

Usporedba razine serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) i patohistološkog nalaza u bioptatima prostate

Imamović, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:815475>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mateja Imamović

**Usporedba razine serumskog prostata
specifičnog antigena (PSA) i patohistološkog nalaza u bioptatima
prostate**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Patofiziologija s patologijom Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u suradnji s Kliničkim zavodom za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Stele Bulimbašić.

Zahvala: Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Steli Bulimbašić na potpori i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

| | | |
|---------|---|----|
| 1. | UVOD..... | 1 |
| 1.1. | ANATOMIJA PROSTATE | 2 |
| 1.2. | EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE | 3 |
| 1.3. | ETIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE I ČIMBENICI RIZIKA..... | 3 |
| 1.4. | TIPOVI KARCINOMA PROSTATE | 5 |
| 1.5. | BENIGNE PROMJENE PROSTATE | 6 |
| 1.6. | DIJAGNOSTIČKA OBRADA KOD SUMNJE NA KARCINOM PROSTATE | 7 |
| 1.6.1 | KLINIČKI PREGLED | 7 |
| 1.6.2 | DIGITOREKTALNI PREGLED (DRP)..... | 8 |
| 1.6.3 | PROSTATA SPECIFIČNI ANTIGEN (PSA)..... | 9 |
| 1.6.3.1 | DOBNO PRILAGOĐENE GRANIČNE VRIJEDNOSTI..... | 13 |
| 1.6.3.2 | BRZINA PSA | 14 |
| 1.6.3.3 | GUSTOĆA PSA..... | 14 |
| 1.6.3.4 | MOLEKULARNI OBLICI PSA..... | 15 |
| 1.6.3.5 | PSA SMJERNICE I PROBIR | 16 |
| 1.6.4 | OSTALE LABORATORIJSKE ANALIZE ZA DIJAGNOZU KARCINOMA PROSTATE | 17 |
| 1.6.4.1 | BILJEZI DOBIVENI ANALIZOM URINA | 17 |
| 1.6.4.2 | MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA | 17 |
| 1.6.5 | BIOPSIJA PROSTATE VOĐENA TRANSREKTALNIM ULTRAZVUKOM (TRUZ) | 18 |
| 1.6.6 | HISTOLOŠKI NALAZ BIOPTATA PROSTATE..... | 19 |
| 1.6.6.1 | IMUNOHISTOKEMIJSKA ANALIZA U DIJAGNOSTICI ADENOKARCINOMA PROSTATE | 23 |
| 1.6.6.2 | ODREĐIVANJE HISTOLOŠKOG STUPNJA DIFERENCIRANOSTI/ GLEASONOV ZBROJ..... | 25 |
| 1.6.7 | OSTALE SLIKOVNE PRETRAGE | 27 |
| 1.7. | LIJEČENJE..... | 27 |
| 1.7.1 | AKTIVNI NADZOR | 28 |
| 1.7.2 | PRAĆENJE DO POJAVE SIMPTOMA | 29 |
| 1.7.3 | RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA | 29 |
| 1.7.4 | RADIKALNA RADIOTERAPIJA | 30 |
| 1.7.5 | SUBKAPSULARNA ORHIDEKTOMIJA..... | 30 |
| 1.7.6 | ANTI-HORMONSKA TERAPIJA..... | 30 |

| | | |
|-------|---|----|
| 1.7.7 | KEMOTERAPIJA | 31 |
| 2. | OBRAZLOŽENJE TEME | 34 |
| 3. | MATERIJALI I METODE | 35 |
| 4. | REZULTATI | 38 |
| 4.1 | UKUPAN BROJ I REDNI BROJ UČINJENIH BIOPSIJA | 38 |
| 4.2 | DOB PACIJENATA I VRSTE BIOPSIJA | 38 |
| 4.3 | VRIJEDNOSTI PSA PO DOBNIM SKUPINAMA..... | 39 |
| 4.4 | NALAZI PATOHISTOLOŠKE ANALIZE BIOPTATA PROSTATE | 41 |
| 4.5 | LIJEČENJE PACIJENATA | 46 |
| 4.6 | DALJNJE PRAĆENJE PACIJENATA | 47 |
| 5. | RASPRAVA | 51 |
| 6. | ZAKLJUČAK..... | 56 |
| 7. | LITERATURA | 57 |
| 8. | SAŽETAK | 61 |
| 8. | SUMMARY..... | 63 |
| 9. | PRILOZI | 65 |
| 9.1 | KLINIČKA TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA PROSTATE..... | 65 |
| 9.2 | POPIS SKRAĆENICA..... | 66 |
| 10. | TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD | |

1. UVOD

Karcinom prostate jedan je od vodećih zdravstvenih problema i najčešća maligna bolest muškaraca druge i treće životne dobi. Incidencija mu raste svako desetljeće te je drugi uzročnik smrti, odmah nakon karcinoma pluća. Dijagnosticira se biopsijom koju indicira patološki nalaz digitorektalnog pregleda (DRP) i/ili povišene vrijednosti prostata-specifičnog antigena (PSA).

Osim karcinoma, biopsijom se mogu dokazati i različite benigne promjene, među kojima je najčešća benigna hiperplazija prostate.

PSA i njegove frakcije/varijable trenutno su najvažniji tumorski markeri za pravovremenu dijagnozu, no njegova osjetljivost i specifičnost su ograničene jer njegov porast nije karakterističan isključivo za karcinom prostate. Postoje mnoga neslaganja oko graničnih vrijednosti PSA i njegovih frakcija koje bi upućivale na jasnu vezu sa malignitetom. No, njegova široke primjena, dostupnost i jednostavnost testa osigurala je porast svijesti o tumoru i dijagnozu karcinoma još u ranoj fazi.

1.1. ANATOMIJA PROSTATE

Prostata je muška egzokrina žlijezda oblika kestena. Smještena je u zdjelici, na bazi mokraćnog mjehura, iza stidne kosti, ispred rektuma, a kroz nju prolazi mokraćna cijev. Zbog tijesnog dodira s rektumom (odvojena je tek slojem Denonvillierove fascije), dostupna je za palpaciju prstom što je temelj digitorektalnog pregleda. Građena je od sitnih žlijezda i njihovih izvodnih kanalića, specijaliziranih za proizvodnju dijela (20-30%) sjemene tekućine. Njena je funkcija izravno ovisna o muškom spolnom hormonu testosteronu što je pak temelj antihormonske terapije. Ostatak ejakulata proizvode sjemeni mjehurići. Morfološki gledano, prostata se sastoji od dva dijela, vanjskog i unutarnjeg. Vanjski dio obuhvaća 30% ukupne veličine prostate, a građen je od fibromuskularnog tkiva i prekriven takozvanom kapsulom, vezivnim tkivom koji ju povezuje s ostalim strukturama. Unutarnji dio čini preostalih 70% prostate, a građen je od žlijezda i kanalića. Govoreći o veličini, posebnost prostate je u tome da ne zadržava konstantan volumen, već se on uvećava s dobi. Raste tijekom djetinjstva i adolescencije dok ne dosegne dimenzije karakteristične za odraslog muškarca, otprilike 3 cm duljine, 4 cm širine, 2 cm debljine i težine oko 20 grama. Taj volumen zadržava otprilike do 45. godine kada nanovo počinje rasti što može uzrokovati, poradi sužavanja lumena uretre, poteškoće u mokrenju i urinarnu inkontinenciju. U svrhu njenog izučavanja podijeljena je u 3 zone: prijelazna/periuretralna zona, centralna zona i periferna zona (Sotelo i sur., 2015). Periferna zona slovi kao najveća, zauzima 70% prostatičnog tkiva, a riječ je o vanjskom najposteriornijem dijelu prostate. Pomičući se prema unutrašnjosti, slijedi centralna zona koja sadrži 25 % žljezdanog tkiva i ejakulatorne duktuse koji se spajaju u prostatični dio uretre. Prijelazna zona sadrži prijelazne stanice koje grade epitel mokraćnog mjehura te 5% žljezdanog epitela, kao i dio prostatične uretre. Ona je ta koja podilazi promjenama u veličini tokom starenja (Niederhuber i sur., 2013).

Na mikroskopskoj razini, svaka manja žlijezda koja gradi prostatu okružena je bazalnom membranom građenom od kolagena na kojoj leži sloj kubičnih bazalnih stanica (pretpostavlja se da sadrži matične stanice koje imaju mogućnost diferencijacije u epitelne luminalne stanice) te mjestimice pokoja neuroendokrina stanica (čija uloga do sada nije razjašnjena, no pretpostavlja se da sudjeluju u diferencijaciji i rastu stanica prostate). Slijedi unutarnji sloj luminalnih cilindričnih stanica koje okružuju lumen žlijezde. Upravo te stanice imaju sposobnost stvaranja i izlučivanja alkalnog ejakulata omogućavajući tako spermijima da prežive kiselu sredinu rodnice, ujedno ih

opskrbljujući potrebnim nutrijentima. Luminalne stanice luče i prostata specifični antigen (PSA) koji pomaže likvifikaciji gelom-nalik sjemene tekućine olakšavajući tako spermijima mogućnost kretanja. Izlučuju i prostatičnu kiselu fosfatazu (PAP). Luminalne stanice odgovaraju na podražaj androgena: testosterona kojeg luče testisi, androstendiona i dehidroepiandrosterona iz kore nadbubrežne žlijezde te dehidrotosterona koji nastaje iz testosterona u samoj prostati. Bez tih hormona, luminalne stanice prostate su sklone apoptozi. Epitel prostate podržan je stromom koja sadrži fibroblaste, stanice glatkih mišića, živce i krvne žile (Šamija i sur., 2009).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE

Karcinom prostate drugi je najčešće dijagnosticirani karcinom kod muškaraca, s procijenjenih 1,1 milijuna dijagnoza širom svijeta 2012. godine, čineći 15% svih dijagnoza karcinoma. Autopijske studije izvjestile su o prevalenciji karcinoma prostate u dobi <30 godina od 5% te 59% u dobi >79 godina (Mottet i sur., 2018). Učestalost dijagnoze karcinoma prostate uvelike varira između različitih geografskih područja, a najviša je u Australiji / Novom Zelandu i Sjevernoj Americi te u zapadnoj i sjevernoj Europi uglavnom zbog upotrebe PSA testiranja i starenja populacije. Incidencija je niska u istočnoj i južnoj Središnjoj Aziji, dok su stope u istočnoj i južnoj Europi, koje su bile niske, pokazale stalni porast (Mottet i sur., 2018). 2016. godine incidencija u RH iznosila je 55 na 100 000 muškaraca, a zabilježeno je ukupno 2337 novooboljelih. Tako je udio novooboljelih iznosio 19%, 2% više nego oboljelih od karcinoma traheje, bronha i pluća. Time je postao najčešći zloćudni karcinom muškaraca u RH. Iste je godine od njega umrlo 769 pacijenta uz omjer smrtnosti i pojavnosti od 0,33 (Bilten, 2019).

1.3. ETIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE I ČIMBENICI RIZIKA

Karcinom prostate je zloćudni maligni tumor koji potječe od stanica prostate, tj. prostatičnog epitela. Ima nisku stopu rasta i dugo ostaje ograničen na prostatu, ne daje jasnu kliničku sliku za razliku od drugih zloćudnih bolesti tako da može proći dulje vrijeme dok se ne otkrije. Za razliku od takvog latentnog koji je najčešći, klinički manifestan karcinom prostate je onaj agresivniji, sklon metastaziranju, koji značajno smanjuje kvalitetu života uzrokujući niz simptoma (Amin, 2017).

Karcinom prostate je kompleksna i heterogena bolest jer pretvorba zdrave u malignu stanicu uključuje akumulaciju mnoštva mutacija u genima koji su zaduženi za kontrolu staničnog ciklusa,

no o etiopatologiji karcinoma prostate do sada se zna još relativno malo, a istražen je velik broj gena uključenih u malignu transformaciju (Juretić i sur., 2005).

Nasljedni karcinom prostate (karcinom u kojem su mutirani geni naslijeđeni od roditelja) općenito je agresivnije prirode s pojavom prije 55. godine života, a čini mali udio svih slučajeva, tek oko 10%. Geni prepoznati kao oni koji igraju važnu ulogu u nasljednom karcinomu prostate su RNASEL i MSR1. Navedeni geni kodiraju faktore uključene u upalni odgovor domaćina na gene virusa i bakterija, nalaze se u obiteljskim karcinomima, no njihove se mutacije nalaze i u sporadičnom karcinomu (Niederhuber i sur., 2013). Skoro deseterostruko veći rizik za karcinom prostate potvrđen je kod muškaraca iz obitelji karcinoma dojke koji nose mutacije BRCA2 (Zheng i sur., 2008).

Kod sporadičnog karcinoma prostate koji je mnogo češći, identificirani su brojni geni supresori do čije aktivacije dolazi u patogenezi karcinoma; GSTP1 (gen za glutation transferazu) i PTEN (fostazata i tenzin homologni gen) su samo neki od njih. GSTP1 se inaktivira najčešće hipermetilacijom CpG otočića promotora gena i to vrlo rano u konverziji u tumorsku stanicu pa se smatra potencijalnim markerom za ranu dijagnostiku (inicijacija karcinoma zbog povećane osjetljivosti na oksidativna oštećenja pa napreduje utječući na puteve stimulacije rasta). PTEN utječe na koncentraciju CDK (engl. *cyclin dependent kinase inhibitor*), a njegova je koncentracija smanjena posebice u karcinomima visokog gradusa. NKX3.1 predstavlja regulacijski gen čiji je gubitak uključen u inicijaciju nastanka karcinoma prostate, a inače je neophodan za normalan razvoj prostate. Dva važna regulatora apoptoze, p53 i Bcl-2, su vrlo često mutirani u karcinomu prostate, a uključeni su u stjecanje neovisnosti o androgenima. Ablacija androgenog receptora je još jedan vid mutabilnosti tumorskih stanica kada stanice postaju neovisne o hormonskoj stimulaciji. Zamijećeno je da do toga dolazi zbog amplifikacije kromosomskog materijala u regiji 8q24 i/ili Xq. Umnoženi produkti amplificiranog gena omogućuju stanicama karcinoma preživjeti okolinu bez ili s vrlo malim količinama androgena (Niederhuber i sur., 2013).

Čimbenici rizika koji se dovode u vezu s karcinomom prostate su mnogobrojni, i genetski i okolišni. Pojavnost u različitim dijelovima svijeta i obiteljska predispozicija ukazuju na uključenost genetskih čimbenika. Važni su i okolišni čimbenici, osobito prehrana. Do sada su jasno potvrđena tri rizična faktora: dob, rasa i karcinom prostate u obitelji, no postoje indicije da i prehrana i određene promjene prostate također povećavaju šansu od pojavnosti karcinoma. Dob je

najvažniji rizični čimbenik za razvoj karcinoma. Gotovo 80% oboljelih su stariji od 65 godina, a izrazito je rijedak u muškaraca mlađih od 40 godina. Rizik raste proporcionalno starenju. Što se tiče rase, incidencija karcinoma prostate vrlo je visoka u ljudi afričkog porijekla, Afroamerikanci imaju najvišu incidenciju karcinoma, dok je rizik kod mnogih azijskih populacija mali. Smatra se da je tome uzrok razlika u alelima gena za enzime zadužene za metabolizam testosterona. Genetska predispozicija zauzima važno mjesto. Obiteljska anamneza brata ili oca s karcinomom prostate 2 do 3 puta povećava rizik od obolijevanja, te osobe imaju rizik za pojavu karcinoma prostate 6–7 godina ranije od dobi obolijevanja člana obitelji. Rizik od karcinoma prostate povećan je u muškaraca koji imaju obiteljsku anamnezu karcinoma dojke i karcinoma jajnika, što upućuje na povezanost BRCA2 mutacije gena. Prehrambene navike mogu doprinijeti nastanku karcinoma. Povećan unos masnoća, poglavito zasićenih masnih kiselina, kao i pretilost, znatno povećavaju rizik. Masnoće iz hrane povećavaju razinu serumskih androgena pa tako i rizik za karcinom. S druge strane se smatra da povećani unos likopena i karotenoida iz rajčice, može smanjiti rizik od nastanka ove bolesti jer imaju protektivno djelovanje. Testosteron izravno potiče rast normalnih stanica tkiva prostate i stanica karcinoma prostate. Poznato je da eunusi ne obolijevaju od karcinoma prostate što ide u prilog hormonalnoj teoriji o etiologiji karcinoma prostate (Šamija i sur., 2009). Postoje indicije da i upale i spolno prenosive bolesti doprinose razvoju karcinoma (Niederhuber i sur., 2013).

1.4. TIPOVI KARCINOMA PROSTATE

Većina karcinoma prostate (85-90%) su adenokarcinomi. Acinarni adenokarcinom nastaje iz epitela žlijezda i on je mnogo češći od dukalnog adenokarcinoma (0,2-0,4%) koji se razvija iz kanalića prostate. Intraduktalni karcinom predstavlja proliferaciju malignih epitelnih stanica unutar proširenih izvodnih kanalića i acinusa uz očuvane bazalne stanice, a pojavnost mu je 2,8%. Od ostalih tipova karcinoma koji su mnogo rjeđi treba izdvojiti urotelni karcinom koji čini oko 4% svih karcinoma prostate, a nastaje iz prijelaznog epitela prostatične uretre ako je primarni ili metastatski, koji je i mnogo češći, porijeklom iz karcinoma mokraćnog mjehura. Zabilježeni su i rijetki slučajevi neuroendokrinog karcinoma koji nastaje iz neuroendokrinih matičnih stanica te karcinom bazalnih stanica prostate. Skvamozne novotvorine, adenoskvamozni karcinomi i karcinomi pločastih stanica (SCC od engl. *squamous cell carcinoma*) zastupljene su manje od 1%, vrlo su agresivni oblici karcinoma, nastaju bilo od divergentne diferencijacije bazalnih stanica ili

transdiferenciranja adenokarcinoma nakon antihormonske terapije. Sarkomi, mezenhimalni zloćudni tumori su najrjeđi, vrlo su agresivni i imaju najlošiju prognozu (Moch i sur., 2016).

Većina karcinoma, njih preko 70%, proizlaze iz periferne zone, oko 15% iz središnje, a 5-10% iz prijelazne. Kako tumor napreduje, zahvaća sve šire područje, a vrlo je čest nalaz multifokalnih žarišta karcinoma, prosječno 2–3 odvojena tumora po žlijezdi (Moch i sur., 2016).

1.5. BENIGNE PROMJENE PROSTATE

Benigne promjene prostate obuhvaćaju benignu hiperplaziju (BPH) i upalne bolesti prostate. Upala prostate (prostatitis) česta je urološka bolest muškaraca uzrokovana najčešće bakterijom. Za dijagnozu je potreban pregled urina i urinokultura, citološki pregled urina, a osim navedenog može se učiniti i mikrobiološka analiza ejakulata, bris mokraćne cijevi, nalaz PSA, citoskopija te transrektalna ultrazvučna pretraga (TRUZ). Liječi se antibioticima (www.plivazdravlje.hr, pristupljeno 5.9.2019.).

Benigna hiperplazija prostate (BPH) označava dobroćudno umnažanje i rast žljezdanih, mišićnih i vezivnih stanica prostate, a za razliku od karcinoma najčešće nastaje u prijelaznoj zoni. Vrlo je često oboljenje muške populacije te se smatra da ono zahvati trećinu pa čak i polovicu muške populacije nakon 50. godine života. Dakako, valja napomenuti da BPH ne predstavlja bolest dok ne počne izazivati simptome, prema novijoj terminologiji riječ je o benignoj prostatičnoj opstrukciji (BPO; engl. benign prostatic obstruction), a to su tegobe punjenja i pražnjenja mokraćnog mjehura te tegobe nakon mokrenja. Zbog povećanja, prostata počinje pritiskati prostatičnu uretru koja uslijed opstrukcije sprečava adekvatno pražnjenje mokraćnog mjehura pa mu stijenka postaje zadebljana i iritabilna pa i pri malom volumenu mokraće stvara nagon na mokrenje i ostale simptome. Dugotrajna hiperplazija i opstrukcija mjehura dovode do stvaranja kolagena i otvrdnuća njegove stijenke što dodatno smanjuje kapacitet mjehura. Kronična BPO može dovesti do uroinfekcija, hematurije, kamenaca i bubrežne insuficijencije (Mokos, 2012).

Povećanje prostate ovisno je o metabolitu testosterona-dihidrotestosteronu (DHT) koji nastaje iz testosterona pod djelovanjem enzima 5-alfa-reduktaze smještenog u stanicama žlijezde. DHT se veže za androgeni receptor u citoplazmi što u konačnici završava aktivacijom određenih gena zaduženih za sintezu proteina i rast stanica prostate. Dijagnostika se provodi pomoću anamneze, digitorektalnog pregleda i slikovnim metodama (ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija), a

pomaže i laboratorijska analiza urina i test trake te mjerenje razine PSA i kreatinina (Markić i sur.,2017).

Postoje dvije skupine lijekova za liječenje BPH. Prvu skupinu čine lijekovi koji djeluju na alfa adrenergičke receptore i relaksiraju područje vrata mokraćnog mjehura i početnog dijela prostatične uretre te olakšavaju prolaz urina. Druga skupina lijekova djeluje na žljezdani dio prostate te blokira djelovanje enzima 5-alfa-reduktaze na stvaranje DHT. Liječenje je operativno ukoliko nema adekvatnog poboljšanja na medikamentoznu terapiju ili ako je riječ o retenciji urina ili ponavljajućim uroinfekcijama. Ukoliko se radi o prostati veće mase, metoda izbora je retropubična/otvorena prostatektomija, a ako je riječ o prostati manje mase preporučuje se transuretralna prostatektomija koja se izvodi endoskopski (Markić i sur.,2017).

1.6. DIJAGNOSTIČKA OBRADA KOD SUMNJE NA KARCINOM PROSTATE

Na karcinom prostate se može posumnjati na temelju patološkog nalaza DRP i PSA. Definitivna dijagnoza karcinoma postavlja se potvrdom patohistološkog nalaza nakon transrektalne biopsije prostate iglom vođene ultrazvukom (TRUZ) ili puno rjeđe nakon prostatektomije ili transuretralne resekcije prostate.

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički pregled uz obavezno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP), određivanje vrijednosti PSA u serumu, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi koje koreliraju sa kliničkim stadijem karcinoma. Također se za analizu uzima i urin pacijenta (NCCN, 2018).

