

# Povezanost Gleasonova zbroja i dobi bolesnika nakon TRUS - biopsije

---

**Bulat, Duje**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:532424>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-17**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Duje Bulat**

**POVEZANOST GLEASONOVA ZBROJA I DOBI BOLESNIKA NAKON  
TRUS - BIOPSIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor: prof.dr.sc. Marijan Šitum, dr.med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                             | 1  |
| 1.1. Anatomija prostate .....             | 2  |
| 1.2. Histologija prostate .....           | 3  |
| 1.3. Karcinom prostate .....              | 3  |
| 1.3.1. Epidemiologija i etiologija .....  | 3  |
| 1.3.2. Patologija.....                    | 4  |
| 1.3.3. Gleasonov zbroj.....               | 6  |
| 1.3.4. Klinička slika.....                | 8  |
| 1.3.5. Dijagnostika .....                 | 8  |
| 1.3.6. TRUS - biopsija.....               | 10 |
| 1.3.7. Postavljanje stadija bolesti ..... | 11 |
| 1.3.8. Liječenje .....                    | 13 |
| 1.3.9. Prognoza.....                      | 15 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....                | 16 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....              | 18 |
| 4. REZULTATI.....                         | 20 |
| 5. RASPRAVA.....                          | 30 |
| 6. ZAKLJUČCI.....                         | 35 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....         | 37 |
| 8. SAŽETAK.....                           | 42 |
| 9. SUMMARY .....                          | 45 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                       | 47 |

*Iskreno se zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Marijanu Šitumu na pomoći i suradljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na potpori svih ovih godina.*



## 1.1. Anatomija prostate

Prostata (kestenjača, predstojna žlijezda) je muška spolna žlijezda, smještena duboko u maloj zdjelici, iza pubične simfize, a ispred ampule rektuma (1). Prostata odraslog muškarca ima oblik kestena i poprječne je veličine 3,5 cm, a uzdužne 2,5 cm (1,2). Kroz prostatu prolazi početni dio mokraćne cijevi, koji se zbog toga zove pars prostatica urethrae, te ejakulatorni vodovi koji se otvaraju u uretru. Baza prostate je okrenuta prema gore, odnosno prema mokraćnom mjehuru. Apeks prostate leži na urogenitalnoj dijafragmi, na mišiću m. sphincter urethrae. Sa strana ga obuhvaća medijalni rub analnog levatora. Prostata ima četiri strane - prednju, stražnju i dvije lateralne. Stražnja površina leži na rektalnoj ampuli i može se palpirati prstom kroz rektum (tzv. digitorektalni pregled) (2).

Ispod transvezalnog mišića trbuha nalazi se transvezalna fascija koja se prema dolje nastavlja u zdjeličnu fasciju. Zdjelična se fascija dijeli na parijetalnu i visceralnu. Parijetalna komponenta zdjelične fascije prekriva mišiće zdjelice, dok visceralna komponenta prekriva zdjelične organe, uključujući prostatu. Ispod visceralne komponente zdjelične fascije nalazi se prostatična fascija, a ispod nje prostatična čahura (1). S pubičnom simfizom prostatu povezuje vezivno tkivo, lig. puboprostaticum u kojem se nalazi venski splet, plexus venosus prostaticus ili Santorinijev plexus (1,2). Sa stražnje strane, prostata i sjemenski mjehurići prekriveni su rektoprostatičnom ili Denonvillierovom fascijom (1). U medijanoj se crti na stražnjoj strani nalazi plitka, okomita brazda koja razdvaja dva prostatična režnja (2).

McNeal je podijelio prostatu na četiri anatomske zone. Periferna zona zauzima 70%, središnja 25%, a prijelazna i prednja fibromuskularna zona 5% prostate (3). Od 60 do 70% svih karcinoma prostate nastaje u perifernoj zoni, a 10 do 20% nastaje u tranzicijskoj zoni i 5 do 10% u centralnoj zoni. Benigna hiperplazija prostate najčešće nastaje u prijelaznoj zoni (4).

Prostata prima arterijsku krv od donje vezikalne, unutarnje pudendalne i srednje rektalne arterije (1). Venska krv se drenira u prostatični splet, plexus venosus prostaticus. Ulijeva se u unutarnju ilijačnu venu, ali komunicira sa splotom oko mokraćnog mjehura i kralježičnim splotom. Limfa iz prostate ide u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove. Simpatička inervacija dolazi od donjega hipogastričnog spleta, a stimulira istiskivanje žljezdanog sekreta u uretru (2).

## **1.2. Histologija prostate**

Prostata je skup od 30 do 50 razgranjenih tubuloalveolarnih žlijezda. Odvodni kanali otvaraju im se u dio mokraćne cijevi koji prolazi kroz prostatu. Tubuloalveolarne žlijezde prostate čini kubični ili višeredni cilindrični epitel. Žljezdane dijelove okružuje vrlo obilna fibromuskularna stroma. Prostata je obavijena fibroelastičnom, vezivnom čahuricom, bogatom glatkim mišićnim stanicama. Pregrade koje polaze od čahure prodiru u žlijezdu i dijele ju u režnjeve. Građa i funkcija prostate ovisi o razini testosterona (5). Žljezdano tkivo u prostati se najvećim dijelom nalazi iza i lateralno od prostatičnog dijela mokraćne cijevi (2). Žljezdani dijelovi prostate proizvode prostatički sekret (sjemenu tekućinu) i pohranjuju ga (5). Sjemena tekućina je rijetka i mliječna (2). Tijekom ejakulacije glatkomišićne stanice u stromi prostate se kontrahiraju i istisnu sjemenu tekućinu u uretru, gdje se ta tekućina pomiješa sa spermijima i s tekućinom iz epididimisa (6).

## **1.3. Karcinom prostate**

### **1.3.1. Epidemiologija i etiologija**

Rak prostate u zemljama razvijenog zapada je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u muškaraca i drugi najčešći uzročnik smrtnosti od zloćudnih bolesti (1). U Republici Hrvatskoj 2015. godine, rak prostate je bio drugi najčešće dijagnosticiran rak i drugi uzročnik smrtnosti od malignih bolesti u muškaraca, poslije raka pluća (7). Incidencija raka prostate najveća je u Australiji, Novom Zelandu i sjevernoj Americi, a zatim u zapadnoj Europi i sjevernoj Europi, dok je vrlo niska u istočnoj Aziji i centralnoj Aziji (8). Incidencija nema vrhunac, nego kontinuirano raste s dobi. Vjerojatnost da će se rak prostate pojaviti u osobe mlađe od 40 godina je 1:10,000, između 40 i 59 godina 1:103, a između 60 i 79 godina 1:8 (4). Ako se mikroskopski pregledaju prostate svih muškaraca, naći će se mikroskopski rak u oko 10% pedesetogodišnjaka i u 80% muškaraca starijih od 80 godina (6). Smrtnost je vrlo visoka u osoba afričkog podrijetla (Karibi i subsaharska Afrika), dok je vrlo niska u Aziji (8). Smrtnost je opala za otprilike 40% od sredine 1990-ih, a ta pojava se objašnjava boljom terapijom i probirom, odnosno otkrivanjem bolesti u ranijim stadijima (4,9).

U etiologiji nastanka kao najvažniji čimbenici rizika se navode: dob, rasa, etnička pripadnost, obiteljsko naslijeđe, hormoni i prehrana. Životna dob najveći je čimbenik rizika za pojavu raka prostate. Pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik od nastanka bolesti (1). Što je dob bolesnika niža to je rizik za pojavu bolesti u ostalih članova obitelji veći (4). Osobe afričkog podrijetla imaju veću incidenciju i agresivniju bolest (8). Konzumacija crvenog mesa i životinjske masti povećava rizik od nastanka bolesti, dok konzumacija ribe djeluje preventivno. Neka istraživanja pokazuju povezanost pretilosti i povećanog rizika za nastanak karcinoma, te češće pojave recidiva nakon terapije (4). Likopen, selen, omega-3-masne kiseline i vitamin E djeluju protektivno, dok kalcij, snižene koncentracije vitamina D, te hipervitaminoza D povećavaju rizik (4,8). Tjelesna aktivnost je povezana sa sporijom progresijom raka (11). Infekcija gonorejom povezana je s većom šansom nastanka raka (8). Kao čimbenici rizika mogu djelovati i neki okolišni čimbenici (rad u nuklearnoj i drvnjoj industriji, vatrogasci, izloženost kadmiju i policikličnim aromatskim ugljikovodicima) (9). Neki geni povezani su s većim rizikom pojave bolesti, među njima BRCA 1/2 i HOXB13 (10).

### 1.3.2. Patologija

Više od 95% karcinoma prostate su adenokarcinomi. Ostalih 5% su heterogeni, nastali od stromalnih, epitelnih ili ektopičnih stanica (4). Adenokarcinom prostate potječe iz acinusa prostate, ali vrlo rijetko može nastati i iz prostatičkih duktusa. S obzirom na njegovo biološko ponašanje, rak prostate dijeli se na indolentni (latentni) i klinički značajni (1). Citološke karakteristike adenokarcinoma prostate su hiperkromatske, uvećane jezgre s istaknutim jezgricama i obilnom citoplazmom. Bazalna membrana je odsutna, za razliku od normalnih žlijezda i žlijezda u benignoj hiperplaziji prostate i PIN-u (4). Rak je u većine bolesnika multifokalan (6). Često, dominantni nodul je najveći tumor s najvišim gradusom (12).

