huang GJ, Patel T, Taneja SS. Long-term follow-up of men with isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia followed by serial delayed interval biopsy. Urology. 2011 Mar;77(3):669–74.

126. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem E-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. BJU Int. 2004 Sep;94(4):528–33.

127. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1184–8.

128. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2005 May;(216):20–33.

129. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006. Arch Pathol Lab Med. 2006 Jul;130(7):952–7.

130. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as “atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy”). Eur Urol. 2006 Oct;50(4):666–74.

131. Mikuz G. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis. Atlas of Tumor Pathology: Third Series, Fascicle 28. R. H. Young, J. R. Srigley, M. B. Amin, T. M. Ulbright and A. L. Cubilla. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2000.

132. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. Am J Surg Pathol. 1995 Jul;19(7):737–47.

133. Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. Mod Pathol. 2004 Mar;17(3):328–48.

134. Tomas D, Kruslin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M, Mikuz G. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. Eur Urol. 2007 Jan;51(1):98–103; discussion 103–4.

135. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence: *Prostate cancer and inflammation*. Histopathology. 2012 Jan;60(1):199–215.

136. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 1999 Dec;155(6):1985–92.

137. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 2000 Nov 1;56(5):828–32.

138. Wang W, Bergh A, Damber J-E. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. The Prostate. 2009 Sep 15;69(13):1378–86.

139. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. Cancer. 1995 Sep 15;76(6):1035–42.

140. Stilgenbauer R, Benedict M, Bamshad R, Viduetsky A. Sarcoma of the prostate: sonographic findings and pathologic correlation. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2007 Dec;26(12):1789–93.

141. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. Am J Surg Pathol. 1994 Aug;18(8):796–803.

142. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974 Jan;111(1):58–64.

143. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228–42.

144. Tollefson MK, Leibovich BC, Slezak JM, Zincke H, Blute ML. Long-term prognostic significance of primary Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate cancer: impact on prostate cancer specific survival. J Urol. 2006 Feb;175(2):547–51.

145. Sobin LH, International Union against Cancer, editors. TNM classification of malignant tumours. 7. ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. 309 p.

146. Bostwick DG, Meiers I. Prostate biopsy and optimization of cancer yield. Eur Urol. 2006 Mar;49(3):415–7.

147. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. Eur Urol. 2013 Mar;63(3):521–7.

148. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, Ishikawa Y, Kihara K, Fukui I. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2007 Aug;14(8):719–24.

149. Hossack T, Patel MI, Huo A, Brenner P, Yuen C, Spernat D, et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. J Urol. 2012 Sep;188(3):781–5.

150. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):214–30.

151. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology. 1996 Nov;48(5):757–61.

152. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology. 2003 Nov;62(5):883–7.

153. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. Urology. 2011 May;77(5):1035–41.

154. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. Radiology. 2002 Oct;225(1):71–7.

155. Ingber MS, Ibrahim I, Turzewski C, Hollander JB, Diokno AC. Does periprostatic block reduce pain during transrectal prostate biopsy? A randomized, placebo-controlled, double-blinded study. Int Urol Nephrol. 2010 Mar;42(1):23–7.

156. Fowler AW. Analgesia in prostate biopsy. Lancet Lond Engl. 2004 Sep 4;364(9437):842.

157. Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. J Urol. 2000 Aug;164(2):397–9.

158. Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. J Urol. 2004 Aug;172(2):502–5.

159. Kaye KW. Prostate biopsy using automatic gun. Technique for determination of precise biopsy site. Urology. 1989 Aug;34(2):111–2.

160. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology. 1995 Jan;45(1):2–12.

161. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988 Dec;12(12):897–906.

162. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. J Urol. 1998 Apr;159(4):1247–50.

163. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology. 1997 Oct;50(4):562–6.

164. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. J Urol. 2001 May;165(5):1554–9.

165. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol. 2003 Jan;169(1):125–9.

166. Elabbady AA, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. Eur Urol. 2006 Jan;49(1):49–53; discussion 53.

167. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol. 2004 Mar;171(3):1089–92.

168. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. Urology. 2003 Jun;61(6):1181–6.

169. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle Biopsies on Autopsy Prostates: Sensitivity of Cancer Detection Based on True Prevalence. JNCI J Natl Cancer Inst. 2007 Oct 3;99(19):1484–9.

170. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy--are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? J Urol. 2008 Apr;179(4):1327–31; discussion 1331.

171. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):1–8.

172. Ravery V, Dominique S, Panhard X, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. The 20-core prostate biopsy protocol--a new gold standard? J Urol. 2008 Feb;179(2):504–7.

173. Presti JC. Prostate biopsy: current status and limitations. Rev Urol. 2007;9(3):93–8.

174. Neill MG, Toi A, Lockwood GA, Evans A, Tammsalu L, Fleshner NE. Systematic lateral prostate biopsy--are the benefits worth the costs? J Urol. 2008 Apr;179(4):1321–6.

175. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):430–5.

176. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. BJU Int. 2007 Jun;99(6):1340–4.

177. Guo CC, Zuo G, Cao D, Troncoso P, Czerniak BA. Prostate cancer of transition zone origin lacks TMPRSS2-ERG gene fusion. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2009 Jul;22(7):866–71.

178. Shinohara K. Improving cancer detection by prostate biopsy: the role of core number and site. Nat Clin Pract Urol. 2006 Oct;3(10):526–7.

179. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006 May;175(5):1605–12.

180. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. J Urol. 2002 Aug;168(2):500–3.

181. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol. 2001 Nov;166(5):1679–83.

182. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol. 2000 Jan;163(1):158–62.

183. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology. 2000 Apr;55(4):553–9.

184. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol. 2001 Jul;166(1):86–91; discussion 91–2.

185. Campos-Fernandes J-L, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, et al. Prostate Cancer Detection Rate in Patients with Repeated Extended 21-Sample Needle Biopsy. Eur Urol. 2009 Mar;55(3):600–9.

186. Shen P-F, Zhu Y-C, Wei W-R, Li Y-Z, Yang J, Li Y-T, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2012 Mar;14(2):310–5.

187. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001 Sep;166(3):856–60.

188. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the

prostate within a population-based screening program. Urology. 2002 Nov;60(5):826–30.

189. Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007 Sep;10(3):283–7.

190. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ. 2012 Jan 9;344(jan09 1):d7894–d7894.

191. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2013 Jan;189(1 Suppl):S12–7; discussion S17–8.

192. Pinkhasov GI, Lin Y-K, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases: Complication after prostate needle biopsies. BJU Int. 2012 Aug;110(3):369–74.

193. Kakehi Y, Naito S, Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: A nation-wide survey in Japan: Complications after prostate biopsy in Japan. Int J Urol. 2008 Apr;15(4):319–21.

194. Lee L, Pilcher J. The role of transrectal ultrasound and biopsy in the diagnosis and management of prostate cancer. Imaging. 2008 Jun;20(2):122–30.

195. Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2008 Sep;26(5):474–8.

196. Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. BJU Int. 2004 Nov;94(7):1014–20.

197. Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. Clin Radiol. 2012 Dec;67(12):e64–70.

198. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):876–92.

199. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. Urology. 2007 Sep;70(3):501–5.

200. Maan Z, Cutting CW, Patel U, Kerry S, Pietrzak P, Perry MJA, et al. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. BJU Int. 2003 Jun;91(9):798–800.

201. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1110–4.

202. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is It Possible to Predict Sepsis, the Most Serious Complication in Prostate Biopsy? Urol Int. 2010;84(4):395–9.

203. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. BJU Int. 2012 Jun;109(12):1781–5.

204. Lodeta B. Complex relationship between PSA levels and prostate cancer detection rates with two different 12-core biopsy protocols. Benko G, Dujmovic T, Filipan Z, Stajcar D, El Mustafa A, Bicanic M, editors. 2012; Available from: http://www.uroweb.org/index.php?id=108&AID=40213

205. Gopal Rao G, Batura D. Emergency hospital admissions attributable to infective complications of prostate biopsy despite appropriate prophylaxis: need for additional infection prevention strategies? Int Urol Nephrol. 2014 Feb;46(2):309–15.

206. Carignan A, Roussy J-F, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? Eur Urol. 2012 Sep;62(3):453–9.

207. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. Br J Urol. 1997 May;79(5):777–80.

208. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115–20.

209. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare. J Urol. 2013 Mar;189(3):867–70.

210. Hasegawa T, Shimomura T, Yamada H, Ito H, Kato N, Hasegawa N, et al. Fatal Septic Shock Caused by Transrectal Needle Biopsy of the Prostate; A Case Report. J Jpn Assoc Infect Dis. 2002;76(10):893–7.

211. Gallina A, Suardi N, Montorsi F, Capitanio U, Jeldres C, Saad F, et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men. Int J Cancer J Int Cancer. 2008 Aug 1;123(3):647–52.

212. Wu MWF, Sevilla EM, Raman L, Consigliere D, Siow WY, Tiong HY. Incidence of complications after transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate in a local tertiary institution. Singapore Med J. 2011 Oct;52(10):752–7.

213. Kumagai A, Ogawa D, Koyama T, Takeuchi I, Oyama I. A case report of Fourinier's gangrene ina a diabetic patient induced by transrectal prostate biopsy (TRPB). Jpn J Urol. 2002;93(5):648–51.

214. Carmignani L, Picozzi S, Spinelli M, Di Pierro S, Mombelli G, Negri E, et al. Bacterial sepsis following prostatic biopsy. Int Urol Nephrol. 2012 Aug;44(4):1055–63.

215. Zlotta AR, Nam RK. To biopsy or not to biopsy--thou shall think twice. Eur Urol. 2012 Jun;61(6):1115–7; discussion 1117–8.

216. Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, Ward AM, NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. Ann Clin Biochem. 2006 Jan;43(Pt 1):35–48.

217. Kort SAR, Martens F, Vanpoucke H, van Duijnhoven HL, Blankenstein MA. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. Clin Chem. 2006 Aug;52(8):1568–74.

218. Chun FK-H, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2010 Dec;58(6):851–64.

219. Graif T, Loeb S, Roehl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer. J Urol. 2007 Jul;178(1):88–92.

220. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2007 Nov;52(5):1309–22.

221. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. N Engl J Med. 2003 Jul 24;349(4):335–42.

222. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol. 2004 Apr;171(4):1478–80; discussion 1480–1.

223. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997 Jan;157(1):199–202; discussion 202–3.

224. Philip J, Hanchanale V, Foster CS, Javlé P. Importance of peripheral biopsies in maximising the detection of early prostate cancer in repeat 12-core biopsy protocols. BJU Int. 2006 Sep;98(3):559–62.

225. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol. 2005 Dec;48(6):916–21; discussion 921.

226. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, et al. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. Eur Urol. 2005 Dec;48(6):932–7.

227. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, Angiolilli D, Raber M, Roscigno M, et al. Is extended and saturation biopsy necessary? Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2010 May;17(5):432–47.

228. Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Lilja H, Lodding P, Pihl C-G, et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. J Urol. 2004 Apr;171(4):1500–3.

229. Stav K, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, Zisman A. Saturation Prostate Biopsy in High Risk Patients After Multiple Previous Negative Biopsies. Urology. 2008 Mar;71(3):399–403.

230. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. Cancer. 2000 Oct 15;89(8):1800–9.

231. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. "Prostatic evasive anterior tumours": the role of magnetic resonance imaging. BJU Int. 2010 May;105(9):1231–6.

232. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SAW, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. J Urol. 2010 Feb;183(2):520–8.

233. Cole E, Margel D, Greenspan M, Shayegan B, Matsumoto E, Fischer MA, et al. Is there a role for anterior zone sampling as part of saturation trans-rectal ultrasound guided prostate biopsy? BMC Urol. 2014;14(1):34.

234. Seles M, Gutschi T, Mayrhofer K, Fischereder K, Ehrlich G, Gallé G, et al. Sampling of the anterior apical region results in increased cancer detection and upgrading in transrectal repeat saturation biopsy of the prostate. BJU Int. 2015 May;n/a – n/a.

235. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. J Urol. 2004 Aug;172(2):512–4.

236. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The Continuing Importance of Transrectal Ultrasound Identification of Prostatic Lesions. J Urol. 2007 Feb;177(2):516–20.

237. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J Urol. 2004 Jul;172(1):94–7.