1.6.1 KLINIČKI PREGLED

Trenutno je većina karcinoma prostate identificirana u pacijenata koji su asimptomatski. Dijagnoza se u takvim slučajevima temelji na abnormalnostima u probirnom nivou PSA ili nalazima DRP. Klinički simptomi su obično manifestacija lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti. Simptomi lokalno uznapredovale bolesti uključuju učestalo ili urgentno mokrenje, akutno zadržavanje mokraće, hematuriju koje nastaju zbog opstrukcije uretera, hematospermiju zbog razaranja ejakulatornih kanala i impotenciju uslijed invazije neurovaskularnih snopova. Uznapredovali karcinom prostate rezultat je bilo koje kombinacije limfogenog, hematogenog širenja ili širenja u lokalne organe (mokraćni mjehur, rektum). Koštane manifestacije su osobito

česte jer karcinom prostate ima snažnu sklonost metastaziranju u kosti. Ostali simptomi uznapredovalog adenokarcinoma prostate su: gubitak kilograma i gubitak apetita, anemija, bolovi u kostima, neurološki deficit zbog kompresije leđne moždine, bolovi i edemi donjih ekstremiteta zbog opstrukcije venskog i limfnog protoka metastazama u limfnim čvorovima (Moch i sur., 2016).

Adenokarcinom smješten u perifernim dijelovima prostate ima sklonost intrakapsularnom širenju tako da raste uzduž perineuralnih prostora (prostor između živaca i tumorskih stanica)- tkz. perineuralna invazija. Karcinom prostate u svojem lokalnom širenju dalje zahvaća sjemenske mjehuriće. Do toga najčešće dolazi prodorom karcinoma kroz kapsulu. Daljnjim lokalnim širenjem karcinom prostate postupno može zahvatiti vrat mokraćnoga mjehura. Karcinom prostate najčešće najprije metastazira u područne i udaljene limfne čvorove, a kasnije hematogenim putem i u druge organe. Nakon kostiju koje su najčešće metastatsko sjelo (90%), metastaze su najčešće nađene u plućima (46%), jetri (25%), pleuri (21%) i nadbubrežnim žlijezdama (13%) (Šamija i sur., 2009).

1.6.2 DIGITOREKTALNI PREGLED (DRP)

Digitorektalni pregled je zbog jednostavnosti i mogućnosti široke primjene prva pretraga u dijagnostici i procjeni lokalne proširenosti karcinoma prostate budući da je prostata dostupna izravnoj palpaciji prstom kroz rektum. Digitorektalnom pregledu dostupna je stražnja, periferna zona prostate gdje je smješteno oko 75% svih karcinoma, a moguće ih je otkriti tek kad im je volumen $\geq 0,2$ mL. Karcinomi smješteni u centralnoj i prijelaznoj zoni prostate ne mogu biti dijagnosticirani DRP-om što predstavlja nedostatak te pretrage. DRP sam otkriva 18% karcinoma bez obzira na nalaz PSA. Sumnjiv DRP u pacijenta s razinom PSA ≤ 2 ng / mL ima pozitivnu prediktivnu vrijednost (udio muškaraca koji imaju karcinom prostate ako je DRP abnormalni) od 5-30%. Sumnjiv DRP indikacija je za biopsiju bez obzira na razinu PSA zato što otkriva karcinome već u podmakloj fazi (Golubić i sur., 2016; Mottet i sur.,2018).

Palpatorno nađena područja otvrdnuća suspektna su na prisutnost karcinoma prostate, ali ti nalazi mogu biti uzrokovani i upalom prostate (posebno granulomatoznim prostatitisom), BPH i kamencem. Sam DRP, bez korištenja drugih metoda, otkriva 23% do 45% karcinoma. Pored toga, karcinom prostate otkriven DRP-om je u više od 50% slučajeva u lokalno uznapredovaloj

patološkoj fazi. Stoga je DRP najbolje kombinirati s ostalim testovima poput PSA što se i čini prilikom probiranja jer su tada stope otkrivanja karcinoma najviše (Niederhuber i sur., 2013).

1.6.3 PROSTATA SPECIFIČNI ANTIGEN (PSA)

Prostata-specifični antigen po svojoj molekularnoj građi je jednolančani glikoprotein molekularne mase oko 30 kDa te pripada kalikreinskoj obitelji serinskih proteaza. Sintetizira se u epitelnim stanicama prostate u obliku pro-PSA (244 aminokiseline) te se potom izlučuje u lumen kanalića gdje se pomoću humanog kalikreina (hK2) odcjepljuje 7 aminokiselinskih ostataka tako stvarajući aktivan PSA koji se izlučuje u sjemenu tekućinu gdje se nalazi u vrlo visokim koncentracijama (0,5–5 g / L). U sjemennoj tekućini vrši likvefakciju sjemenog koagula koji se formira pri ejakulaciji tako što proteolitički cijepa seminogelin I i II. Fiziološki se nalazi i u krvi i mokraći, ali u niskim koncentracijama (<4 µg/L) (Lazzeri i sur., 2016).

Značajan porast PSA u krvi nastaje zbog narušene arhitekture tkiva prostate kada PSA difundira u parenhim prostate i dobije pristup cirkulaciji. Dakle, trauma ili bolesti prostate povisit će serumsku razinu PSA jer dolazi do oštećenja arhitekture stanica i nestanka bazalnog sloja pa više PSA istječe u cirkulaciju. U krvi nalazimo nekoliko molekularnih oblika PSA: nekompleksirani/slobodni (fPSA) koji čini 10-30% ukupnog PSA te PSA u kompleksu sa inhibitorima serinskih proteaza kao što su α_1 -antikimotripsin (Acr) te α_2 makroglobulin (MG) koji blokiraju njegovo proteolitičko djelovanje (PSA-ACT/cPSA), a čine 70-90% PSA. fPSA je inaktivni oblik enzima, inaktivira se cijepanjem veza unutar molekule što dovodi do promjene trodimenzionalne strukture, a onda posljedično i funkcije, a cijeli proces se odvija još u acinusima žlijezde. fPSA postoji u najmanje 3 molekularna oblika: proPSA, benigni PSA (bPSA) i neaktivni netaknuti PSA (iPSA) pokrivajući otprilike 33%, 28% i 39% fPSA redom. Navedeni oblici fPSA podrijetlom su iz različitih dijelova prostate što uvelike može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi između karcinoma prostate i benigne hiperplazije koje također nastaju u različitim regijama prostate (Lazzeri i sur., 2016).

PSA je specifičan za prostatu, ali ne i za karcinom prostate jer njegova koncentracija raste u mnogim benignim i malignim stanjima poput BPH, prostatitisa, traume prostate i karcinoma. Također treba uzeti u obzir i godine, rasu, BMI pacijenta i lijekove koje uzima budući da i oni mogu utjecati na njegovu koncentraciju. Ejakulacija i intenzivna tjelovježba nemaju značajan utjecaj na koncentraciju PSA, ali DRP pregled, biopsija i svaka značajnija trauma ili mehanička

manipulacija prostate (npr. vožnja biciklom) povisuju serumsku koncentraciju PSA pa se određivanje PSA treba raditi prije DRP ili biopsije ili pak 4-8 tjedana nakon. Modulacija razine spolnih steroidnih hormona za liječenje BPH ili karcinom prostate, zračenje za karcinom prostate i kirurška ablacija tkiva prostate zbog BPH ili karcinom prostate mogu dovesti do smanjenja serumskog PSA smanjenjem broja epitelnih stanica. Uz navedeno, vrijednosti PSA u iste osobe mjerene serijski mogu značajno fluktuirati zbog intraindividualne biološke varijacije (poput stresa, napora, hemodinamskih faktora, cirkadijalnog ritma) i do čak 20% u muškaraca preko 50 godina. Da bismo promjenu koncentracije PSA mogli smatrati klinički značajnom, dva dobivena rezultata PSA moraju se međusobno razlikovati za barem 30–50%, tj. biti veći od biološke varijabilnosti. Analitička varijabilnost metoda za određivanje PSA je bitno niža od biološke i njen je doprinos u ukupnoj varijabilnosti rezultata minoran što je postignuto standardizacijom metode. Isto tako, postoje i značajne razlike u koncentraciji PSA zbog različitih proizvođača reagensa i korištenja različitih protutijela. Zbog toga se preporuča praćenje pacijenata istom metodom u istom laboratoriju, a kratkotrajne uzroke varijabilnosti treba standardizirati kako bi rezultat bio reprezentativan i odgovarao stvarnim promjenama PSA. Dakle, kod tumačenja vrijednosti PSA u serumu uvijek treba uzeti u obzir prisutnost bolesti prostate, prethodne dijagnostičke postupke, liječenja usmjerenih na prostatu, biološku varijabilnost i prisutnost nedavne manipulacije prostate. (Niederhuber i sur., 2013; Šimundić, 2005). Ukoliko su vrijednosti PSA nakon početnog mjerenja suspektne, mjerenje treba ponoviti u svrhu potvrde rezultata nakon barem 6 tjedana (Gottlieb, 2003).

U slučaju nastanka karcinoma, zbog proliferacije sekrecijski aktivnih stanica i razaranja bazalnih stanica, povećane su količine pro-PSA u krvi jer se zbog navedenih arhitekturnih promjena zaobilazi djelovanje enzima hKLLK-2 koji proteolitički kida pro-PSA. Povećana je i koncentracija cPSA jer se izbjegava proteolitička inaktivacija dijela PSA u prostati koji izlazi u plazmu kao aktivan i odmah se veže za inhibitore serinskih proteaza u kompleks. Suprotno tome, u pacijenata s benignom hiperplazijom gdje dolazi do porasta broja stanica prijelazne zone prisutan je porast koncentracije iPSA i bPSA kao dijelova fPSA jer se sintetizira više PSA uz očuvan mehanizam proteolitičke razgradnje, inaktivacije aktivnog u inaktivni PSA te intaktnu arhitekturu i bazalnu membranu pa je u krvi povišena koncentracija fPSA. Zato je udio fPSA, odnosno omjer slobodnog i vezanog PSA značajno niži u osoba s karcinomom prostate u odnosu na one s benignom hiperplazijom ili zdravim muškarcima (Šamija i sur., 2009).

PSA se dokazuje imunokemijskim metodama. Sustav ispitivanja koristi anti-PSA monoklonsko antitijelo (mišje) imobilizirano na čvrstoj fazi i drugo obilježeno anti-PSA monoklonsko antitijelo. PSA iz uzorka veže se na imobilizirano anti-PSA antitijelo (primarno antitijelo), a drugo obilježeno anti-PSA antitijelo (sekundarno) veže se na PSA tako da se formira kompleks „sendviča“. Sve što se nije vezalo uklanja se ispiranjem. Budući da je najčešća metoda detekcije luminiscencija, slijedi dodatak luminiscirajućeg supstrata. Svjetlost koja nastaje reakcijom mjeri se luminometrom. Proizvodnja svjetlosti proporcionalna je koncentraciji PSA u uzorku. Količina analita u uzorku određuje se pomoću pohranjene kalibracijske krivulje u više točaka. Dvije najčešće korištene metode su CMIA (engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay*) i ECLIA (engl. *electro-chemiluminescent immunoassay*) koje mjere i fPSA i cPSA, odnosno ukupni PSA. Razlika između te dvije metode je u načinu ekscitacije luminescentne molekule-kemijskom reakcijom ili elektrokemijski na površini elektrode. Budući da se veže na inhibitore proteinaza, cPSA ima drugačije antigenske determinante od fPSA što je osnovni način na koji imunološki test razlikuje slobodni od kompleksiranog. Bitno je naglasiti da imunotest ne detektira PSA vezan na α_2 -makroglobulin nego samo vezan na α_1 -antikimotripsin. CMIA metoda za čvrstu fazu koristi paramagnetske čestice na koje je imobilizirano primarno anti-PSA antitijelo, a sekundarno anti-PSA antitijelo je obilježeno enzimom (alkalnom fosfatazom ili peroksidazom hrena najčešće). Odvajanjem u magnetskom polju i pranjem uklanja se materijal koji nije vezan za čvrstu fazu. Dodatak supstrata pokreće reakciju kemiluminescencije. Da bi reakcija bila još osjetljivija, moguće je sekundarno antitijelo obilježiti biotinom pa se dodatkom avidin-enzim konjugata uspostavlja interakcija biotina i avidina u omjeru 1:4 (www.cdc.com, pristupljeno: 29.8.2019.).

Mjerenje serumske koncentracije ukupnog PSA prema ECLIA metodi izvodi se dodavanjem uzorka seruma pacijenta u smjesu sa biotiniziranim monoklonskim anti-PSA-specifičnim antitijelom (miša) te monoklonskim antitijelom specifičnim za PSA obilježenim s rutenijskim kompleksom koji međusobno reagiraju i tako formiraju kompleks „sendviča“. Prilikom druge inkubacije dodaju se mikročestice obložene streptavidinom te dolazi do vezanja kompleksa na mikročestice putem interakcija biotina i streptavidina. Reakcijska smjesa se potom usisava u komoricu za mjerenje gdje se mikročestice magnetski hvataju na površini elektroda, dok se nevezane tvari uklanjaju. Primjena napona na elektrodi tada inducira kemiluminescentnu emisiju koja se mjeri fotomultiplikatorom. Rezultati se određuju putem kalibracijske krivulje umjerene u 2 točke i pohranjena u analizatoru (Serdarević i Smajić, 2018).

Za određivanje PSA koriste se serum ili plazma. Od predanalitičkih zahtjeva stoji da krv treba uzeti prije bilo kakve manipulacije prostatom i nekoliko tjedana nakon izlječenja prostatitisa te da uzorke treba centrifugirati i staviti na hladno unutar 3 sata od uzorkovanja; ta preporuka je osobito važna za fPSA, koji je nestabilniji od tPSA. Uzorci se mogu čuvati na +4 °C do 24 sata, ali uzorke koji se neće analizirati unutar 24 sata od uzorkovanja, treba čuvati zamrznute. Od analitičkih zahtjeva kvalitete, posebno je važno da su metode ispravno validirane prije uvođenja u praksu te kasnije redovno provjeravane provođenjem vanjske i unutarnje kontrole kvalitete rada laboratorija. Značajan dio analitičkog postupka odnosi se na prepoznavanje i uklanjanje interferencija. Laboratorij treba odrediti najmanju koncentraciju koju izdaje i o njoj izvijestiti liječnike. Pri interpretaciji laboratorijskih rezultata također treba uzeti u obzir i intraindividualne biološke varijacije (Sturgeon i sur., 2009). U Tablici 1. prikazane su najčešće interferencije prilikom određivanja koncentracije PSA.

Tablica 1. Interferencije kod određivanja koncentracije PSA (prema Sturgeon i sur., 2009)

| | |
|---------------------|--|
| tPSA interferencije | <ol style="list-style-type: none"> 1. HAMA i heterofilna protutijela mogu interferirati imunokemijskom određivanju-povišeni ili sniženi rezultati 2. Hormonska terapija-povišeni rezultati 3. Inhibitori 5alfa-reduktaze-sniženi rezultati 4. Manipulacije prostatom(TRUZ, biopsija)-povišeni rezultati 5. Ostale maligne bolesti-povišeni rezultati 6. Produljeno vrijeme do centrifugiranja i pohrane za fPSA te obrada toplinom-sniženi rezultati |
|---------------------|--|

Najčešće korištena granična vrijednost PSA koja ukazuje na potrebu za biopsijom iznosi 4 ng/mL. Osjetljivost i specifičnost toga testa kada se koristi samostalno su nedovoljne (70% odnosno 75% zbog svih gore navedenih varijacija) što su Tornblom i sur. i Lodding i sur. u dvije različite studije pokazali. Od ukupne populacije s karcinomom prostate, 14% ima razinu PSA manju od 3 ng / mL, 23-24% imaju razinu PSA od 3 do 4 ng / mL i 62% imaju razinu PSA veću od 4 ng / mL (Lazzeri i sur., 2016). Dokazano je da ne postoji granična vrijednost PSA s visokom osjetljivošću i visokom specifičnošću za karcinom prostate, i da praktički na svim vrijednostima PSA postoji popriličan

kontinuirani rizik od karcinoma prostate. Umjesto toga, serumski PSA testovi mogu se prikladno smatrati mjerama rizika od karcinoma prostate, pri čemu se rizik od karcinoma povećava izravno s razinom PSA. Posljednjih godina sve je veći naglasak stavljen na integriranje nekoliko varijabli povezanih s rizikom od karcinoma prostate (npr. dob, obiteljska anamneza, rasa, nalazi DRP, prethodni rezultati biopsije) radi izrade kalkulatora rizika za procjenu potrebu za biopsijom prostate. Budućnost će vjerojatno donijeti daljnju integraciju genoma i drugih molekularnih alata u algoritme probira karcinoma prostate (Niederhuber i sur.,2013).

Zadnjih desetljeća sve je više oboljelih s vrijednostima PSA u rasponu od 2–10 ng / ml. Radi se o svojevrsnoj *sivoj zoni* gdje ukupni PSA ne predviđa dobro prisutstvo karcinoma. Da bi se smanjio broj nepotrebnih biopsija, predloženo je nekoliko izvedenica PSA koje mogu poslužiti kao pomoć u razjašnjavanju nalaza u navedenom rasponu, a uključuju: dobno-prilagođene granične vrijednosti PSA, brzinu PSA, gustoću PSA te molekularne oblike PSA.

1.6.3.1 DOBNO PRILAGOĐENE GRANIČNE VRIJEDNOSTI

Dobno prilagođene granične vrijednosti uzimaju u obzir porast učestalosti BPH s dobi, a samim time i porast PSA u krvi. Dobit od njihovog korištenja je upitna jer uz korištenje veće gornje granice raste specifičnost, ali se smanjuje osjetljivost testa pa se tako mnogi karcinomi mogu i propustiti (Freedland, 2018). Njihove brojčane vrijednosti prikazane su Tablicom 2.

Tablica 2. Dobno prilagođene granične vrijednosti PSA (prema Mottet i sur., 2018)

| GODINE | VRIJEDNOST PSA (ng/ml) |
|---------------|-------------------------------|
| 40-49 | 0-2,5 |
| 50-59 | 0-3,5 |
| 60-69 | 0-4,5 |
| 70-79 | 0-6,5 |

Postoje također i referentni rasponi za različite etničke skupine i rase, no korist od njihove uporabe ostaje nejasna te se, poput dobno prilagođenih graničnih vrijednosti, ne koriste često u kliničkoj praksi (Freedland, 2018).

1.6.3.2 BRZINA PSA

Brzina PSA ili PSAV (engl. *PSA velocity*) označava brzinu promjene koncentracije PSA osobe po godini. Najveća je u osoba s metastatskim karcinomom prostate, nešto manja u onih s lokaliziranim karcinomom, još manja u osoba s BPH-om (Freedland, 2018). Vrijeme udvostručenja PSA (PSA-DT) mjeri eksponencijalni porast serumskog PSA tijekom vremena (Mottet i sur., 2018). Novija istraživanja pokazala su da se visoka PSAV ne može smatrati indikacijom za biopsiju, no za one muškarce koji imaju PSA ispod 4 ng / mL, ali PSAV > 0.75 ng/mL/godišnje, treba razmotriti mogućnost kontrole PSA u kraćem vremenskom intervalu (Lazzeri i sur., 2016). Klinička korisnost PSAV ima dosta ograničenja jer iziskuje dug period određivanja, a i muškarci oboljeli od karcinoma često imaju brzinu PSA manju od 0,75 ng/ml godišnje, posebno oni s nižom razinom PSA (Freedland, 2018). Unatoč tome, PSAV ima tendenciju da bude veća kod muškaraca s karcinomom prostate visokog stupnja bolesti. Dakle, ukoliko ne postoji drugo objašnjenje za porast, kontinuirano povišenje serumskog PSA trebalo bi trebao pobuditi sumnju na agresivniji karcinom prostate (Niederhuber i sur., 2013).

1.6.3.3 GUSTOĆA PSA

Prilagođavanje serumskog PSA ovisno o volumenu prostate (gustoća PSA) ili, točnije, volumen tranzicijske zone (PSATZ), pokazalo je da poboljšava razliku između karcinoma prostate i BPH (Niederhuber i sur., 2013). Gustoća PSA ili PSAD (engl. *PSA density*) je definirana kao ukupni serumski PSA podijeljen volumenom prostate koji je određen TRUZ-om. Povećanje PSAD povezano s većim rizikom od karcinoma prostate, a granicom se smatra vrijednost od 0,15 ng/mL/cc. Taj je pristup manjkav zbog znatne varijabilnosti ultrazvučne procjene volumena prostate što ovisi o pojedincu koji vrši mjerenje. Uz navedeno, volumen prostate kod muškaraca s BPH nije uvijek u korelaciji sa serumskim PSA vrijednostima zbog čega se zadnjih godina sve više sumnja u kliničku korisnost PSAD (Lazzeri i sur., 2016). Ono što je najvažnije, zahtjev za TRUZ-om značajno povećava troškove i nelagodu, a i nepraktičan je za široku upotrebu (Freedland, 2018). PSAD može biti neovisni prediktor nepovoljnih patoloških karakteristika i biokemijskog recidiva u visoko rizičnih, stoga je korisna za identifikaciju onih pacijenata koji su najprikladniji za aktivni nadzor (Lazzeri i sur., 2016; Niederhuber i sur., 2013).

1.6.3.4 MOLEKULARNI OBLICI PSA

Molekularni oblici odnosno omjer slobodnog i vezanog PSA su najrašireniji u kliničkoj praksi i osobito pomaže u razlikovanju muškaraca sa i bez karcinoma prostate kada je PSA 4–10 µg/L i normalnim DRP. Općenito, muškarci s karcinomom prostate imaju veći udio cPSA i razmjerno manji udio fPSA nego muškarci bez karcinoma. Kao i kod PSA, ne postoji granična vrijednost koja bi u potpunosti razlikovala karcinom prostate od BPH. Idealna granična vrijednost za f/t PSA je nejasna i ovisi o tome da li se traži optimalna osjetljivost ili specifičnost. Pokazano je da fPSA od 25% pokazuje zadovoljavajuću specifičnost za karcinom prostate s osjetljivošću od 95% (Niederhuber i sur.,2013). Niži postotak f / t PSA može biti povezan s agresivnijim oblikom karcinoma prostate (Freedland, 2018).

Većina urologa koristi % fPSA za odluke o potrebi ponovne biopsije kod pacijenta s trajno povišenim serumskim PSA i prethodnim negativnim nalazom biopsije prostate, a sumnjom na biopsijom promašenog karcinoma (Niederhuber i sur., 2013).

