Usporedba patohistoloških nalaza biopsije prostate i radikalne prostatektomije u KBC Osijek

Marinčić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:290534

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Kristina Marinčić

USPOREDBA PATOHISTOLOŠKOG NALAZA BIOPSIJE PROSTATE I RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Kristina Marinčić

USPOREDBA PATOHISTOLOŠKOG NALAZA BIOPSIJE PROSTATE I RADIKALNE PROSTATEKTOMIJE

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, Kliničkog bolničkog centra Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: prof. dr. sc. Milanka Mrčela

Rad ima 24 lista, 4 tablice i 1 sliku.

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1 Anatomija 1

1.2 Etiologija 1

1.3 Patologija 2

1.4 Dijagnostika 3

1.5 Liječenje 5

2. Cilj rada 7

3. Ispitanici i metode 8

3.1 Ustroj studije 8

3.2 Ispitanici 8

3.3 Metode 8

3.4 Statističke metode 9

4. Rezultati 10

5. Rasprava 14

6. Zaključak 18

7. Sažetak 19

8. Summary 20

9. Literatura 21

10. Životopis 24

Popis kratica

PIN – prostatična intraepitelna neoplazija

DRP – digitorektalni pregled

PSA – prostata specifični antigen

TRUS – transrektalni ultrazvuk

BHP – benigna hiperplazija prostate

PCA3 – prostatični karcinomni antigen 3

LHRH – (engl. *Luteinizing hormone releasing hormone*)

1. Uvod

1.1 Anatomija

Prostata je neparan organ, smješten u medijalnoj ravnini, ispod mokraćnog mjehura, iza simfize, a ispred ampule rektuma (1). Proksimalnim dijelom obuhvaća vrat mokraćnog mjehura, a distalnim prostatičnu uretru. Prostata odraslog muškarca poprečne je veličine 3,5 cm, a uzdužne 2,5 cm (2). Građena je od 30 do 50 razgranatih tubuloalveolarnih žlijezda koje čini kubični ili višeredni cilindrični epitel, a žljezdane dijelove okružuje vrlo obilna fibromuskularna stroma. Odvodni kanali žlijezda otvaraju se u dio mokraćne cijevi koji prolazi kroz prostatu. Izvana prostatu obavija vezivna čahura koja je bogata glatkim mišićnim stanicama. Pregrade koje polaze od čahure prodiru u žlijezdu i dijele je u režnjeve (3). S obzirom na embrionalni razvoj prostata se dijeli u pet zona prema McNealu pa tako razlikujemo prednju fibromuskularnu, periuretralnu, središnju, prijelaznu i perifernu zonu (2). Središnja zona čini oko 25 % žlijezde, dok periferna zona, koja je glavno mjesto nastanka karcinoma, čini 70 % volumena žlijezde. Medicinsko značenje ima i prijelazna zona jer je to mjesto odakle potječe većina benignih hiperplazija prostate (3).

Prostata se krvlju opskrbljuje od donje vezikalne, unutarnje pudendalne i srednje rektalne arterije, a venska se krv drenira u vezikalni venski pleksus koji je povezan s hemoroidnim venama pa je prema tome razumljivo nastajanje metastaze jetre pri karcinomu prostate (2, 4). Osim toga, vezikalni venski pleksus povezan je s presakralnim pleksusom vena čime se tumači i način širenja karcinoma prostate u koštani sustav (4).

1.2 Etiologija

Karcinom prostate u zapadnim je zemljama najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u muškaraca i drugi najčešći uzrok smrtnosti od zloćudnih bolesti s incidencijom od 97 slučajeva na 100 000 muškaraca čime nadmašuje karcinom pluća i kolorektalni karcinom (2, 5). Prema podatcima Registra za rak Republike Hrvatske, u 2013. godini bilo je 1698 novooboljelih muškaraca od karcinoma prostate, a umrlo ih je 749 što ga smješta na treće mjesto prema smrtnosti kod muškaraca (6).

Karcinom prostate tumor je koji se javlja kod ljudi starije dobi uz medijan dobi kod dijagnoze od 67 godina. Učestalost je izravno proporcionalna s dobi. Ako se mikroskopski pregledaju prostate svih muškaraca, naći će se mikroskopski karcinom u 10 % pedesetogodišnjaka i u 80 % muškaraca starijih od 80 godina (7, 8). Upravo zbog toga, rak prostate predstavlja veliki zdravstveni problem u razvijenim zemljama koje imaju duži

očekivani životni vijek (9). U etiologiji nastanka raka prostate nisu poznati svi čimbenici rizika, ali kao najvažniji navode se dob, rasa i etnička pripadnost, obiteljsko naslijeđe i hormoni. Bolest je češća u crne rase, a razlog tome je veća koncentracija testosterona u krvi, ali i veći afinitet vezanja testosterona za androgeni receptor (2). Pozitivna obiteljska anamneza također povećava rizik za razvoj raka prostate. Oko 9 % karcinoma prostate nasljedno je i vezano za kromosom 1, a nasljedni oblik obično zahvaća osobe mlađe od 55 godina (2, 10). Određeni egzogeni čimbenici poput prehrane bogate mastima, mliječnim proizvodima i crvenim mesom, konzumacije alkohola, pušenja, neodgovornog spolnog ponašanja i spolno prenosivih bolesti, izloženosti UV zračenju i kroničnih upala također su važni u etiologiji bolesti, a posebno važnu ulogu imaju u indukciji latentnog karcinoma prostate u klinički manifestni (10, 11).

1.3 Patologija

Više od 95 % karcinoma prostate su adenokarcinomi koji potječu iz acinusa prostate, a vrlo rijetko može nastati iz prostatičkih duktusa (2). Većina adenokarcinoma prostate, oko 70 %, nastaje u perifernoj zoni, u prijelaznoj zoni nastaje oko 20 %, a svega 10 % tumora smješteno je u središnjoj, periuretralnoj zoni (12).