Prekursorne promjene su prostatična intraepitelna neoplazma (PIN) i atipična sitnoacinarna proliferacija (ASAP). Bolesnici u kojih se nađe jedna ili druga promjena su pod povećanim rizikom od nastanka raka prostate, te zahtijevaju praćenje (4). PIN se klasificira u dvije kategorije, PIN niskog gradusa i PIN visokog gradusa (1). Klasifikacija ovisi o citološkim karakteristikama žljezdanih stanica (13). PIN visokog gradusa je u 80% slučajeva udružen s rakom prostate i njegova incidencija raste s dobi (1,13). Dok PIN niskog gradusa nije povezan s većim rizikom od nastanka raka prostate. PIN se najčešće pojavljuje u

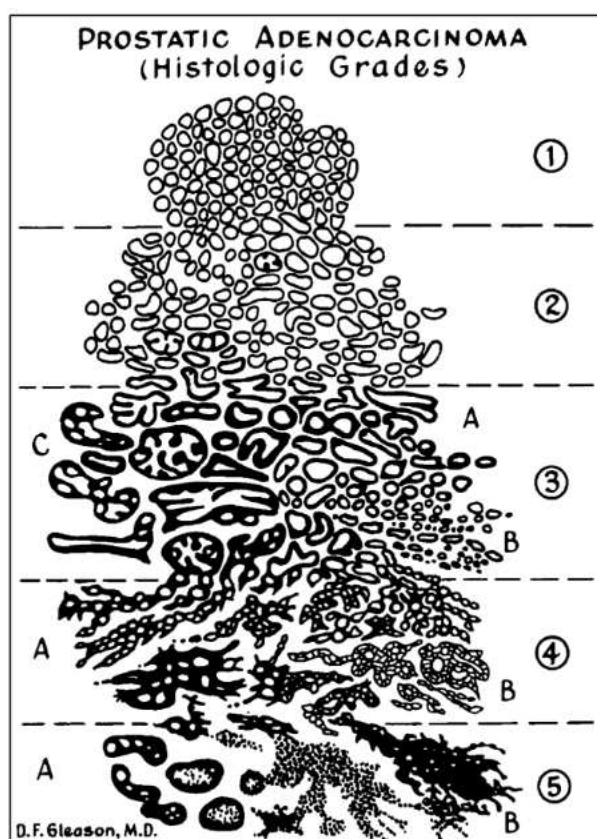
perifernoj zoni (75-80%), a rjeđe u središnjoj i prijelaznoj zoni (13). PIN je reverzibilna promjena (1).

Intraduktalni karcinom nastaje kada maligne epitelne stanice ispune duktuse i acinuse prostate uz održan bazalni sloj stanica. Intraduktalni karcinom se povezuje s visoko gradusnim karcinomima, te češćom pojavom metastaza i recidiva poslije terapije. Postoje i mucinozni adenokarcinomi koji u svojim žlijezdama imaju obilan vanstanični sekret (14).

Rak prostate se širi lokalno izvan prostatičke čahure u masno tkivo, obično duž perineuralnih prostora (1,4). Invazija sjemenskih mjehurića je povezana s velikom šansom za regionalno proširenu ili udaljenu bolest. Lokalno proširen rak prostate može prodrijeti u trigonum mjehura i izazvati obstrukciju. Proširenje na rektum je rijetko, dok suprotan proces, širenja karcinoma rektuma na prostatu je češći. Limfne metastaze se najčešće pronađu u opturatornim, vanjskim i unutarnjim ilijačnim limfnim čvorovima. Također se mogu naći i u zajedničkim ilijačnim, presakralnim i paraaortalnim limfnim čvorovima (4). Najčešće daje udaljene metastaze na kostima (1). Pogotovo su česte metastaze u kostima lumbalne kralježnice, koje su obično osteoplastične i na rentgenskim snimkama se očituju kao zasjenjenja. Metastaze mogu biti i osteolitičke, pa se očituju na rentgenskim snimkama kao defekti u kostima (6). Metastaze se mogu pronaći i u proksimalnom femuru, zdjelici, torakalnim kralješcima, rebrima, sternumu, lubanji i humerusu. Presadnice u dugim kostima mogu dovesti do patoloških fraktura, a presadnice u kralješcima do kompresije kralježnične moždine. Visceralne metastaze se najčešće nađu u plućima, jetri i nadbubrežnoj žlijezdi (4).

### 1.3.3. Gleasonov zbroj

Stupanj zloćudnosti raka prostate se određuje prema Gleasonovom sustavu (1). Razvijen je tijekom 1960-ih godina, ali i danas ostaje najvažniji prediktor ishoda u oboljelih muškaraca (15). U tom sustavu gradira se stupanj diferencijacije neoplastičnih žlijezda na ljestvici od 1 do 5 (Slika 1.) (6). Gleasonov zbroj je suma primarnog (najzastupljenijeg) i sekundarnog (drugog najzastupljenijeg) histološkog uzorka tumora (6). Gleasonov zbroj je raspona od 2 do 10. Najniži zbroj koji se trenutno daje kod iglenih biopsija je zbroj 6 (16). Prikazuje se kao matematička jednadžba, npr.  $3+4=7$  (14). Gleasonov zbroj ima prognostičko značenje, odnosno što je zbroj manji prognoza je bolja (6).



**Slika 1.** Gleason sustav za stupnjevanje karcinoma prostate (preuzeto s [www.nature.com](http://www.nature.com))

Diskretne i dobro formirane žlijezde karcinoma se definiraju kao uzorak 3. Uzorkom 4 se nazivaju loše definirane žlijezde s nepravilnim glandularnim lumenima, te spojene, kribriiformne i glomeruloidne žlijezde (12). Uzorak 5 se sastoji od vrpce i slojeva tumorskih stanica, te individualnih stanica. Nove smjernice nalažu da se uzorci dobiveni iglenom biopsijom više ne ocjenjuju s vrijednostima 1 i 2, zbog loše korelacije s nalazima dobivenim nakon radikalne prostatektomije. Svaki cilindar dobiven biopsijom se zasebno gradira. U slučajevima gdje različiti cilindri imaju različite zbrojeve, za konačan nalaz se uzima najviši zbroj. U određenim slučajevima gleda se treći najčešći uzorak. Primjer je cilindar koji ima 60% uzorka 3, 35% uzorka 4 i 5% uzorka 5, te se kao takav ocjenjuje kao  $3+5=8$  (14). Ako u cilindru uz viši uzorak ima i manje od 5% nižeg uzorka, tada taj niži uzorak ne ulazi u konačni Gleasonov zbroj (15). Poslije radikalne prostatektomije, svakom nađenom nodulu tumora se treba pridružiti Gleasonov zbroj (14).

Godine 2013. predložen je novi sustav stupnjevanja raka prostate. Karcinomi su podijeljeni u pet različitih prognostičkih gradusnih skupina. U prvu prognostičku skupinu spadaju svi karcinomi s Gleasonovim zbrojem 6 ili manje. Druga prognostička skupina su karcinomi sa zbrojem  $3+4=7$ , a treća prognostička skupina  $4+3=7$ . Četvrta prognostička skupina su karcinomi s Gleasonovim zbrojem 8, a peta prognostička skupina s Gleasonovim zbrojem 9 i 10 (Tablica 1.). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2016. godine prihvatila novi način stupnjevanja raka prostate (14).

**Tablica 1.** Sustav podjele po prognostičkim gradusnim skupinama (14)

| Gradusna skupina | Gleason zbroj     |
|------------------|-------------------|
| 1                | Zbroj 6 ili manje |
| 2                | Zbroj $3+4=7$     |
| 3                | Zbroj $4+3=7$     |
| 4                | Zbroj 8           |
| 5                | Zbroj 9 i 10      |

### **1.3.4. Klinička slika**

Klinička slika ovisi o stupnju proširenosti bolesti (9). U ranoj fazi bolesti bolesnici su najčešće asimptomatski. Prisustvo simptoma obično upućuje na lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Rast tumora prema uretri ili vratu mokraćnog mjehura dovodi do obstruktivnih ili nadražujućih simptoma mokrenja (4). Tada se često pojavljuje i makrohematurija. Ako rak infiltrira sjemensne mjehuriće, može biti prisutna i hematospermija (1). Metastatska bolest dovodi do boli u kostima. Također, metastaze u kralješcima mogu dovesti do simptoma kompresije kralježnične moždine, uključujući parestezije i slabost donjih udova (4). Limfedem nogu znak je opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici. Ostali znakovi proširene bolesti su anemija, uremija, gubitak tjelesne mase i kronični umor (9).

### **1.3.5. Dijagnostika**

Metode ranog otkrivanja raka prostate su digitorektalni pregled, serumske vrijednosti PSA i transrektalnim ultrazvukom (TRUS) vođena biopsija prostate (1). Definitivna dijagnoza se donosi tek nakon histopatološkog dokaza biopsijom prostate. Rano otkrivanje raka prostate smanjuje smrtnost i poboljšava kvalitetu života (8).

Digitorektalnom pregledu je dostupna periferna zona prostate u kojoj se pronađe najveći broj karcinoma (1). Induracija i nodularnost prostate bi trebale uputiti liječnika na mogućnost prisutnosti raka prostate i bolesnik bi trebao proći daljnju evaluaciju (4). Između 14 i 30% muškaraca sa suspektnim nalazom digitorektalnog pregleda, a urednim vrijednostima PSA ima rak prostate, stoga bi se ove dvije metode trebale izvoditi zajedno (17).

Prostata specifičan antigen (PSA) je serinska proteaza koju luče epitelne stanice prostate (1). Održava sjemensku tekućinu u tekućem obliku, te sudjeluje u omekšavanju cervikalne sluzi (1,9). Ovaj biljeg ima ključnu ulogu u ranoj dijagnozi raka prostate i omogućuje nam njegovu detekciju prije pojave simptoma (1,18). PSA je organ specifičan, a ne tumor specifičan biljeg (1). PSA se koristi kao dijagnostička metoda, ali i u stratifikaciji rizika nakon dijagnoze raka prostate (4). Povišene vrijednosti PSA se mogu naći i u bolesnika s dobroćudnom hiperplazijom prostate, prostatitisom, nakon masaže prostate, endoskopskih zahvata ili biopsije prostate. Normalne vrijednosti PSA u serumu iznose 0 - 4 ng/mL (1). Ne postoji razina PSA kod koje nema rizika od nastanka karcinoma prostate, odnosno što je viša

razina PSA to je samo veći rizik za nastanak karcinoma (4). Biopsija prostate je indicirana u bolesnika koje imaju PSA vrijednost višu od 4 ng/mL. Osim ukupnog PSA, određuje se i slobodni PSA (onaj koji nije vezan za proteine plazme) te omjer između slobodnog i ukupnog PSA (granica je između 15 i 20%). Što je omjer između slobodnog i ukupnog PSA viši, to je manji rizik za dijagnosticiranje raka prostate (1). Istraživanja su pokazala da bolesnici s karcinomima imaju brži porast PSA od zdravih osoba (18). Zbog toga se gledaju brzina porasta PSA, odnosno stopa promjene PSA u serumu u godini dana, te vrijeme koje je potrebno za udvostručenje PSA (4,8). Mjeri se i PSA gustoća, odnosno omjer vrijednosti PSA i volumena same prostate (4). Što je veća PSA gustoća, to su veće šanse za dijagnozu raka prostate (8). Otkriven je i antigen karcinoma prostate (PCA3), mRNA specifična za prostatu, koja se može pronaći u većim količinama u sedimentu urina nakon masaže prostate (4,8).