Nova ispitivanja za cPSA pokazuju sličnu osjetljivost, ali veću specifičnost za dijagnozu karcinoma prostate, s potencijalnom prednosti korištenja jednog testa za cPSA u odnosu na dva ispitivanja za određivanje %fPSA (mjerenje i tPSA i% fPSA) te veće stabilnosti cPSA u odnosu na fPSA (Niederhuber i sur., 2013). Korisnost cPSA za probir je neizvjesna. Trenutno se ne koristi rutinski jer su istraživanja u tijeku (Freedland, 2018). Pokazalo se da je benigni PSA (bPSA), izoforma fPSA, povišen među muškarcima s benignom hiperplazijom prostate. Serum muškaraca sa karcinomom sadrži povećani udio proPSA pa se koristi za poboljšanje razlikovanja muškaraca sa i bez karcinoma prostate. (Niederhuber i sur., 2013).

Ukupni PSA, % fPSA i proPSA korišteni su u alatu zvanom Prostate Health Index (PHI) u formuli $(\text{proPSA} / \text{fPSA}) \times (\text{tPSA})^{1/2}$. Pokazano je da ovaj indeks djeluje bolje od samog % fPSA za otkrivanje karcinoma prostate i može otkriti agresivni karcinom prostate (Moch i sur., 2016).

1.6.3.5 PSA SMJERNICE I PROBIR

Prema preporuci EAU (engl. *European Association of Urology*) PSA je tumorski biljeg izbora pri ranom otkrivanju karcinoma prostate i preporučuje se u kombinaciji s DRP-om, pri čemu i dalje ostaje prijeporno pitanje granične vrijednosti PSA. Za mlađe muškarce preporučuje se niža granična vrijednost od $<2,5\mu\text{g/L}$. Osim pri postavljanju dijagnoze, PSA ima bitnu ulogu u svim aspektima obrade pacijenata: od procjene proširenosti i stadija karcinoma prostate do izbora optimalne terapije, procjene prognoze i praćenja uspješnosti liječenja. Važan je i za procjenu stadija karcinoma prostate u kombinaciji s kliničkim pregledom i Gleasonovim zbrojem jer navedeni pokazatelji zajedno imaju najveću prediktivnu vrijednost za procjenu uznapredovalosti karcinoma i indiciranosti radikalne prostatektomije. Najveća vrijednost PSA kao tumorskog biljega jest upravo u praćenju uspješnosti liječenja. Prema EAU smjernicama, nakon uspješnoga radikalnog kirurškog zahvata koncentracija PSA mora biti nemjerljiva (Mottet i sur., 2018).

Provođenje probira stanovništva na karcinom prostate utemeljen na PSA je kontroverzna što se vidi iz različitih preporuka medicinskih organizacija. Negativne posljedice koje ovakav probir donosi su prekomjerne dijagnoze klinički nesigurnih karcinoma, pretretiranje, odnosno nepotrebne intervencije (Niederhuber i sur., 2013).

Prema trenutnim preporukama (Mottet i sur., 2018):

- provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano
- individualno se može predložiti određivanje PSA rizičnim skupinama: muškarcima starijim od 50 godina i muškarcima starijim od 45 godina sa pozitivnom obiteljskom anamnezom
- učestalost opetovanog određivanja PSA određena je rizičnim čimbenicima, a razdoblje između pojedinih mjerenja može biti do 8 godina
- muškarci s $\text{PSA} \geq 1$ u dobi od 40 godina te $\text{PSA} \geq 2$ u dobi od 60 godina imaju povećan rizik za metastaze i smrt od karcinoma prostate te PSA treba određivati svake 2 godine
- određivanje PSA u asimptomatskih muškaraca s očekivanim trajanjem života manjim od 15 godina nije opravdano

1.6.4 OSTALE LABORATORIJSKE ANALIZE ZA DIJAGNOZU KARCINOMA PROSTATE

1.6.4.1 BILJEZI DOBIVENI ANALIZOM URINA

PCA-3, nekodirajuća prostaticna RNA, jače je eksprimirana u karcinomima prostate u odnosu na benigno tkivo. Analiza mokraće za PCA3 poboljšava specifičnost otkrivanja karcinoma prostate u prisutstvu abnormalnog serumskog PSA (Niederhuber i sur., 2013). U 2012. godini FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je odobrila njegovu upotrebu u odlučivanju u vezi s ponovljenim biopsijama prostate kada je početna biopsija bila negativna. Za razliku od PSA, na PCA3 ne utječu faktori kao što su veličina prostate, prostatitis ili terapija inhibitorom 5 α -reduktaze. Međutim, zbog problema s određivanjem odgovarajuće granične vrijednosti, PCA3 test ne može u cijelosti zamijeniti PSA. Ograničenja PCA3 testiranja uključuju njegovu visoku cijenu, složen postupak mjerenja (RT-PCR) i nisku osjetljivost relativno visokih rezultata (>100). PCA3 se koristi u modelima procjene rizika, koji mogu poboljšati prediktivnu vrijednost (Moch i sur., 2016). Za otkrivanje karcinoma prostate procijenjen je veći broj molekularnih biomarkera, uključujući hipermetilirane GSTP1 gene, AMACR proteine (engl. *Alfa-Methyl-CoA racemase*) i transkripte mRNA fuzije TMPRSS2-ERG. Negativna prediktivna vrijednost testa urina na markere metilacije, uključujući GSTP1 za dijagnozu karcinoma prostate bila je 87% za muškarce s PSA od 4,1 do 10,0 ng / mL. Ispitivanje urinske TMPRSS2ERG mRNA (očekuje se da će biti prisutno kod polovice muškaraca s karcinomom prostate) uz urinski PCA3, može pružiti pozitivnu prediktivnu vrijednost čak 95%. Otkrivanje i razvoj novih molekularnih biomarkera napreduje vrlo brzo te se očekuje njihovo uključivanje u algoritme zajedno sa standardnim mjerama rizika (npr. dob, obiteljska povijest, rasa). Ovakav pristup trebao bi pomoći boljoj selekciji muškaraca koji bi trebali biti podvrgnuti daljnjoj procjeni prisutnosti karcinoma prostate (Niederhuber i sur., 2013).

1.6.4.2 MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA

Otkrivanje cirkulirajućih tumorskih stanica (CTC od engl. *Circulating tumor cells*) ili fragmenata stanica, bilo neizravno-identificiranjem mRNA vrsta, poput onih koje kodiraju PSA ili PSMA, ili izravno pronalaskom "cirkulirajućih" stanica karcinoma prostate, provodi se PCR reakcijom. CTC se pojavljuju rano, ali njihova količina daje jasne prognostičke informacije za one s lokaliziranim

karcinomom. Nadalje, prisutnost CTC-a u dijagnozi ne daje preciznu informaciju o razvoju metastaza nakon terapije (Niederhuber i sur., 2013).

1.6.5 BIOPSIJA PROSTATE VOĐENA TRANSREKTALNIM ULTRAZVUKOM (TRUZ)

Transrektalni ultrazvuk nije dovoljno precizna metoda za lokaliziranje ranog karcinoma prostate i ne preporučuje se u probiru karcinoma prostate. Primarna uloga TRUZ-a u otkrivanju i dijagnozi karcinoma prostate je osigurati precizno uzorkovanje tkiva prostate pomoću biopsije prostate kod muškaraca za koje se sumnja da nose karcinom na temelju razine PSA u serumu i suspektnog nalaza DRP-a. Povišene vrijednosti PSA u jednom navratu ne zahtijevaju promptnu biopsiju nego ih valja ponoviti unutar nekoliko tjedana. Kod asimptomatskih muškaraca i vrijednosti PSA 2-10 ng/mL ne postoji konsenzus o indiciranosti biopsije. U odluci pomažu vrijednosti PSA gustoće, f/T PSA te razdoblje do udvostručenja vrijednosti PSA (Mottet i sur., 2018).

Biopsija je temeljna metoda u dijagnostici karcinoma prostate. Ultrazvukom se ciljaju hipoehogene regije uz provođenje sustavnog uzorkovanja područja bez hipoehoginih lezija na periferiji prostate. TRUZ vođena biopsija prostate izvodi se rutinski s iglom promjera 18G ispaljena iz automatskog pištolja kroz otvor montiran na TRUZ sondi radi uzimanja 10-12 uzoraka iz periferne zone (korišteni protokol u KBC Zagreb podrazumijeva uzimanje 12 cilindara: 6 iz lijevog i 6 iz desnog režnja). Osim tih shematskih standardiziranih biopsija, u slučaju potrebe provode se ciljane biopsije kada se uzima još dodatnih 6 ciljanih uzoraka koje se prethodno identificiraju slikovnom tehnikom pomoću multiparametrijske magnetne rezonancije (mpMRI). Postoji i saturacijska biopsija kada se uzima 20 ili više cilindara. Tijekom uzimanja biopata svaki uzorak stavlja se u zaseban spremnik s oznakom mjesta s kojega je biopsija uzeta. Ne postoji jasno definiran kriterij optimalne duljine cilindra, no trebao bi iznositi 15-20 mm tkiva prostate ne uzimajući u obzir ekstarprostaticke elemente. Biopsija se provodi pod lokalnom anestezijom (periprostaticni blok), a prije samog zahvata provodi se i antibiotska profilaksa te priprema pacijenta laksativima kako bi se osigurala prazna crijeva. Glavne komplikacije, poput krvarenja i/ili infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju, su rijetke, ali hematurija i hematospermija su česte posljedice (Kaštelan i sur., 2018).

I dalje postoje kontroverze vezane za optimalnu tehniku biopsije, broj uzoraka i mjesto biopsije, kojom bi se umanjila šansa da se značajan karcinom propusti. Prema dosadašnjim rezultatima

vjeruje se da biopsije uzete lateralno unutar periferne zone prostate mogu biti posebno važne za isključenje karcinoma kod muškaraca s povišenim vrijednostima PSA u serumu i neodređenim nalazom DRP. Snimanje tehnikom magnetske rezonance, tkz. multiparametrijski pregled (mpMRI) može imati ulogu u poboljšanju specifičnosti otkrivanja karcinoma prostate i u identificiranju mjesta unutar prostate za usmjeravanje biopsije (Niederhuber i sur., 2013; Kaštelan i sur., 2018).

Negativan nalaz biopsije ne znači kraj dijagnostike. Uobičajene indikacije za ponovljenu biopsiju prostate su: porast i/ili stalno povišen PSA, suspektan DRP, nalaz ASAP-a u prijašnjoj biopsiji, nalaz HGPIN u barem 3 cilindara u ranijoj biopsiji, intraduktalni karcinom, pozitivan nalaz mpMRI. Prije ponovljene biopsije preporučuje se napraviti mpMRI. Suspektan nalaz omogućuje istovremenu primjenu ciljane i shematske biopsije (Mottet i sur., 2018).

1.6.6 HISTOLOŠKI NALAZ BIOPTATA PROSTATE

Analiza bioptata prostate potrebna je za preciznije razlikovanje benignih od malignih promjena, najčešće adenokarcinoma.

Benigne promjene uključuju hiperplaziju prostate u kojoj se može naći dominantno umnažanje benignih žlijezda ili umnažanje strome, te vrlo često njihova kombinacija. Nerijetko se viđa i hiperplazija bazalnih stanica žlijezda te benigna kribriiformna hiperplazija, koju je potrebno razlikovati od tzv. kribriiformnog adenokarcinoma. U biopsijama se često nalaze i promjene koje upućuju na prostatitis, najčešće njegovu kroničnu varijantu, što ponekad rezultira i atrofijom žlijezda. Ponekad se nađe i tzv. parcijalna atrofija koju je nerijetko vrlo teško razlikovati od adenokarcinoma prostate. Ukoliko se biopsijom nađu samo benigne promjene, pacijent može biti dodatno obrađivan mikrobiološki u svrhu dokaza i liječenja prostatitisa, a u slučaju benigne hiperplazije može započeti s farmakološkim liječenjem ili biti upućen na zahvat kao što je transuretralna resekcija prostate ili retropubična prostatektomija (Niederhuber i sur., 2013).

U slučaju nalaza adenokarcinoma, radi se dodatna histološka ocjena dodjeljivanjem Gleasonovog zbroja i gradusne grupe kako bi se moglo predvidjeti ponašanje karcinoma. Dijagnoza karcinoma u biopsiji prostate može biti otežana malom količinom tumorskog tkiva te zbog činjenice da i druge abnormalnosti prostate mogu imitirati karcinom. Za dokaz adenokarcinoma i razlikovanje od

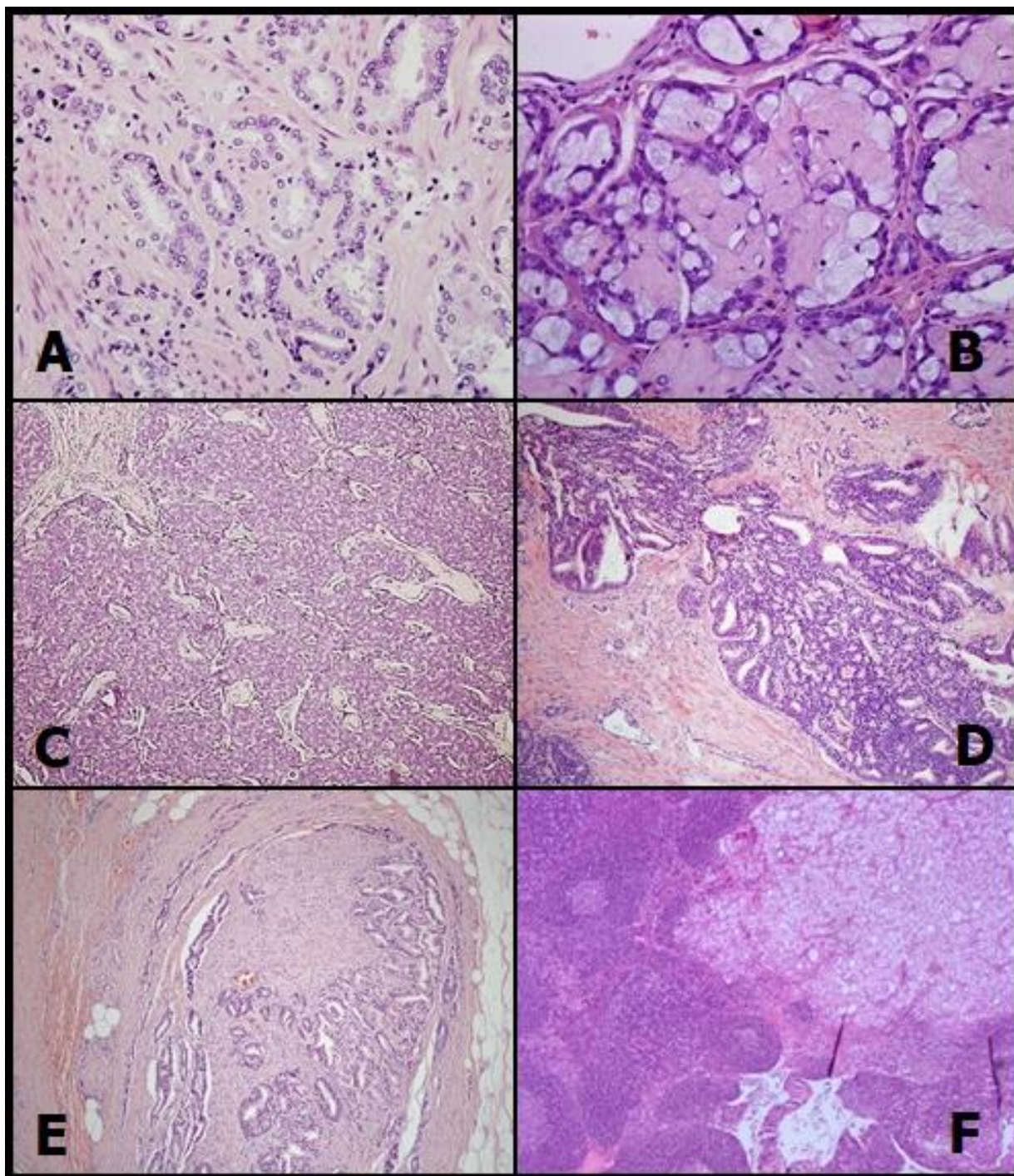
prostatitisa, atrofije ili predstadija karcinoma koristi se kombinacija arhitektonskih, citoloških i imunohistokemijskih značajki (Niederhuber i sur., 2013).

Arhitekturalno, glavna značajka adenokarcinoma je prisutnost atipičnih sitnih žlijezda infiltrativnog načina rasta, rjeđe većih konfluirajućih žlijezda difuzne mase, ili pojedinačnih tumorskih stanica. U prvom slučaju radi se o dobro diferenciranom karcinomu, dok ostali arhitekturalni obrasci predstavljaju slabo do umjereno diferencirane adenokarcinome.

Citološke karakteristike tumorskih stanica su istaknute jezgrice, povećanje jezgre i njena hiperkromazija. Citoplazma tumorskih stanica je amfofilna i srednje obilna, a u lumenu žlijezda često je prisutan plavkasti mucin. Često se vide i ružičaste amorfne sekrecije ili kristaloidi (guste eozinofilne strukture slične kristalima, nisu specifične za karcinom, ali su češće nego u benignim žlijezdama). Mucinozna fibroplazija (kolageni mikrododuli), glomerulacije (kribriformne formacije žlijezda nalikom na glomerul) i perineuralna invazija (tumor rastom prati položaj živca) su dodatne tri značajke karcinoma. Malignim stanicama u karcinomu prostate nedostaju bazalne stanice, no često fibroblasti izgledom mogu imitirati bazalne stanice radi čega sama svjetlosna mikroskopija nije dovoljna već je potrebna dodatna imunohistokemijska analiza (Moch i sur., 2016). Osnovne histološke značajke adenokarcinoma prikazane su Tablicom 3. a različiti arhitekturalni obrasci te tipični oblici širenja Slikom 1.

Tablica 3. Histološke značajke karcinoma prostate (prema Bulimbašić, 2018)

| OSNOVNI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU KARCINOMA PROSTATE | POMOĆNI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU KARCINOMA PROSTATE | TIPIČNI NALAZ NAKON PROSTATEKTOMIJE |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sitne žlijezde infiltrativnog rasta • Kribriformne formacije • Atipija jezgre s naglašenim jezgricama • Odsutnost bazalnih stanica | <ul style="list-style-type: none"> • Intraluminalni plavkasti mucin • Intraluminalni kristaloidi • Amfofilija citoplazme • Hiperkromazija jezgre • Retrakcijske pukotine • HGPIN u blizini atipičnih žlijezda | <ul style="list-style-type: none"> • Perineuralna invazija • Kolageni mikronoduli • Limfovaskularna invazija |



Slika 1. Sitne nepravilne žlijezde tipične za dobro diferencirani adenokarcinom (A) Mucin i kolageni mikronoduli (B) Slabije diferencirani adenokarcinom s kribriformnom slikom (C) Veća područja intraduktalnog karcinoma (D) Perineuralna invazija (E) Metastaza u limfni čvor (F)

Prostatična intraepitelna neoplazija visokog gradusa ili HGPIN (engl. *High-Grade Intraepithelial Neoplasia*) je neoplastična proliferacija sekretornih stanica unutar granica postojećih kanala i acinusa, s citološkim promjenama koje nalikuju onima koje smo vidjeli u karcinomu, uključujući nuklearno proširenje i brojne istaknute nukleole. Obično je multifokalna. Bazalni sloj često je diskontinuiran, no nema potpunog gubitka. Identificirana je kod oko 5% muškaraca podvrgnutih biopsiji prostate. Smatra se da promjene ovog tipa ne mijenjaju arhitekturu prostate dovoljno da povise serumski PSA (Moch i sur., 2016).

Više je dokaza da je HGPIN vjerojatni prethodnik karcinoma prostate. HGPIN je češće prisutan u prostatama koje također sadrže karcinom prostate. HGPIN i karcinom prostate nastaju u perifernoj zoni prostate i često su izravno povezani. HGPIN i karcinom prostate izražavaju slične biomarkere i dijele mnoge somatske nepravilnosti u genomu. Budući da se HGPIN trenutno ne liječi, glavni značaj nalaza HGPIN-a u biopsiji prostate u očiglednoj odsutnosti karcinoma prostate je taj što je karcinom prostate možda promašen u postupku biopsije (Niederhuber i sur., 2013).

Na ponovljenoj biopsiji muškaraca s HGPIN-om na početnoj biopsiji, stopa otkrivanja karcinoma bila je 20% (Niederhuber i sur., 2013). Nacionalna sveobuhvatna mreža karcinoma (NCCN) preporučuje ponovnu biopsiju u roku od jedne godine za muškarce s HGPIN-om ako je lezija bila multifokalna (Niederhuber i sur., 2013).

U posljednje vrijeme sve se veća pažnja pridaje ideji da bi proliferativna upalna atrofija ili PIA (engl. *Proliferative Inflammatory Atrophy*) mogla biti prekursor HGPIN-a i/ili karcinoma. Poput PIN-a i karcinoma, lezije proliferativne upalne atrofije obično nastaju u perifernoj zoni prostate, a neke stanice proliferativne upalne atrofije stječu mutacije slične stanicama karcinoma prostate. Glavni značaj proliferativne upalne atrofije u dijagnostici može biti sklonost takvih lezija da pokažu obilježja koja oponašaju karcinom prostate (Niederhuber i sur., 2013). Obilježavaju je mala žarišta proliferacije uz prisutnost inflamacijske atrofije. Atrofija se očituje kao redukcija volumena žlijezda i strome žlijezde (Billis i Magna, 2003).

Atipična sitnoacinarna proliferacija ili ASAP (engl. *Atypical Small Acinar Proliferation*) javlja se u do 5% biopsija prostate i predstavlja nepravilne sitne žlijezde koje bilo brojem, bilo citološkim kriterijima još ne zadovoljavaju definitivnu dijagnozu karcinoma. Ranija istraživanja sugerirala su da u prosjeku 30–40% oboljelih od ASAP-a razviju adenokarcinom (Leone i Gershman, 2016). Sukladno tome, trenutne smjernice NCCN-a i EAU preporučuju odmah ponoviti biopsiju u roku

od 3-6 mjeseci nakon početne dijagnoze (Leone i Gershman, 2016). Za razliku od karcinoma zahvaćeno je tek nekoliko žlijeda, a kvalitativno nedostaju citološke i arhitekturne promjene poput nukleolomegalije ili nukelomegalije. Imunohistokemijski gledano, HMWCK je pozitivan, kao i p63, a racemaza je negativna (Iczkowski i Bostwick, 2000).