S obzirom na biološko ponašanje razlikujemo latentni i klinički značajni karcinom. Latentni se karcinom uglavnom, pojavljuje u starijoj životnoj dobi te ima mali rizik progresije i stvaranja metastaza. Klinički značajni karcinom pojavljuje se u mlađih osoba i ima veliki rizik progesije i razvoja metastaza (2).

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) reverzibilna je promjena građena od benignih prostatičnih acinusa i duktusa obloženih citološki atipičnim stanicama. PIN se klasificira u dvije kategorije: PIN niskog gradusa koji je rijetko udružen s invazivnim karcinomom i PIN visokog gradusa koji je često udružen s invazivnim karcinomom (2).

Stupanj zloćudnosti karcinoma prostate određuje se prema Gleasonovom sustavu. Patolog procjenjuje dvije najčešće histološke slike i s obzirom na zloćudnost stupnjuje ih od 1 do 5 te određuje njihov zbroj (Gleasonov zbroj od 2 do 10) koji dobro korelira s proširenošću bolesti i prognozom (2, 13). Nizak Gleasonov zbroj od 2do 4 označava dobro diferencirane tumore s malom mogućnosti zloćudnosti. Srednje diferencirani tumor zbroja od 5 do 7 ima veći rizik metastaziranja, a slabo diferencirani tumori zbroja od 8 do 10 imaju visok rizik metastaziranja (14). Novi sustav stupnjevanja uključuje pet grupa gradusa koji se temelje na

Gleasonovom zbroju. Prema tome: grupu gradusa 1 čine Gleasonovi zbrojevi 6 ili manje; grupu gradusa 2 Gleasonov zbroj 3 + 4 = 7; grupu gradusa 3 Gleasonov zbroj 4 + 3 = 7; grupu gradusa 4 Gleasonov zbroj 8 te grupu gradusa 5 Gleasonovi zbrojevi 9 i 10 (15).

1.4 Dijagnostika

Većina slučajeva karcinoma prostate otkrije se slučajnim probirom asimptomatskih muškaraca. Manji broj pacijenata u kojih se razviju simptomi najčešće se žali na opstruktivne i iritativne smetnje mokrenja te hematuriju. Kod pacijenata kod kojih nije rano otkriven karcinom bolest više nije lokalizirana i moguća je pojava simptoma udaljenih metastaza koji se očituju kao bol u kralježnici ili patološka fraktura zahvaćene kosti (16).

Metode ranog otkrivanja karcinoma prostate uključuju digitorektalni pregled (DRP), određivanje serumske vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) i biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom (TRUS) (2).

Digitorektalno tvrda, čvorasta i bezbolna prostata upućuje na mogući karcinom, a mogu se palpirati tumorske nakupine veličine od 2 cm. Budući da je DRP subjektivna pretraga, nužna je usporedba s PSA nalazom (2, 16).

PSA je serinska proteaza koju luče epitelne stanice prostate, a održava tekućom sjemensku tekućinu. Iako je koncentracija PSA i do milijun puta viša u sjemenskoj tekućini nego u krvi, ovaj biljeg ima veliku ulogu u ranoj dijagnostici karcinoma prostate. Međutim PSA je za organ specifičan, ali ne i za tumor specifičan biljeg. Tako razine PSA mogu biti povišene i kod prostatitisa, benigne hiperplazije prostate (BHP) te nakon manipulacije prostate (masaža prostate, kateterizacija, spolni odnos, endoskopski zahvati) (2, 16).

Normalna vrijednost PSA u krvi muškarca je od 0 do 4 ng/ml. Povišene vrijednosti PSA povećavaju rizik za rak prostate s 8 % kod PSA 1 ng/ml na 25 % kod PSA od 4 do 10 ng/ml (16). Osim ukupnog PSA, određuje se i slobodni PSA koji nije vezan za proteine plazme te omjer između slobodnog i ukupnog PSA. Omjer je korisno dijagnostičko sredstvo kod nejasnih slučajeva, odnosno u takozvanoj „sivoj zoni“ kod vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml i na taj način smanjuje se broj nepotrebnih biopsija (2, 17).

Postoje pokušaji utvrđivanja novih dijagnostičkih metoda. Jedan je od takvih markera i prostatični karcinomski antigen 3(PCA3) koji se određuje iz sedimenta urina nakon masaže prostate. Vrijednost markera PCA3 još je predmet rasprave i nije u standardnoj primjeni (18).

Definitivna dijagnoza karcinoma prostate utvrđuje se biopsijom prostate. Biopsija prostate indicirana je u pacijenata s povišenom vrijednosti PSA te kod sumnjivog digitorektalnog nalaza. Izvodi se pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka uz uzimanje 10 do 12 cilindričnih uzoraka, a posebno se daje prednost perifernim i lateralnim područjima prostate. Preventivno se daje antibiotička terapija. Indikacija za ponovljenu biopsiju prostate u prethodno urednih patohistoloških nalaza su rastući ili stalno povišeni PSA, sumnjiv DRP i patohistološki nalaz atipične proliferacije malih acinusa ili PIN-a u prijašnjim biopsijama (19). Transrektalni ultrazvuk prostate bez biopsije ima malu važnost u otkrivanju ranog karcinoma prostate. U 30 % slučajeva nalaz transrektalnog ultrazvuka je uredan kada imamo histološki potvrđen karcinom prostate (2).

