

Vrijednosti Gleasonovog zbroja prije i poslije radikalne prostatektomije

Zubak, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:269477>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Hrvoje Zubak

VRIJEDNOSTI GLEASONOVOG ZBROJA
PRIJE I POSLIJE RADIKALNE
PROSTATEKTOMIJE

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Hrvoje Zubak

**VRIJEDNOSTI GLEASONOVOG ZBROJA
PRIJE I POSLIJE RADIKALNE
PROSTATEKTOMIJE**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je izrađen na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Josip Galić, dr. med.

Rad sadrži: 24 lista, 6 tablica i 1 sliku.

ZAHVALE

Želio bih zahvaliti mentoru, prof. prim. dr. sc. Josipu Galiću, na stručnoj pomoći, izdvojenom vremenu i savjetima za vrijeme pisanja ovoga diplomskoga rada.

Želio bih zahvaliti svojoj obitelji i svojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene, na njihovu razumijevanju i silnoj podršci.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija prostate	1
1.2. Karcinom prostate	1
1.2.1. Epidemiologija	1
1.2.2. Čimbenici rizika	2
1.3. Dijagnostika	2
1.3.1. Gleasonov zbroj	3
1.4. Liječenje	4
1.4.1. Aktivni nadzor.....	4
1.4.2. Radioterapija	4
1.4.3. Radikalna prostatektomija	5
2. CILJEVI RADA.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj studije	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode	7
3.4. Statističke metode	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA	13
6. ZAKLJUČAK	16
7. SAŽETAK	17
8. SUMMARY	18
9. LITERATURA.....	19
10. ŽIVOTOPIS.....	23

POPIS KRATICA

EBRT – eksterna radioterapija

DRP – digitorektalni pregled

PSA – prostata specifični antigen

PSAD – PSA gustoća

TRUS – transrektalni ultrazvuk

1. UVOD

1.1. Anatomija prostate

Prostata ili predstojna žlijezda fibromuskularna je žlijezda nalik plodu kestena koja prstenasto okružuje prostatičnu uretru od baze mokraćnog mjehura do membranoznog dijela uretre (1, 2). Omeđena je mokraćnim mjehurom proksimalno, simfizom anteriorno te ampulom rektuma, preko koje ju možemo palpirati, posteriorno (2). Prosječno je široka 4 cm na bazi prostate, 3 cm u vertikalnom te 2 cm u anteroposteriornom promjeru (2). Volumen je prostate varijabilan, s prosječnim volumenom 20 do 30 ml (3). Prostata se može podijeliti na tri reznja, dva lateralna, podijeljena brazdom na stražnjoj strani prostate, te središnji režanj prostate (1, 2). Većinu prostate čini 30 do 50 tubuloalveolarnih žlijezda koje su najvećim dijelom smještene posteriorno i lateralno od uretre (1, 3). Žljezdani sekret, 3 do 5 ml, ispušta se u uretru prije ejakulacije putem 15-30 kanalića, *ductuli prostatici* (1-3). Žljezdano se tkivo prostate može podijeliti na tri zone: prijelaznu, centralnu i perifernu (2).

1.2. Karcinom prostate

1.2.1. Epidemiologija

Prema podacima iz 2018. godine, karcinom prostate drugi je po učestalosti, oko 1,3 milijuna slučajeva, i drugi po smrtnosti, oko 359 000 smrtnih slučajeva, od svih karcinoma (bez karcinoma kože) kod muške populacije u svijetu (4). Prema podacima iz 2015. godine, karcinom prostate u Republici Hrvatskoj drugi je po učestalosti i drugi po smrtnosti (bez karcinoma kože) među muškarcima, odmah iza karcinoma pluća (5). Te je godine u Hrvatskoj bio zabilježen 2141 novi slučaj te 824 smrtna slučaja (5).

Prosječna je dob pacijenata u trenutku dijagnoze karcinoma prostate 66 godina (6). Karcinom prostate rijetko se dijagnosticira prije dobi od 50 godina, a preko 60% svih dijagnosticiranih starije je od 65 godina (6, 7). Kao rezultat uvođenja PSA testa probira incidencija karcinoma prostate povećala se te je test pridonio otkrivanju karcinoma u ranijoj dobi (4, 7). Osim toga, testiranje PSA rezultiralo je povećanim dijagnosticiranjem lokalno ograničenih oblika karcinoma prostate koji imaju bolju prognozu (7). Prosječna dob smrti oboljelih od karcinoma prostate jest 77 godina (7).

1.2.2. Čimbenici rizika

Brojni su potencijalni čimbenici rizika povezani s razvojem karcinoma prostate. Pozitivna obiteljska anamneza povezana je s povećanim rizikom za razvoj karcinoma prostate te relativni rizik raste ovisno o dobi srodnika u trenutku dijagnoze, o broju oboljelih srodnika i stupnju srodnosti (4, 7, 8). Jednako tako, rasa pokazuje povezanost s povećanim rizikom za razvoj karcinoma prostate, a on je najveći u populaciji Afroamerikanaca, a najniži u populaciji Azijata (4, 7, 8). Rizik za razvoj karcinoma prostate raste s godinama, a taj rizik posebice raste u muškaraca iznad 50. godine (6). Još neki od potencijalnih čimbenika rizika za razvoj karcinoma prostate jesu kronična upala prostate, infekcije prostate, androgeni, pretilost, kao i oni povezani sa životnim stilom poput prehrane bogate mastima i crvenim mesom te pušenje (6-9).