1.6.6.1 IMUNOHISTOKEMIJSKA ANALIZA U DIJAGNOSTICI ADENOKARCINOMA PROSTATE

Imunohistokemijska analiza rabi se kao dodatna metoda u dijagnostici zahtjevnijih slučajeva i postavljanja preciznijih dijagnoza. Posebno je korisna u isključivanju adenokarcinoma prostate, razlikovanju benignih i malignih promjena te diferencijalnoj dijagnozi primarnih, sekundarnih i metastatskih karcinoma. Najčešće korišteni imunohistokemijski markeri su citokeratin visoke molekularne težine (HMWCK) i p63 koji se koriste za prikaz bazalnih stanica prostatičnih žlijezda, te PSA (Slika 2A i 2B) i PAP (protutijela specifična za prostatu) kao i racemaza (Slika 2C) (prisutna u najvećem broju karcinoma prostate, no nije specifična jer se nalazi i u nekim drugim tipovima tumora). Po potrebi i u ovisnosti od diferencijalne dijagnoze, mogu se koristiti i druga protutijela. (Epstein i sur., 2014)

Najčešća protutijela za dokaz bazalnih stanica su protutijela na citokeratin visoke molekularne mase ili HMWCK (engl. (engl. *High Molecular Weight Cytokeratin*) te p63. Koriste se za identifikaciju bazalnih stanica koje su u adenokarcinomu generalno odsutne. HMWCK je sastojak citoplazme bazalnih stanica. p63 boji jezgre samo bazalnih stanica pa i onu malu subpopulaciju bazalnih stanica koje su negativne na citokeratin u čemu je njegova prednost. Također je otporniji na artificijalne promjene materijala i lakše ga je zamijetiti. Alfa-Methyl-CoA racemase/AMACR ili jednostavnije racemaza je znatno eksprimirana u tumorskim epitelnim stanicama pa su razvijena protutijela (P504S) ovog proteina. AMACR boji citoplazmu, a u benignim stanicama ne daje pozitivnu reakciju. Prema imunohistokemiji, većina karcinoma prostate pozitivna je na racemazu, a osjetljivost varira u studijama od 82% do 100%. Ukoliko nakon negativnog bojanja bazalnih stanica stručnjak i dalje smatra bioptat atipičnim, pozitivno bojenje za racemazu može pomoći u 50% ovih slučajeva da se utvrdi definitivna dijagnoza karcinoma (Šamija i sur., 2009; Epstein i sur., 2014).

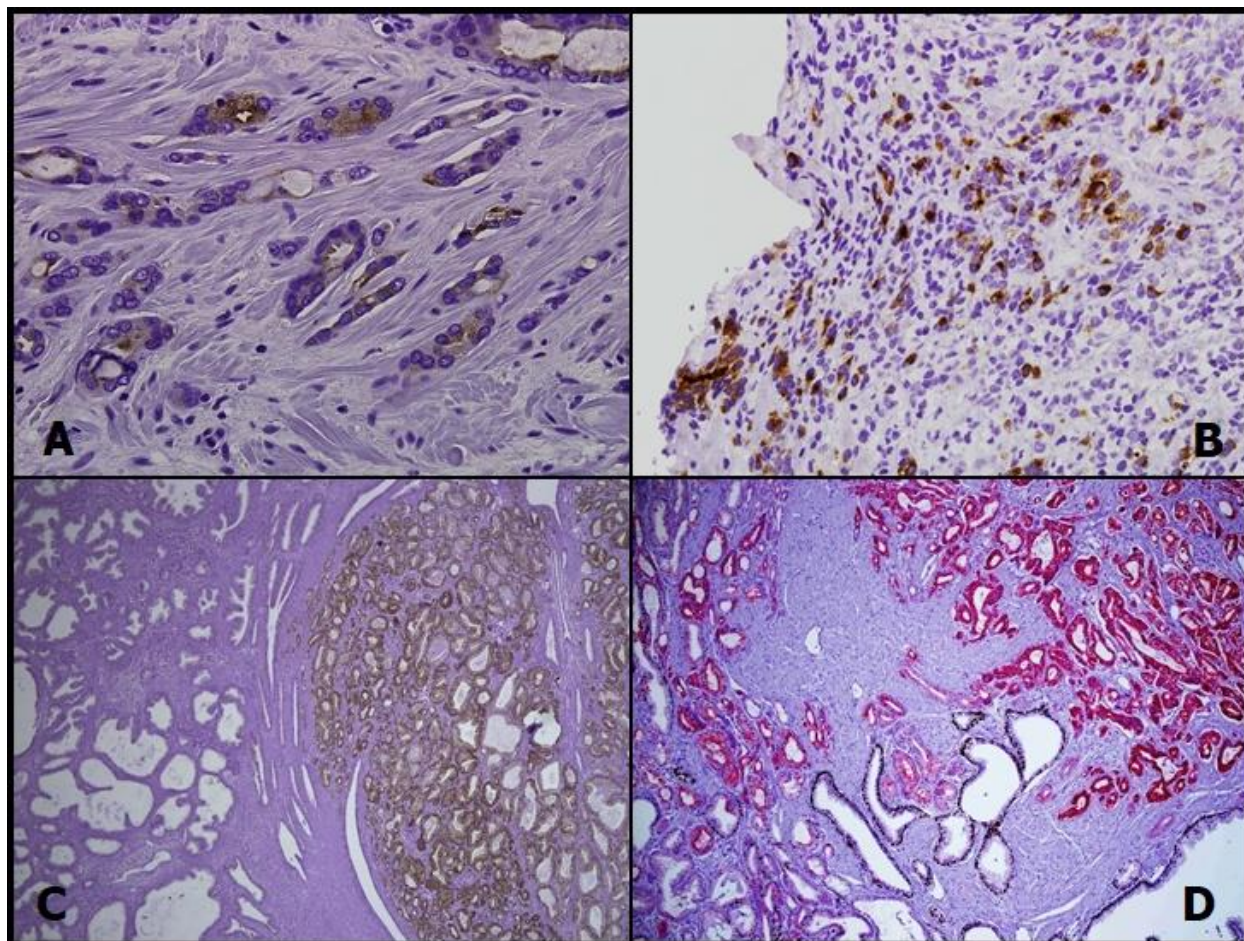
Najnoviji pokazatelj koji je predložen kao pomoć u dijagnozi karcinoma je ERG. Fuzija ERG gena i gena za transmembransku serinsku proteazu 2 reguliranu androgenom (TMPRSS2) prisutna je u otprilike 40% do 50% karcinoma, vrlo je specifična za karcinom, s razlikom što 16% do 20% HGPIN također pokazuje fuziju gena. Na raspolaganju su monoklonska anti-ERG protutijela. Glavno ograničenje ERG-a kao dijagnostičkog testa je njegova slaba osjetljivost, tako da negativan nalaz ne isključuje karcinom prostate, a u 16% do 28% karcinoma postoji heterogena ekspresija ERG-a, što dodatno pridonosi lažno negativnom bojenju na biopsiji (Epstein, 2014).

U posljednje vrijeme sve se više primjenjuje istovremena analiza s pomoću tzv. *cocktail* protutijela kada je moguće upotrebom dva kromogena (crveni i smeđi) na istom stakalcu analizirati 2 ili 3 protutijela, onih na bazalne stanice i racemazu (Slika 2D), tako da je bez dodatnih rezova provjerava prisutnost sitnih žarišta karcinoma (Epstein, 2014).

Imunohistokemijsko bojanje na PSA (ekspimiran u citoplazmi epitelnih benignih i malignih stanica prostate, nema ga u bazalnim stanicama) i specifičnu kiselinu fosfatazu (PSAP, svojstva poput PSA, rabi se kada je reakcija na PSA negativna) nije apsolutno specifično za karcinom prostate jer daju slabo obojenje u rijetkim tumorima drugih primarnih sjela, a njihova osjetljivost se smanjuje u slučajevima slabo diferenciranog karcinoma prostate. Čak do 50% karcinoma ima prisutan samo žarišni pozitivitet na PSA što može dovesti do negativnog nalaza u malom uzorku. Za ovakve slučajeve su posebno korisni noviji markeri prostate poput prosteina (P501S), prostatskog specifičnog membranskog antigena (PSMA), NKX3.1 te androgenih receptora (AR). P501s ima prednost zbog karakteristične grubo granulirane imunoreaktivnosti u preparatima adenokarcinoma prostate, a ekspresija nuklearnog antitijela NKX3.1 visoko je specifična za adenokarcinom prostate. U diferencijalnoj dijagnozi između slabo diferenciranog karcinoma prostate i urotelnog karcinoma rabe se markeri PSA i GATA3. PSA je pozitivan u 90–95% visokogradnih (Gleasonov rezultat 8–10) adenokarcinoma prostate i negativan u urotelnih karcinoma. GATA3, faktor transkripcije, pozitivan je u >90% urotelijalnih karcinoma i gotovo uvijek negativan kod adenokarcinoma prostate. Protutijela na citokeratin visoke molekulske mase i p63 mogu se upotrijebiti kao markeri druge linije za urotelni karcinom (Moch i sur., 2016; Šamija i sur., 2009).

U dijagnozi metastatskog karcinoma prostate koriste se markeri za PSA, PAP, prostein i NKX3.1. Svi su vrlo osjetljivi u dijagnozi metastatskog adenokarcinoma prostate, pokazuju >94%

osjetljivosti. Ekspresija PSA i PAP može se smanjiti nakon antihormonske terapije pa u takvim slučajevima prostein i NKX3.1 imaju prednost (Moch i sur., 2016).



Slika 2. Imunohistokemijski pozitivitet na PSA u dobro diferenciranom (A) i slabo diferenciranom adenokarcinomu prostate (B) Adenokarcinom pozitivan na AMACR (C) Dvostruko tzv cocktail bojanje na p63 i AMACR (D)

1.6.6.2 ODREĐIVANJE HISTOLOŠKOG STUPNJA DIFERENCIRANOSTI/ GLEASONOV ZBROJ

Najčešće korišteni sustavi za klasifikaciju histoloških karakteristika karcinoma prostate su Gleasonov zbroj (GS od engl. *Gleason Score*) i gradus grupa. Gleasonov zbroj jedan je od najstarijih i najboljih alata na raspolaganju za predviđanje ishoda bolesti-što je viši, to je veći rizik od progresije karcinoma. Računa se na način da se zbrajaju Gleasonovi obrasci dva najzastupljenija arhitekturna tipa. Što je Gleasonov obrazac niži to je tumor bolje diferenciran,

dok viši označava slabo diferencirani tumor koji se značajno razlikuje od normalnog žljezdanog tkiva prostate (Amin, 2017).

Sistem Gleasonovog zbroja se s vremenom razvijao i nadograđivao. Kao dio Konsenzusne konferencije Međunarodnog društva urološke patologije (ISUP) 2005. godine revidiran je pristup i preciznije su se definirali Gleasonovi gradusi. Sve je rezultiralo povećanjem broja slučajeva Gleasonovog zbroja ≥ 7 , poboljšanjem korelacije Gleasonovog zbroja dobivenog preoperativno i nakon radikalane prostatektomije. Gleasonov zbroj predstavlja mjeru agresivnosti karcinoma pa tako pruža uvid u prognozu bolesti, koristi se za predviđanje rezultata radikalne prostatektomije, zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova, pojave biokemijskog i lokalnog recidiva, kao i pojave udaljenih metastaza. Primjenjuje se i u aktivnom praćenju (Shah, 2009; Epstein, 2011).

Konferencija Međunarodnog društva za urološku patologiju 2014 godine (ISUP 2014) uvodi uz Gleasonov zbroj i sustav nazvan Gradusne grupe ili ISUP ocjena. Na taj način se uskladilo rangiranje karcinoma prostate s rangiranjem ostalih karcinoma i uklonila anomalija da većina dobro diferenciranih karcinoma prostate ima GS 6. Ujedno se i bolje definirala klinički vrlo značajna razlika između GS 7 (3 + 4) i 7 (4 + 3) karcinoma prostate.

Za razliku od tri razine rizika definirane Gleasonovom ocjenom, Gradus grupa razlikuje pet rizičnih skupina kako je prikazano u Tablici 4. u svrhu bolje diskriminacije između Gleasonovih skupina (Mottet i sur., 2018).

Tablica 4. Određivanje gradus grupe karcinoma prostate temeljem Gleasonovog zbroja (Mottet i sur., 2018)

| GLEASON ZBROJ (GS) | ISUP OCJENA |
|---------------------------|--------------------|
| 5-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4 ili 3+5 ili 5+3) | 4 |
| 9-10 | 5 |

U konačnici, prema ISUP preporukama, patohistološki opis biopsije prostate morao bi sadržavati histološki tip karcinoma, Gleasonov zbroj i gradusnu skupinu, broj pregledanih cilindara s precizno navedenim položajem u prostati, broj zahvaćenih cilindara, duljinu cilindara i postotak zahvaćenosti pojedinih cilindara karcinomom te eventualnu infiltraciju okolnog tkiva (Mottet i sur.,2018).

1.6.7 OSTALE SLIKOVNE PRETRAGE

Nakon što je postavljena dijagnoza karcinoma prostate, liječnik može preporučiti dodatne slikovne pretrage kojima se pokušava utvrditi lokalna proširenost bolesti i prisutnost metastaza izradom trodimenzionalne slike unutrašnjosti tijela. Scintigrafija skeleta koristi radioaktivni kontrast koji se nakuplja u kostima i to u većoj koncentraciji na mjestima pojačanog metabolizma, a cilj je utvrditi postojanje koštanih metastaza. Višeslojni CT (MSCT) koristi rendgenske zrake, a magnetska rezonancija (MR) jako magnetsko polje za izradu 3D slike. Pozitronska emisijska tomografija (PET CT) kombinira primjenu radioaktivnog kontrasta (kolin) i rendgenskih zraka. Liječnik ju može zatražiti u specijalnim slučajevima u razjašnjavanju dijagnostičkih dilema ili kada rezultati pretrage mogu promijeniti plan liječenja (Golubić i sur., 2016).

1.7. LIJEČENJE

Temeljem nalaza početne dijagnostičke obrade i dokazanog adenokarcinoma, pacijenta treba razvrstati u jednu od rizičnih skupina uporabom kliničkog T stadija (iz TNM klasifikacije, vidi Prilozi), Gleasonovog zbroja i vrijednosti PSA (Tablica 5.) o čemu pak ovisi daljnja obrada (NCCN, 2018).

Za vrstu liječenja od velike je važnosti određivanje TNM stadija. Za određivanje stadija bolesti u upotrebi je TNM kategorizacija. Ona klasificira pacijente prema proširenosti bolesti što je pak temelj za prognozu bolesti, odabir najbolje metode liječenja i praćenje rezultata liječenja. TNM predstavlja abrevijaciju pri čemu T predstavlja ocjenu raširenosti primarnog tumora, N upućuje na zahvaćenost regionalnih tj. zdjeličnih limfnih čvorova, M ukazuje na metastaze. Postoje 4 vrste TNM klasifikacije: klinička ili cTNM koja je utemeljena na pregledu i pretragama prije početka liječenja, patološka ili pTNM koja se vrši mikroskopskom analizom tkiva, klasifikacija

recidivirajućeg tumora ili rTNM se temelji na nalazima pacijenata s recidivom te obdukcijska ili aTNM koja je utemeljena na nalazima obdukcije. (Amin, 2017)

Odluka o liječenju karcinoma prostate donosi se na temelju preporuke multidisciplinarnog tima koji uključuje liječnike urologe, onkologe, radiologe, patologe, anesteziologe te po potrebi specijaliste nuklearne medicine i mikrobiologe. Odluka se donosi u skladu sa nacionalnim i međunarodnim smjernicama.

Ovisno o dobi pacijenta/očekivanom trajanju života, druge bolesti i terapije koju pacijent uzima poradi toga, gradusu tumora i stupnju proširenosti bolesti, koncentraciji PSA i nalazu DRP te slikovnih pretraga i želji pacijenta, na raspolaganju je veći broj metoda liječenja (Golubić i sur., 2016):

1. aktivno nadziranje
2. praćenje do pojave simptoma
3. radikalna prostatektomija
4. radioterapija
5. hormonsko liječenje
6. kemoterapija

1.7.1 AKTIVNI NADZOR

Ovim se pristupom odgađa terapijska intervencija, a tako i nepoželjne posljedice terapijskog zahvata te se čuva kvaliteta života. Provodi se kod pacijenata kod kojih je na temelju određenih parametara bolesti mala mogućnost napredovanja bolesti u definiranom vremenskom intervalu, pa odgoda aktivnog liječenja neće ugroziti mogućnost izlječenja. To su obično muškarci s niskim PSA i Gleasonovim zbrojem, lokalno ograničenim i malim tumorom. PRIAS studija 2006 godine (engl. *The Prostate Cancer Research International Active Surveillance*) izdaje kriterije za uključenost pacijenata u aktivni nadzor: Gleason zbroj ≤ 6 , klinički stadij bolesti T1/T2, PSA ≤ 10 ng/mL, PSA gustoća $< 0,2$ ng/mL po mililitru prostate te do 2 pozitivna cilindra biopsije. Za vrijeme aktivnog nadzora pacijent redovito kontrolira PSA, ponavlja DRP i biopsiju prostate kako bi se pravovremeno uočilo napredovanje bolesti i započelo s aktivnim liječenjem. Do sada nema definitivnih smjernica koje bi jasno definirale pacijente pogodne za aktivni nadzor niti je precizno definirana učestalost kontrola i ponavljanih biopsija (Golubić i sur., 2016; Kuliš i sur., 2018).

1.7.2 PRAĆENJE DO POJAVE SIMPTOMA

Aktivno liječenje se odgađa do pojave simptoma. Provodi se kod pacijenata obično starije životne dobi, s vrlo ranim stadijem bolesti, niskog gradusa ili kod pacijenta kod kojih se procijeni da neće dobro podnijeti drugi oblik liječenja ili boluju od drugih ozbiljnijih bolesti (Golubić i sur., 2016).

1.7.3 RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Radikalna prostatektomija se najčešće preporučuje za liječenje muškaraca s klinički lokaliziranim karcinomom prostate koji imaju životni vijek od najmanje 10 godina ili više. Iako ne postoje specifične ili opće prihvaćene dobne granice za radikalnu prostatektomiju, povećanje dobi je povezano s manjom vjerojatnošću kirurškog liječenja karcinoma prostate (Niederhuber i sur., 2013). To je kirurška metoda liječenja kojom se odstranjuje prostata u cijelosti zajedno sa sjemenim mjehurićima. Najčešće se odstranjuju i limfni čvorovi zdjelice. Cilj je u cijelosti odstraniti prostatu s tumorskim tkivom te dovoljno okolnog tkiva da bi se postigli negativni kirurški rubovi i spriječio recidiv bolesti. Postoje tri načina izvođenja-retropubična, laparoscopska i robotska. Mogu se javiti razne komplikacije kao i kod svakog velikog kirurškog zahvata, no posebno se izdvajaju impotencija i erektilna disfunkcija. Inkontinencija ili nemogućnost zadržavanja mokraće je posljedica oslabljenog mišića sfinktera. Eretilna disfunkcija posljedica je ozljede erektilnih živaca tijekom zahvata. Očuvanje erektilne funkcije ovisi o kvaliteti kirurškog zahvata i stadiju karcinoma. Ovisno o patohistološkom nalazu i PSA nakon operacije, ovisi daljnje liječenje (Golubić i sur., 2016).

Nakon radikalne prostatektomije potrebne su redovite kontrole i praćenje PSA da bi se uočio eventualni povrat bolesti (biokemijski relaps). Nakon zahvata očekuje se da PSA bude nedetektabilan (0,0 ng/mL) što je izgledno nakon 6 tjedana od zahvata uvažavajući inicijalni PSA i njegovo vrijeme poluživota od 2-3 tjedna. U daljnjem tromjesečnom praćenju 2 godine nakon operacije PSA može ostati nedetektabilan što upućuje na izlječenje ili postupno raste što ukazuje na biokemijski recidiv (BCR). Otprilike 20-35% pacijenta imat će BCR nakon radikalane prostatektomije, a vrijeme pojave varira od 2 do 3 godine. Još je uvijek kontroverzna granična vrijednost PSA koja upućuje na BCR i predviđa potrebu sekundarnog liječenja. AUA (Američka Urološka Udruga) i EAU postavljaju graničnu vrijednost na 0,2 ng/mL što je potrebno potvrditi dodatnim mjerenjima, dok NCCN ne postavlja numeričku graničnu vrijednost već samo navodi

porast PSA koje je potrebno potvrditi u dva ili više mjerenja. EAU smjernice u najnovijem izdanju navode vrijednost PSA od 0,4 ng/mL kao pokazatelj BCR jer pokazuje najjaču korelaciju sa daljnjom progresijom bolesti. Pacijenti s visokim rizikom od metastaza i smrti od bolesti nakon radikalne prostatektomije identificirani su kao oni s PSA-DT <3 mjeseca, invazijom sjemenih mjehurića (pT3b), Gleason zbrojem 10, ili BCR unutar 3 godine od radikalne prostatektomije (Tomašković, 2018).

1.7.4 RADIKALNA RADIOTERAPIJA

Radioterapija je oblik liječenja u kojem se primjenom ionizirajućeg zračenja nastoji zaustaviti rast i uništiti tumor. Ionizirajuće elektromagnetsko zračenje izaziva oštećenja biomolekula u tumorskom tkivu koje je osjetljivije na zračenje od zdravog pa dolazi do smrti stanice. Izvor zračenja može biti izvan tijela (vanjsko zračenje) ili uveden u tijelo (brahiterapija). To je vrlo čest oblik terapije koji se primjenjuje u izlječenju karcinoma prostate (primarna radikalna radioterapija), dodatno nakon prethodne prostatektomije (poslijeoperacijska radioterapija) te u svrhu smanjenja tegoba neizlječivog tumora (palijativna radioterapija). Primarna radikalna radioterapija primjenjuje se u pacijenta koji ima karcinom prostate ograničen na prostatu ili se proširio izvan prostate, ali je ograničen na zdjelicu. Poslijeoperacijska radioterapija može biti dodatni/adjuvantni oblik liječenja kada nakon operacije nema znakova bolesti, ali postoji velik rizik recidiva bolesti (pozitivni reseksijski rubovi, proboj kroz kapsulu) ili „salvage“ radioterapija koja se primjenjuje po BCR (Golubić i sur., 2016).