Nakon što je postavljena dijagnoza karcinoma prostate, određuje se klinički stadij bolesti. Na osnovu njega određuje se liječenje i prognoza bolesti. U procjeni kliničkog stadija najvažniji parametri su PSA, Gleasonov zbroj nakon biopsije prostate te broj pozitivnih cilindara, zastupljenost i smještaj tumora unutar bioptičkog cilindra, DRP, magnetska rezonanca (MR) ili kompjutorizirana tomografija (CT) zdjelice i abdomena te scintigrafija skeleta. Stadij bolesti određuje se prema TNM sustavu (Tablica 1.) (2).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate (T – tumor, N – limfni čvor, M – metastaze)

Tx	Tumor nije moguće dokazati
T0	Nema dokaza za tumorsku bolest
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor je pronađen slučajno ili nakon biopsije koja je rađena zbog povišene razine PSA u serumu
T2	Tumor ograničen na prostatu
T3	Tumor se proširio kroz kapsulu prostate
T4	Tumor se proširio na okolne organe
Nx	Regionalni limfni čvorovi nisu procijenjeni
N0	Nema limfogenih metastaza
N1	Prisutne metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
Mx	Udaljene metastaze nisu procijenjene
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

Za procjenu koštanih metastaza metoda izbora je scintigrafija skeleta. Indicirana je kod pacijenata sa simptomima koji potiču sumnju na metastaze i kod PSA višeg od 20 ng/ml. Udaljene metastaze u jetri, plućima ili mozagu mogu se ustanoviti pozitronskom emisijskom tomografijom (PET/CT). Vrijednost PSA viša od 100 ng/ml upućuje na pojavu udaljenih metastaza u gotovo svim slučajevima (20).

1.5 Liječenje

Terapijski plan za pacijenta s karcinomom prostate mora biti individualiziran, a u obzir moraju se uzeti stadij i gradus tumora, pacijentova dob, opće stanje i komorbiditeti. Kod lokaliziranog karcinoma prostate moguće su opcije aktivno praćenje, radijacijska terapija i radikalna prostatektomija. Kod metastatskog karcinoma terapija se usmjerava na olakšavanje simptoma i usporenje progresije bolesti (21).

Aktivno praćenje indicirano je kod starijih bolesnika koji imaju pridružene bolesti drugih organskih sustava. Cilj je smanjiti pretjerano liječenje jer se u ovih bolesnika obično nađu mali, dobro diferencirani tumori vrlo spora rasta koji možda neće zahtijevati agresivni tretman, pogotovo u pacijenata koji imaju očekivani životni vijek kraći od 10 godina. Pacijenti se prate na dva načina: opreznim čekanjem (engl. *watchful waiting*) i aktivnim nadzorom. Oprezno čekanje podrazumijeva praćenje pacijenata uz primjenu palijativnog tretmana u slučaju progresije bolesti. Aktivnim nadzorom mogu se pratiti pacijenti s niskorizičnim karcinomom te mlađi pacijenti koji odbijaju aktivno liječenje uz namjeru liječenja u slučaju progresije bolesti. Njima se PSA određuje svaka 3 mjeseca, digitorektalni pregled radi se svakih 6 mjeseci, biopsija prostate ponavlja se nakon prve i četvrte godine i prate se simptomi bolesti (2, 22).

Radikalna prostatektomija kirurški je tretman koji uključuje odstranjenje prostate i sjemenih mjehurića s regionalnom zdjeličnom limfadenektomijom ili bez nje te se radi anastomoza između mokraćnog mjehura i uretre. Zahvat se radi retropubičnim, perinealnim, laparoskopskim ili robotski asistiranim putem. Ova operacija indicirana je u bolesnika niskog i srednjeg rizika s lokaliziranim rakom prostate i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina. U odnosu prema opreznom čekanju, radikalna prostatektomija značajno smanjuje mortalitet te smanjuje rizik od pojave metastaza i lokalne progresije (2, 23). U pacijenata s visokorizičnim lokalno ograničenim karcinomom prostate, uz radikalnu prostatektomiju, obavezno se provodi i regionalna pelvična limfadenektomija. Kod pozitivnih resekcijskih rubova, ekstraprostatične proširenosti ili zahvaćenosti sjemenih mjehurića preporučuje se

adjuvantna radioterapija nakon operacije, a kod zahvaćenih limfnih čvorova adjuvantna hormonska terapija. Radikalna prostatektomija može uzrokovati određene komplikacije. Od funkcionalnih poremećaja najznačajnije su erektilna disfunkcija te inkontinencija mokraće. Nakon operativnog liječenja kontrolira se razina PSA i radi DRP 3, 6 i 12 mjeseci nakon zahvata, zatim svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine, a nakon toga jednom godišnje (2, 24). Nakon radikalne prostatektomije PSA pada na nemjerljive vrijednosti u 6 tjedana. Porast PSA na 0,2 ng/ml ili više tijekom dva mjerenja znači vraćanje bolesti (25).

Radioterapija je prvi izbor u liječenju bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate kod kojih je operacijski rizik prevelik s obzirom na komorbiditete i opće stanje te kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Zračenje može biti primarno i adjuvantno nakon radikalne prostatektomije te palijativno kod metastatske bolesti. Najčešće komplikacije povezane sa zračenjem su radijacijski cistitis i proktitis, promjene na koži erektilna disfunkcija dok je učestalost inkontinencije urina manja nego kod bolesnika liječenih kirurškim zahvatom (26). Nakon radioterapije razina PSA gotovo nikad ne padne na nemjerljive vrijednosti i pada sporije, obično u 3 godine na oko 1 ng/ml. Svaki pacijent ima svoju najnižu vrijednost PSA. Porast za 2 ng/ml ili više od najniže vrijednosti smatra se biokemijskim vraćanjem bolesti (25).

Metastatska bolest odgovorna je za gotovo cijeli mortalitet od karcinoma prostate. Izliječenje u tom stadiju nije moguće. Terapijski pristup može biti agresivan s ciljem prevencije daljnje progresije bolesti ili palijativan pristup s ciljem olakšavanja simptoma. Agresivni tretman uključuje hormonsku terapiju jer je poznato da je većina karcinoma prostate ovisna o testosteronu. Hormonskom terapijom usporava se rast karcinomskih stanica i poboljšava se kvaliteta života, ali ne produljuje se život. Sinteza testosterona blokira se kirurškom ili medikamentnom kastracijom. Orhidektomijom ili kirurškom kastracijom uklanja se aktivni parenhim testisa, a razina testosterona pada za nekoliko sati. Glavni je nedostatak tog načina negativni psihološki učinak na bolesnike. Medikamentnom kastracijom lijekovima postiže se jednak terapijski učinak. Najčešće se primjenjuju LHRH (engl. *Luteinizing hormone releasing hormone*) agonisti dok se LHRH antagonisti koriste rjeđe. Najznačajnija prednost medikamentne kastracije u usporedbi s kirurškom je reverzibilnost impotencije. Osim navedenih lijekova, u liječenju metastatske bolesti karcinoma prostate mogu se koristiti i antiandrogeni koji mogu biti steroidni i nesteroidni. Oni se mogu primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s kirurškom ili medikamentnom kastracijom (2, 27).