1.3. Dijagnostika

Karcinom prostate najčešće se dijagnosticira probirom u asimptomatskih pacijenata. Probir je pridonio smanjenu broju pacijenata s naprednim stadijem karcinoma u trenutku dijagnoze, kao i smanjenu mortalitetu (7). Probir se preporuča započeti u 50. godini života u dogovoru s pacijentima kod kojih je očekivani životni vijek veći od 10 godina, a prije 50. godine života kod pacijenata opterećenih obiteljskom anamnezom ili nekim drugim rizičnim čimbenicima (7).

Kao testovi probira koriste se digitorektalni pregled (DRP) i mjerenje razina prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. U testovima probira za karcinom prostate stopa detekcije veća je kod mjerenja serumskih razina PSA nego DRP-a, dok je najveća kada se koriste zajedno (7).

DRP je, do pojave mjerenja serumskih razina PSA, bio jedina metoda rane detekcije karcinoma prostate (7, 10). Nalaz DRP-a suspektan na karcinom označava prisutnost tvrdih čvorića ili otvrdnuće cijele prostate (10). Uredan nalaz DRP-a, zbog svoje niske osjetljivosti, ne isključuje mogućnost postojanja nepalpabilnog karcinoma (7, 10).

PSA je enzim, serinska proteaza iz porodice kalikreina, koji za zadaću ima održavanje sjemenog sekreta tekućim (10). On je organ specifičan marker koji se u visokim koncentracijama nalazi u sjemenoj tekućini, a nalazi se i u serumu u svojoj vezanoj i slobodnoj formi (7). Smatra se da do povišenih razina PSA u serumu dolazi zbog narušavanja arhitekture prostate u upalnim i neoplastičnim procesima (11). Povišene razine PSA, osim kod karcinoma prostate, možemo vidjeti i kod benigne hiperplazije prostate, prostatitisa, transuretralne resekcije, DRP-a, biopsije,

kao i kod starije dobi zbog povećanja volumena prostate (7, 11). Referentne vrijednosti PSA mijenjaju se s dobi, ali se graničnom vrijednošću smatra razina PSA u serumu od 4 ng/ml, iako je i kod tih vrijednosti moguća prisutnost karcinoma (10). Povišene razine PSA, od 4 do 10 ng/ml, smatraju se tzv. sivom zonom, gdje je vjerojatnost za karcinom prostate oko 25 % (7, 10, 11). Kod tih se pacijenata najčešće ponovi mjerenje PSA prije indiciranja biopsije. Razine PSA iznad 10 ng/ml smatraju se apsolutnom indikacijom za provođenje biopsije (10).

Jedna od inačica PSA je PSA gustoća (PSAD) koja se dobiva omjerom PSA i volumena prostate (ng/ml/cm³) (7, 10). Pacijenti s povišenim vrijednostima PSAD imaju veći rizik za karcinom, kao i njegov agresivniji oblik (7). Vrijednosti PSAD veće od 0,15 ng/ml/cm³, u pacijenata s razinama PSA između 4 do 10 ng/ml, indikacija su za provođenje biopsije (7).

Biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (TRUS) zlatni je standard za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate (12). Indikacije za provođenje biopsije jesu abnormalnost DRP-a, razine PSA veće od 4 ng/ml u kombinaciji s drugim faktorima te razina PSA iznad 10 ng/ml kao apsolutna indikacija (10, 12). Postoji više protokola, od uzimanja 6 do 24 uzorka na biopsiji (12). Trenutačno je najzastupljeniji protokol u kojemu se uzima 6 uzoraka iz svakog režnja prostate, uz dodatne biopate svake sumnjive promjene. Biopsija se izvodi pod kontrolom TRUS-om, gdje se ispaljivanjem bioptičke igle iz automatskog „pištolja“ uzimaju uzorci koji se potom šalju na patohistološku analizu. Ukoliko nalaz biopsije bude negativan, a kod pacijenta nalazi i dalje upućuju na sumnju na karcinom, biopsija se može ponoviti. Svakom ponovljenom biopsijom stopa se detekcije snižava (10).

Uz navedene metode, za dijagnozu i praćenje proširenosti bolesti bitne su i slikovne metode poput ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije (CT), magnetne rezonance (MR) i scintigrafije skeleta za praćenje metastaza u kosti (7).