1.7.5 SUBKAPSULARNA ORHIDEKTOMIJA

Subkapsularna orhidektomija je kastracijska operacija kojom se odstranjuje tkivo testisa sa ciljem uklanjanja izvora testosterona. Osim kirurške, postoji i medikamentozna kastracija. Ostatni testosteron iz nadbubrežnih žlijezdi blokira se primjenom antiandrogenih lijekova. Sam zahvat nije praćen češćim niti ozbiljnijim komplikacijama. (Golubić i sur., 2016)

1.7.6 ANTIHORMONSKA TERAPIJA

Budući da androgeni potiču rast tumorskih stanica, ovim oblikom liječenja smanjuje se stvaranje muških spolnih hormona ili blokira njihov učinak. Naziva se još i androgen deprivacijska terapija

(ADT). Za vrijeme liječenja pacijentima se redovito kontrolira razina PSA. Provodi se LHRH agonistima ili antiandrogenima. LHRH agonisti djeluju na centre u mozgu tako da sprječavaju izlučivanje hipofiznog gonadotropina. U Hrvatskoj su registrirani goserelin i leuprorelin. Antiandrogeni su lijekovi koji blokiraju vezanje i djelovanje androgena na tumorske stanice. Postoje steroidni (ciproteron acetat) i nesteroidni (bikalutamid i flutamid) antiandrogeni. Zajednička primjena oba oblika hormonskog liječenja zove se potpuna androgena blokada. Primjenjuje se:

- tijekom zračenja kada je bolest ograničena na prostatu jer se primjenom oba oblika liječenja postižu bolji rezultati
- u slučajevima povrata bolesti nakon provedene radioterapije ili radikalne prostatektomije. Ako je vrijednost PSA povišena bez postojanja metastaza, tada se primjenjuje antihormonska terapija uz povremenu/intermitentnu stanku kada PSA padne ispod 1ng/mL, a ponovno uvodi kada poraste iznad 4-10 ng/mL
- kod inicijalno metastatske bolesti; pacijent se liječi samo antihormonskom terapijom ili antihormonskom terapijom uz dodatak 6 ciklusa kemoterapije docetakselom, sa ili bez prednizolona

ADT se primjenjuje u trajanju 6 mjeseci do 3 godine. Ukoliko je bolest metastazirala, liječenje traje doživotno. Razlikuje se faza kada je karcinom osjetljiv i rezistentan na depelciju androgena, odnosno kada pacijent odgovara na liječenje antihormonskom terapijom prvenstveno padom PSA, a vrijednost testosterona <50 ng/dl, i onda kada unatoč niskoj razini testosterona bolest napreduje prvenstveno porastom PSA. Postoji novija generacija hormonskih lijekova koji se koriste kada bolest postane kastracijski rezistentna, ali hormonski još uvijek ovisna bolest. U RH su registrirana dva lijeka-enzalutamid (jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora) i abirateron acetat (sprečava stvaranje muških spolnih hormona u tumoru i kori nadbubrežne žlijezde) (Golubić i sur., 2016).

1.7.7 KEMOTERAPIJA

Liječenje kemoterapijom podrazumijeva primjenu lijekova koji uništavaju tumorske stanice bilo gdje u tijelu. Njome se ne može izliječiti karcinom prostate, no moguće je smanjiti obim bolesti i usporiti napredovanje. Preporuča se kod pacijenata kod kojih je tek otkriven karcinom koji se

proširio po tijelu ili kod onih kod kojih dosadašnje antihormonsko liječenje više ne djeluje. Za vrijeme kemoterapije nastavlja se antihormonsko liječenje LHRH agonistom osim ako je prethodno provedena obostrana orhidektomija. Dva osnovna lijeka su docetaksel i kabazitaksel. Oba lijeka imaju brojne moguće nuspojave (Golubić i sur., 2016).

Tablica 5. Smjernice za odabir terapije (prema NCCN, 2018)

| STUPANJ PROŠIRENOSTI | KRITERIJ | OPCIJE LIJEČENJA |
|-----------------------------|---|--|
| Lokaliziran niskog rizika | PSA<10ng/ml, GS<7 (ISUP ocjena 1), cT1-2a | Pacijenti s očekivanim trajanjem života<10 god: <ul style="list-style-type: none"> • Pomno praćenje pacijenti s očekivanim trajanjem života≥10 god: <ul style="list-style-type: none"> • Aktivni nadzor • Radioterapija • Radikalna prostatektomija |
| Lokaliziran srednjeg rizika | PSA 10-20ng/ml, GS 7(ISUP ocjena 2/3), cT2b | Pacijenti s očekivanim trajanjem života<10 god: <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapija • Pomno praćenje pacijenti s očekivanim trajanjem života≥10 god: <ul style="list-style-type: none"> • Aktivni nadzor • Radioterapija • Radikalna prostatektomija |
| Lokaliziran visokog rizika | PSA>20ng/ml, GS>7 (ISUP ocjena 4/5), cT2c | <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapija+antihormonska terapija 2-3 god • Radioterapija+brahiterapija+antihormonska terapija 1-3 god • Radikalna prostatektomija |
| Lokalni uznapredovali | Bilo koji PSA, GS, cT3-4 ili cN+ | <ul style="list-style-type: none"> • Radikalna prostatektomija • Radioterapija+antihormonska duže vrijeme • Iznimno antihormonska monoterapija koji ne mogu prihvatiti lokalni tretman |
| Metastatski | Bilo koji T, N, M1 | <ul style="list-style-type: none"> • Orhidektomija • Antihormonska terapija sa/bez kemoterapije • Pomno praćenje |

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Ovim se radom želi ispitati povezanost razine prostata specifičnog antigena (PSA) i patohistološkog nalaza u biopstatima prostate. Temeljem dobivenih podataka pokušat će se procijeniti odgovara li vrijednost PSA kliničkoj slici te u kojoj se mjeri PSA može koristiti prilikom dijagnostike adenokarcinoma prostate i procjeni kasnijeg odgovora na liječenje.

3. MATERIJALI I METODE

U rad su uključeni pacijenti podvrgnuti biopsiji prostate, a obrađivani su ambulantno i/ili bili hospitalizirani u KBC Zagreb u razdoblju od siječnja do prosinca 2016. U analizi su korišteni podaci dostupni putem Bolničkog informacijskog sustava KBC Zagreb, a uključuju nalaze obrade pacijenata iz uroloških ambulanti, ambulanti za urološku onkologiju, nalaze iz Klinike za urologiju i Kliničkog zavoda za patologiju.

Analizom su obuhvaćeni osnovni klinički podaci pacijenata, patohistološke karakteristike bioptata prostate te način liječenja i klinički tijek onih pacijenata za koje su bili dostupni kasniji podaci.

Obrada osnovnih demografskih podataka uključivala je dob pacijenata prilikom biopsije te su pacijenti shodno tome podijeljeni u 8 dobnih skupina i na osnovi toga analizirani. Dobne skupine kreirane su u razmaku po 5 godina počevši od 46 godine pa sve do 80 godine, a posljednju, osmu skupinu čine pacijenti stariji od 80 godina.

Od ostalih kliničkih podataka za sve pacijente bila je poznata vrijednost ukupnog serumskog PSA te, u pojedinim slučajevima, i omjer slobodnog i vezanog PSA. Koncentracija PSA mjerena u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb određena je elektrokemiluminescentnom enzimimunokemijskom metodom (ECLIA) (www.kbc-zagreb.hr, pristupljeno: 4.9.2019.). Podaci o vrijednostima PSA za pacijente koji su pretragu učinili u vanjskim ustanovama dobiveni su iz povijesti bolesti prilikom pregleda u urološkim ambulantama te ambulantama za urološku onkologiju.

Patohistološki materijal korišten za postavljanje dijagnoze je uključivao bioptičke uzorke prostate dobivene biopsijom pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka.

Za svakog pacijenta bio je poznat redni broj biopsije (prva, druga, treća itd, odnosno ponovljena biopsija) i tip biopsije. Standardna biopsija podrazumijevala je uzimanje 8 do 12 cilindara (na razini KBC Zagreb preporučeno je i najčešće se koristilo uzimanje 12 uzoraka bioptata prostate). Proširena biopsija podrazumijevala je uzimanje 18 uzoraka, 6 sa ciljno suspektnih područja najčešće detektiranih pomoću multiparametrijske MRI te 12 rutinskih uzoraka).

Svi analizirani bioptički uzorci tkiva prostate stavljeni su u posebno označene spremnike s naznačenim mjestom biopsije te fiksirani u formalinu i slani na Klinički zavod za patologiju gdje

je tkivo rutinski procesuirano i obrađeno do gotovih preparata (Slika 3). Gotovi preparati su analizirani te je po potrebi učinjena i dodatna imunohistokemijska analiza.



Slika 3. Cilindri tkiva prostate fiksirani u formalinu poslani na patohistološku analizu

Patološki nalaz bioptata prostate uključivao je opis citoloških i arhitekturnih obilježja žlijezdanog parenhima prostate i okolne strome, odnosno benignu ili malignu dijagnozu.

Ovisno o patohistološkom nalazu biopsije, pacijenti su podijeljeni u 3 skupine:

- benigni nalaz koji uključuje hiperplaziju i upale prostate,
- suspekti nalaz koji obuhvaća HGPIN i ASAP
- maligni nalaz koji podrazumijeva dijagnozu karcinoma prostate

Za maligni nalaz analizirao se dalje Gleason zbroj i Gradus grupa te broj cilindara pozitivnih na karcinom prostate. Gleason zbroj i gradus grupa određeni su prema trenutno važećoj ISUP/WHO klasifikaciji karcinoma prostate.

Dodatni klinički podaci za pacijente sa karcinomom prostate uključivali su stupanj proširenosti (stadij bolesti) i način liječenja. Stupanj proširenosti bolesti odnosi se na lokaliziranu bolest ili metastatsku bolest, gdje lokalizirana bolest označava karcinom prostate ograničen na prostatu ili lokalno uznapredovali karcinom koji se proširio na susjedne organe (sjemene mjehuriće, tkivo oko prostate, okolni limfni čvorovi), a metastatska bolest podrazumijeva diseminaciju karcinoma na udaljene organe i tkiva poput udaljenih limfnih čvorova ili kosti. U daljnjem postupku dio

pacijenta je uključen u aktivni nadzor, a dio aktivno liječen. Oblici liječenja su podrazumijevali radijacijsku terapiju, antihormonsku terapiju, kemoterapiju, orhidektomiju, radikalnu prostatektomiju ili njihove kombinacije.

Za pacijente koji su nastavili praćenje i liječenje u KBC Zagreb, analizirani su podaci od vremena biopsije u 2016. godini do 31. svibnja 2019. Analizirano je vrijeme praćenja, podaci o eventualnoj novoj biopsiji te sukladno nalazu nove biopsije postavljanje nove ili potvrda stare dijagnoze. Podaci o novim vrijednostima PSA bili su poznati za pacijente sa benignim ili suspektnim nalazom u prethodnoj biopsiji, a nanovo dokazanim karcinomom prostate.

Za sve pacijente s dostupnim kasnijim podacima bio je poznat konačni ishod stanja pacijenta u vremenu praćenja, a obuhvaća:

- stanje bez znakova maligne bolesti
- suspektan nalaz
- novootkriveni karcinom prostate
- nastavak aktivnog nadzora
- stabilnu bolest
- diseminaciju odnosno pogoršanje stanja oboljelog

Dobiveni podaci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama. Numeričke varijable prikazane su u apsolutnom broju i postotku. Rezultati su prikazani tablicama i grafičkim prikazima.

4. REZULTATI

U analizu su uključeni svi evidentirani pacijenti u 2016. godini koji su podvrgnuti biopsiji prostate te će se detaljnije opisati njihovi dijagnostički podaci.

4.1 UKUPAN BROJ I REDNI BROJ UČINJENIH BIOPSIJA

Od siječnja do kraja prosinca 2016. godine učinjeno je 356 iglenih biopsija od kojih 348 (97,75%) standardnih i 8 (2,25%) proširenih biopsija s ciljanim uzimanjem uzoraka iz suspektnih područja. U 255 (71,63%) pacijenata učinjena je biopsija prvi puta, a u 101 (28,37%) pacijenta radilo se o ponovljenoj biopsiji od čega 72 pacijenta kojima je biopsija učinjena drugi put, 16 kojima je učinjena treći put, 9 pacijenata kojima je biopsija učinjena četvrti put, 3 pacijenta peti put i 1 biopsija učinjena šesti put kako je prikazano u Tablici 6.

Tablica 6. Prikaz rednog broja biopsija i njemu pridruženog broja pacijenata (osjenčana polja ukazuju na najbrojniju skupinu)

| REDNI BROJ BIOPSIJE | BROJ PACIJENATA |
|----------------------------|------------------------|
| Prva biopsija | 255 |
| Druga biopsija | 72 |
| Treća biopsija | 16 |
| Četvrta biopsija | 9 |
| Peta biopsija | 3 |
| Šesta biopsija | 1 |
| Ukupno | 356 |

4.2 DOB PACIJENATA I VRSTE BIOPSIJA

Najmlađi pacijent kojem je učinjena biopsija imao je 48 godina, a najstariji 88 godina. Promatrajući dobne skupine, nađeno je 3 pacijenta u starosnoj skupini od 46 do 50 godina, 15 pacijenata u skupini 51 do 55 godina, 39 pacijenata u skupini 56 do 60 godina, 94 pacijenta u dobnoj skupini 61 do 65 godina starosti, njih 92 u skupini od 66 do 70 godina, 62 u skupini od 71 do 75 godina, 38 pacijenata između 76 i 80 godina te 13 pacijenta starijih od 80 godina.

Prosječna dob pacijenta s benignim nalazom je 65,813, prosjek godina pacijenata sa suspektnim nalazom je 65,919, a onih sa adenokarcinomom prostate je 68,709 godina.

U dobnoj skupini od 46-50 godina napravljene su 3 standardne biopsije i sve tri su učinjene prvi put, u dobnoj skupini 51-55 učinjeno je 14 standardnih i 1 proširena biopsija, od čega 9 biopsija koje su učinjene prvi puta i 6 ponovljenih. U dobnoj skupini 56-60 godina učinjeno je 38 standardnih biopsija i 1 proširena, od toga 31 biopsija koja je učinjena prvi put i 8 ponovljenih biopsija. U dobnoj skupini 61-65 godina bilo je 93 standardnih i 1 proširena biopsija, od čega 68 prvih biopsija i 26 ponovljenih biopsija. U dobnoj skupini 66-70 godina bilo je 90 standardnih biopsija i 2 proširene biopsije, odnosno 65 prvih biopsija i 27 ponovljenih biopsija. U dobnoj skupini 71-75 godina starosti učinjeno je 61 standardna i 1 proširena biopsija, od čega 44 prvih biopsija i 18 ponovljenih biopsija. U dobnoj skupini 76-80 godina učinjeno je 37 standardnih biopsija i 1 proširena biopsija, tj. 27 biopsija učinjenih prvi puta te 11 ponovljenih biopsija. Kod pacijenata starijih od 80 godina učinjeno je 12 standardnih i 1 proširena biopsija, od čega 8 biopsija rađenih prvi puta i 5 ponovljenih biopsija.

Broj i vrsta učinjenih biopsija po dobnim skupinama prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Prikaz dobnih skupina, broja i tipa biopsije (osjenčana polja ukazuju na najbrojnije skupine)

| DOBNE SKUPINE | BROJ STANARDNIH BIOPSIJA | BROJ PROŠIRENIH BIOPSIJA | PRVA BIOPSIJA | PONOVLJENA BIOPSIJA |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------------|
| 46-50 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| 51-55 | 14 | 1 | 9 | 6 |
| 56-60 | 38 | 1 | 31 | 8 |
| 61-65 | 93 | 1 | 68 | 26 |
| 66-70 | 90 | 2 | 65 | 27 |
| 71-75 | 61 | 1 | 44 | 18 |
| 76-80 | 37 | 1 | 27 | 11 |
| >80 | 12 | 1 | 8 | 5 |
| UKUPNO | 348 | 8 | 255 | 101 |

4.3 VRIJEDNOSTI PSA PO DOBNIM SKUPINAMA

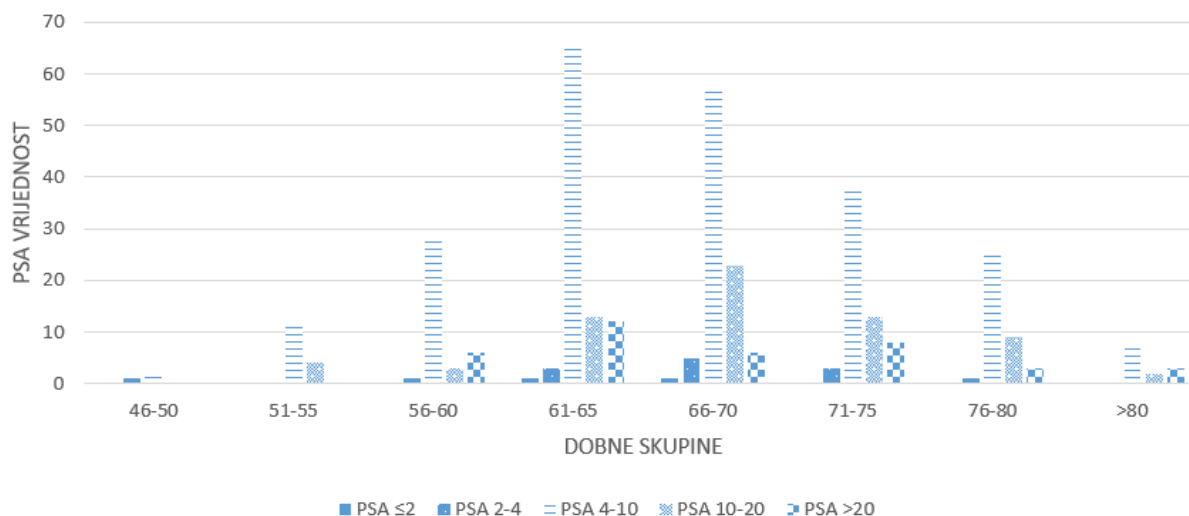
Podaci o vrijednostima serumskog PSA prije biopsije su bili poznati za sve analizirane pacijente, dok je podatak o F/T omjeru bio poznat u 64 slučaja. Vrijednosti PSA kretale su se od 1,21 ng/ml do 1000 ng/ml, medijan 7,18 ng/ml.

Gledajući dobne skupine, u rasponu od 46 do 50 godina minimalna PSA vrijednost je 3,52 ng/ml, a maksimalna 5,22 ng/ml, jedan pacijent u toj dobnoj skupini imao je PSA vrijednost 3,52 ng/ml (između 2 i 4 ng/ml), a dva pacijenta imali su vrijednost između 4 i 10 ng/ml. U rasponu godina od 51 do 55, minimalna PSA vrijednost je 4,14 ng/ml, a maksimalna 15,98 ng/ml, 11 pacijenata u toj dobnoj skupini imali PSA između 4 i 10 ng/ml, a 4 pacijenta imalo je PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml. U rasponu od 56 godina do 60 godina, najniža vrijednost PSA bila je 2,58, a najveća 1000 ng/ml. Jedan pacijent u toj skupini imao je vrijednost PSA 2,58 ng/ml (između 2 i 4 ng/ml), 28 pacijenta imaju PSA vrijednost između 4 i 10 ng/ml, troje pacijenta imali su PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a šestero njih PSA preko 20 ng/ml. U rasponu od 61 do 65 godina, najniža PSA vrijednost bila je 1,21 ng/ml, a najviša 688 ng/ml. Ovdje je jedan pacijent imao PSA vrijednost 1,21 ng/ml (manju od 2 ng/ml), 3 pacijenta vrijednost PSA između 2 i 4 ng/ml, 65 pacijenata vrijednost između 4 i 10 ng/ml, 13 pacijenata ima PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a dvanaestero pacijenata PSA preko 20 ng/ml. U dobnoj skupini 66-70 godina najniža vrijednost PSA je 1,86 ng/ml, a najviša PSA vrijednost je 288 ng/ml. Jedan pacijent iz te skupine imao je PSA vrijednost 1,86 ng/ml (nižu od 2 ng/ml), petero ih je imalo PSA koncentraciju između 2 i 4 ng/ml, 57 pacijenata imalo je PSA vrijednost između 4 i 10 ng/ml, 23 pacijenata PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a šestero njih PSA iznad 20 ng/ml. U dobnoj skupini od 71 do 75 godina, najniža PSA vrijednost bila je 2,49 ng/ml, a najviša 575 ng/ml. Tri pacijenta imalo je PSA vrijednost između 2 i 4 ng/ml, 38 pacijenata imalo je PSA koncentraciju između 4 i 10 ng/ml, 13 pacijenata PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a osmero pacijenata PSA iznad 20 ng/ml. U dobnoj skupini između 76 i 80 godina starosti najniža PSA vrijednost bila je 2,98 ng/ml, najviša PSA vrijednost 54 ng/ml. Jedan pacijent u toj dobnoj grupi imao je PSA 2,98 ng/ml (između 2 i 4 ng/ml), 25 pacijenata PSA koncentraciju između 4 i 10 ng/ml, 9 pacijenata imalo je PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a troje PSA vrijednost iznad 20 ng/ml. Kod pacijenata starijih od 80 godina najniža vrijednost PSA bila je 5,03 ng/ml, a najviša 138 ng/ml. U toj dobnoj skupini 8 pacijenta imalo je PSA između 4 i 10 ng/ml, dvoje pacijenta imalo je koncentraciju PSA između 10 i 20 ng/ml, a troje su imali koncentraciju PSA višu od 20 ng/ml.

Podaci o starosti pacijenata te vrijednostima PSA prikazani su u Tablici 8 i Slikom 4.