Mjeriti PSA vrijednosti bi trebale sve muške osobe starije od 50 godina. Također ta granica bi se trebala spustiti na 45 godina u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom i u osoba crne rase. Nije potrebno provoditi mjere ranog otkrivanja raka prostate u osoba s očekivanim trajanjem života manjim od 15 godina. Sama povišena razina PSA ne bi trebala odmah značiti i biopsiju. Trebalo bi ponoviti nalaz PSA vrijednosti u istom laboratoriju nakon nekoliko tjedana u standardiziranim uvjetima (bez manipulacije prostatom, ejakulacije i upale mokraćnih puteva) (8). Neki lijekovi kao što su inhibitori 5 alfa reduktaze mogu sniziti razinu PSA. Također osobe više tjelesne mase imaju nižu razinu PSA u serumu. U metastatskoj bolesti možemo naći u laboratorijskim nalazima anemiju i povišene vrijednosti alkalne fosfataze (4).

Za procjenu proširenosti bolesti služimo se i kompjuteriziranom tomografijom (CT), magnetskom rezonancijom (MR), scintigrafijom skeleta, pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) i PET/CT-om (9, 19). Pri pregledu magnetskom rezonancijom, postoji mogućnost korištenja endorektalne zavojnice koja poboljšava prikaz raka prostate (4).

### 1.3.6. TRUS - biopsija

Rak na ultrazvuku se prezentira kao hipoehogena lezija, ali manji fokusi se često uopće ne prikazuju. Nemaligne promjene na prostati se također prikazuju hipoehogeno. Stoga TRUS nema visoku specifičnost ni osjetljivost, te bez biopsije ima malu važnost u otkrivanju ranog raka prostate (1,20). Biopsija prostate se izvodi u bolesnika koji imaju povišene vrijednosti PSA, abnormalni nalaz digitorektalnog pregleda ili oboje. Sonda transrektalnog ultrazvuka je spojena s uređajem koji pomoću opruge uzima uzorke (4). Biopsija se uzima obostrano od apeksa prema bazi, što je više lateralno moguće, u perifernoj zoni prostate. Dodatni uzorci se mogu uzeti iz područja proglašених suspektnim nakon digitorektalnog pregleda ili transrektalnim ultrazvukom. Uzima se 8 uzoraka (cilindara) u prostatama volumenom manjim od 30 ml, dok se u povećanim prostatama uzima 10 do 12 uzoraka (8). U osoba kod kojih imamo velike sumnje na rak prostate, ali nalaz biopsije je negativan, postoji mogućnost "saturirane biopsije" i transperinealne biopsije. U "saturiranoj biopsiji" uzima se 20 ili više uzoraka u perifernoj zoni (4).

Biopsija se obično izvodi uz lokalnu anesteziju te profilaksu antibioticima, obično fluorokinolonima (4). Lokalna anestezija u obliku periprostatičnog bloka je superiornija nad intrarektalnom instilacijom anestetika (21). Češće komplikacije nakon postupka su hematospermija, hematurija i hematokezija. Neke rjeđe komplikacije su prostatitis, vrućica, epididimitis i urinarna retencija (Tablica 2.) (8). Između biopsija s uzetih 10 do 12 uzoraka i biopsija s uzetih 6 uzoraka, nema razlike u učestalosti komplikacija (22). Unatoč profilaksi u zadnje vrijeme sve su češće i sepsе nakon postupka (4). Istraživanja su pokazala da postoji manji rizik od infekcije nakon tranperinealno provedene biopsije (8).

Indikacije za ponavljanje biopsije su perzistentno povišene vrijednosti PSA, suspektan nalaz na digitorektalnom pregledu, nalaz ASAP-a ili PIN-a visokog gradusa na prijašnjoj biopsiji, solitarni nalaz intraduktalnog karcinoma, te pozitivan nalaz na magnetskoj rezonanciji (8).

**Tablica 2.** Postotak komplikacija nakon TRUS - biopsije (8)

| Komplikacije                                         | Postotak zahvaćenih bolesnika (%) |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Hemospermija                                         | 37,4                              |
| Hematurija                                           | 14,5                              |
| Hematokezija (kraće od 2 dana)                       | 2,2                               |
| Prostatitis                                          | 1,0                               |
| Vrućica viša od 38,5 C°                              | 0,8                               |
| Epididimitis                                         | 0,7                               |
| Hematokezija (duže od 2 dana)                        | 0,7                               |
| Urinarna retencija                                   | 0,2                               |
| Ostale komplikacije koje zahtijevaju hospitalizaciju | 0,3                               |

### 1.3.7. Postavljanje stadija bolesti

Nakon što je postavljena dijagnoza raka prostate, određujemo klinički stadij bolesti. Na osnovi njega određujemo liječenje bolesnika i dajemo prognozu bolesti. Klinički stadij bolesti podrazumijeva procjenu proširenosti bolesti na osnovi kliničkih parametara. Patološki stadij bolesti procjenjujemo nakon radikalne prostatektomije s limfadenektomijom. U procjeni kliničkog stadija bolesti najvažniji parametri su PSA, Gleasonov zbroj, broj pozitivnih cilindara, zastupljenost i smještaj tumora unutar cilindra bioptata, digitorektalni pregled, CT nalaz zdjelice i abdomena, te scintigrafija kostura (1). Procjenu proširenosti bolesti najčešće izražavamo TNM - klasifikacijom (Tablica 3.) (9).

**Tablica 3.** Tumor Node Metastasis (TNM) klasifikacija raka prostate (8)

|                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T - Primarni tumor</b>                                                                                                      |
| TX - Primarni tumor se ne može odrediti                                                                                        |
| T0 - Nema dokaza o primarnom tumoru                                                                                            |
| T1 - Klinički inaparentan tumor koji se ne može palpirati                                                                      |
| T1a - Slučajan histološki nalaz u 5% ili manje reseciranog tkiva                                                               |
| T1b - Slučajan histološki nalaz u više od 5% reseciranog tkiva                                                                 |
| T1c - Tumor pronađen nakon iglene biopsije (npr. zbog povišene vrijednosti PSA)                                                |
| T2 - Tumor koji je palpabilan i ograničen na prostatu                                                                          |
| T2a - Tumor koji zahvaća jednu polovicu režnja prostate ili manje                                                              |
| T2b - Tumor koji zahvaća više od jedne polovice režnja prostate, ali ne oba režnja                                             |
| T2c - Tumor koji zahvaća oba režnja prostate                                                                                   |
| T3 - Tumor koji probija čahuru prostate                                                                                        |
| T3a - Ektraprostatično proširenje (unilateralno ili bilateralno), uključujući mikroskopsko zahvaćanje vrata mokraćnog mjehura  |
| T3b - Tumor zahvaća sjemenske mjehuriće                                                                                        |
| T4 - Tumor je fiksiran ili proširen na okolne strukture (vanjski sfinkter, rektum, mišići zdjelice), osim sjemenskih mjehurića |
| <b>N - Regionalni limfni čvorovi</b>                                                                                           |
| NX - Ne zna se jesu li zahvaćeni limfni čvorovi                                                                                |
| N0 - Limfni čvorovi nisu zahvaćeni                                                                                             |
| N1 - Prisutne metastaze u regionalnim limfnim čvorovima                                                                        |
| <b>M - Udaljene metastaze</b>                                                                                                  |
| M0 - Nema udaljenih metastaza                                                                                                  |
| M1 - Prisutne udaljene metastaze                                                                                               |
| M1a - Zahvaćeni ne regionalni limfni čvorovi                                                                                   |
| M1b - Prisutne metastaze u kostima                                                                                             |
| M1c - Postoje druga sjela udaljenih metastaza, uz metastaze u kostima ili bez njih                                             |

Najčešći način stratifikacije rizika je NCCN sustav, kojim se na temelju Gleasonova zbroja, PSA vrijednosti, kliničkog stadija i broja pozitivnih cilindara bolesnik smješta u određenu rizičnu skupinu - niskog, srednjeg ili visokog rizika (14, 16). U skupinu niskog rizika svrstavamo bolesnike s vrijednostima PSA nižim od 10 ng/mL, Gleasonovim zbrojem manjim od 7 i kliničkim stadijem nižim od T2a. Skupini srednjeg rizika pripadaju bolesnici sa PSA vrijednosti između 10 i 20 ng/mL, Gleasonovim zbrojem 7 i kliničkim stadijem do T2b. Visoki rizik imaju bolesnici s vrijednosti PSA većom od 20, Gleasonovim zbrojem većim od 7 i kliničkim stadijem T2c i više (Tablica 4.) (8).

**Tablica 4.** NCCN stratifikacija rizika (8)

| Nizak rizik        | Srednji rizik       | Visok rizik        |
|--------------------|---------------------|--------------------|
| PSA < 10 ng/mL     | PSA 10 - 20 ng/mL   | PSA > 20 ng/mL     |
| Gleasonov zbroj <7 | Gleasonov zbroj = 7 | Gleasonov zbroj >7 |
| cT1 - 2a           | cT2b                | cT2c               |

### 1.3.8. Liječenje

Za odabir liječenja bitna nam je procjena zdravlja bolesnika, te njegovo očekivano trajanje života. Aktivno liječenje najviše koristi donosi bolesnicima sa srednjim i visokim rizikom. U lokaliziranoj bolesti, da bi terapija bila od koristi, potrebno je očekivano trajanje života duže od 10 godina (8).

Odluke o liječenju se temelje na gradusu tumora, stupnju proširenosti, očekivanom trajanju života bolesnika, mogućnosti određene terapije da izliječi bolest, postojanju komorbiditeta i preferencama bolesnika i liječnika (4).