1.3.1. Gleasonov zbroj

Gleasonov zbroj jedan je od načina kojim histološki određujemo diferenciranost karcinoma prostate (13). Jedan je od najvažnijih faktora za prognozu klinički lokaliziranog oblika karcinoma prostate (14). Gleasonov zbroj temelji se na promatranju žljezdanog uzorka karcinoma prostate bez promatranja citoloških značajki (15). Na temelju diferenciranosti uzorka dodjeljuju se ocjene od 1 do 5, gdje ocjena 1 označava najviše, a ocjena 5 najmanje diferencirani Gleasonov broj (7, 13). Gleasonov zbroj, koji se može kretati u rasponu od 2 do 10, dobiva se zbrajanjem primarnog

i sekundarnog Gleasonova broja (npr. Gleasonov zbroj $3 + 4 = 7$) (13, 15, 16). Ukoliko je samo jedan Gleasonov broj zastupljen u tumoru, zbroj se dobiva njegovim udvostručenjem (npr. Gleasonov zbroj $4 + 4 = 8$) (13, 15, 16). Prema najnovijem konsenzusu iz 2014., Gleasonov zbroj dijeli se u pet skupina gradusa koje dobro koreliraju s prognozom (17). Prvu skupinu gradusa čini Gleasonov zbroj ≤ 6 te je prognoza za ovu skupinu gradusa odlična (17). Gleasonov zbroj 7 imaju dvije skupine gradusa, a razlikujemo ih ovisno o prvom najzastupljenijem uzorku te, prema tome, imamo drugu skupinu gradusa zbroja $3 + 4$ i treću skupinu gradusa zbroja $4 + 3$ (17). Četvrtu skupinu gradusa čini Gleasonov zbroj 8, dok petu skupinu čini Gleasonov zbroj 9 i 10 (17).

1.4. Liječenje

Liječenje lokaliziranog karcinoma prostate uključuje aktivni nadzor, radioterapiju i radikalnu prostatektomiju, dok je kod metastatskog oblika bolesti liječenje palijativno (18). Pacijent bi trebao biti informiran o uspješnosti, kao i komplikacijama svake od terapija prilikom odabira načina liječenja (18).

1.4.1. Aktivni nadzor

Konzervativno liječenje uključuje aktivni nadzor, kod kojeg se aktivno prati pacijenta i odgađa primarno liječenje do trenutka progresije karcinoma, i oprezno čekanje, gdje se prati pacijenta te ukoliko dođe do razvoja metastaza pristupa se palijativnom liječenju (7). Aktivni nadzor metoda je liječenja za pacijente kod kojih je očekivani životni vijek kraći od 10 godina i kod kojih je Gleasonov zbroj ≤ 6 , a u novije vrijeme i kod mlađih pacijenata s Gleasonovim zbrojem $3 + 4$ (7, 18). Gotovo 16 % novodijagnosticiranih karcinoma prostate ispunjava kriterije za aktivni nadzor (7). Ovom obliku liječenja obično se pristupa kako bi se izbjeglo prekomjerno liječenje i komplikacije liječenja kod pacijenata. Većina protokola preporuča, nakon inicijalne dijagnoze, praćenje PSA svakih 6 mjeseci, DRP-a jednom godišnje i ponovljenu biopsiju u intervalima od 3 do 5 godina (19).

1.4.2. Radioterapija

Radioterapija se koristi kao oblik terapije kod lokaliziranih oblika karcinoma prostate u kombinaciji s hormonskom terapijom kod lokalno uznapredovalog oblika karcinoma, kao adjuvantna terapija nakon radikalne prostatektomije te kao palijativna terapija kod metastatskog oblika bolesti (7). Razlikujemo eksternu radioterapiju (EBRT) i brahioterapiju kod koje se izvor zračenja postavlja izravno u prostatu (7, 20). Kod EBRT-a visoke doze zračenja usmjerene su na

prostatu i okolna tkiva. Konformalna radioterapija (3D-CRT) oblik je EBRT-a kod kojeg se uz pomoć računala zračenje usmjerava izravno na prostatu u svrhu minimaliziranja ozljeda okolnih tkiva (mokraćni mjehur, rektum) (7, 20). Najčešće komplikacije povezane s radioterapijom posljedica su ozljeda mikrovaskulature okolnih organa pa se kao najčešći akutni simptomi radioterapije javljaju proktitis i cistitis (7). Eretilna disfunkcija može se javiti u skoro polovice pacijenata, dok je urinarna inkontinencija rjeđa nego nakon radikalne prostatektomije (7).

1.4.3. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija zlatni je standard u liječenju lokaliziranog oblika karcinoma prostate (7, 21). Izvodi se kod pacijenata s lokaliziranim oblikom, kod kojih je očekivani životni vijek duži od 10 godina, s gornjom granicom starosti pacijenta od 76 godina (7, 21). Pri radikalnoj prostatektomiji odstranjuje se prostata sa seminalnim vezikulama, s ili bez regionalne limfadenopatije (7, 21). Operacija se može napraviti perinealnim, retropubičnim i laparoskopskim putem (7). Tri glavna cilja radikalne prostatektomije jesu kontrola karcinoma te očuvanje kontinencije i seksualne funkcije (7). Prostatektomijom se omogućava preciznije određivanje stadija karcinoma patohistološkom analizom, kao i ranije detektiranje neuspješnosti liječenja (7). Kod pacijenata liječenih opreznim čekanjem uočene su značajno veće stope mortaliteta, kao i udaljenih metastaza, nego u pacijenata liječenih radikalnom prostatektomijom (22). Komplikacije radikalne prostatektomije uključuju impotenciju uzrokovanu oštećenjem neurovaskularnog snopa za vrijeme operacije, urinarnu inkontinenciju, duboku vensku trombozu i kontrakture vrata mokraćnog mjehura (7, 23). Razine PSA $> 0,1$ ng/ml nakon radikalne prostatektomije najčešće ukazuju na perzistirajući karcinom te se može učiniti poštredna radioterapija koju se preporuča napraviti prije nego razine PSA budu $> 0,5$ ng/ml (7).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi su istraživanja:

- ispitati podudarnost Gleasonova zbroja u uzorcima nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije,
- ispitati povezanost vrijednosti preoperativnih parametara s Gleasonovim zbrojem u uzorcima nakon radikalne prostatektomije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (24).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pacijentima Zavoda za urologiju KBC-a Osijek, kojima je u razdoblju od dvije godine, od 1.1.2017. do 1.1.2019. godine, obavljena radikalna prostatektomija.