Tablica 8. Prikaz PSA vrijednosti po starosnim grupama za sve obrađene pacijente (osjenčana polja ukazuju na najbrojniju skupinu)

| GODINE PACIJENTA | NAJNIŽA VRIJEDNOST PSA (ng/ml) | NAJVIŠA VRIJEDNOST PSA (ng/ml) | PSA ≤2 (ng/ml) | PSA 2-4 (ng/ml) | PSA 4-10 (ng/ml) | PSA 10-20 (ng/ml) | PSA >20 (ng/ml) |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| 46-50 | 3,52 | 5,22 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 51-55 | 4,14 | 15,98 | 0 | 0 | 11 | 4 | 0 |
| 56-60 | 2,58 | 1000 | 0 | 1 | 28 | 3 | 6 |
| 61-65 | 1,21 | 688 | 1 | 3 | 65 | 13 | 12 |
| 66-70 | 1,86 | 288 | 1 | 5 | 57 | 23 | 6 |
| 71-75 | 2,49 | 575 | 0 | 3 | 38 | 13 | 8 |
| 76-80 | 2,98 | 54 | 0 | 1 | 25 | 9 | 3 |
| >80 | 5,03 | 138 | 0 | 0 | 8 | 2 | 3 |

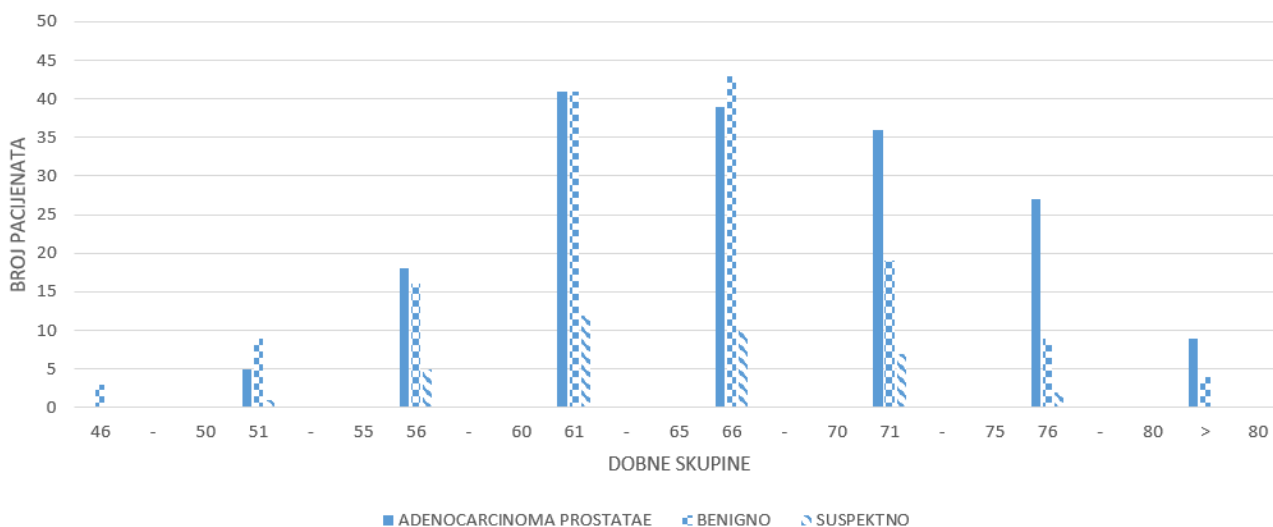


Slika 4. Prikaz PSA vrijednosti u ovisnosti o starosti pacijenta

4.4 NALAZI PATOHISTOLOŠKE ANALIZE BIOPTATA PROSTATE

Ukupno gledajući, benigne promjene u biopstatima prostate (N=356) nađene su u 144 (40,45 %) pacijenata, suspektan nalaz je nađen u 37 (10,40 %) pacijenata, a jasni nalaz adenokarcinoma prostate je nađen u 175 (49,16 %) pacijenata.

Podaci o dijagnozi po dobnim skupinama prikazani su u Tablici 9 i Slikom 5.



Slika 5. Prikaz dijagnoze po dobnim skupinama

Tablica 9. Prikaz dijagnostičkog nalaza prema starosti za sve analizirane pacijente (osjenčana polja ukazuju na najbrojnije skupine)

| DOBNE SKUPINE | 46-50 | 51-55 | 56-60 | 61-65 | 66-70 | 71-75 | 76-80 | >80 | UKUPNO |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|
| BROJ PACIJENATA | 3 | 15 | 39 | 94 | 92 | 62 | 38 | 13 | 356 |
| ADENOKARCINOM PROSTATE | 0 | 5 | 18 | 41 | 39 | 36 | 27 | 9 | 175 |
| BENIGNI NALAZ | 3 | 9 | 16 | 41 | 43 | 19 | 9 | 4 | 144 |
| SUSPEKTAN NALAZ | 0 | 1 | 5 | 12 | 10 | 7 | 2 | 0 | 37 |
| UKUPNO | 3 | 15 | 39 | 94 | 92 | 62 | 38 | 13 | 356 |

Kod pacijenata s poznatim omjerom slobodnog i vezanog PSA, vrijednosti F/T PSA u benignim kretale su se od 3 do 33, kod suspektnih promjena najniža poznata vrijednost F/T PSA bila je 9, a najviša 35, dok je kod nalaza adenokarcinoma prostate najniža poznata vrijednost F/T PSA bila 4, a najviša 22.

Promatrajući odnos dijagnoze i vrijednosti PSA, od ukupno 144 pacijenata s dijagnosticiranim benignim promjenama u biopstatima prostate, najviše pacijenata, 109 njih, odnosno 75,69 %, imalo je serumsku razinu PSA između 4 i 10 ng/ml, kod 20 (13,89 %) pacijenata s benignim promjenama prostate koncentracija PSA bila je između 10 i 20 ng/ml, osmero (5,56%) benignih pacijenata imalo je vrijednost PSA ispod 4 ng/ml, šestero (4,17 %) pacijenata iz ove skupine imalo je PSA

vrijednost između 20 i 50 ng/ml dok je tek jedan (0,69 %) pacijent imao razinu PSA 56 ng/ml (između 50 i 100 ng/ml).

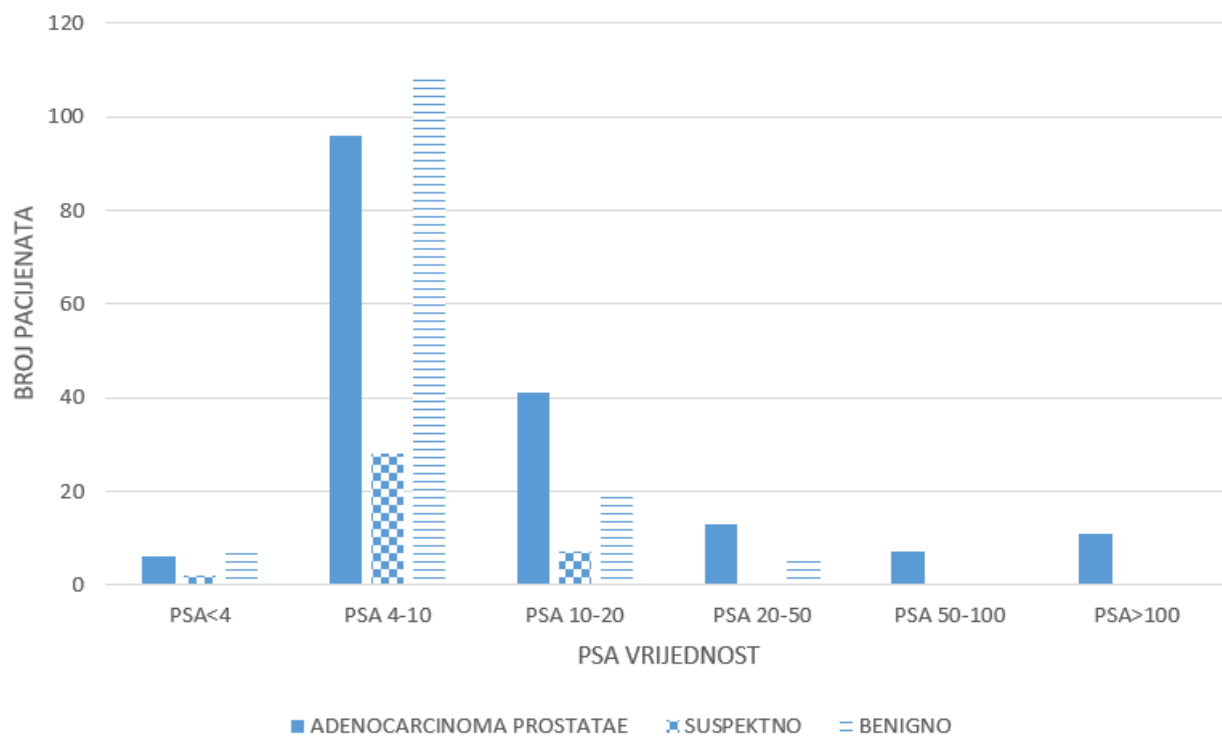
Suspektan nalaz (HGPIIN ili ASAP) u biopstatima prostate imalo je 37 pacijenata. Najviše pacijenata, njih 28 (75,68 %) imalo je vrijednost PSA između 4 i 10 ng/ml, sedmero (18,92 %) imalo je koncentraciju PSA između 10 i 20 ng/ml, a samo dvoje (5,40 %) vrijednost PSA ispod 4 ng/ml.

Promatrajući PSA vrijednosti s obzirom na dijagnozu adenokarcinoma prostate, većina oboljelih, točnije njih 96 (54,86%) imalo je koncentraciju PSA između 4 i 10 ng/ml, tj. onu u sivoj zoni. Šestero pacijenata (3,43%) s karcinomom prostate imalo je PSA vrijednost nižu od 4 ng/ml, 41 pacijent (23,43%) imao je koncentraciju PSA između 10 i 20 ng/ml, 14 pacijenata (8%) imalo je serumsku razinu PSA između 20 i 50 ng/ml, kod sedmero (4%) pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma prostate vrijednost PSA bila je između 50 i 100 ng/ml, a tek 11 (6,29 %)pacijenata s karcinomom prostate imalo je vrijednost PSA preko 100 ng/ml.

Prikaz vrijednosti PSA u ovisnosti o dijagnozi prikazan je u Tablici 10 i Slikom 6.

Tablica 10. Prikaz PSA vrijednosti s obzirom na dijagnozu pacijenata (osjenčana polja ukazuju na najbrojnije skupine)

| DIJAGNOZA | BROJ PACIJENATA | PSA<4 ng/ml | PSA 4-10 ng/ml | PSA 10-20 ng/ml | PSA 20-50 ng/ml | PSA 50-100 ng/ml | PSA>100 ng/ml |
|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Adenokarcinom prostate | 175 | 6 | 96 | 41 | 14 | 7 | 11 |
| Suspektni nalaz | 37 | 2 | 28 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| Benigni nalaz | 144 | 8 | 109 | 20 | 6 | 1 | 0 |

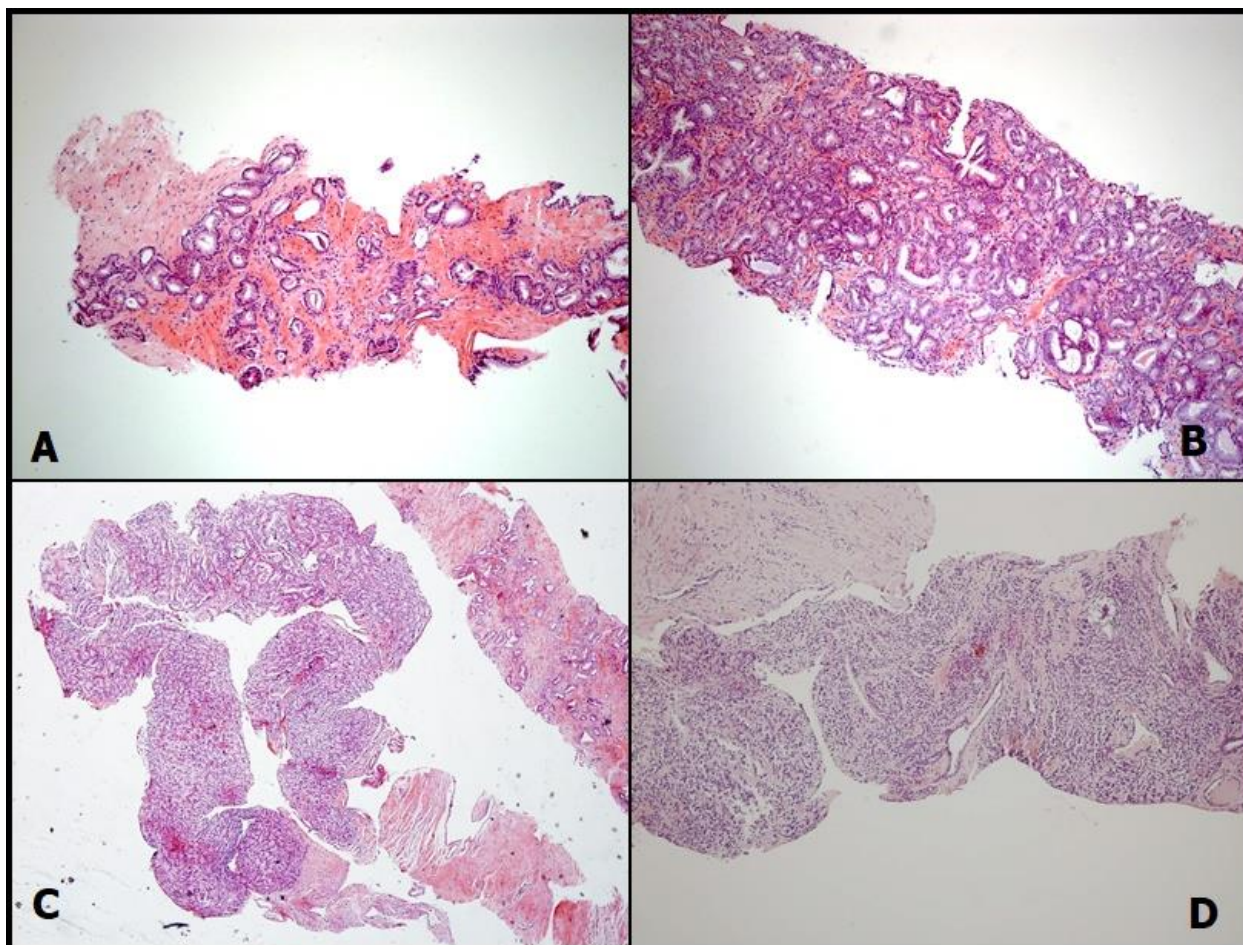


Slika 6. Prikaz PSA vrijednosti s obzirom na uspostavljenu dijagnozu

Od pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom prostate (N=175), prema ISUP-ovoj ocjeni diferenciranosti tj. gradus grupi, 82 (46,86%) ih je bilo gradus grupe 1, 42 (24%) gradus grupe 2, 19 (10,86%) gradus grupe 3, 19 (10,86%) gradus grupe 4, 11 (6,29%) gradus grupe 5. Za 2 bioptata procjena nije bila moguća zbog artifičijalnih promjena.

Dodatnom obradom pacijenata s biopsijom dokazanim karcinomom prostate (N=175), lokalizirana bolest je nađena u 122 pacijenata (69,71%), a proširena bolest s udaljenim metastazama u 47 pacijenata od 175 (26,86%). 6 pacijenata sa dijagnosticiranim karcinomom je izgubljeno prije utvrđivanja stupnja proširenosti bolesti.

Od pacijenata s lokaliziranim karcinomom, 76 pacijenata bilo je gradus grupe 1, 33 gradus grupe 2, 10 gradus grupe 3, 3 gradus grupe 4, a nitko nije imao gradus grupu 5. Od pacijenata s udaljenim metastazama, troje ih je bilo gradus grupe 1, sedmero gradus grupe 2, osmero gradus grupe 3, 16 gradus grupe 4, a 11 gradus grupe 5. Dva cilindra bila su previše oštećena da bi se mogla odrediti gradus grupa. Na Slici 7. nalazi se prikaz nekoliko gradus grupa karcinoma prostate.



Slika 7. Dobro diferencirani adenokarcinom gradus grupe 1 (A) umjereno diferencirani adenokarcinom gradus grupe 3 (B) slabije diferenciran adenokarcinom gradus grupe 4 (C), slabo diferencirani adenokarcinom gradus grupe 5 (D)

Gledajući broj pozitivnih cilindara, 71 pacijent s lokaliziranim karcinomom imalo je manje od 4 pozitivna cilindra, 40 pacijenata imalo je 4 do 8 pozitivnih cilindara, a jedanaestero između 8 i 12 pozitivnih cilindara. Šestero pacijenata s udaljenim metastazama imalo je manje od 4 pozitivna cilindra, 17 pacijenata s udaljenim metastazama imalo je 4 do 8 pozitivnih cilindara, a 24 pacijenata s udaljenim metastazama imalo je između 8 i 12 pozitivnih cilindara.

Prikaz Gradus grupe i broja pozitivnih cilindara dan je u Tablici 11.

Tablica 11. Podjela pacijenata po proširenosti bolesti i histološkim karakteristikama (osjenčana polja ukazuju na najbrojnije skupine)

| | | GRADUS GRUPE | | | | | BROJ POZITIVNIH CILINDARA | | |
|-----------------------------|------------------------|--------------|----|----|----|----|---------------------------|-----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | <4 | 4-8 | >8 |
| | BROJ PACIJENATA | | | | | | | | |
| LOKALIZIRAN KARCINOM | 122 | 76 | 33 | 10 | 3 | 0 | 71 | 40 | 11 |
| METASTATSKI KARCINOM | 47 | 3 | 7 | 8 | 16 | 11 | 6 | 17 | 24 |

4.5 LIJEČENJE PACIJENATA

Od pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma i lokaliziranom bolešću (N=122), 28 (22,95%) nije aktivno liječeno već je ušlo u aktivni nadzor. Od navedenih, 24 pacijenata imalo je PSA vrijednost između 4 i 10 ng/ml, a ostala četiri PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml. Radikalnoj prostatektomiji podvrgnuto je 50 (40,98%) pacijenata s lokaliziranom bolešću. PSA vrijednost ispod 4 ng/ml imalo je pet pacijenata iz te skupine, 31 vrijednost između 4 i 10 ng/ml, 13 pacijenata je imalo PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a samo jedan pacijent PSA vrijednost 32,4 ng/ml. Radikalnoj prostatektomiji sa dodatnom naknadnom iradijacijskom terapijom zbog pozitivnih resekcijskih rubova podvrgnuto je 7 pacijenata (5,74%) s lokaliziranom bolesti. Njih šestero imalo je PSA vrijednost između 4 i 10 ng/ml, a preostali pacijent PSA koncentraciju 15,98 ng/ml. Dvoje pacijenata (1,64%) s lokaliziranom bolesti kao obliku terapije podvrgnuto je radikalnoj prostatektomiji u kombinaciji sa antihormonskom terapijom (niže doze i trajanja) i radioterapijom jer se radilo o lokalno uznapredovaloj bolesti, a obojica su imala vrijednost PSA između 10 i 20 ng/ml. Preostalim 30 pacijenata (24,59%) s lokaliziranim adenokarcinomom prostate bila je preporučena radijacijska terapija u obliku monoterapije; 24 pacijenata iz te skupine imali su PSA vrijednost između 4 i 10 ng/ml, 5 pacijenata koncentraciju PSA između 10 i 20 ng/ml, a jedan pacijent koncentraciju PSA 26,3 ng/ml.

Svi pacijenti sa udaljenim metastazama (N=47) bili su podvrgnuti nekom obliku antihormonske adjuvantne terapije bilo da se radilo o monoterapiji ili kombinaciji sa kemoterapijom, orhidektomijom ili sa radioterapijom radi boljeg učinka terapije. Za točan odabir ne postoje

konačne preporuke već ovisi o preferencijama pacijenta i procjeni liječnika što je odlučio multidisciplinarni tim. Antihormonska terapija indicirana je kao prvi terapijski modalitet kod nalaza metastatske bolesti, a namjena je ponajprije palijativna (ne izlječenje nego se karcinom drži pod nadzorom). Vrijednost PSA u ovim je slučajevima pomagala u procjeni odgovora na terapiju i otkivanju eventualnog recidiva bolesti. Prikaz svih korištenih opcija liječenja kao i stupnja proširenosti dan je Tablicom 12.

Tablica 12. Prikaz oboljelih pacijenata prema stupnju proširenosti i uputnoj terapiji (osjenčana polja ukazuju na najbrojnije skupine)

| OBLIK LIJEČENJA | BROJ PACIJENATA | STUPANJ PROŠIRENOSTI |
|--|------------------------|-----------------------------|
| Aktivni nadzor | 28 | Lokalizirana bolest |
| Radikalna prostatektomija | 50 | Lokalizirana bolest |
| Radikalna prostatektomija+radioterapija | 7 | Lokalizirana bolest |
| Radikalna prostatektomija+antihormonska terapija+radioterapija | 3 | Lokalizirana bolest |
| Radioterapija | 30 | Lokalizirana bolest |
| Antihormonska terapija | 6 | Metastatska bolest |
| Antihormonska terapija + kemoterapija | 3 | Metastatska bolest |
| Antihormonska terapija + kemoterapija + orhidektomija | 1 | Metastatska bolest |
| Antihormonska terapija + radioterapija | 29 | Metastatska bolest |
| Kemoterapija+orhidektomija | 4 | Metastatska bolest |
| Kemoterapija+orhidektomija+radioterapija | 2 | Metastatska bolest |
| Antihormonska terapija+orhidektomija+radioterapija | 2 | Metastatska bolest |
| Antihormonska terapija+orhidektomija | 2 | Metastatska bolest |

4.6 DALJNJE PRAĆENJE PACIJENATA

Kasniji podaci o zdravstvenom stanju bioptiranih pacijenata i eventualnoj progresiji bolesti bili su poznati za 305 pacijenata. Razdoblje praćenja iznosilo je između pola godine do 36 mjeseci. Nakon postavljene dijagnoze 51 pacijent je izgubljen iz praćenja (14,33%). Detaljan pregled vremenskog raspona praćenja 305 pacijenata prikazan je u tablici 13.

Tablica 13. Razdoblje praćenja pacijenata (N=305)

| RAZDOBLJE PRAĆENJA (godine) | BROJ PACIJENATA |
|------------------------------------|------------------------|
| 0,5 | 5 |
| 1 | 33 |
| 1,5 | 14 |
| 2 | 73 |
| 2,5 | 51 |
| 3 | 129 |

Od navedene skupine (N=305), praćeno je 120 pacijenata (39,34 %) s inicijalno benignim nalazom. U 35 muškaraca iz ove skupine ponovljena je biopsija u navedenom razdoblju praćenja, a za ostalih 85 je od presudne važnosti bila vrijednost PSA i klinički pregled koji su upućivali da nije došlo do pojave bolesti. Kod 18 bioptiranih pacijenata i dalje se radilo o benignim promjenama prostate, kod tri pacijenata biopsijom su dokazane suspektne promjene, dok je u preostalim 14 pacijenata patohistološkom analizom dokazan adenokarcinom prostate. Između posljednjih novodijagnosticiranih pacijenata sa adenokarcinomom, 11 ima višu PSA vrijednost nego u 2016. godini, jedan pacijent ima nižu PSA vrijednost nego u benignom nalazu (stara vrijednost iznosi 6,75 ng/ml, a nova 6,39 ng/ml). Za dvoje pacijenata nova vrijednost PSA nije poznata.