Bolesnici s lokaliziranim rakom prostate se mogu aktivno pratiti, liječiti radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom. Bolesnici se prate na dva načina, tzv. *watchful waiting* i aktivni nadzor (1). *Watchful waiting* je konzervativniji pristup i primjenjuje se u bolesnika koje imaju očekivano trajanje života kraće od 10 godina. U ovom pristupu se počinje s liječenjem tek nakon pojave prvih simptoma (8). Bolesnici praćeni na ovaj način imaju desetogodišnje preživljenje između 85 i 96%, ali kroz idućih 15 do 20 godina velik je rizik širenja bolesti i razvoja udaljenih metastaza (23). Moderniji pristup lokaliziranoj bolesti je aktivan nadzor. Bolesnik se pažljivo prati uz redovito mjerenje PSA vrijednosti, izvođenje

digitorektalnih pregleda te praćenje tumora putem TRUS - biopsija. Karcinomi se liječe na prvi znak subkliničke progresije (4). Aktivan nadzor pokušava postići pravo vrijeme za početak liječenja raka prostate (24). U bolesnika sa stadijem T1 i T2, mlađih od 70 godina, terapija izbora je radikalna prostatektomija (9). Cilj ovog zahvata je eradikacija bolesti, uz očuvanje kontinencije i potencije, kada je to moguće (25). Prostatektomija se izvodi retropubičnim, transperinealnim, laparoskopskim ili robotski asistiranim putem. Radikalnom prostatektomijom uklanja se čitava prostata sa sjemenskim mjehurićima i najčešće opturatornim limfnim čvorovima, te se radi anastomoza između mokraćnog mjehura i uretre (1). Postoperativna inkontinencija i erektilna disfunkcija su najčešće komplikacije zahvata (8). Laparoskopska operacija kao rezultat ima manji gubitak krvi i kraće vrijeme oporavka i hospitalizacije. Operacija uz pomoć robota ima bolje rezultate u očuvanju kontinencije i erekcije. Nakon operacije PSA vrijednost bi treba, unutar 6 tjedana, pasti na 0 ng/mL (4). Primarna radioterapija je terapija izbora u bolesnika koji nisu prikladni za kirurško liječenje ili su stariji od 70 godina. U liječenju ranih karcinoma prostate uspješno se primjenjuje i brahiradioterapija radioaktivnim jodom ili paladijem. Izvori zračenja se apliciraju izravno u tkivo prostate, odnosno tumor, bez većeg oštećenje okolnih organa (9). Tijekom 10 godina nakon liječenja, nema razlike u ishodu između radikalne prostatektomije i terapije vanjskim zračenjem (26).

Terapija izbora u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću (stadiji T3 i T4 ili N1) je kombinirana hormonska terapija i radioterapija. U hormonskoj terapiji se koriste LHRH - agonisti ili visoke doze antiandrogena biklutamida (9). Kombinacija radioterapije i hormonske terapije je superiornija u odnosu na samu radioterapiju, te se hormonsko liječenje provodi prije, tijekom i nakon radioterapije (27,28). U bolesnika sa stadijem N1 može se kombinirati hormonska terapija s radikalnom prostatektomijom, te adjuvantnom radioterapijom (9).

U bolesnika s primarno metastatskom bolešću, kao i u bolesnika u kojih se u tijeku bolesti razviju presadnice, primjenjuje se hormonsko liječenje. Hormonska terapija djeluje tako da blokira učinak androgena na stanice raka prostate (9). Učinci testosterona se mogu spriječiti na dva načina, inhibiranjem njegove sinteze ili blokiranjem vezanja testosterona za receptore prostate. Sinteza se blokira kirurškom ili medikamentnom kastracijom. Kirurški se radi obostrana orhidektomija i ovakav način liječenja ima jak negativan psihološki učinak na bolesnika. Medikamentna kastracija se izvodi LHRH - agonistima i LHRH - antagonistima. Lijekovi koji blokiraju receptore testosterona se zovu antiandrogeni, te se mogu upotrebljavati u monoterapiji ili u kombinaciji s kastracijom (1). Medikamentnom kastracijom bolesnicima

se sačuva libido i erekcijska funkcija, za razliku od kirurške kastracije (4). Hormonska terapija se može primjenjivati kontinuirano ili intermitentno, kako bi se izbjegle nepoželjne posljedice dugotrajne androgene deprivacije. Kod metastatske bolesti koja ne reagira na hormonsku terapiju, rabi se citostatička terapija. Prva linija je monoterapija docetakselom u kombinaciji s prednizonom. Također postoji i mogućnost stanične imunoterapije. Radioterapija se primjenjuje i u palijativne svrhe u bolesnika s bolnim koštanim presadnicama te u slučaju krvaranja ili opstrukcije donjeg mokraćnog trakta. Vrlo važan segment liječenja koštanih presadnica je primjena bifosfonata, kojom se sprječava razgradnja kosti i smanjuje broj tzv. koštanih događaja. U istu svrhu može se koristiti i humano monoklonsko protutijelo denosumab (9).

Poslije završetka liječenja, bolesnika se treba pratiti. Praćenje se treba sastojati od ublaživanja komplikacija nastalih liječenjem, ali također treba biti spreman na mogućnost povratka bolesti (8). Oko 16% bolesnika unutar pet godina ima tzv. biokemijski povratak bolesti (serumske PSA vrijednosti 0,2 ng/mL i više) (1).

### **1.3.9. Prognoza**

Preživljenje ovisi o stadiju bolesti kada je započeto liječenje. Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi 60 - 90% (9). Desetogodišnje preživljenje bolesnika s lokalnom bolesti je između 80 i 90% (29). Bolesnici s tumorima koji su probili prostatičnu čahuru imaju 40 do 70% preživljenje unutar 5 do 10 godina (4). Bolesnici koji imaju tumore višeg gradusa i u kojih se tumor proširio izvan prostate imaju znatno lošiju prognozu i dožive 5 godina u svega 40% slučajeva (6).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj ovog rada je dokazati povezanost između Gleasonovog zbroja i dobi bolesnika u trenutku postavljene dijagnoze raka prostate, nakon transrektalne biopsije prostate.

**Hipoteze:**

1. Rak prostate Gleasonovog zbroja od 8 do 10 češće se dijagnosticira, nakon transrektalne biopsije prostate, u bolesnika starije životne dobi
2. Stariji bolesnici češće se svrstavaju u lošije gradusne i rizične skupine na temelju patohistoloških nalaza nakon transrektalne biopsije prostate

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo sve muškarce kojima je napravljena biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom (TRUS-biopsija) u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 15. rujna 2003. godine do 31. prosinca 2017. godine. Kriterij uključenja je bio patohistološka dijagnoza adenokarcinoma prostate. U istraživanje je uključeno 2560 bolesnika. Kriterij isključenja je bio nedostatna informacija o Gleasonovom zbroju. Isključen je 21 ispitanik (0,82%).

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno istraživanje, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tj. opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za urologiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni iz ambulantnih protokola za TRUS - biopsiju i patohistoloških nalaza. Prikupljeni podatci su: ime i prezime bolesnika, godina rođenja, mjesto stanovanja, datum biopsije i Gleasonov zbroj.

Za statističku obradu podatci su uneseni u Microsoft Office Excel 2007 za izradu tabličnog prikaza. Potom je korišten statistički paket SPSS. Za obradu podataka je korišten  $\chi^2$  test. Rezultati su prikazani u tablicama i grafički. Razina statističke značajnosti je postavljena na  $p < 0,05$ .

### **3.5. Opis istraživanja**

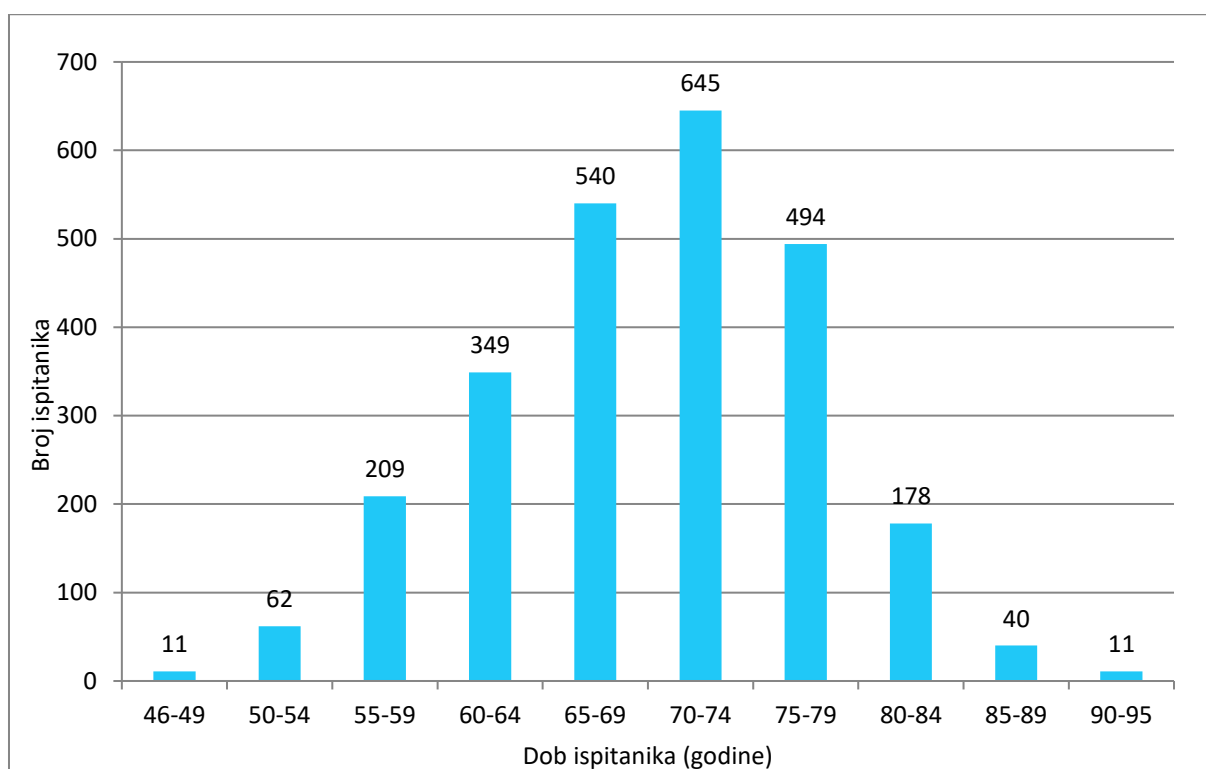
Retrospektivnim uvidom u ambulantne protokole i patohistološke nalaze TRUS - biopsija, u prethodno navedenom razdoblju, prikupljeni su podatci za analizu. Bolesnici su podijeljeni u skupine na temelju njihove dobi u trenutku patohistološke potvrde adenokarcinoma prostate. Analizirani su podatci za 2539 bolesnika koji su imali podatak o Gleasonovom zbroju. Na temelju tog podataka bolesnici su podijeljeni u prognostičke gradusne skupine.