238. Pryor MB, Schellhammer PF. The pursuit of prostate cancer in patients with a rising prostate-specific antigen and multiple negative transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. Clin Prostate Cancer. 2002 Dec;1(3):172–6.

239. Fleshner N, Klotz L. Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. Urology. 2002 Jul;60(1):93–7.

240. Sajadi KP, Kim T, Terris MK, Brown JA, Lewis RW. High yield of saturation prostate biopsy for patients with previous negative biopsies and small prostates. Urology. 2007 Oct;70(4):691–5.

241. Simon J, Kuefer R, Bartsch G, Volkmer BG, Hautmann RE, Gottfried H-W. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. BJU Int. 2008 Aug;102(4):459–62.

242. Walz J, Graefen M, Chun FK-H, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High Incidence of Prostate Cancer Detected by Saturation Biopsy after Previous Negative Biopsy Series. Eur Urol. 2006 Sep;50(3):498–505.

243. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol. 2006 Feb;175(2):485–8.

244. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. J Urol. 2008 May;179(5):1746–50; discussion 1750.

245. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2008 Sep;54(3):581–8.

246. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Vacherot F, Vordos D, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):154–61.

247. Terris MK. Strategies for repeat prostate biopsies. Curr Urol Rep. 2009 May;10(3):172–8.

248. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2011 Aug;18(8):557–68.

249. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. Urol Oncol. 2004 Feb;22(1):7–10.

250. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 1):379–85.

251. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. Urology. 1998 Jun;51(6):985–90.

252. Vollmer RT. Predictive Probability of Serum Prostate-Specific Antigen for Prostate Cancer. Am J Clin Pathol. 2006 Mar 1;125(3):336–42.

253. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical

progression after radical prostatectomy: a search database study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7546–54.

254. McNeal JE, Haillot O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. The Prostate. 2001 Sep 15;49(1):48–57.

255. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol. 1989 Sep;142(3):763–8.

256. Luciani LG, De Giorgi G, Valotto C, Zanin M, Bierti S, Zattoni F. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. Urology. 2006 Mar;67(3):555–8.

257. Djavan B. Prostate Biopsies and the Vienna Nomograms. Eur Urol Suppl. 2006 Apr;5(6):500–10.

258. Djavan B, Zlotta AR, Byttebier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. J Urol. 1998 Aug;160(2):411–8; discussion 418–9.

259. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. J Urol. 1998 Mar;159(3):920–4.

260. Lodeta B, Trkulja V. Septic complications and hospital admissions after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: incidence rates and outcomes in 913 consecutive biopsies. Int Urol Nephrol. 2014 Dec;46(12):2335–6.

11. Životopis

Rođensam 5. prosinca 1979. godineuVaraždinu.
PozavršenomsrednjoškolskomobrazovanjuuOpćojgimnazijiVaraždinupisaosamMedicinskifakultetSveučilištauZagrebu 1998. godine. NaMedicinskomsamfakultetudiplomirao 2004. godine.
Pripravničkiliječničkistaž obaviosamuOpćojbolniciVaraždin.
Odveljačedolipnja 2006.
godineradiosamkaoliječniknaHitnojmedicinskojpomoćiDomazdravljaVaraždin.
OdlipnjaistegodinezaposlensamnaOdjeluzaurološkebolestiOpćebolniceVaraždinzakojusamuli stopadu 2006. započeospecijalizacijuizurologije.
Specijalističkiispitizurologijepoložiosamustudenom 2011.
godinepredispitnomkomisijomMinistarstvazdravljaRepublikeHrvatskeiodtadaradimkaospecijalisturologijeuOpćojbolniciVaraždin.
Nakonpoloženogpismenogiusmenogispita 2012. samstekaonaziv
“FellowoftheEuropeanBoardofUrology (FEBU)” kaopotvrduizvrsnosti.
Sudjelovaosamnadomaćimimeđunarodnimkongresimatesamautorvišekongresnihpriopćenjai člankauindeksiranim časopisima.
Recenzentsamzanekolikomeđunarodnihznanstvenih časopisa.
ČlansamHrvatskogurološkogdruštvaiEuropskogurološkogdruštva.
IzabranisamdelegatSkupštineHrvatskeliječničkekomore.
Oženjen sam i otac dvoje djece.