2. Cilj rada

Osnovni je cilj ovog istraživanja da se na uzorcima koji su dobiveni biopsijom prostate i radikalnom prostatektomijom ispita podudarnost patohistološkog nalaza biopsije prostate i radikalne prostatektomije.

3. Ispitanici i metode

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (28).

3.2 Ispitanici

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su pacijenti oboljeli od karcinoma prostate koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji u razdoblju od dvije godine na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek (od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine).

Uključni kriteriji: muškarci oboljeli od karcinoma prostate kojima je najprije patohistološki pregledano tkivo uzorkovano biopsijom prostate, a zatim napravljena radikalna prostatektomija te je tkivo prostate ponovno patohistološki pregledano.

Isključni kriteriji: muškarci kojima je radikalna prostatektomija napravljena na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek, ali biopsija prostate učinjena je u drugoj ustanovi. Istraživanje je provedeno od siječnja do lipnja 2017. godine.

3.3 Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek prikupili su se arhivski podatci o patohistološkom nalazu tkiva prostate dobivenog metodom biopsije i radikalnom prostatektomijom. Podatci o godini rođenja, kao i podatci o veličini uzorka i tumorom zahvaćeni udio, dobiveni su iz uputnica za patohistološki pregled tkiva prostate. Iz podataka o godini rođenja izračunata je dob pacijenata u vrijeme uzimanja uzoraka.

Analizirani su uzorci tkiva prostate dobiveni biopsijom i radikalnom prostatektomijom. Korišteni uzorci obrađeni su standardnom histokemijskom tehnikom i uklopljeni u parafinske blokove te bojani standardnim histokemijskim bojanjem (hemalaun i eozin) (29).

Ispitanici su razvrstani prema dobi, razini serumskog PSA, histološkom gradusu tumora koji je izražen grupama gradusa, lokalizaciji tumora (zahvaćena strana) i prema udijelu tumora u pregledanim uzorcima (postotak).

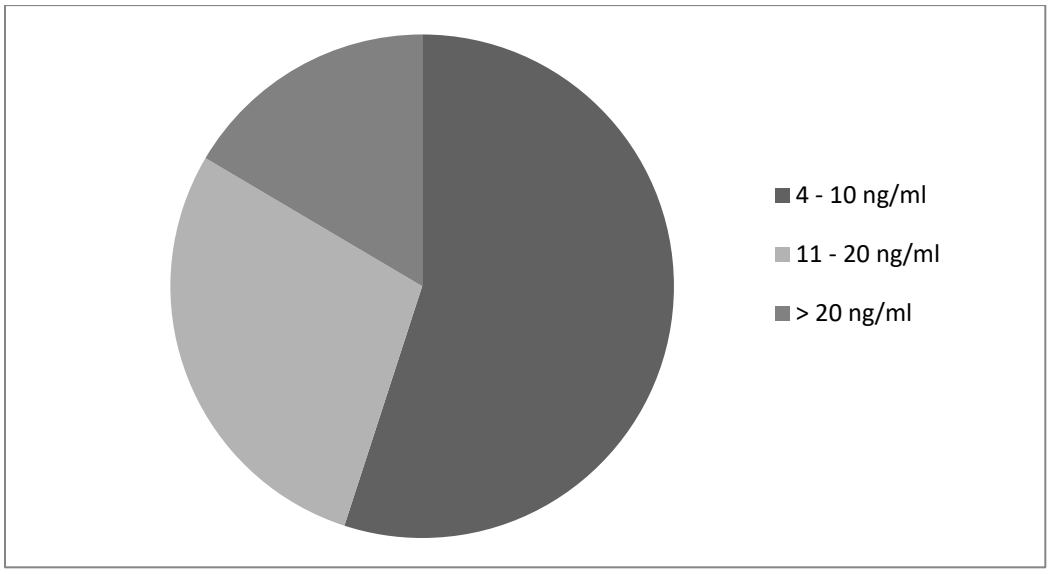
3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a za varijable koje ne slijede normalnu raspodjelu, opisane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Ocjena povezanosti dobi s PSA dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Razlike u broju ispitanika s obzirom na gradus, zahvaćenoj strani i udjelu tumora nakon biopsije i nakon prostatektomije testirane su McNemar-Bowkerovim testom (30). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalcStatistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2014).

4. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 85 ispitanika, srednje dobi 65 godina (standardne devijacije 6,2 godine) u rasponu od 51 do 75 godine života. Medijan vrijednosti PSA je 9 (interkvartilnog raspona od 6,67 do 15,15).

Srednja vrijednost PSA iznosi 15,1 ng/ml s rasponom od 4,2 do 150 ng/ml. S obzirom na vrijednosti PSA najviše ispitanika, njih 47 (55 %) ima vrijednosti PSA od od 4 do 10 ng/ml, a najmanje, njih 14 (16,5 %) ima izrazito povišenu razinu PSA (više od 20 ng/ml) (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema koncentaciji PSA

Spearmanovim koeficijentom korelacije utvrđeno je da nema značajne povezanosti dobi ispitanika s vrijednostima PSA (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = -0,009$ $P = 0,94$).