#### **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno 2539 muškaraca kojima je dijagnosticiran adenokarcinom prostate na temelju patohistološkog nalaza TRUS-biopsije. Zahvaćeno je razdoblje od 15. rujna 2003. godine do 31. prosinca 2017. godine.

Medijan životne dobi svih bolesnika iznosio je 70,5 godina. Najmlađi bolesnik ima 46 godina, a najstariji ima 95 godina.

Bolesnici su na temelju svoje dobi podijeljeni u 10 dobnih skupina (Slika 2.)



**Slika 2.** Raspodjela bolesnika po dobi

**Tablica 5.** Raspodjela Gleasonovog zbroja po dobi (prikazane vrijednosti su broj bolesnika i postotak bolesnika od ukupnog broja bolesnika)

|                             | Dob    |             |             |              |               |               |               |               |              |             | Ukupno         |
|-----------------------------|--------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|----------------|
|                             | 46-49  | 50-54       | 55-59       | 60-64        | 65-69         | 70-74         | 75-79         | 80-84         | 85-89        | 90-95       |                |
| Gleasonov<br>zbroj<br>N (%) | 2      | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 0<br>(0)     | 1<br>(0)      | 0<br>(0)      | 1<br>(0)      | 0<br>(0)      | 0<br>(0)     | 0<br>(0)    | 2<br>(0,1)     |
|                             | 3      | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 3<br>(0,1)   | 1<br>(0)      | 2<br>(0,1)    | 0<br>(0)      | 1<br>(0)      | 0<br>(0)     | 0<br>(0)    | 7<br>(0,3)     |
|                             | 4      | 0<br>(0)    | 1<br>(0)    | 10<br>(0,4)  | 7<br>(0,3)    | 16<br>(0,6)   | 16<br>(0,6)   | 15<br>(0,6)   | 3<br>(0,1)   | 1<br>(0)    | 69<br>(2,7)    |
|                             | 5      | 1<br>(0)    | 3<br>(0,1)  | 21<br>(0,8)  | 32<br>(1,3)   | 54<br>(2,1)   | 57<br>(2,2)   | 43<br>(1,7)   | 17<br>(0,7)  | 2<br>(0,1)  | 231<br>(9,1)   |
|                             | 6      | 4<br>(0,2)  | 28<br>(1,1) | 99<br>(3,9)  | 163<br>(6,4)  | 246<br>(9,7)  | 247<br>(9,7)  | 160<br>(6,3)  | 58<br>(2,3)  | 11<br>(0,4) | 1018<br>(40,1) |
|                             | 7      | 5<br>(0,2)  | 20<br>(0,8) | 55<br>(2,2)  | 102<br>(4,0)  | 155<br>(6,1)  | 224<br>(8,8)  | 183<br>(7,2)  | 57<br>(2,2)  | 14<br>(0,6) | 819<br>(32,3)  |
|                             | 8      | 0<br>(0)    | 8<br>(0,3)  | 17<br>(0,7)  | 22<br>(0,9)   | 41<br>(1,6)   | 60<br>(2,4)   | 55<br>(2,2)   | 21<br>(0,8)  | 7<br>(0,3)  | 234<br>(9,2)   |
|                             | 9      | 1<br>(0)    | 2<br>(0,1)  | 4<br>(0,2)   | 19<br>(0,7)   | 25<br>(1,0)   | 35<br>(1,4)   | 36<br>(1,4)   | 16<br>(0,6)  | 3<br>(0,1)  | 142<br>(5,6)   |
|                             | 10     | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 0<br>(0)     | 2<br>(0,1)    | 1<br>(0)      | 5<br>(0,2)    | 1<br>(0)      | 6<br>(0,2)   | 2<br>(0,1)  | 17<br>(0,7)    |
|                             | Ukupno | 11<br>(0,4) | 62<br>(2,4) | 209<br>(8,2) | 349<br>(13,7) | 540<br>(21,3) | 645<br>(25,4) | 494<br>(19,5) | 178<br>(7,0) | 40<br>(1,6) | 2539<br>(100)  |

$\chi^2 = 127,482$ ,  $df = 72$ ,  $p < 0,001$

**Tablica 6.** Raspodjela Gleasonovog zbroja po dobi (prikazane vrijednosti su broj bolesnika i postotak bolesnika s određenim Gleasonovim zbrojem)

| Dob                         |        |             |             |              |               |               |               |               |              |             |               | Ukupno        |
|-----------------------------|--------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|---------------|---------------|
|                             | 46-49  | 50-54       | 55-59       | 60-64        | 65-69         | 70-74         | 75-79         | 80-84         | 85-89        | 90-95       |               |               |
| Gleasonov<br>zbroj<br>N (%) | 2      | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 0<br>(0)     | 1<br>(50)     | 0<br>(0)      | 1<br>(50)     | 0<br>(0)      | 0<br>(0)     | 0<br>(0)    | 2<br>(100)    |               |
|                             | 3      | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 3<br>(42,9)  | 1<br>(14,3)   | 2<br>(28,6)   | 0<br>(0)      | 1<br>(14,3)   | 0<br>(0)     | 0<br>(0)    | 7<br>(100)    |               |
|                             | 4      | 0<br>(0)    | 1<br>(1,4)  | 10<br>(14,5) | 7<br>(10,1)   | 16<br>(23,2)  | 16<br>(23,2)  | 15<br>(21,7)  | 3<br>(4,3)   | 1<br>(1,4)  | 69<br>(100)   |               |
|                             | 5      | 1<br>(0,4)  | 3<br>(1,3)  | 21<br>(9,1)  | 32<br>(13,9)  | 54<br>(23,4)  | 57<br>(24,7)  | 43<br>(18,6)  | 17<br>(7,4)  | 2<br>(0,9)  | 231<br>(100)  |               |
|                             | 6      | 4<br>(0,4)  | 28<br>(2,8) | 99<br>(9,7)  | 163<br>(16)   | 246<br>(24,2) | 247<br>(24,3) | 160<br>(15,7) | 58<br>(5,7)  | 11<br>(1,1) | 1018<br>(100) |               |
|                             | 7      | 5<br>(0,6)  | 20<br>(2,4) | 55<br>(6,7)  | 102<br>(12,5) | 155<br>(18,9) | 224<br>(27,4) | 183<br>(22,3) | 57<br>(7)    | 14<br>(1,7) | 4<br>(0,5)    | 819<br>(100)  |
|                             | 8      | 0<br>(0)    | 8<br>(3,4)  | 17<br>(7,3)  | 22<br>(9,4)   | 41<br>(17,5)  | 60<br>(25,6)  | 55<br>(23,5)  | 21<br>(9)    | 7<br>(3)    | 3<br>(1,3)    | 234<br>(100)  |
|                             | 9      | 1<br>(0,7)  | 2<br>(1,4)  | 4<br>(2,8)   | 19<br>(13,4)  | 25<br>(17,6)  | 35<br>(24,6)  | 36<br>(25,4)  | 16<br>(11,3) | 3<br>(2,1)  | 1<br>(0,7)    | 142<br>(100)  |
|                             | 10     | 0<br>(0)    | 0<br>(0)    | 0<br>(0)     | 2<br>(11,8)   | 1<br>(5,9)    | 5<br>(29,4)   | 1<br>(5,9)    | 6<br>(35,3)  | 2<br>(11,8) | 0<br>(0)      | 17<br>(100)   |
|                             | Ukupno | 11<br>(0,4) | 62<br>(2,4) | 209<br>(8,2) | 349<br>(13,7) | 540<br>(21,3) | 645<br>(25,4) | 494<br>(19,5) | 178<br>(7)   | 40<br>(1,6) | 11<br>(0,4)   | 2539<br>(100) |

$\chi^2 = 127,482$ ,  $df = 72$ ,  $p < 0,001$

Gleasonov zbroj 6 ili manje ima 52,3% ukupnog broja bolesnika. Od toga 40,1% pripada bolesnicima sa zbrojem 6. Gleasonov zbroj 7 ima 32,3% bolesnika. Unutar te skupine najviše bolesnika (27,4%) su u dobi od 70 do 74 godine, a 22,3% su dobi od 75 do 79 godina. Gleasonov zbroj 8 ima 9,2% ukupnog broja bolesnika. Najviše bolesnika s Gleasonovim zbrojem 8 pripada dobnoj skupini od 70 do 74 godine (25,6%), dok 23,5% pripada dobnoj skupini od 75 do 79 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0% i 17,5%. Gleasonov zbroj 9 ima 5,6% ukupnog broja bolesnika. Unutar te skupine 24,6% su dobi od 70 do 74 godine, dok 25,4% su dobi od 75 do 79 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0,7% i 17,6%. Gleasonov zbroj 10 ima 0,7% ukupnog broja bolesnika, a najviše bolesnika je u dobi između 80 i 84 godine (35,3%). Postoji statistički značajna razlika između dobničkih skupina i preraspodjele Gleasonova zbroja. ( $\chi^2 = 127,482$ ,  $df = 72$ ,  $p < 0,001$ )

**Tablica 7.** Raspodjela prognostičkih gradusnih skupina po dobi (prikazane vrijednosti su broj bolesnika i postotak bolesnika od ukupnog broja bolesnika)

| Dob                                          |   |             |             |              |               |               |               |               |              |             |             | Ukupno         |
|----------------------------------------------|---|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|----------------|
| Prognostička<br>gradusna<br>skupina<br>N (%) |   | 46-49       | 50-54       | 55-59        | 60-64         | 65-69         | 70-74         | 75-79         | 80-84        | 85-89       | 90-94       |                |
|                                              | 1 | 5<br>(0,2)  | 32<br>(1,3) | 133<br>(5,2) | 204<br>(8)    | 318<br>(12,5) | 321<br>(12,6) | 219<br>(8,6)  | 78<br>(3,1)  | 14<br>(0,6) | 3<br>(0,1)  | 1327<br>(52,3) |
|                                              | 2 | 5<br>(0,2)  | 17<br>(0,7) | 36<br>(1,4)  | 73<br>(2,9)   | 107<br>(4,2)  | 149<br>(5,9)  | 114<br>(4,5)  | 29<br>(1,1)  | 8<br>(0,3)  | 3<br>(0,1)  | 541<br>(21,3)  |
|                                              | 3 | 0<br>(0)    | 3<br>(0,1)  | 19<br>(0,7)  | 29<br>(1,1)   | 48<br>(1,9)   | 75<br>(3)     | 69<br>(2,7)   | 28<br>(1,1)  | 6<br>(0,2)  | 1<br>(0)    | 278<br>(10,9)  |
|                                              | 4 | 0<br>(0)    | 8<br>(0,3)  | 17<br>(0,7)  | 22<br>(0,9)   | 41<br>(1,6)   | 60<br>(2,4)   | 55<br>(2,2)   | 21<br>(0,8)  | 7<br>(0,3)  | 3<br>(0,1)  | 234<br>(9,2)   |
|                                              | 5 | 1<br>(0)    | 2<br>(0,1)  | 4<br>(0,2)   | 21<br>(0,8)   | 26<br>(1)     | 40<br>(1,6)   | 37<br>(1,5)   | 22<br>(0,9)  | 5<br>(0,2)  | 1<br>(0)    | 159<br>(6,3)   |
| Ukupno                                       |   | 11<br>(0,4) | 62<br>(2,4) | 209<br>(8,2) | 349<br>(13,7) | 540<br>(21,3) | 645<br>(25,4) | 494<br>(19,5) | 178<br>(7,0) | 40<br>(1,6) | 11<br>(0,4) | 2539<br>(100)  |