Uvjet za uključivanje u istraživanje jest da su biopsija i radikalna prostatektomija, zajedno s patohistološkom analizom, odrađene u KBC-u Osijek. Pacijenti koji su biopsiju s patohistološkom analizom odradili u nekoj vanjskoj ustanovi bili su isključeni iz istraživanja.

Podatci su prikupljeni u svibnju i lipnju 2020. godine. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Iz povijesti bolesti, sa Zavoda za urologiju KBC-a Osijek, izvađena su relevantna obilježja i klinički parametri pacijenata kojima je napravljena radikalna prostatektomija.

Iz patohistoloških nalaza nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije prikupljeni su podatci o Gleasonovu zbroju.

Od obilježja i kliničkih parametara bilježeni su dob (godine), serumske razine PSA (ng/ml), volumen prostate (cm^3) koji je dobiven izračunavanjem prema elipsoidnoj formuli za volumen prostate, $\text{Volumen (cm}^3\text{)} = L \times W \times H \times \pi/6$, iz dimenzija prostate dobivenih CT-om abdomena i zdjelice, PSAD (ng/ml/cm^3) koja je dobivena iz omjera vrijednosti PSA i volumena prostate, $\text{PSAD (ng/ml/cm}^3\text{)} = \text{PSA (ng/ml)} / V (\text{cm}^3)$, broj uzetih uzoraka na biopsiji, broj pozitivnih uzoraka uzetih na biopsiji te patološki stadij (pT2, pT3, pT4) dobiven iz patohistološkog nalaza nakon radikalne prostatektomije.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u raspodjeli pacijenata s obzirom na gradus poslije biopsije i poslije radikalne prostatektomije testirale su se McNemar- Bowkerovim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli u odnosu na spol testirane su Mann Whitney U testom, a prije i poslije radikalne prostatektomije Wilcoxonovim testom (25). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 44 pacijenta kojima je učinjena radikalna prostatektomija. Medijan dobi ispitanika jest 65 godina (interkvartilnog raspon od 59 do 68 godina) u rasponu od 49 do najviše 75 godina. Svi pacijenti imaju povišene vrijednosti PSA (> 4 ng/ml), u rasponu od 4,3 do 42,2 ng/ml. PSA gustoća kod ispitanika kreće se od 0,1 do 1,4 ng/ml/cm³, a volumen prostate od 21,6 do 96 cm³ (Tablica 1).

Tablica 1. Dob pacijenta i vrijednosti PSA i volumena prostate

	Medijan (interkvartilni raspon)	Najniža i najviša vrijednost
Dob ispitanika [godine]	65 (59 – 68)	49 – 75
PSA* [ng/ml]	7,55 (5,73 – 11,75)	4,3 – 42,2
PSAD† [ng/ml/cm ³]	0,16 (0,11 – 0,28)	0,1 – 1,4
Volumen prostate [cm ³]	45,6 (31,3 – 70,1)	21,6 – 96,0

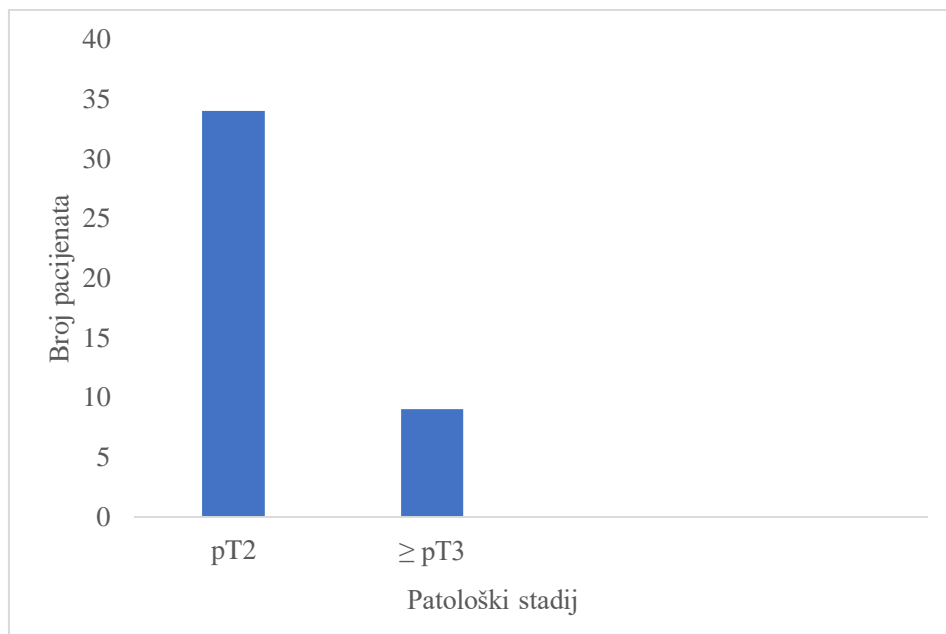
* prostata specifični antigen; †gustoća PSA

Prilikom biopsije kod svih pacijenata uzeto je 12 uzoraka, od kojih je pozitivno bilo od jednog do svih dvanaest (Tablica 2).