Postoji statistički značajna razlika u grupama gradusa na materijalu dobivenom metodom biopsije od onoga dobivenog metodom prostatektomije. Ista grupa gradusa određena je kod 45 (52,9 %) ispitanika. Kod 7 (8,2 %) pacijenata grupa gradusa bila je viša u uzorcima koji su dobiveni biopsijom nego u onima koji su dobiveni prostatektomijom, a kod 33 (38,9 %) pacijenta grupa gradusa je bila niža u uzorcima koji su dobiveni biopsijom nego u onima koji su dobiveni prostatektomijom. Također, značajno je više grupe gradusa I bilo u uzorcima koji su dobiveni biopsijom, njih 27 (31,8 %), dok je u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom

grupa gradusa I određena kod samo 9 (10,6 %) ispitanika (McNemar-Bowkerov test, P = 0,002) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema gradusu prije (biopsija) i nakon prostaktetomije

		Broj (%) ispitanika prema grupama gradusa **(prostatektomija)**						P*
		I	II	III	IV	V	Ukupno	
Grupe gradusa (**biopsija**)	I	6 (67)	18 (38)	3 (20)	0	0	27 (31,8)	**0,002**
	II	1 (11)	29 (60)	5 (33)	1 (17)	2 (28,6)	38 (44,7)	
	III	2 (22)	1 (2)	5 (33)	0	1 (14,3)	9 (10,6)	
	IV	0	0	2 (13)	4 (67)	3 (42,9)	9 (10,6)	
	V	0	0	0	1 (17)	1 (14,3)	2 (2,4)	
	Ukupno	9 (100)	48 (100)	15 (100)	6 (100)	7 (100)	85 (100)	

*McNemar-Bowkerov test

Postoji i statistički značajna razlika u lokalizaciji tumora, odnosno zahvaćenosti strana tumorom. U uzorcima koji su dobiveni biopsijom i uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom kod 52 (60 %) ispitanika nalaz je isti. U uzorcima koji su dobiveni biopsijom, kod 43 (50 %) ispitanika utvrđena je obostrana zahvaćenost, dok je u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom obostrano zahvaćena prostata kod 71 (85 %) ispitanika (McNemar-Bowkerov test, P < 0,001) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema zahvaćenoj strani prije (biopsija) i nakon prostatektomije

		Broj (%) ispitanika prema zahvaćenoj strani **(prostatektomija)**			P*
		Jednostrano	Obostrano	Ukupno	
Zahvaćena strana (**biopsija**)	Jednostrano	12 (85)	31 (44)	43 (50,5)	**< 0,001**
	Obostrano	2 (15)	40 (56)	42 (49,5)	
	Ukupno	14(100)	71 (100)	85 (100)	

*McNemar-Bowkerov test

Medijan broja uzoraka koji se uzeo ispitanicima je 12 (interkvartilnog raspona od 12 do 12 uzoraka) u rasponu od 10 do 18 uzoraka. Od tog je broja medijan pozitivnih uzoraka 5 (interkvartilnog raspona od 2 do 8 uzoraka) u rasponu od 1 do 12 pozitivnih uzoraka što predstavlja, u odnosu na ukupan broj uzoraka, udio od 42 % (interkvartilnog raspona od 17 % do 67 % pozitivnih uzoraka) u rasponu od 6 % do 100 % pozitivnih uzoraka.

Postoji statistički značajna razlika u udijelu zahvaćenosti materijala tumorom. Kod 29 (34,5 %) ispitanika postotak tumora je bio isti i u uzorcima dobivenim biopsijom i u onima koji su dobiveni prostatektomijom. Kod 53 (62 %) ispitanika u uzorcima koji su dobiveni biopsijom određen je manji postotak tumora nego u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom, a kod 3 (3,5 %) ispitanika određen je veći postotak. Značajno je više bilo ispitanika, njih 28 (32,9 %), čiji su uzorci koji su dobiveni biopsijom bili do 5 % zahvaćeni tumorom, za razliku od uzoraka koji su dobiveni prostatektomijom gdje su kod 3 (3,5 %) ispitanika bili zahvaćen tumorom do 5 % (McNemar-Bowkerov test, $P < 0,001$) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema udjelu tumora prije (biopsija) i nakon prostaktetomije

		Broj (%) ispitanika prema udjelu tumora **(prostatektomija)**					P*
		do 5 %	5 - 25 %	26 - 50 %	više od 50 %	Ukupno	
Udio tumora (**biopsija**)	do 5 %	3/3	13 (65)	8 (21)	4 (17)	28 (32,9)	**< 0,001**
	6 - 25 %	0	6 (30)	16 (42)	5 (21)	27 (31,8)	
	26 - 50 %	0	1 (5)	12 (32)	7 (29)	20 (23,5)	
	više od 50 %	0	0	2 (5)	8 (33)	10 (11,8)	
	Ukupno	3/3	20 (100)	38 (100)	24 (100)	85 (100)	

*McNemar-Bowkerov test

5. Rasprava

U provedenom istraživanju ispitani su podatci pacijenata oboljelih od karcinoma prostate kroz razdoblje od dvije godine, od 1. siječnja 2015. zaključno s 31. prosincem 2016. godine. Analizirani su materijali dobiveni biopsijom prostate i radikalnom prostatektomijom.

U ovom je istraživanju središnja dob pacijenata s karcinomom prostate 65 godina. Najstariji pacijent imao je 75 godina, a najmlađi 51 godinu. U pronađenoj literaturi središnja dob pacijenata kreće se od 60 do 69 godina, ovisno o izvoru, što odgovara ovom istraživanju (32, 33, 34).

Srednja vrijednost PSA u ovom istraživanju iznosi 15,1 ng/ml s rasponom od 4,2 do 150 ng/ml što odstupa od podataka pronađenih u literaturi gdje se srednja vrijednost PSA kreće od 5,8 do 9,9 ng/ml ovisno o izvoru (31, 32, 33).