Od pacijenata sa već postavljenom dijagnozom adenokarcinoma, kasniji podaci poznati su za njih 150 (čine 49,18% pacijenata koji su dalje praćeni). 112 pacijenata (37,05%) oboljelih od karcinoma prostate daljnjim praćenjem i propisanim liječenjem bilo je stabilno, odnosno bez znakova progresije bolesti što je zaključeno mjerenjem PSA koncentracije, kliničkim pregledom i slikovnim pretragama (scintigrafija, ultrazvuk i CT nalaz). U programu aktivnog nadzora ostala su 24 pacijenta (7,87%) te im se i dalje pravovremeno kontroliraju vrijednosti PSA i vrši dijagnostički pregled. Za sedmero muškaraca iz skupine oboljelih od adenokarcinoma u tijeku aktivnog nadzora učinjene su nove biopsije. Troje novobioptiranih i dalje ostaju u programu aktivnog nadzora jer karcinom nije napredovao, no PSA vrijednost je s obzirom na prethodnu porasla. Kod troje pacijenata podvrnutih biopsiji došlo do promjene gradus grupe, PSA vrijednost je također viša od prethodne te je propisano aktivno liječenje. Kod jednog pacijenta, novom biopsijom nisu nađeni su znakovi maligniteta, tj. nađen je benigni nalaz, a PSA je porastao (inicijalni 7,12 ng/ml, a novi 8,9 ng/ml). Kod četrnaestero pacijenata sa aktivno liječenim adenokarcinomom prostate (4,59 %) bolest se proširila na udaljene organe i tkiva.

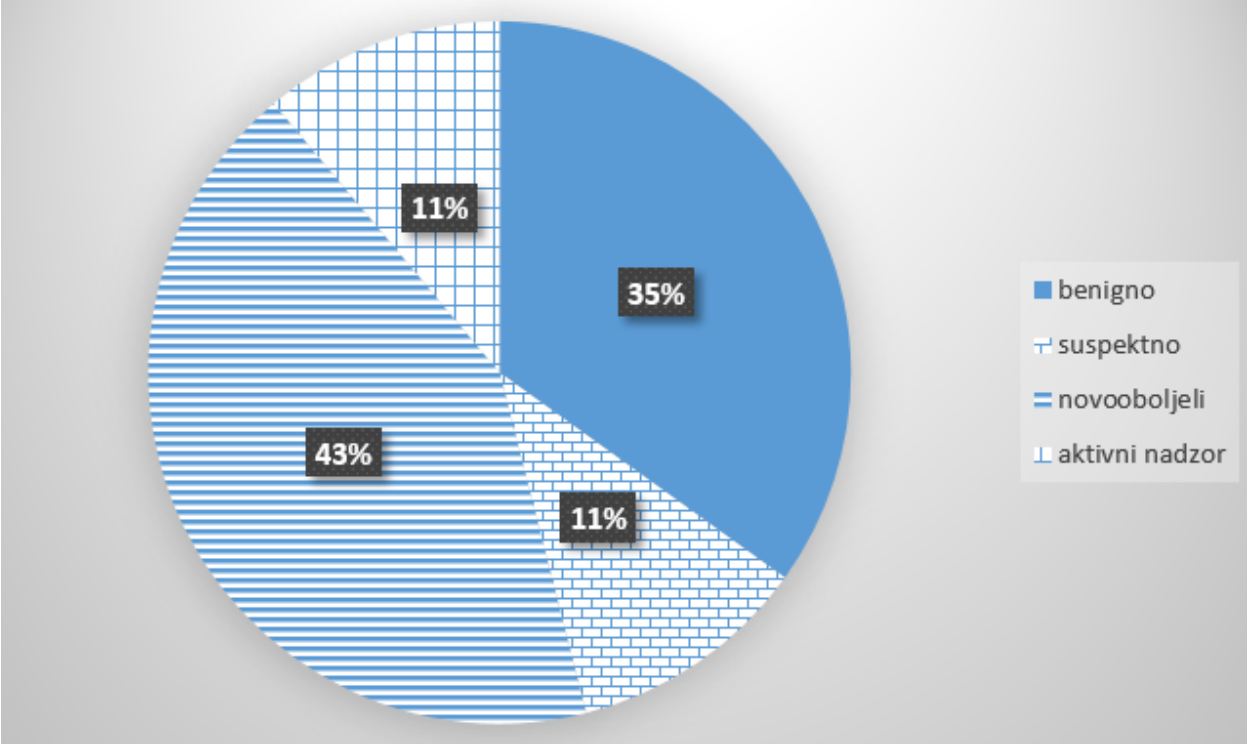
Iz skupine pacijenata sa suspektnim nalazom u biopstatima prostate za 35 pacijenata je nastavljeno praćenje (11,47% pacijenata). Od navedenih, 21 pacijent je podvrgnut novoj biopsiji te je u 13 slučajeva (61,9 %) dijagnosticiran adenokarcinom prostate. Prilikom postavljanja dijagnoze u 8 pacijenata vrijednost PSA bila veća nego prethodna, a u 5 pacijenata vrijednost PSA bila je manja negoli prilikom postavljanja dijagnoze PIN-a ili ASAP-a. Kod preostalih 8 pacijenata ponovljenom biopsijom dokazana je odsutnost malignih promjena, 4 pacijenta imala su suspektni nalaz, a 4 benigni. Kod trojice novobiopstiranih PSA vrijednost bila je niža u odnosu na inicijalnu, a kod petorice PSA je bila viša. 14 pacijenta iz skupine sa suspektnim inicijalnim nalazom nema znakove maligniteta te su podvrgnuti redovitim pregledima i mjerenju serumskog PSA. PSA vrijednost svih njih bila je niža od inicijalne.

Konačan ishod daljnjeg praćenja pacijenata prikazan je Tablicom 14.

Tablica 14. Prikaz daljnjeg praćenja pacijenata

| | |
|--|-----|
| IZGUBLJENI IZ PRAĆENJA | 51 |
| BEZ NOVODIJAGNOSTICIRANE MALIGNNE BOLESTI | 107 |
| SUSPEKTAN NALAZ | 21 |
| AKTIVNI NADZOR | 21 |
| POČETAK AKTIVNOG LIJEČENJA | 30 |
| STABILNA BOLEST | 112 |
| DISEMINACIJA | 14 |

Dakle, ponovljena biopsija učinjena je kod 63 pacijenata od čega u 35 pacijenata koji su 2016. godine imali benigni nalaz, 21 pacijenta sa dijagnosticiranim suspektnim nalazom u 2016. godini, te kod 7 pacijenata sa dijagnozom adenokarcinoma prostate. U 22 pacijenta nalaz ponovljene biopsije je bio benigni, kod 7 pacijenta biopsijom su dokazane suspektne promjene, a kod 27 pacijenata je novo dijagnosticiran adenokarcinom prostate. Kod preostalih 7 pacijenata koji su bili u programu aktivnog nadzora radilo o rutinskim kontrolama, odnosno biopsijama radi nadgledanja stanja pacijenata.



Slika 8. Prikaz nalaza ponovljene biopsije

5. RASPRAVA

Broj biopsija prostate učinjenih u razdoblju od siječnja do prosinca 2016. godine iznosio je 356. Standardnih biopsija bilo je 97,75%, a proširenih tek 2,25% iz čega se može zaključiti da se standardna biopsija u većini slučajeva smatra dovoljno preciznom za tumačenje rezultata analize, poglavito ako je riječ o prvoj biopsiji gdje su svi ispitanici bili podvrgnuti standardnoj biopsiji (0% muškaraca sa prvom proširenom biopsijom).

Od ukupno analiziranih, bilo je 175 pozitivnih, a 181 negativnih biopsija što bi značilo da je ukupna stopa otkrivanja adenokarcinoma prostate u ovom istraživanju iznosila 49,16%. Broj novoregistriranih slučajeva karcinoma prostate u RH u 2016. godini bio je 2337 muškaraca (Bilten, 2019), od čega je iglenom biopsijom 175 dijagnosticiranih u KBC-u Zagreb. Prema izvješću rezultata centra izvrsnosti KBC-a Zagreb iz 2017. godine zabilježen je porast broja novodijagnosticiranih koji je u 2017. godini iznosio 305 pozitivnih biopsija od njih 638 bioptiranih (47,8%). Taj porast možemo pripisati osnutku Centra za prostatu Klinike za urologiju KBC-a Zagreb koji provodi moderan i multidisciplinarn pristup dijagnostici bolesti prostate (Kuliš i sur., 2019).

Svi novodijagnosticirani pacijenti (100%) sa karcinomom prostate kao histološki tip karcinoma imali su adenokarcinom što je u skladu sa literaturnim podacima koji tvrde da 90% karcinoma prostate pripada adenokarcinomu (Moch, 2016). Metastatska bolest zabilježena je kod 26,86 % oboljelih, dok se kod 69,71% slučajeva radilo o lokaliziranoj bolesti. 3,43% pacijenata je nastavilo liječenje u drugim ustanovama te za njih nije poznat stupanj proširenosti bolesti.

Od ukupno 255 pacijenata kojima je prvi put učinjena biopsija, karcinom prostate dokazan je kod njih 141 (55,29%). Pacijentima s negativnim prethodnim biopsijama, drugom biopsijom je adenokarcinom je dokazan u 33,33 % pacijenata, a trećom u 31,25 % pacijenata. Prema podacima iz sličnog istraživanja, stopa otkrivanja karcinoma u ponovljenoj biopsiji bila je 23,8% (Lee i sur., 2016), što je, gledajući na prikazano istraživanje, za gotovo 10% manje.

Medijan dobi pacijenta u ovom radu je iznosio 67 godina (raspon=48-88). Najviše pacijenata podvrgnutih biopsiji s dijagnosticiranim karcinomom prostate bilo je u dobnoj skupini između 61 do 65 godina, njih 41 od 175 oboljelih (23,43 %), a odmah potom slijedi starosna skupina od 66 do 70 godina gdje je bilo 39 oboljelih (22,29%) tako da ove dvije starosne skupine od 61 do 70

godina čine 45,71 % svih novodijagnosticiranih od karcinoma prostate. Postotak oboljelih mlađih od 50 godina u ovom istraživanju je 0. Prevalencija karcinoma prostate kod bioptiranih muškaraca starijih od 70 godina u ovom istraživanju iznosi 20,22% (72 pacijenata od ukupno 356). Prema literaturnim podacima, vjerojatnost za razvitak karcinoma prostate u muškaraca mlađih od 50 godina iznosi 0,25%, a za starije od 70 godina 8,33%. Prema podacima iz SAD-a, 97% karcinoma prostate dijagnosticirano je u muškaraca starijih od 50 godina, dok su u ovom istraživanju svih 175 dijagnosticiranih imali više od 50 godina (100%) (www.zerocancer.org, pristupljeno: 2.9.2019).

Histološkom procjenom diferenciranosti adenokarcinoma u najvećem postotku nađena je gradus grupa 1 i to u 46,86% slučajeva, dok je gradus grupa 5 zabilježena u samo 6,29% slučajeva. Druga zastupljeni bila je gradus grupa 2 i to u 24% slučajeva. Gradus grupa 3 zabilježena je kod 10,86% pacijenata. Gradus grupa 4 zastupljena je bila također u 10,86 %. Najviše dijagnosticiranih s lokaliziranim karcinomom imaju gradus grupu 1 (162,29% ili 76 od 122 pacijenta), dok nitko iz spomenute skupine nema gradus grupu 5. Najviše pacijenata s proširenom bolesti ima gradus grupu 4 (34,04% ili 16 od 47 njih) i više od 8 pozitivnih cilindara (51,06%). Prema zabilježenim literaturnim podacima iz proteklih par godina, pojavnost gradus grupe 1 je 44%, gradus grupe 2 je 27%, gradus grupe 3 je 16%, grupe 4 je 10%, a grupe 5 je 3% među dijagnosticiranim karcinomima prostate. (www.prostrcision.com, pristupljeno: 2.9.2019.) U usporedbi s navedenim istraživanjem, prema podacima predloženim u ovom istraživanju, gradus grupa 5 ovdje je zabilježena u većem postotku, dok je uočena niža učestalost nižih gradus grupa-2 i 3.

Prema istraživanju Brocka i sur. osjetljivost biopsije kao metode bila je oko 50% (Brock i sur.,2015), a PSA testa 70-75% (Lazzeri i sur., 2016). Prema podacima iz ovog rada vidljivo je da se vjerojatnost detekcije adenokarcinoma povećava daljnjim kliničkim praćenjem i ponavljanjem biopsije (33,33% bioptiranih drugi put te 31,25% bioptiranih treći put), a svim pacijentima s dokazanim adenokarcinomom u biopsiji prostate te liječenim kirurški, potvrđena je dijagnoza adenokarcinoma na materijalima radikalne prostatektomije. U ovom istraživanju vrijednost PSA>4 ng/ml imalo je ukupno 340 pacijenata ili 95,51% iz čega se da naslutiti da je PSA kao tumorski marker vrlo nespecifičan budući da sa tom graničnom vrijednošću obuhvaća gotovo čitavu ispitivanu populaciju.

Širokoprihvaćene indikacije za biopsiju su vrijednost PSA iznad 4ng/ml ili pozitivan DRP. (Kaštelan i sur., 2019) U skladu s navedenim, u ovom je radu 95,51% (340 od 356) bioptiranih pacijenata sa koncentracijom PSA višom od 4 ng/ml.

Medijan PSA iznosio je 7,18 ng/ml, a raspon PSA u ovom istraživanju kretao se od 1,21-1000 ng/ml. Analizom pacijenata po dobnim skupinama, vidljivo je kako PSA starenjem raste jer u skupini starijih od 80 nema niti jednog pacijenta sa vrijednostima PSA ispod 4ng/ml. U starosnoj skupini pacijenata do 50 godina s benignim nalazom najviša vrijednost PSA je iznosila 5,22ng/ml. Prema dobnoprilagođenim graničnim vrijednostima PSA, do 50 godina starosti PSA ne bi smio prelaziti 2,5 ng/ml u zdravog muškarca. (Freedland, 2018)

Analizirajući skupinu pacijenata sa PSA 4-10 ng/ml bez prethodne biopsije kojih je bilo 168, karcinom prostate je dokazan u 79 pacijenata ili 47,02 % slučajeva.

U ovom istraživanju najviše pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom prostate, 96 pacijenata od ukupno 175 oboljelih (54,86 %), ima vrijednost PSA između 4 i 10 ng/ml. Za ovu skupinu ukupni PSA ne predviđa dobro patohistološki nalaz jer je u tom koncentracijskom rasponu većina i benignih i suspektnih pacijenata. U takvim je situacijama od koristi mjeriti ostale oblike PSA (najčešće korišten omjer slobodnog i vezanog), no u ovom radu je podatak o ovom omjeru bio više izuzetak nego pravilo. Uočeno je, međutim, da je gornja vrijednost omjera F/T PSA niža kod pacijenata s adenokarcinomom (maksimalna nađena vrijednost uz adenokarcinom je bila 22, a kod benignih dijagnoza 33). Dakle, najviše biopsija učinjeno je kod pacijenata sa PSA u rasponu 4-10 ng/ml (65,45% ili 233 od 356), kod njih 96 (41,20%) je dijagnostičiran karcinom, 28 (12%) je imalo suspektan nalaz, a kod ostalih 109 (46,78%) pacijenata radilo se o benignim promjenama. Mogući uzroci porasta PSA kod pacijenata s benignim nalazom su dob (budući da starenjem dolazi do porasta volumena žlijezde), razne manipulacije prostatom (ejakulacija, masaža, biopsija) i upale. Također se u obzir trebaju uzeti i analitičke interferencije prilikom određivanja PSA te hormonska terapija koja povisuje razinu testosterona. Od pacijenata s malignim nalazom i PSA vrijednostima 4-10 ng/ml, osmero (8,33%) su imali proširenu bolest, a ostalih 91,67% lokaliziranu bolest.

Vrlo visok PSA (>50 ng/ml) prati dijagnozu adenokarcinoma prostate. U istraživanju je samo jedan pacijent s benignim nalazom imao vrijednost veću od spomenute (PSA=56 ng/ml), dok je 10,29% pacijenata s karcinomom prostate imalo PSA u tom rasponu.

38 pacijenata s proširenom bolešću (N=47), tj. 80,85% imalo je PSA>10 ng/ml, dok je kod pacijenata s lokaliziranom bolešću (N=122) taj postotak puno manji i iznosi 31,15% (38 pacijenata ima PSA>10 ng/ml).

Zanimljivo je spomenuti da je u analiziranoj skupini nađen i jedan pacijent s metastatskim karcinomom i vrijednostima PSA ispod 10 ng/ml. Objašnjenje za ovaj nalaz najvjerojatnije leži u dediferencijaciji tumorskih stanica te pojavi metastatskih klonova koje gube sposobnost proizvodnje PSA i vrlo često poprimaju obilježja neuroendokrinog karcinoma visokog stupnja agresivnosti.

Razina PSA korelira sa stopom otkrivanja karcinoma prostate. Muškarci stariji od 50 godina imaju 20-30% mogućnosti da obole od karcinoma prostate ako im je razina PSA viša od 4,0 ng / mL. Ako je razina PSA između 2,5 i 4,0 ng / ml, biopsija će otkriti karcinom kod 27% muškaraca. Za razine PSA veće od 10 ng / mL, mogućnost pozitivnih nalaza biopsije povećava se na 42-64% prema literaturnim podacima. (www.medscape.com, pristupljeno: 2.9.2019.) U ovoj studiji, muškaraca starijih od 50 godina sa dijagnozom adenokarcinoma i PSA>4 ng/ml bilo je 169, dakle 96,57%. Pri razini PSA od 2,5-4 ng/ml bilo je 6 pacijenata s adenokarcinomom, dakle biopsija je otkrila karcinom u 37% pacijenata te skupine. Kada je PSA>10ng/ml, 73 pacijenata imalo je dijagnozu karcinoma prostate, tj. biopsija je pozitivna u 68% od svih biopsiranih pacijenata kada je PSA>10ng/ml.

Prema podacima iz studije o prevenciji karcinoma prostate, u 15% muškaraca sa razinom PSA ispod 4 ng/ml biopsijom je utvrđen karcinom prostate (Thompson i sur., 2004). Promatrajući ukupan broj pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom, pacijenti sa niskim PSA (<4 ng/ml) činili su svega 3,43 % novo dijagnosticiranih u ovom istraživanju. Pa ipak, promatrajući samo skupinu pacijenata s niskim vrijednostima PSA, adenokarcinomom je dijagnosticiran u 37% slučajeva što govori da je stopa otkrivanja karcinoma pri niskim PSA vrijednostima bila zamjetno viša od podataka iz 2004. godine. S obzirom da se radi o maloj grupi pacijenata, prilikom interpretacije ovih rezultata je potreban oprez, pogotovo jer se radilo o pacijentima s patološkim nalazom DRP, a ne o ukupnoj populaciji muškaraca s niskim vrijednostima PSA. Petero pacijenata imalo je lokaliziranu bolest, a jedan pacijent proširenu.

Prilikom daljnjeg praćenja pacijenata u ovom istraživanju, nađeno je 27 novodijagnosticiranih pacijenata s adenokarcinomom prostate. Među njima su i pacijenti kojima je ponovljenom

biopsijom dokazan adenokarcinom, a ponovljene vrijednosti PSA bile su niže od inicijalnih. Za to postoji više razloga a najvjerojatniji su paralelni prostatitis koji je inicijalno povisio PSA te uvođenje terapije za BPH. Sve navedeno je potrebno uzeti u obzir te nalaz tPSA kad god je to moguće treba upotpuniti s f/tPSA i korelirati s rezultatima dodatnih laboratorijskih pretraga i kliničkim nalazom.

Dobro kontrolirana bolest proširenog oblika zabilježena je u 14 od 47 slučajeva, što znači da je 29,87% pacijenata s metastatski uznapredovalim karcinomom u kontrolnom intervalu imalo stabilnu bolest. Prema izvješću iz 2017. godine stopa preživljavanja pacijenata sa proširenim oblikom bolesti nakon 5 godina praćenja bila je 29%, a lokalizirani karcinom prostate iz iste te studije ima stopu preživljavanja 100% nakon 5 te 97% nakon 10 godina. S obzirom na kratko vrijeme praćenja u ovom radu, stopa mortaliteta odn. preživljavanja se nije mogla sa sigurnošću procijeniti. U ovom istraživanju stupanj progresije pacijenata s lokaliziranim karcinomom prostate iznosi 2,78%. U analiziranom razdoblju od 108 pacijenata sa lokaliziranim karcinomom čiji su podaci bili poznati, troje pacijenata razvilo je diseminiranu bolest povezanu sa lošim ishodom. (www.quora.com, pristupljeno 5.9.2019.)

U ovom istraživanju najčešće preporučeni oblik liječenja bilo je kirurško liječenje, tj. radikalna prostatektomija, na koju je upućeno 28% pacijenata. Radioterapija je preporučena kod 17,14% pacijenata, dok je pod aktivni nadzor stavljeno također 17,14% pacijenata. Androgen deprivacijskom terapijom kao monoterapijom liječeno je 3,43 % pacijenata. Učinkovitost terapije kontrolirana je određivanjem PSA. Kod radikalne prostatektomije kasnijom kontrolom PSA dodatno se provjerava kvaliteta zahvata i negativnost resekcijskih rubova, tj. je li karcinom odstranjen u cijelosti. PSA testom također se provjerava i pojava eventualnog biokemijskog recidiva. Kod liječenja radioterapijom, PSA testom kontrolira se uspješnost liječenja te, također pojava recidiva bolesti. Budući je snižavanje PSA vrijednosti kod ovog oblika terapije sporije, i vrijednosti PSA mjere se u dužim vremenskim intervalima. Kod sistemne bolesti, odnosno liječenja androgen deprivacijskom terapijom, u slučaju uspješne terapije očekuje se naglo sniženje PSA vrijednosti i to do ispod granica detekcije. Ukoliko do toga ne dođe, svakako treba razmotriti pojavu hormonski rezistentnog oblika bolesti. (www.medscape.com, pristupljeno:7.9.2019.). U takvim se slučajevima od strane multidisciplinarnog tima često preporuča uzimanje bioptičkog materijala metastaze i dodatna histološka procjena.

6. ZAKLJUČAK

- Određivanje vrijednosti PSA je korisna metoda u dijagnostici karcinoma prostate, pogotovo u kombinaciji sa kliničkim pregledom i slikovnim metodama. Osim u dijagnostici, određivanje PSA je vrlo važno i u kasnijem praćenju pacijenata.
- Visoke vrijednosti PSA koreliraju s dijagnozom karcinoma prostate, no i pri niskim vrijednostima PSA se vrlo često postavlja dijagnoza adenokarcinoma prostate. Tako je i najveći broj pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom prostate u ovom radu imalo vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml.
- Omjer f/t PSA je najčešće korištena dodatna metoda mjerenja PSA, a niži je u pacijenata s karcinomom. Njegova se vrijednost ovim radom nije mogla detaljnije procijeniti zbog premalog broja pacijenata s dostupnim podacima o f/T PSA.
- Ni jedna razina PSA osim one preko 50 ng/ml ne razlučuje dobro pacijente s benignim od one s malignim nalazom, no kod pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom i vrijednostima PSA višim od 10 ng / mL, rizik od ekstraprostatičnog širenja karcinoma je veći.
- Pacijenti s lokaliziranim adenokarcinomom imaju niži PSA, niže gradus grupe i manji broj pozitivnih cilindara u biopsiji prostate, a pacijenti s uznapredovalim karcinomom imaju viši PSA, više gradus grupe i veći broj pozitivnih cilindara u biopsiji prostate.
- Neki pacijenti s uznapredovalim karcinomom prostate mogu imati nisku ili neodredivu razinu PSA jer stanice karcinoma visokog gradusa ponekad gube sposobnost proizvodnje PSA.