Tablica 2. Broj uzetih uzoraka i broj pozitivnih uzoraka kod biopsije

	Medijan (interkvartilni raspon)	Najmanje i najviše pozitivnih uzoraka
Broj uzetih uzoraka	12 (12 – 12)	12 – 12
Od toga pozitivno	4 (2 – 6)	1 - 12

Prema patološkom stadiju bolesti, 34 (77 %) ih je stadij pT2, a njih 9 (21 %) je stadij \geq pT3 (Slika 1.). U skupini stadija \geq pT3, 1 je ispitanik stadij pT3, 3 ispitanika pT3a, a 5 ispitanika je pT3b.



Slika 1. Raspodjela pacijenata prema patološkom stadiju

Tablica 3. Razlika u najzastupljenijem primarnom i sekundarnom Gleasonovu broju prije i poslije radikalne prostatektomije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges-Lehmann razlika	95 % CI [†]	P*
	Prije radikalne prostatektomije	Poslije radikalne prostatektomije			
Najzastupljeniji primarni Gleasonov broj	3 (3 – 3)	3 (3 – 4)	0	-	0,06
Najzastupljeniji sekundarni Gleasonov broj	4 (3 – 4)	4 (3 – 4)	0	0 – 0,5	0,12

*Wilcoxon test; †CI – raspon pouzdanosti;

Nakon radikalne prostatektomije uočava se značajno više pacijenata s Gleasonovim zbrojem 3 + 4 i zbrojem 4 + 3 u odnosu na vrijednosti poslije biopsije. Poslije biopsije 20 (46 %) pacijenata ima zbroj 3 + 4, a poslije prostatektomije njih 25 (57 %), dok je povećanje broja pacijenata sa zbrojem 4 + 3 bilo od 2 (5 %) na 6 (14 %) pacijenata (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela pacijenta prema Gleasonovu zbroju poslije biopsije i poslije radikalne prostatektomije

Broj pacijenata (%) prema Gleasonovu zbroju poslije radikalne prostatektomije	Broj pacijenata (%) prema Gleasonovu zbroju poslije biopsije					Ukupno	P*
	≤ 6	3 + 4	4 + 3	8	9 - 10		
≤ 6	8	0	0	0	0	8 (18)	
3 + 4	10	15	0	0	0	25 (57)	
4 + 3	0	3	2	1	0	6 (14)	<0,001
8	0	1	0	1	0	2 (5)	
9 - 10	0	1	0	0	2	3 (7)	
Ukupno	18 (41)	20 (46)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	44 (100)	

*McNemar – Bowkerov test

S obzirom na Gleasonov zbroj, 28 (64 %) pacijenata nije imalo promjenu, njih 15 (34 %) imalo je veći zbroj nakon radikalne prostatektomije, a samo se kod jednog pacijenta bilježi manji Gleasonov zbroj nakon radikalne prostatektomije. Uspoređujući preoperativne vrijednosti pacijenata s obzirom na to je li došlo do povećanja Gleasonova zbroja ili ne (iz daljnje analize isključen je pacijent koji ima Gleason zbroj manji nakon radikalne prostatektomije), uočava se da, iako su nešto više vrijednosti PSA i PSA gustoće kod pacijenata kojima se povećao Gleasonov zbroj, te razlike nisu značajne. Isto tako, ne razlikuje se značajno broj pozitivnih uzoraka u ispitanika kojima je Gleasonov broj bez promjene ili je veći (Tablica 5).

4. REZULTATI

Tablica 5. Razlika u promatranim varijablama s obzirom na promjenu Gleasonova zbroja prije i poslije radikalne prostatektomije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges-Lehmann razlika	95 % CI [†]	P*
	Bez promjene Gleasonova zbroja	Veći Gleasonov zbroj			
Dob ispitanika [godine]	66 (59 – 68)	64 (62 – 69)	1	-3 do 6	0,60
PSA [‡] [ng/ml]	7,1 (5,2 – 11,3)	8,7 (7,1 – 11,8)	1,69	-0,4 do 4	0,10
PSAD [§] [ng/ml/cm ³]	0,15 (0,11 - 0,20)	0,23 (0,12 – 0,85)	0,04	-	0,40
Volumen prostate [cm ³]	55,9 (39,4 – 70,1)	33,2 (23,9 – 68,2)	-15,5	-	0,31
Broj pozitivnih uzoraka	5 (2 – 7)	4 (2 – 5)	-1	-3 do 1	0,40

*Mann Whitney U test ; †CI – raspon pouzdanosti; ‡ prostata specifični antigen; § gustoća PSA

Nema značajne razlike u patološkom stadiju bolesti s obzirom na to jesu li ispitanici imali veći Gleasonov zbroj ili je ostao isti nakon operacije (Tablica 6).