Također, utvrđeno je da nema značajne povezanosti dobi ispitanika s vrijednostima PSA što se ne slaže s podatcima pronađenim u literaturi. Budući da se volumen prostate povećava s godinama, tkivo prostate postaje propusnije i na takav način PSA lakše odlazi u sistemnu cirkulaciju pa se onda očekuje i porast razine serumske PSA s godinama (34, 35). Razlozi zbog kojih postoje razlike između ovog istraživanja i drugih mogu biti etničke razlike, ali i razlike u metodologiji istraživanja.

Gleasonov zbroj najbolji je pokazatelj u procjeni prognoze karcinoma prostate. Pacijenti s višim gradusom imaju veće šanse za progresiju tumora. Istraživanja su pokazala da se kod takvih pacijenata češće javljaju povišene razine PSA nakon radikalne prostatektomije i da imaju niže stope preživljavanja. Stoga je tim pacijentima potrebnija agresivnija terapija. Skrining, u obliku određivanja razine serumskog PSA, znatno je pomogao u dijagnosticiranju karcinoma prostate u ranijim stadijima, povećao se broj dijagnosticiranih dobro diferenciranih karcinoma, a smrtnost je u opadanju (32).

Postoji statistički značajna razlika u grupama gradusa u uzorcima dobivenim metodom biopsije od onih dobivenih metodom prostatektomije. Ista grupa gradusa određena je kod 52,9 % ispitanika. Dakle, u 47,1 % ispitanika Gleasonov zbroj nije bio isti, a od toga je kod 8,2 % pacijenata grupa gradusa je bila viša u uzorcima koji su dobiveni biopsijom nego u onima koji su dobiveni prostatektomijom, a kod 38,9 % pacijenta grupa gradus bila je niža. U pronađenoj literaturi isti nalaz opisan je u 48 % do 67 % slučajeva, ovisno o izvoru što odgovara ovom istraživanju. Također, u literaturi manji gradus određen je nakon prostatektomije u 11 % do

16 % slučajeva, a veći gradus nakon prostatektomije određen je u 22 % do 36 % slučajeva, ovisno o izvoru, što odstupa od ovog istraživanja (31, 32).

U ovom istraživanju nakon biopsije najviše je bilo nalaza grupe gradusa II (44,7 %), a nakon toga grupe gradusa I (31,8 %). Nakon prostatektomije najviše je bilo također grupe gradusa II (56,5 %), a iza toga grupe gradusa III (17,6 %). U literaturi su pronađeni podatci koji se podudaraju s ovima (33).

Ta razlika gradusa karcinoma utvrđena nakon biopsije i nakon prostatektomije može predstavljati problem za pacijente koji nisu indicirani za agresivan tretman, stoga je važno pronaći kliničkiili patohistološki kriterij za pacijente kojima je nakon biopsije određen manji gradus nego što je on to zapravo. Također, pretjerano liječenje trebalo bi se izbjegavati kod pacijenata kojima bi konzervativna terapija mogla pomoći (32).

Kada zahvaćene strane uzmemo u obzir u ovom istraživanju, u uzorcima koji su dobiveni biopsijom i u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom kod 60 % ispitanika nalaz je isti. U uzorcima koji su dobiveni biopsijom, kod 50 % ispitanika utvrđena je obostrana zahvaćenost, dok je u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom obostrano je zahvaćena prostata kod 85 % ispitanika. U pronađenoj literaturi ista lokalizacija određena je u 59,2 % ispitanika što se slaže s ovim istraživanjem (33). Sukladno ovome, može se zaključiti da biopsija u određivanju lokalizacije tumora ima veliku vjerojatnost podcjenjivanja i malu vjerojatnost precjenjivanja. Ipak, i u ovom istraživanju bila su 2 (2,3 %) ispitanika kojima je na biopsiji određena obostrana zahvaćenost tumorom, a nakon prostatektomije jednostrana zahvaćenost prostate tumorom. To se slaže i s podatcima iz literature u kojima je postotak takvih slučajeva bio 2,5 % (36).

Biopsija prostate ima najveću dijagnostičku važnost kod određivanja terapije, kao i kod razlike gradusa karcinoma nakon biopsije i nakon prostatektomije, tako i kod nepodudaranja lokalizacije strana. Upravo zbog toga najveći je problem podcjenjena lokalizacija kod pacijenata koji trebaju agresivniji pristup (36).

Nema jasne preporuke o tome kolika bi trebala biti veličina uzorka za biopsiju, ali empirijski se došlo do zaključka da ne smije biti manji od 1 cm, a sve manje od toga smatra se nedovoljno prikladnim za histološku analizu. Osim toga, koristi se nekoliko tehnika za kvantifikaciju tumora u uzorku kao što su broj pozitivnih uzoraka, ukupna dužina tumora u svim uzorcima, udio tumora u pojedinom uzorku i ukupni udio tumora u cijelom uzorku.

Istraživanja su dokazala da što je uzorak veći, manja je učestalost lažno pozitivnih rezultata. Ostali su faktori, također, uključeni poput subjektivne procjene patologa te čak i ljudske pogreške. Osim veličine uzorka, na točnost utječe i broj uzoraka. Prema tome veći broj uzoraka smanjuje vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata. Međutim, povećanje broja uzoraka može uzrokovati neželjene nuspojave poput krvarenja, infekcija i boli. Stoga se preporučuje uzimanje većih uzoraka (36).

U ovom istraživanju medijan broja uzoraka koji se uzeo ispitanicima je 12, a od tog broja medijan pozitivnih uzoraka je 5, što predstavlja u odnosu na ukupan broj uzoraka, udio od 42 % pozitivnih uzoraka, što se slaže s podatcima pronađenim u literaturi (37).

Kod 34,5 % ispitanika postotak tumora bio je isti i u uzorcima koji su dobiveni biopsijom i u onima koji su dobiveni prostatektomijom. Kod 62 % ispitanika u uzorcima koji su dobiveni biopsijom određen je manji postotak tumora nego u uzorcima koji su dobiveni prostatektomijom, a kod 3,5 % ispitanika određen je veći postotak. U pronađenoj literaturi isti postotak tumora bio je kod 62 % ispitanika, veći postotak bio je u 34 % ispitanika, a manji kod 2 % ispitanika što se ne slaže s ovim istraživanjem (36).