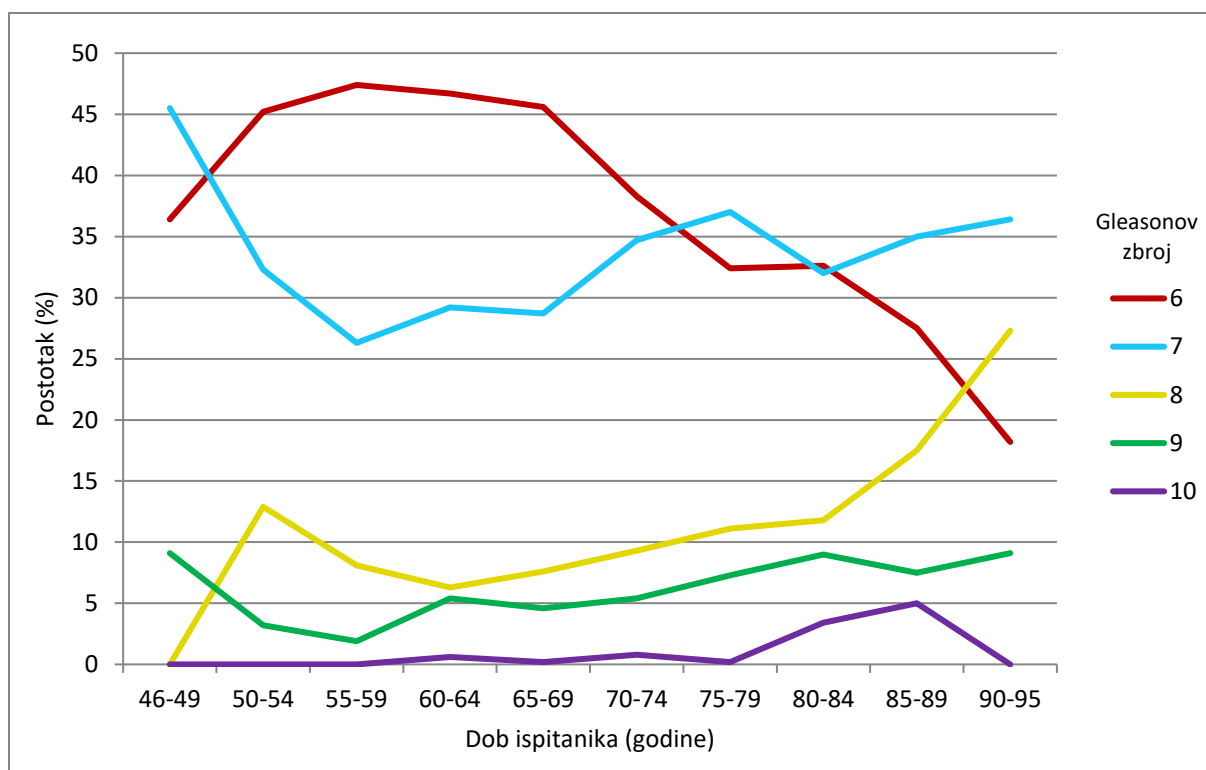
$\chi^2 = 93,142$  ,  $df = 36$ ,  $p < 0,001$

**Tablica 8.** Raspodjela prognostičkih gradusnih skupina po dobi (prikazane vrijednosti su broj bolesnika i postotak bolesnika unutar prognostičke skupine)

| Dob                                          |       |             |             |              |               |               |               |               |              |             | Ukupno      |               |
|----------------------------------------------|-------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|---------------|
|                                              | 46-49 | 50-54       | 55-59       | 60-64        | 65-69         | 70-74         | 75-79         | 80-84         | 85-89        | 90-94       |             |               |
| Prognostička<br>gradusna<br>skupina<br>N (%) | 1     | 5<br>(0,4)  | 32<br>(2,4) | 133<br>(10)  | 204<br>(15,4) | 318<br>(24)   | 321<br>(24,2) | 219<br>(16,5) | 78<br>(5,9)  | 14<br>(1,1) | 3<br>(0,2)  | 1327<br>(100) |
|                                              | 2     | 5<br>(0,9)  | 17<br>(3,1) | 36<br>(6,7)  | 73<br>(13,5)  | 107<br>(19,8) | 149<br>(27,5) | 114<br>(21,1) | 29<br>(5,4)  | 8<br>(1,5)  | 3<br>(0,6)  | 541<br>(100)  |
|                                              | 3     | 0<br>(0)    | 3<br>(1,1)  | 19<br>(6,8)  | 29<br>(10,4)  | 48<br>(17,3)  | 75<br>(27)    | 69<br>(24,8)  | 28<br>(10,1) | 6<br>(2,2)  | 1<br>(0,4)  | 278<br>(100)  |
|                                              | 4     | 0<br>(0)    | 8<br>(3,4)  | 17<br>(7,3)  | 22<br>(9,4)   | 41<br>(17,5)  | 60<br>(25,6)  | 55<br>(23,5)  | 21<br>(9)    | 7<br>(3)    | 3<br>(1,3)  | 234<br>(100)  |
|                                              | 5     | 1<br>(0,6)  | 2<br>(1,3)  | 4<br>(2,5)   | 21<br>(13,2)  | 26<br>(16,4)  | 40<br>(25,2)  | 37<br>(23,3)  | 22<br>(13,8) | 5<br>(3,1)  | 1<br>(0,6)  | 159<br>(100)  |
| Ukupno                                       |       | 11<br>(0,4) | 62<br>(2,4) | 209<br>(8,2) | 349<br>(13,7) | 540<br>(21,3) | 645<br>(25,4) | 494<br>(19,5) | 178<br>(7,0) | 40<br>(1,6) | 11<br>(0,4) | 2539<br>(100) |

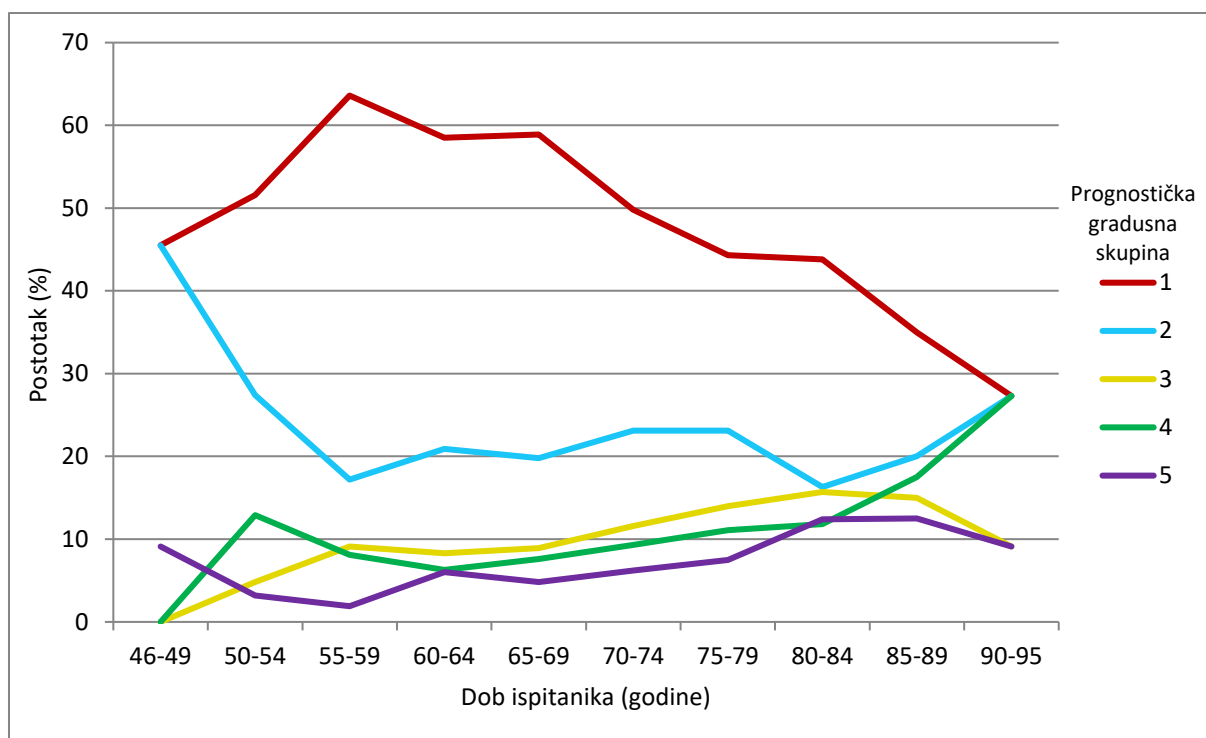
$\chi^2 = 93,142$  ,  $df = 36$ ,  $p < 0,001$