Tablica 6. Razlika u patološkom stadiju bolesti s obzirom na promjenu Gleasonova zbroja prije i poslije radikalne prostatektomije

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez promjene Gleasonova zbroja	Veći Gleasonov zbroj	Ukupno	
pT2	24 / 28	10 / 14	34 (81)	0,41
≥ pT3	4 / 28	4 / 14	8 (19)	
Ukupno	28 / 28	14 / 14	42 (100)	

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

U istraživanju je ispitana podudarnost vrijednosti Gleasonova zbroja u uzorcima prije i poslije radikalne prostatektomije kod 44 pacijenta na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek koji su u razdoblju od dvije godine, od 1.1.2017. do 1.1.2019., bili podvrgnuti operacijskom postupku. Pacijenti su na temelju promjene ili podudarnosti Gleasonova zbroja u bioptičkim uzorcima i uzorcima nakon radikalne prostatektomije bili podijeljeni u skupine. Između navedenih skupina bile su ispitane preoperativne i patološke varijable i njihova povezanost s Gleasonovim zbrojem. Određivanje podudarnosti Gleasonova zbroja u uzorcima nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije važno je zbog procjene vrijednosti samog zbroja pri odabiru liječenja.

U istraživanju medijan dobi pacijenata bio je 65 godina, u rasponu od 49 do 75 godina. Ti podatci odgovaraju drugim sličnim istraživanjima, kao i samoj etiologiji karcinoma prostate, gdje je medijan dobi pacijenata u rasponu od 58 do 68 godina (6, 26-30).

Medijan preoperativne vrijednosti PSA je 7,55 ng/ml, što odgovara podacima pronađenima u literaturi, gdje se medijan PSA kreće između 4,7 do 8,5 ng/ml (26-28, 30). Takve vrijednosti PSA upućuju na opravdanost provođenja biopsije u pacijenata koji imaju vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml, u tzv. sivoj zoni. Medijani preoperativnih vrijednosti PSAD i volumena prostate su 0,16 ng/ml/cm³ i 45,6 cm³ respektivno, a slične podatke imale su i druge studije (30, 34).

Kod svih je pacijenata broj uzetih uzoraka na biopsiji 12, što odgovara novijim protokolima uzimanja uzoraka za patohistološku analizu (10). Raspon pozitivnih uzoraka bio je od 1 do 12. Raspon pozitivnih uzoraka opravdava proširenje broja uzoraka koji se uzimaju na biopsiji.

Usporedbom najzastupljenijeg primarnog i sekundarnog Gleasonova broja prije i poslije radikalne prostatektomije nije uočena statistički značajna razlika. Najzastupljeniji primarni Gleasonov broj u oba je slučaja bio uzorak ocjene 3, što se poklapa s literaturom da je to najčešća ocjena uzorka, te da u kombinaciji daje najčešće dodijeljeni Gleasonov zbroj $3 + 3 = 6$ (16). Najzastupljeniji sekundarni Gleasonov broj bio je uzorak ocjene 4 koji najčešće u kombinaciji s uzorkom ocjene 3 daje Gleasonov zbroj $3 + 4 = 7$ (16).

38 pacijenata (87 %) u uzorcima je nakon biopsije imalo Gleasonov zbroj ≤ 6 i zbroj $3 + 4$, što govori u prilog rane detekcije karcinoma prostate, a tim pacijentima omogućava bolju prognozu liječenja.

5. RASPRAVA

Kod 64 % pacijenata Gleasonov zbroj podudarao se u uzorcima uzetim nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije, dok je kod 36 % pacijenata došlo do promjene zbroja. Kod 15 pacijenata došlo je do povećanja zbroja nakon prostatektomije, dok je kod samo jednog pacijenta zabilježen niži Gleasonov zbroj nakon prostatektomije. Slične su podatke o podudarnosti Gleasonova zbroja imale su i druge studije, gdje se ona kreće između 52 i 70 % (26, 28, 29, 31, 32).

U uzorcima nakon radikalne prostatektomije uočava se značajno više pacijenata s Gleasonovim zbrojem 3 + 4 i Gleasonovim zbrojem 4 + 3 nego u uzorcima nakon biopsije. U uzorcima nakon biopsije bilo je 46 % pacijenata s Gleasonovim zbrojem 3 + 4, dok ih je nakon prostatektomije bilo 57 %. Najčešća je promjena bila iz Gleasonova zbroja 3 + 3 u Gleasonov zbroj 3 + 4, koja je uočena kod 10 pacijenata, te je ista promjena uočena i u drugim istraživanjima (28, 31). Istraživanje pokazuje da su promjene Gleasonova zbroja nakon radikalne prostatektomije češće kod nižih vrijednosti zbroja, što može utjecati na samo liječenje.

Između skupina pacijenata s promjenom i skupine pacijenata s nepromijenjenim Gleasonovim zbrojem uspoređeni su dob pacijenta, vrijednosti PSA, PSAD, volumena prostate, broj pozitivnih uzoraka nakon biopsije i patološki stadij.