Budući da se za biopsiju uzimaju relativno mali uzorci za analizu, a nakon prostatektomije promatra se prostata u cijelosti, može se dogoditi da nalazi biopsije nisu u skladu s nalazima prostatektomije što je dokazano i u ovom istraživanju. To indicira potrebu za drugim dijagnostičkim metodama za određivanje proširenosti tumora (33).

Bez obzira postoji li jedno žarište tumora ili mala multipla žarišta, biopsijom se jednostavno može izostaviti žarište ili zahvatiti samo mali dio žarišta. U takvim slučajevima biopsija ne može pružiti pouzdane i točne podatke. U slučajevima u kojima tumor zahvaća veći dio prostate, velika je vjerojatnost da će se biopsijom zahvatiti i tumor u velikom postotku te upravo zbog toga nalazi biopsije u velikom broju slagat će se s nalazima prostatektomije (38). I u ovom istraživanju najveće razlike među nalazima bile su kod zahvaćenosti tumorom do 5 %.

Još je jedan od razloga zbog kojih se nalazi biopsije i radikalne prostatektomije nisu slagali, a to je lokalizacija žarišta. Nedavna istraživanja pokazala su porast broja tumora čije je žarište dominantno u prednjem režnju prostate. Značajan postotak takvih tumora lokaliziran je u prijelaznoj zoni. Budući da ova lokalizacija nije tipična, ali i teže je dostupna pri digitorektalnom pregledu i biopsiji, teže se dijagnosticira. Ti tumori zahtjevaju uzimanje više

uzoraka pri biopsiji od tradicionalnih dvanaest uzoraka, ali može se očekivati da zauzimaju manji dio uzorka koji je uzet biopsijom za patohistološku analizu od onih tumora koji su lokalizirani u stražnjem režnju, odnosno u biopsiji su prezentirani manjim udijelom ili postotkom (38).

6. Zaključak

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- nema značajne povezanosti dobi ispitanika s vrijednostima PSA
- postoji statistički značajna razlika u grupama gradusa karcinoma prostate u uzorcima dobivenim metodom biopsije od onih dobivenih prostatektomijom
- postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji tumora (jednostrana ili obostrana zahvaćenost) u uzorcima dobivenim metodom biopsije od onih dobivenih prostatektomijom
- postoji statistički značajna razlika kod udjela zahvaćenosti materijala tumorom u uzorcima dobivenim metodom biopsije od onih dobivenih prostatektomijom
- biopsija prostate dobra je dijagnostička metoda za utvrđivanje postojanja karcinoma prostate, ali ne treba se promatrati kao konačna dijagnostička metoda određivanja točnog gradusa, lokalizacije (jednostrana ili obostrana zahvaćenost) te udjela kojim je tkivo prostate zahvaćeno tumorom.

7. Sažetak

Cilj istraživanja: Ispitati podudarnost patohistološkog nalaza tkiva prostate u uzorcima dobivenim metodom biopsije i radikalne prostatektomije.

Ustroj studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: Istraživanje čini 85 pacijenata oboljelih od karcinoma prostate koji su bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupili su se arhivski podaci o patohistološkom nalazu tkiva prostate dobivenog metodom biopsije i radikalnom prostatektomijom. Podaci o godini rođenja, veličini uzorka i tumorom zahvaćeni udio dobiveni su iz uputnica za patohistološki pregled.

Rezultati: Ista grupa gradusa određena je kod 45 (52,9 %) ispitanika. Kod 7 (8,2 %) pacijenata grupa gradusa bila je viša u uzorcima dobivenim biopsijom nego u onima dobivenim prostatektomijom, a kod 33 (38,9 %) pacijenta grupa gradusa je bila niža. Ista lokalizacija određena je kod 52 (60 %) ispitanika. U uzorcima dobivenim biopsijom, kod 43 (50 %) ispitanika utvrđena je obostrana zahvaćenost, dok je u uzorcima dobivenim prostatektomijom obostrana zahvaćenost kod 71 (85 %) ispitanika. Kod 29 (34,5 %) ispitanika postotak tumora bio je isti i u uzorcima dobivenim biopsijom i u onima dobivenim prostatektomijom. Kod 53 (62 %) ispitanika u uzorcima dobivenim biopsijom određen je manji postotak tumora nego u uzorcima dobivenim prostatektomijom, a kod 3 (3,5 %) ispitanika određen je veći postotak.

Zaključak: Nema značajne povezanosti dobi ispitanika s vrijednostima PSA. Postoji statistički značajna razlika u grupama gradusa, lokalizaciji tumora te kod udjela zahvaćenosti uzoraka tumorom u uzrocima dobivenom metodom biopsije od onih dobivenih metodom prostatektomije.

Ključne riječi: biopsija prostate; karcinom prostate; radikalna prostatektomija

8. Summary

Comparison of pathohistological findings of prostate biopsy with radical prostatectomy findings

Objective: To examine the correlation of pathohistological findings of prostate tissue in samples obtained by methods of biopsy and radical prostatectomy.

Organization of study: Cross-sectional study.

Respondents and methods: 85 patients suffering from prostate cancer who had undergone radical prostatectomy were a part of this research. Archival data on pathohistological findings of prostate tissue obtained by biopsy and radical prostatectomy were collected from available medical records. Data on year of birth, sample size, and tumour-affected area were obtained from referrals for pathohistological examination.