U prvu prognostičku gradusnu skupinu spada 52,3% ukupnog broja bolesnika. Najviše bolesnika unutar prve prognostičke skupine (24,2%) pripada dobnoj skupini od 70 do 74 godine, dok 24% pripada skupini od 65 do 69 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0,2% i 16,5% bolesnika. U drugu prognostičku gradusnu skupinu spada 21,3% ukupnog broja bolesnika. Unutar druge prognostičke skupine 27,5% bolesnika su dobi od 70 do 74 godine, 21,1% dobi od 75 do 79 godina, a 19,8% dobi od 65 do 69 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0,6% i 13,5% bolesnika. U treću prognostičku gradusnu skupinu spada 10,9% ukupnog broja bolesnika. Unutar treće prognostičke skupine 27% bolesnika pripada dobnoj skupini od 70 do 74 godine, dok 24,8% pripada skupini od 75 do 79 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0% i 17,3%. U četvrtu prognostičku gradusnu skupinu spada 9,2% ukupnog broja bolesnika. Unutar četvrte prognostičke skupine najviše bolesnika (25,6%) su dobi od 70 do 74 godine, dok 23,5% su dobi od 75 do 79 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0% i 17,5%. U petu prognostičku gradusnu skupinu spada 6,3% ukupnog broja bolesnika. Unutar pete prognostičke skupine najviše bolesnika pripada dobnoj skupini od 70 do 74 godine (25,2%), dok 23,3% pripada skupini od 75 do 79 godina. Sve ostale dobne skupine imaju između 0,6% i 16,4%. Postoji statistički značajna razlika između dobničkih skupina i preraspodjele u prognostičke skupine. ( $\chi^2 = 93,142$ ,  $df = 36$ ,  $p < 0,001$ )



**Slika 3.** Postotak bolesnika s određenim Gleasonovim zbrojem

Na slici 3. je prikazano koliki postotak bolesnika, u određenoj dobnoj skupini, ima određen Gleasonov zbroj. Iz slike se vidi da Gleasonov zbroj 6 ima 45,2% bolesnika dobi od 50 do 54 godine, 47,4% dobi od 55 do 59 godina, 46,7% dobi od 60 do 64 godine, a 45,6% dobi od 65 do 69 godina. Samo 18,2% bolesnika dobne skupine od 90 do 95 godina ima Gleasonov zbroj 6. Gleasonov zbroj 7 ima 45,5% bolesnika dobi od 46 do 49 godina, dok u skupinama od 55 do 59 godina i 65 do 69 godina zbroj 7 ima 26,3%, odnosno 28,7% bolesnika. Gleasonov zbroj 8 u dobnoj skupini od 46 do 49 godina nema nijedan bolesnik, dok u skupinama od 85 do 89 godina i 90 do 95 godina ima 17,5%, odnosno 27,3% bolesnika. Gleasonov zbroj 9 ima 9,1% bolesnika dobne skupine od 46 do 49 godina i 90 do 95 godina, dok skupina od 80 do 84 ima 9% bolesnika. Gleasonov zbroj 10 ima 3,4% bolesnika dobi od 80 do 84 godine i 5% dobi od 85 do 89 godina. Sve ostale dobne skupine imaju vrijednosti ispod 0,8%.



**Slika 4.** Postotak bolesnika u određenoj prognostičkoj gradusnoj skupini

Na slici 4. je prikazano koliki postotak bolesnika, u određenoj dobnoj skupini, pripada određenoj prognostičkoj gradusnoj skupini. Prognostičkoj skupini 1 pripada 63,6% bolesnika dobne skupine od 55 do 59 godina, te u dobnim skupinama od 60 do 64 godine i 65 do 69 godina pripada 58,5%, odnosno 58,9% bolesnika. Samo 27,3% bolesnika najstarije dobne skupine pripada prognostičkoj skupini 1. Prognostičkoj skupini 2 pripada 45,5% bolesnika dobi od 46 do 49 godina, a samo 16,3% bolesnika dobi od 80 do 84 godine. Dobna skupina od 46 do 49 godina nema nijednog bolesnika u prognostičkoj skupini 3, dok dobne skupine od 80 do 84 godina i 85 do 89 godina imaju 15,7%, odnosno 15%. Prognostička skupina 4 također nema ni jednog bolesnika dobi od 46 do 49 godina, dok dobne skupine od 85 do 89 godina i 90 do 95 godina imaju 17,5%, odnosno 27,3%. Prognostičkoj skupini 5 pripada 9,1% bolesnika iz dobnih skupina od 46 do 49 godina i 90 do 95 godina. 12,4% bolesnika dobi od 80 do 84 godine i 12,5% dobi od 85 do 89 godina pripada prognostičkoj skupini 5.



U našem istraživanju medijan životne dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze raka prostate je 70,5 godina. Uvođenjem prostata specifičnog antigena u kliničku praksu dijagnoza bolesti se postavlja ranije i u nižem stadiju bolesti, što je važan prognostički parametar (18). Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze bolesti u našem istraživanju je veći nego u drugim studijama. Američko istraživanje iz 2015. godine koje je zahvatilo 383 039 bolesnika pokazalo je medijan životne dobi od 66 godina, dok je talijansko istraživanje iz iste godine pokazalo medijan dobi od 62,3 godine (30,31). Gupta i sur. iznose medijan dobi pri postavljanju dijagnoze od 68 godina (32).

Najviše bolesnika u našem istraživanju je u dobnoj skupini od 70 do 74 godine (25,4% svih bolesnika), a potom u skupini od 65 do 69 godina (21,3% svih bolesnika) i 75 do 79 godina (19,5% svih bolesnika). U istraživanju koje su proveli Muralidhar i sur. na 383 039 bolesnika, ustanovili su da je najveći broj bolesnika u dobnoj skupini od 65 do 69 godina (20,2% svih bolesnika), a druga najučestalija dobna skupina je od 60 do 64 godine (19,1% svih bolesnika) (30).

Gleasonov zbroj 6 u našem istraživanju je najčešće dijagnosticirani Gleasonov zbroj (40,1% bolesnika). Slične podatke također nalazimo i u drugim studijama. U istraživanju iz 2016. godine na 5100 bolesnika Gleasonov zbroj 6 ima 39% bolesnika (33).

Gotovo polovica bolesnika (48,5%) s Gleasonovim zbrojem 6 je u dobi između 65 i 74 godine. Gleasonove zbrojeve od 2 do 5 novija istraživanja ne prikazuju zasebno. Neka istraživanja su napravila reevaluaciju starijih patohistoloških nalaza po novim smjernicama Gleasonovog ocjenjivanja, gdje je najniži Gleasonov zbroj 6 (12). Ostala istraživanja svoje rezultate prikazuju u skupini s Gleasonovim zbrojem od 2 do 6. U ovom istraživanju Gleasonov zbroj od 2 do 6 ima 52,3% ukupnog broja bolesnika. U studiji Bechis i sur. Gleasonov zbroj 6 ili manje su utvrdili u 62% bolesnika (34). Karcinomi s Gleasonovim zbrojem 6 imaju odličnu prognozu, ali nakon analize uzoraka poslije radikalne prostatektomije, četvrtini karcinoma sa zbrojem 6 se povisi vrijednost na zbroj 7 ili više (35).

U našem istraživanju drugi najučestaliji Gleasonov zbroj je 7 (32,3% bolesnika). Također i u drugim istraživanjima Gleasonov zbroj 7 je drugi najčešće dijagnosticirani Gleasonov zbroj nakon TRUS - biopsije. U istraživanju iz 2016. godine Gleasonov zbroj 7 ima 43,5% ukupnog broja bolesnika (33). Najveći broj bolesnika s Gleasonovim zbrojem 7 pripada dobnoj skupini od 70 do 74 godine (27,4%), a potom skupinama od 75 do 79 godina (22,3%) i 65 do 69 godina (18,9%), a to je 22,1% ukupnog broja bolesnika. Bechis i sur. u

svom istraživanju prikazuju da najveći broj bolesnika sa zbrojem 7 je u dobi od 66 do 75 godina (9,6% ukupnog broja bolesnika) (34).

Gleasonov zbroj 8 u našem istraživanju ima 9,2% ukupnog broja bolesnika. Unutar ove skupine 49,1% bolesnika je u dobi između 70 i 79 godina. Gleasonov zbroj 9 ima 5,6% ukupnog broja bolesnika, od toga polovica ima između 70 i 79 godina. Gleasonov zbroj 10 ima 0,7% ukupnog broja bolesnika. Također u našem istraživanju 15,5% ukupnog broja bolesnika ima Gleasonov zbroj između 8 i 10. U istraživanju Bechis i sur. 9% svih bolesnika ima Gleasonov zbroj između 8 i 10, a najviše bolesnika je u dobi između 66 i 75 godina (40,7%) (34).

U našem istraživanju Gleasonov zbroj 8 ili više ima 20,9% bolesnika starijih od 75 godina i 13,3% bolesnika mlađih od 75 godina života. U istraživanju Bechis i sur. Gleasonov zbroj 8 ili više ima 15,3% bolesnika starijih od 75 godina, a 7,5% bolesnika mlađih od 75 godina života (34).

U našoj studiji također smo analizirali prognostičke gradusne skupine i distribuciju prema dobnim skupinama. Prognostička gradusna skupina 1 je najčešća gradusna skupina (52,3% svih bolesnika), a 48,2% bolesnika unutar ove prognostičke skupine je u dobi između 65 i 74 godine. U istraživanju Bechis i sur. 46,1% bolesnika ove skupine je u dobi između 56 i 75 godina (34).

U drugu prognostičku gradusnu skupinu spadaju bolesnici s Gleasonovim zbrojem  $3+4=7$  (14). U našem istraživanju 21,3% svih bolesnika ima Gleasonov zbroj  $3+4=7$ , a 68,4% je u dobi između 65 i 79 godina. Bechis i sur. drugoj prognostičkoj skupini dijagnosticirali su 16% bolesnika, a 71,8% bolesnika je u dobi između 56 i 75 godina (34).

Bolesnici koji imaju Gleasonov zbroj  $4+3=7$  smješteni su u treću prognostičku gradusnu skupinu (14). U ovom istraživanju toj skupini pripada 10,9% ukupnog broja bolesnika. U istraživanju Bechis i sur. ta vrijednost iznosi 8% (34). Unutar našeg istraživanja 51,8% bolesnika sa zbrojem  $4+3=7$  je dobi između 70 i 79 godina života. U istraživanju Bechis i sur. 46% bolesnika s ovim zbrojem je u dobi između 66 i 75 godina života (34).

Podjela po prognostičkim gradusnim skupinama razlikuje zbrojeve  $3+4=7$  i  $4+3=7$ , za razliku od Gleasonove ljestvice od 2 do 10. Razlika u prognozi između ova dva zbroja je značajna jer karcinomi sa zbrojem  $4+3=7$  više nalikuju na karcinome sa zbrojem 8 i češća je

pojava biokemijskog povrata bolesti (15,36,37). Bolesnici sa zbrojem  $4+3=7$  imaju tri puta veću smrtnost od karcinoma prostate (38).