Nije uočena značajna povezanost između dobi pacijenta i promjene Gleasonova zbroja nakon radikalne prostatektomije te se ti podatci poklapaju s podacima sličnih istraživanja (26, 29, 30).

Povišene vrijednosti, u skupini s promijenjenim Gleasonovim zbrojem, PSA i PSAD nisu statistički značajno povezane s promjenom. Rezultati drugih istraživanja su konfliktni. Dok su studije Tilki i suradnika te Bullock i suradnika uočile povezanost veće preoperativne vrijednosti PSA s promjenom Gleasonova zbroja, Sfoungaristos i suradnici i Evans i suradnici nisu uočili tu povezanost (26, 29-31).

Medijan vrijednosti volumena prostate viši je u skupine s nepromijenjenim Gleasonovim zbrojem nakon radikalne prostatektomije. Određene su studije pokazale povezanost manjeg volumena prostate s porastom Gleasonova zbroja nakon radikalne prostatektomije (30, 33, 34). Manjkavost ovog istraživanja jest u tome što su podatci o volumenu prostate bili zabilježeni u malog broja pacijenata. Posljedično, i vrijednost PSAD bila je izračunata u manjeg broja pacijenata.

Broj pozitivnih uzoraka nije se pokazao povezanim s porastom Gleasonova zbroja.

Iako je 28 % pacijenata s promijenjenim Gleasonovim zbrojem imalo patološki stadij \geq pT3, naspram 14 % kod nepromijenjenog zbroja, ta se povezanost nije pokazala značajnom, što se podudara s literaturom (32, 35).

Rezultati ovog istraživanja nedvojbeno potvrđuju postojanje razlike u Gleasonovu zbroju u uzorcima prije i poslije radikalne prostatektomije u određenog broja pacijenata. Za definiranje preoperativnih prediktora povezanih s promjenom zbroja potrebna su daljnja istraživanja.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i rezultata proizašlih iz njega, može se zaključiti sljedeće:

- nema statistički značajne razlike između primarnog i sekundarnog najzastupljenijeg Gleasonova broja prije i poslije radikalne prostatektomije,
- postoji statistički značajna razlika u Gleasonovu zbroju prije i poslije radikalne prostatektomije te su promjene češće bile u skupinama Gleasonova zbroja ≤ 6 i zbroja $3 + 4$,
- nema statistički značajne razlike u dobi između skupina s promijenjenim i nepromijenjenim Gleasonovim zbrojem
- više vrijednosti PSA i PSAD nisu statistički značajno povezane s promjenom Gleasonova zbroja
- niži volumen prostate nije bio statistički značajno povezan s promjenom Gleasonova zbroja
- nije uočena statistički značajna povezanost drugih parametara s promjenom Gleasonova zbroja.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni su ciljevi ovog istraživanja ispitati podudarnost Gleasonova zbroja u uzorcima nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije te ispitati povezanost vrijednosti preoperativnih parametara s Gleasonovim zbrojem u uzorcima nakon radikalne prostatektomije.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 44 pacijenta Zavoda za urologiju KBC-a Osijek, kojima je u razdoblju od dvije godine, od 1.1.2017. do 1.1.2019. godine, obavljena radikalna prostatektomija. Iz povijesti bolesti, sa Zavoda za urologiju KBC-a Osijek, prikupljen je Gleasonov zbroj prije i poslije radikalne prostatektomije te relevantna obilježja i klinički parametri pacijenata kojima je napravljena radikalna prostatektomija.

Rezultati: Kod 64 % pacijenata Gleasonov zbroj podudara se u uzorcima uzetim nakon biopsije i nakon radikalne prostatektomije, dok je kod 36 % pacijenata došlo do promjene zbroja. Kod 15 pacijenata došlo je do povećanja zbroja nakon prostatektomije, dok je kod samo jednog pacijenta zabilježen niži Gleasonov zbroj nakon prostatektomije. U uzorcima nakon radikalne prostatektomije uočava se značajno više pacijenata s Gleasonovim zbrojem 3 + 4 i Gleasonovim zbrojem 4 + 3 nego u uzorcima nakon biopsije. Nije uočena povezanost dobi, PSA, PSAD, volumena prostate, broja pozitivnih uzoraka te patološkog stadija s promjenom Gleasonova zbroja nakon radikalne prostatektomije.

Zaključak: Postoji statistički značajna razlika u Gleasonovu zbroju prije i poslije radikalne prostatektomije, dok nije uočena statistički značajna povezanost preoperativnih varijabli s promjenom Gleasonova zbroja.

Ključne riječi: karicnom prostate; Gleasonov zbroj; radikalna prostatektomija;

8. SUMMARY

GLEASON SCORE VALUES BEFORE AND AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Objectives: The main objectives of this study were to examine the concordance of the Gleason score after biopsy and after radical prostatectomy, and to examine the connection between values of preoperative parameters with the change of Gleason score in the samples after radical prostatectomy.

Study Design: A cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The study was conducted on 44 patients of the Department of Urology, University Hospital Center Osijek, who underwent radical prostatectomy within two years, from January 1st, 2017 until January 1st, 2019. The Gleason scores before and after radical prostatectomy were obtained from hospital documentation of the Department of Urology, University Hospital Center Osijek, as well as the relevant characteristics and clinical parameters of patients who underwent radical prostatectomy.