Results: The same group of grade was determined in 45 (52.9%) respondents. In 7 (8.2 %) patients, the grade group was higher on the material obtained by biopsy than on the one obtained by prostatectomy, and in 33 (38.9 %) patients the grade group was lower. The same localization was found in 52 (60 %) respondents. In the material obtained by biopsy, in 43 (50 %) respondents bilateral affection was determined, while in the material obtained by prostatectomy bilateral affection was determined in 71 respondents (85 %).In 29 (34.5 %) respondents, the tumour percentage was the same for both the material obtained by biopsy and the one obtained by prostatectomy. In 53 (62%) respondents with the material obtained by biopsy, a lower percentage of tumours were determined than on the material obtained by prostatectomy, and in 3 (3.5%) respondents higher percentage was determined.

Conclusion: There is no significant correlation between the respondents' age and PSA values. There is a statistically significant difference in the grade groups, the tumour localization, and the proportion of tumour-affected material in the material obtained by biopsy and the material obtained by prostatectomy.

Keywords: prostate biopsy; prostate cancer; radical prostatectomy

9. Literatura

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Šitum M, Gotovac J i sur. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
3. Junquiera LC. Osnove histologije. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. Vidović M. Urologija. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
5. International agency for research on cancer. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer base, No. 11, Lyon, 2013.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj.,Bilten 38, Zagreb, 2015.
7. National cancer institut. Surveillence epidemiology and end results. SEER cancer stat fact sheets: Prostate. Bethesda, MD, 2012.
8. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
9. WHO. Estimated age-standardized incidence and mortality rates. Globocan 2008, Geneva, 2008.
10. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol. 2002;168:906-13.
11. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX i sur. Epidemiology of prostate cancer: current status. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:85-92.
12. Rosai J. Rosai and Ackermanis surgica pathology. 1. izd. St. Louis: Mosby; 2004.
13. Graefen M. Comparation of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer – a multi-institutional update. Aktuelle Urol. 2004;35:377-8.
14. Carter HB, Allaf ME, Partin AW. Diagnosisand staging of prostate cancer. U: Wein AJ KR, Novick AC, Partin, AW, Peters CA, urednici. Campbell-WalchUrology. 9. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. str 99-108.
15. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016;11:25-9.
16. Loeb S, Ferruci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. American cancer society. J Urol. 2010;173:70-2.
17. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic rewiew. Cancer Causes Control. 2007;18:279-85.
18. Soumarova R, Boday A, Krhutova V i sur. Prognostic and predictive molecular biological marker sin prostate cancer – significance of expression of genes PCA3 and TMPRSS2. Neoplasma. 2015;62:114-8.

19. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T i sur. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005;173:70-2.
20. Cook G, Goh V. Bone metastasesin prostate cancer: which scan? BJU Int. 2014;114:792-3.
21. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23:8165-9.
22. Bul M, Zhu X, Valdagni R i sur. Acive surveillance for low-risk prostate cancer worlwide: the PRIAS study. Eur Urol 2013;63:597-603.
23. Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G i sur. Results from the Scandinavian prostate cancer group trial number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. J Natl Cancer Inst Monogr. 2012;2012:230-3.
24. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carrol PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol. 2003;169:157-63.
25. De Angelis R, Sant M, Coleman MP i sur. Cancer survival in Europe 1999 – 2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15:23-34.
26. Wiegel T i sur. U: Brady LW, Yaeger TE, urednici. Encyclopedia of radiation oncology, Springer. 2013.
27. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptor sin hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. Pharmacol Ther. 2013;140:223-38.
28. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
29. Cardiff RD, Miller CH, Munn RJ. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue section. CSH Protoc. 2014;6:655-8.
30. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
31. Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. J Urol. 2003;169:136-40.
32. Pourmand G, Gooran S, Hossieni SR, Guitynavard F, Safavi M, Sharifi A, i sur. Correlation of preoperative and radical prostatectomy Gleason score: Examining the predictors of upgrade and downgrade results. Acta Med Iran. 2017;55:249-253.

33. Nishikimi T, Tsuzuki T, Oohashi T, Yamauchi Y, Ishida R, Yamada H, i sur. Comparison localization results based on prostate biopsy specimens with results based on radical prostatectomy specimens in prostate cancer. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2016;107:87-92.
34. Ikerowo SO, Ajla MO, Abolarinwa AA, Omisano OA. Age-specific antigen ranges among apparently healthy Nigerian men without clinical evidence of prostate cancer. Niger J Surg. 2016;22:5-8.
35. Putra IB, Hamid A, Mochtar CA, Umbas R. Relationship of age, prostate-specific antigen and prostate volume in Indonesian men with benign prostatic hyperplasia. Prostate Int. 2016;4:43-8.
36. Pereira RA, Costa RS, Muglia VF, Silva FF, Lajes JS, Dos Reis RB, i sur. Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and tranrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a comparative study. Asian J Androl. 2015;17:815-20.
37. Lee HW, Jeon HG, Jeong BC, Seo S, Jeon SS, Choi HY, i sur. Comparison of pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy in Korean patients with serum PSA ranges. J Korean Med Sci. 2015;30:317-22.
38. Katz DJ, Pinochet R, Richards KA, Godoy G, Udo K, Nogueira L, i sur. Comparison of transperineal mappong biopsy results with whole-mount radical prostatectomy pathology in patients with localized prostate cancer. Prostate Cancer. 2014;2014:7814-38.

10. Životopis

Kristina Marinčić, studentica 6. godine

Datum i mjesto rođenja: 11. siječnja 1992., Doboj, Bosna i Hecegovina

Kućna adresa: Mirna 38, 31 207 Tenja, Republika Hrvatska

E-mail adresa: kristina_marincic@yahoo.com

Mobitel: 0989763876

OBRAZOVANJE

2010. – 2017. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, studij Medicine

2006. – 2010. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

1998. – 2006. Osnovna škola Jagode Truhelke u Osijeku

STIPENDIJE I NAGRADE

2010. – 2011. Stipendija Zaklade „Hrvatska za djecu“

2008. – 2010. Stipendija Osječko-baranjske županije

OSTALE AKTIVNOSTI

2011. – 2012. Sudjelovanje u projektu povodom Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a u organizaciji studentske udruge Cromsic