7. LITERATURA

1. Amin MB. AJCC Cancer staging Manual. Chicago, Springer, 2017, str.724-726.
2. Billis A, Magna LA. Inflammatory Atrophy of the Prostate Prevalence and Significance. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127, 840-841.
3. Brock M, Bodman C, Palisaar J, Becker W. A Prospective Comparison of Systematic Prostate Biopsy With Targeted Biopsy Guided by Fused MRI and Transrectal Ultrasound. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112, 605.
4. Bulimbašić S. Interpretacija nalaza biopsija prostate. Zbornik radova 6. Znanstvenog sastanka TUMORI PROSTATE, Zagreb, 2018, 20-23.
5. Can a person die from a prostate cancer?, 2017., <https://www.quora.com/Can-a-person-die-from-prostate-cancer>, pristupljeno 5.9.2019.
6. Epstein JI, Egevad L, Moch PA, Montironi R. Best Practices Recommendations in Application of IHC, *Am J Surg Pathol*, 2014, 38, 7-14.
7. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol*, 2011, 13, 6-20.
8. Facts and Statistics, 2015., <https://zerocancer.org/learn/about-prostate-cancer/facts-statistics/>, pristupljeno 2.9.2019.
9. Freedland S. Measurement of prostate-specific antigen. *UpToDate*, 2018, <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-prostate-specific-antigen>, pristupljeno 6.8.2019.
10. Golubić ZA, Kuliš T, Kuveždić H, Librenjak D, Omrčen T, Reljić A, Španjol J, Zahirović D. Rak prostate-Priručnik za bolesnike. Zagreb, 2016, str.19-52.
11. Gottlieb S. Prostate specific antigen test must be repeated before biopsy. *BMJ*, 2003, 326, 1231.
12. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for Biopsy Diagnosis of Minimal Volume Prostatic Adenocarcinoma Analytic Comparison With Nondiagnostic but Suspicious Atypical Small Acinar Proliferation Kenneth. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124, 98.
13. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016.godine. Zagreb, HZJZ, Bilten 2019, broj 41
14. Juretić A, Šarić N, Bišof V. Molekularna genetika raka prostate, *Medix*, 2005, 11, 70-73.

15. Kaštelan Ž, Kuliš T, Hudolin T, Krhen I. Biopsija prostate. Zbornik radova 6. Znanstvenog sastanka TUMORI PROSTATE, Zagreb, 2018, 11-15.
16. Kuliš T, Čikić B, Zekulić T, Andrijašević V, Mokos I, Radović N, Ferenčak V, Saleh AE, Hudolin T, Kaštelan Ž. Rezultati centra izvrsnosti. Zbornik radova 6. Znanstvenog sastanka TUMORI PROSTATE, Zagreb, 2018, 84-91.
17. Kuliš T, Penezić L, Lušić M, Mokos I, Mrazovac , Kaštelan Ž. MRI i aktivni nadzor. Zbornik radova 6. Znanstvenog sastanka TUMORI PROSTATE, Zagreb, 2018, 54-55.
18. Laboratory Procedure Manual-Total Prostate Specific Antigen (PSA), 2004., https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/111psa_c_met_total_psa.pdf, pristupljeno:29.8.2019.
19. Lazzeri M, Guazzoni G, Montorsi F. Total and Free PSA, PCA3, PSA Density and Velocity, 2016, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800077-9.00010-4>, pristupljeno 25.8.2019.
20. Lee KS, Koo KC, Han WK. Indications for a second prostate biopsy in patients suspected with prostate cancer after an initial negative prostate biopsy. *Prostate Int.*, 2017, 5, 1-5.
21. Leone A, Gershman B. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2016, 19, 68-71.
22. Markić D, Kaštelan Ž, El-Saleh A, Španjol J. Benigna hiperplazija prostate – medikamentozno liječenje. *Medicina fluminensis*, 2017, 53, 273-280.
23. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC, 2016, str. 138, 140, 147, 162-178.
24. Mokos I. Benigna hiperplazija prostate i smetnje donjeg urinarnog trakta. *MEDICUS*, 2012, 21, 67–71
25. Mottet N, Bellmunt E, Bolla M i suradnici. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2018, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, pristupljeno 28.8.2019.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for patients- Prostate Cancer, 2018., <https://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/64/>, pristupljeno 28.8.2019.

27. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J. *Abeloff's Clinical Oncology*. Amsterdam, Saunders, 2013, str. 1464-1472.
28. Popis akreditiranih laboratorijskih postupaka ispitivanja, 2019., <https://www.kbc-zagreb.hr/wp-content/uploads/2019/08/Popis-akreditiranih-laboratorijskih-postupaka-ispitivanja-2019-08-07-1.pdf>, pristupljeno 4.9.2019.
29. Prostate Biopsy Pathology Report, 2016, <https://prostrcision.com/faqs/prostate-biopsy-pathology-report/>, pristupljeno 2.9.2019.
30. Prostate-Specific Antigen Testing, 2015, <https://emedicine.medscape.com/article/457394-overview#a6>, pristupljeno 2.9.2019.
31. Prostatitis, 2007., <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16074/Prostatitis.html>, pristupljeno: 5.9.2019.
32. Serdarević N, Smajić J. Comparison of chemiluminescent microparticle immunoassay with electrochemiluminescence immunoassay for carcinoembryonic antigen. *Journal of Health Sciences*, 2018, 8, 94-95.
33. Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133, 6.
34. Sotelo R, Arriaga J, Azhar RA, Gill IS. *Prostate Cancer A Patient's Guide*. New York, Springer, 2015, str. 1-5.
35. Sturgeon CM, Diamandis EP, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brüner N. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*, 2009,54, 29-35.
36. Šamija M i suradnici. Rak prostate-najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 9,10, 28-32, 43-48, 67-72, 109-111
37. Šimundić AM. PSA-biokemijske osobitosti. *MEDIX*, 2005, 11, 93-94.
38. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004, 350, 2239-2241.
39. Tomašković I. PSA nakon radikalne prostatektomije. Zbornik radova 6. Znanstvenog sastanka TUMORI PROSTATE, Zagreb, 2018, 42-45.

40. Zheng SL, Sun J, Wiklund F. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358, 910.

8. SAŽETAK

Adenokarcinom prostate je jedna od najčešćih malignih bolesti muške populacije u svijetu te vodeći maligni tumor muškaraca u Hrvatskoj. Zahvaljujući podizanju javne svijesti o ovoj zloćudnoj bolesti te široko dostupnog testiranja prostate specifičnog antigena (PSA), sve više raste broj adenokarcinoma otkrivenih u asimptomatskoj fazi i ograničenih na prostatu.

Dijagnostička obrada pacijenata sa sumnjom na karcinom prostate uključuje određivanje vrijednosti serumskog PSA (ukupnog ili s omjerom slobodnog i vezanog), analizu urina, digitorektalni pregled (DRP) te ultrazvučni pregled prostate. U slučaju patološkog nalaza DRP sa ili bez abnormalnosti vrijednosti PSA, preporuča se biopsija prostate.

U slučaju biopsijom dokazanog adenokarcinoma prostate, pacijenti prolaze dodatnu dijagnostičku obradu. U ovisnosti od rezultata, multidisciplinarni tim najčešće sastavljen od urologa, onkologa, patologa i radiologa donosi odluku o optimalnom obliku liječenja ponaosob za svakog pacijenta.

Ovim su radom analizirani podaci pacijenata kojima su u razdoblju od siječnja do prosinca 2016. u KBC Zagreb učinjene transrektalne biopsije prostate. U analizu su uključeni osnovni klinički i laboratorijski podaci.

U analiziranom razdoblju učinjeno je 356 biopsija prostate, od kojih 348 standardnih sa uzetih 12 uzoraka te 8 proširenih biopsija sa 18 uzoraka. U 255 ispitanika radilo se prvoj, a u 101 o ponovljenoj biopsiji. Pacijenti su bili starosti od 48 do 88 godina (medijan 67 godina). Vrijednosti PSA kretale su se od 1,21 ng/ml do 1000 ng/ml, medijan 7,18 ng/ml.

Većina biopsija je učinjena u starosnoj skupini od 61-70 godina (186; 52,24%) uz PSA vrijednost 4-10 ng/ml (233; 65,44%). Ukupno gledajući, benigne promjene u biopsijama prostate (N=356) nađene su u 144 (40,45 %) pacijenata, nalaz suspektan na tumor je nađen u 37 (10,40 %) pacijenata, a jasni nalaz adenokarcinoma prostate je nađen u 175 (49,16 %) pacijenata. Pacijenti s dokazanim adenokarcinomom su u prosjeku bili 3 godine stariji od pacijenata s benignim ili suspektim nalazom. Dok je većina pacijenata s benignim ili suspektim nalazom imala vrijednosti PSA 4-10 ng/ml (75,69% i 75,68%), istu vrijednost je imalo samo polovina pacijenata (54%) s dokazanim adenokarcinomom, a značajan broj (41,7%) je imao vrijednosti PSA viših od 10 ng/ml.

Pacijenti s klinički potvrđenom lokaliziranom bolešću imali su niže vrijednost PSA, manje od 4 pozitivnih cilindara prostate te histološki nalaz nižih gradusnih grupa, dok su pacijenti s uznapredovalim karcinomom imali vrijednosti PSA više od 10 ng/ml, često više od 8 pozitivnih cilindara i dokazan adenokarcinom viših gradusnih grupa (Gradus Grupa I vs Gradus Grupa IV).

Kasniji podaci su bili dostupni za 305 pacijenata. U razdoblju praćenja do 36 mjeseci, 107 (35,08%) pacijenata nije pokazivalo znakove maligne bolesti, a u 27 (8,85%) je novo dijagnosticiran adenokarcinom prostate. U skupini pacijenata s ranije postavljenom dijagnozom adenokarcinoma (N=150), 21 (14%) je i dalje u statusu aktivnog nadzora, a kod 3 (2%) je započeto aktivno liječenje. Stabilno stanje bez znakova recidiva nađeno je u 112 (74,67%) ranije aktivno liječenih pacijenata, a progresija u metastatsku bolest u 14 (9,33%) pacijenata.

8. SUMMARY

Prostate adenocarcinoma is one of the most common malignant tumor in male population worldwide and the most common solid neoplasm in male population in Croatia.

Due to increased public awareness, and widely available PSA testing, number of organ-confined asymptomatic disease is increasing.

Diagnostic workout of patient with suspicious prostate adenocarcinoma includes testing of serum PSA levels (total or with f/t ratio), urine analysis, clinical digitorectal examination (DRE) and ultrasound. In case of abnormal DRE and/or abnormal PSA levels, a transrectal ultrasound guided prostate core needle biopsy is recommended. In case of biopsy proven prostate adenocarcinoma, patients will undergo additional diagnostic evaluation. Based on results, a multidisciplinary team composed of urologist, oncologist, pathologist and radiologist will discuss the best treatment option for individual patients.

This study included patients who underwent prostate core needle biopsy at University Hospital Centre Zagreb between January and December 2016. Main clinical and pathological features were analyzed.

During analyzed period a total of 356 prostate core needle biopsies were performed, including 348 standard biopsies with 12 cores and 8 extended with 18 cores. In 255 cases prostate biopsy was performed for the first time, and 101 patient had previous prostate biopsy. Patients age ranged between 48 and 88 years (median 67 years). Serum PSA levels varied between 1,21 ng/ml and 1000 ng/ml; median 7,18 ng/ml.

Most of biopsies were performed in a group of patients aged 61-70 years (186; 52,24%) and with PSA levels 4-10 ng/ml (233; 65,44%). Overall, histological analysis in 144 (40,45 %) patients showed benign features, suspicious findings had 37 (10,40 %) patients and 175 (49,16 %) had definitive diagnosis of adenocarcinoma.

Patients with proved adenocarcinoma on prostate biopsy were 3 years older than patients with benign or suspicious findings. While majority of patient with benign and suspicious findings had PSA levels 4-10 ng/ml (75,69% and 75,68% respectively), same levels had only half of patients

(54%) with biopsy proven adenocarcinoma and significant amount (41,7%) of patients with adenocarcinoma had higher levels of PSA.

Patients with clinically proven localized disease tend to have lower levels of PSA, less than 4 cores positive on biopsy and lower Grade Groups, while patients with advanced disease tend to have PSA levels higher than 10 ng/ml, more than 8 cores positive showing adenocarcinoma of higher grades (Grade Group I vs Grade Group IV).

Follow-up data were available for 305 patients. In follow-up period (up to 36 months) 107 (35,08%) patients showed no signs of malignant disease, and 27 (8,85%) had newly diagnosed prostatic cancer. Of patients with previous diagnosis of prostate cancer (N=150), 21 (14%) were still in active surveillance, 3 (2%) underwent active treatment. Stable state with no signs of progression were found in 112 (74,67%) previously treated patients, and progression to metastatic disease in 14 (9,33%) patients.

9. PRILOZI

9.1 KLINIČKA TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA PROSTATE (prema Mottet i sur., 2018)

| PRIMARNI TUMOR (T) | |
|-------------------------------|--|
| T KATEGORIJA | T KRITERIJ |
| Tx | Primarni tumor se ne može odrediti |
| T0 | Nema znakova primarnog tumora |
| T1 | Klinički neprimjetan tumor, palpacijom ili slikovnim pretragama |
| T1a | Slučajni nalaz tumora u $\leq 5\%$ resekcijskog tkiva |
| T1b | Slučajni nalaz tumora u $> 5\%$ resekcijskog tkiva |
| T1c | Tumor dijagnosticiran biopsijom iglom (zbog povišenog PSA) |
| T2 | Tumor je ograničen na prostatu |
| T2a | Tumor zahvaća polovinu jednog režnja ili manje |
| T2b | Tumor zahvaća više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja |
| T2c | Tumor obuhvaća oba režnja |
| T3 | Tumor proširen izvan kapsule prostate |
| T3a | Izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana) |
| T3b | Tumor proširen na sjemene mjehuriće |
| T4 | Tumor proširen na okolne strukture osim sjemenih mjehurića: mokraćni mjehur, obližnje mišiće, i/ili zdjelične zidove |
| REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI (N) | |
| N KATEGORIJA | N KRITERIJ |
| Nx | Prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima se ne može dokazati |
| N0 | Nema metastaza u regionalne limfne čvorove |
| N1 | Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima |
| UDALJENE METASTAZE (M) | |
| M KATEGORIJA | M KRITERIJ |
| M0 | Nema udaljenih metastaza |
| M1 | Prisutne su udaljene metastaze |
| M1a | Metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima |
| M1b | Metastaze u kostima |
| M1c | Metastaze u ostala sjela sa/bez koštanih metastaza |

9.2 POPIS SKRAĆENICA

ADT- androgen deprivacijska terapija

AMACR- racemaza (engl. *Alfa-Methyl-CoA racemase*)

ASAP- Atipična sitnoacinarna proliferacija

AUA- Američka urološka udruga (engl. *American Urological Association*)

BCR- biokemijski recidiv (engl. *Biochemical recidive*)

BPH- benigna prostatična hiperplazija

BRCA- gen za karcinom dojke (engl. *Breast Cancer gene*)

CDK- inhibitor kinaze ovisan o ciklinu (engl. *cyclin dependent kinase inhibitor*)

CMIA- engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay*

CpG- citozin-fosfat-guanin

DRP- digitorektalni pregled

EAU- Europska udruga urologa (engl. *European Association of Urology*)

FDA– Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

fPSA- slobodni PSA (engl. *free PSA*)

GS- Gleasonov zbroj (engl. *Gleason Score*)

GSTP1- gen za glutation transferazu (engl. *Glutathione S-transferase P*)

HGPIN- Prostatična intraepitelna neoplazija visokog gradusa (engl. *High-Grade Intraepithelial Neoplasia*)

HMWCK- citokeratin visoke molekularne mase (engl. *High Molecular Weight Cytokeratin*)

ISUP – Međunarodno društvo za urološku patologiju (eng. *International Society of Urological Pathology*)

MSR1-engl. *Macrophage scavenger receptor 1*

NCCN- Nacionalna sveobuhvatna mreža protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

PAP/PSAP- prostatična kiselna fosfataza (engl. *Prostatic acid phosphatase*)

PCR-lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction*)

PIA- proliferativna upalna atrofija (engl. *Proiferative Inflammatory Atrophy*)

PSAD- gustoća PSA (engl. *PSA density*)

PSA- prostata specifični antigen

PSAV- brzina PSA (engl. *PSA velocity*)

PTEN- fosfataza i tenzin homologni gen (engl. *Phosphatase and tensin homolog*)

RH- Republika Hrvatska

RNASEL- gen za ribonukleazu L

SCC- karcinom pločastih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*)

TNM– klasifikacijski sustav veličine i dosega malignih tumora (eng. T – tumour; N – nodes (lymph); M – metastasis)

TRUZ- transrektalni ultrazvuk

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. *World Health Organization*)

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Samostalni kolegij Patofiziologija s patologijom
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Usporedba razine serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) i patohistološkog nalaza u biopatima prostate

Mateja Imamović

SAŽETAK

Ovim su radom analizirani podaci pacijenata kojima su u razdoblju od siječnja do prosinca 2016. u KBC Zagreb učinjene transrektalne biopsije prostate. U analizu su uključeni osnovni klinički i laboratorijski podaci.

U analiziranom razdoblju učinjeno je 356 biopsija prostate, od kojih 348 standardnih sa uzetih 12 uzoraka te 8 proširenih biopsija s 18 uzoraka. U 255 ispitanika radilo se prvom, a u 101 o ponovljenoj biopsiji. Pacijenti su bili starosti od 48 do 88 godina (medijan 67 godina).

Većina biopsija je učinjena u starosnoj skupini od 61-70 godina (186; 52,24%) uz PSA vrijednost 4-10 ng/ml (233; 65,44%). Ukupno gledajući, benigne promjene u biopatima prostate (N=356) nađene su u 144 (40,45 %) pacijenata, nalaz suspektan na tumor je nađen u 37 (10,40 %) pacijenata, a jasni nalaz adenokarcinoma prostate je nađen u 175 (49,16 %) pacijenata. Pacijenti s dokazanim adenokarcinomom su u prosjeku bili 3 godine stariji od pacijenata s benignim ili suspektim nalazom. Dok je većina pacijenata s benignim ili suspektim nalazom imala vrijednosti PSA 4-10 ng/ml (75,69% i 75,68%), istu vrijednost je imalo samo polovina pacijenata (54%) s dokazanim adenokarcinomom, a značajan broj (41,7%) je imao vrijednosti PSA veće od 10 ng/ml.

Pacijenti s klinički potvrđenom lokaliziranom bolešću imali su niže vrijednosti PSA, manje od 4 pozitivnih cilindara prostate te histološki nalaz nižih gradusnih grupa, dok su pacijenti s uznapredovalim karcinomom imali vrijednosti PSA više od 10 ng/ml, često više od 8 pozitivnih cilindara i dokazan adenokarcinom viših gradusnih grupa (Gradus Grupa I vs Gradus Grupa IV).

Kasniji podaci su bili dostupni za 305 pacijenata. U razdoblju praćenja do 36 mjeseci, 107 (35,08%) pacijenata nije pokazivalo znakove maligne bolesti, a u 27 (8,85%) je novo dijagnosticiran adenokarcinom prostate. U skupini pacijenata s ranije postavljenom dijagnozom adenokarcinoma (N=150), 21 (14,7%) je i dalje u statusu aktivnog nadzora, a kod 3 (2%) je započeto aktivno liječenje. Stabilno stanje bez znakova recidiva nađeno je u 112 (74,67%) ranije aktivno liječenih pacijenata, a progresija u metastatsku bolest u 14 (9,33%) pacijenata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 67 stranica, 8 grafičkih prikaza, 14 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: karcinom prostate, PSA, biopsija prostate, patohistološka analiza, ISUP Gradus, kliničko praćenje

Mentor: **Dr. sc. Stela Bulimbašić** naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Stela Bulimbašić**, naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Mirna Sučić, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr.sc. Dunja Rogić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical biochemistry
Independent course Patophysiology and Pathology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Correlation of serum prostate specific antigen (PSA) levels and findings on prostate core needle biopsies.

Mateja Imamović

SUMMARY

This study included patients who underwent prostate core needle biopsy at University Hospital Centre Zagreb between January and December 2016. Main clinical and pathological features were analyzed.

During analyzed period a total of 356 prostate core needle biopsies were performed, including 348 standard biopsies with 12 cores and 8 extended with 18 cores. In 255 cases prostate biopsy was performed for the first time, and 101 patient had previous prostate biopsy. Patients age ranged between 48 and 88 years (median 67 years).

Most of biopsies were performed in group of patients aged 61-70 years (186; 52,24%) and with PSA levels 4-10 ng/ml (233; 65,44%). Overall, histological analysis in 144 (40,45 %) patients showed benign features, suspicious findings had 37 (10,40 %) patients and 175 (49,16 %) had definitive diagnosis of adenocarcinoma. Patients with proved adenocarcinoma on prostate biopsy were 3 years older than patients with benign or suspicious findings. While majority of patient with benign and suspicious findings had PSA levels 4-10 ng/ml (75,69% and 75,68% respectively), same levels had only half of patients (54%) with biopsy proven adenocarcinoma and significant amount (41,7%) of patients with adenocarcinoma had higher levels of PSA.

Patients with clinically proven localized disease tend to have lower levels of PSA, less than 4 cores positive on biopsy and lower Grade Groups, while patients with advanced disease tend to have PSA levels higher than 10 ng/ml, more than 8 cores positive showing adenocarcinoma of higher grades (Grade Group I vs Grade Group IV).

Follow-up data were available for 305 patients. In follow-up period (up to 36 months) 107 (35,08%) patients showed no signs of malignant disease, and 27 (8,85%) had newly diagnosed prostatic cancer. Of patients with previous diagnosis of prostate cancer (N=150), 21(14%) were still in active surveillance, 3 (2%) underwent active treatment. Stable state with no signs of progression were found in 112 (74,67%) previously treated patients, and progression to metastatic disease in 14 (9,33%) patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 8 figures, 14 tables and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Prostatic cancer, PSA, prostate biopsy, ISUP Grade Groups, clinical follow-up

Mentor: **Stela Bulimbašić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Stela Bulimbašić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mirna Sučić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dunja Rogić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.