Results: In 64% of patients, the Gleason score matched in samples taken after biopsy and after radical prostatectomy, while in 36% of patients there was a change in the score. In 15 patients there was an increase in the Gleason score after prostatectomy, while in only one patient a lower Gleason score was recorded after prostatectomy. Significantly more patients with Gleason 3 + 4 and Gleason 4 + 3 score were observed in the samples after radical prostatectomy than in the samples after biopsy. No association was observed between age, PSA, PSAD, prostate volume, number of positive samples, and pathological stage with changes in Gleason score after radical prostatectomy.

Conclusion: There is a statistically significant difference in the Gleason score before and after radical prostatectomy, while no statistically significant association of preoperative variables with the change in the Gleason score was observed.

Keywords: prostate cancer; Gleason score; radical prostatectomy

9. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Standring S. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Oxford: Elsevier; 2016.
3. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. U: Šamija M, i sur. Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 1-20.
4. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
6. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J oncol. 2019;10(2):63-89.
7. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C. Campbell-Walsh urology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
8. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004;101(10 Suppl):2371-490.
9. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012;4:1-11.
10. Reljić A, Ružić B, Tomašković I, Šimundić AM, Šamija I, Šamija M, Kusić Z. Klinička slika i dijagnostika raka prostate. U: Šamija M, i sur. Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. str. 71-136.
11. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. Semin Cancer Biol. 1999;9(2):83-93.

9. LITERATURA

12. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. 2019
13. Krušlin B, Tomas D. Patologija raka prostate. U: Šamija M, i sur. Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 41-52.
14. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245-53.
15. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111(1):58-64.
16. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292-306.
17. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
18. Cotter K, Konety B, Ordonez MA. Contemporary Management of Prostate Cancer. *F1000Res*. 2016;5.
19. Komisarenko M, Martin LJ, Finelli A. Active surveillance review: contemporary selection criteria, follow-up, compliance and outcomes. *Transl Androl Urol*. 2018;7(2):243-55.
20. Vanneste BG, Van Limbergen EJ, van Lin EN, van Roermund JG, Lambin P. Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know? *Biomed Res Int*. 2016
21. Gilja I. Radikalna prostatektomija: indikacije, pristupi i kirurška tehnika. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2005;11(60/61):106-7.
22. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-42.

9. LITERATURA

23. Krhen I, Mareković Z, Miškić H, Knežević N, Bernat M, Saiwerth S. Radikalna prostatektomija, neurovaskularni snop i impotencija. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2005;11(60/61):117-8.
24. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
25. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
26. Bullock N, Simpkin A, Fowler S, Varma M, Kynaston H, Narahari K. Pathological upgrading in prostate cancer treated with surgery in the United Kingdom: trends and risk factors from the British Association of Urological Surgeons Radical Prostatectomy Registry. *BMC Urol*. 2019;19(1):94.
27. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012;61(5):1019-24.
28. Schreiber D, Wong AT, Rineer J, Weedon J, Schwartz D. Prostate biopsy concordance in a large population-based sample: a Surveillance, Epidemiology and End Results study. *J Clin Pathol*. 2015;68(6):453-7.
29. Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, et al. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urol Oncol*. 2011;29(5):508-14.
30. Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(1-2):E93-7.
31. Evans SM, Patabendi Bandarage V, Kronborg C, Earnest A, Millar J, Clouston D. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry - Victoria. *Prostate Int*. 2016;4(4):145-51.

9. LITERATURA

32. Beckmann K, O'Callaghan M, Vincent A, Cohen P, Borg M, DavidRoder, et al. Extent and predictors of grade upgrading and downgrading in an Australian cohort according to the new prostate cancer grade groupings. *Asian J Urol.* 2019;6.
33. Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J urol.* 2008;179(3):896-900; discussion
34. Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU int.* 2009;103(1):43-8.
35. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol int.* 2001;51(5):364-70.

10. ŽIVOTOPIS

Hrvoje Zubak

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

zubak.hrvoje@gmail.com

Opći podatci:

Datum i mjesto rođenja: 17. studenoga 1995., Našice

Mjesto prebivališta: Braće Radića 94, 33520 Slatina

Obrazovanje:

Osnovna škola Eugena Kumičića, Slatina 2002. - 2010.

Srednja škola Marka Marulića, Slatina 2010. - 2014.

Medicinski fakultet Osijek 2014. - 2020.

Nagrade:

Dekanova nagrada u području popularizacije znanosti za akademsku godinu 2018./2019.

Aktivnosti:

2018. i 2019. - demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku

10. ŽIVOTOPIS

2019. i 2020. - član organizacijskog odbora - studentski kongres OSCON u Osijeku (predsjednik Pododbora za ambasadore, partnerstva i podršku prijavljenih)

2019. - član organizacijskog odbora - IV. Simpozij Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka

2014. - 2020. - član Studentske športske udruge SportMEFOS

2017. - 2019. - tajnik Studentske športske udruge SportMEFOS

2016. - 2019. - Međunarodni sportsko-edukacijski susret biomedicinskih fakulteta Humanijada