Četvrta prognostička gradusna skupina sadržava bolesnike koji imaju Gleasonov zbroj 8 (14). Kao što je već prije navedeno, toj skupini pripada 9,2% ukupnog broja bolesnika i 49,1% bolesnika je životne dobi između 70 i 79 godina. U njemačkom istraživanju iz 2017. godine, 10% svih bolesnika pripada četvrtoj prognostičkoj skupini (39). Unutar ove skupine spadaju Gleasonovi zbrojevi  $4+4=8$ ,  $5+3=8$  i  $3+5=8$  (14). Prognoza između ova tri zbroja nije jednaka. Lošiju prognozu imaju oni karcinomi kojima je ili prvi ili drugi najčešći histološki uzorak 5 (40).

U petu prognostičku gradusnu skupinu spadaju bolesnici s Gleasonovim zbrojem 9 i 10 (14). U našem istraživanju toj skupini pripada 6,3% ukupnog broja bolesnika i od toga 48,5% je životne dobi između 70 i 79 godina. U prije navedenom njemačkom istraživanju petoj prognostičkoj skupini je pripalo 6,8% svih bolesnika (39). Japansko istraživanje iz 2017. godine dokazalo je značajnu razliku u prognozi između četvrte i pete prognostičke skupine (41).

47,4% bolesnika u dobi od 55 do 59 godina i 46,7% bolesnika u dobi od 60 do 64 godina ima Gleasonov zbroj 6, ali samo 18,2% bolesnika u dobi od 90 do 95 godina života. Stopa Gleasonova zbroja 6 pada s rastom dobi. Stopa pada i u istraživanju Muralidhara i sur., gdje Gleasonov zbroj 6 ima 52,05% bolesnika mlađih od 50 godina, a samo 14,38% bolesnika starijih od 90 godina (30). Gleasonov zbroj 7 nema nekih većih promjena i vrijednosti unutar svih dobnih skupina su između 45,5% i 26,3%. Muralidhar i sur. u svom istraživanju imaju vrijednosti Gleasonova zbroja 7 između 40,06% i 21,57% unutar svih dobnih skupina (30). Također smo pokazali da stopa Gleasonovih zbrojeva 8, 9 i 10 raste s dobi bolesnika. Nijedan bolesnik u dobnoj skupini od 46 do 49 godina nema Gleasonov zbroj 8 ili 10, dok 9,1% ima zbroj 9. Vrijednost od 11% za Gleasonov zbroj 8, osim za dobnu skupinu od 50 do 54 godine, prijeđena je tek u bolesnika starijih od 75 godina. Vrijednost od 7% za zbroj 9, osim za najmlađu dobnu skupinu, također je prijeđena tek u bolesnika starijih od 75 godina. Gleasonov zbroj 10 ima 3,4% bolesnika dobne skupine od 80 do 84 godine i 5% bolesnika dobne skupine od 85 do 89 godina, dok sve ostale dobne skupine ne prelaze vrijednost od 0,8%. U istraživanju Muralidhara i sur. postoji konstantan rast vrijednosti za Gleasonove zbrojeve 8, 9 i 10, s dobi bolesnika (30).

U ovoj studiji smo pokazali da stopa prve prognostičke gradusne skupine raste s dobi do 55 godina, a potom je u padu i najnižu vrijednost doseže u najstarijoj dobnoj skupini. Stope prognostičkih skupina 3, 4 i 5 pokazuju rast s dobi. Također treba primjetiti da 9,1% bolesnika dobi od 46 do 49 godina pripada prognostičkoj skupini 5 i 12,9% bolesnika dobi od 50 do 54 godina pripada prognostičkoj skupini 4.

Iz rezultata se vidi da starije dobne skupine imaju veće udjele bolesnika s višim Gleasonovim zbrojevima, a time i veći udio je smješten u skupine lošije prognoze. Isti zaključak donose Alibhai i sur. i Muralidhar i sur. (31,42). Alibhai 2004. u svome radu iznosi dva objašnjenja za tu pojavu. Jedno od objašnjenja je slabiji skrining starijih osoba. Time dolazi do toga da se karcinomi detektiraju tek kada se razviju simptomi, a manje se otkrije indolentnih karcinoma (42). Simptomi se pojavljuju tek kada je bolest progredirala, a to znači i agresivniji tip karcinoma (4). Drugo objašnjenje je mogućnost dediferencijacije karcinoma. Dokaz je malen i prije je moguće to da uzorak pri biopsiji nije uzet, nego da je došlo do dediferencijacije karcinoma (42,43). Sličnu povezanost između dobi i višeg gradusa nalazimo i u nekim drugim zloćudnim bolestima, kao što su karcinomi mjehura, dojke, cerviksa, jajnika, maternice i štitnjače, te melanom (44).

U ovom istraživanju smo također pokazali da 9,1% mlađih bolesnika između 46 i 49 godine, te 12,9% između 50 i 54 godine imaju neočekivano visok Gleasonov zbroj. Muralidhar i sur. u svom istraživanju ne prikazuju slične rezultate, ali jedno kinesko istraživanje iz 2017. pokazuje kako osobe mlađe od 55 godina pokazuju veće udjele bolesnika s višim Gleasonovim zbrojem (30,45). Objašnjenje za ovu pojavu bi mogao biti obiteljski tip karcinoma prostate koji vezemo za gene BRCA1/2 i HOXB13. Ovaj tip karcinoma ima viši gradus i lošiju prognozu od sporadičnog tipa karcinoma (10).



1. Udjeli Gleasonovih zbrojeva 8, 9 i 10 rastu s dobi bolesnika
2. Stariji bolesnici se u većem udjelu svrstavaju u lošije gradusne i rizične skupine
3. Bolesnici mlađi od 55 godina također imaju veću učestalost Gleasonovog zbroja 8 i 9

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 17, 131-7.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 383.
3. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.
4. Cooperberg MR, Presti JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the prostate gland. U: McAninch JW, Lue TF. Smith and Tanagho's General Urology. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. str 350-73.
5. Jenqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 443-6.
6. Damjanov I, Krušlin B, Ćorić M, Ulamec M. Bolesti muškoga spolnoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 576, 592-4.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske, Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br.40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. str. 3.
8. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2018.
9. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 180-7.
10. Lynch HT, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer. 2006;138(11):2579-91.
11. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(1):58-77.
12. Xu W, Zhou M. A concise update on prostate pathology. Cesk Patol. 2014;50(4):120-8.
13. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. BJU Int. 2011;108(9):1394-401.
14. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016;11(3):25-33.
15. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int. 2013;111(5):753-60.

16. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
17. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-9.
18. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(21):1521-7.
19. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate Cancer Imaging. *Acta Radiol*. 2008;49(1):107-20.
20. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New Horizons in Prostate Cancer Imaging. *Eur J Radiol*. 2009;70(2):212-26.
21. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*. 2004;22(4):281-4.
22. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
23. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2004;291(22):2713-9.
24. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;14(5):312-22.
25. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008;102(1):10-4.
26. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.

27. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1066-73.
28. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-6.
29. Joniau S, Van der Eeckt K, Briganti A, Gontero P, Van Bruwaene S, Jeffrey Karnes R, et al. Current role of surgery for high risk prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2013;66(3):259-74.
30. Muralidhar V, Ziehr DR, Mahal BA, Chen YW, Nezoslosky MD, Viswanathan VB, et al. Association Between Older Age and Increasing Gleason Score. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(6):525-30.
31. Pepe P, Pennisi M. Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(6):471-3.
32. Gupta S, Gupta A, Saini AK, Majumder K, Sinha K, Chahal A. Prostate Cancer: How Young is too Young. *Curr Urol.* 2017;9(4):212-5.
33. Shah N, Ioffe V. Frequency of Gleason Score 7 to 10 in 5100 Elderly Prostate Cancer Patients. *Rev Urol.* 2016;18(4):181-7.
34. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of Age at Diagnosis on Prostate Cancer Treatment and Survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):235-41.
35. 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.
36. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000;56(5):823-7.
37. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology.* 2000;56(5):730-4.

38. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason Score and Lethal Prostate Cancer: Does 3+4 = 4+3. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3459-64.
39. Offermann A, Hohensteiner S, Kuempers C, Ribbat-Idel J, Schneider F, Becker F, et al. Prognostic Value of the new Prostate cancer international society of Urological Pathology grade groups. *Front Med (Lausanne).* 2017;4(9):157-64.
40. Huynh MA, Chen MH, Wu J, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Gleason Score 3+5 or 5+3 versus 4+4 Prostate Cancer: The Risk of Death. *Eur Urol.* 2016;69(6):976-9.
41. Yamada Y, Sakamoto S, Shimazaki J, Sugiura M, Amiya Y, Sasaki M, et al. Significant prognostic difference between Grade Group 4 and 5 in the 2014 International Society of Urological Pathology Grading System for High Grade Prostate Cancer with Bone Metastasis. *Prostate Int.* 2017;5(4):143-8.
42. Alibhai SM, Krahn MD, Fleshner NE, Cohen MM, Tomlinson GA, Naglie G. The association between patient age and prostate cancer stage and grade at diagnosis. *BJU Int.* 2004;94(3):303-6.
43. Draisma G, Postma R, Schröder FH, Van der Kwast TH, De Koning HJ. Gleason score, age and screening: Modeling dedifferentiation in prostate cancer. *Int J Cancer.* 2006;119(10):2366-71.
44. Goodwin JS, Samet JM, Key CR, Humble C, Kutvirt D, Hunt C. Stage at diagnosis of cancer varies with the age of the patient. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(1):20-6.
45. Ji G, Huang C, Song G, Xiong G, Fang D, Wang H, et al. Are the Pathological Characteristics of Prostate Cancer More Aggressive or More Indolent Depending upon the Patient Age. *Biomed Res Int.* 2017;4(3):42-8.



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je dokazati povezanost između Gleasonovog zbroja i dobi bolesnika u trenutku postavljene dijagnoze raka prostate, nakon transrektalne biopsije prostate.

**Ispitanici i metode:** U razdoblju od 15. rujna 2003. godine do 31. prosinca 2017. retrospektivnim uvidom u ambulantne protokole i patohistološke nalaze TRUS - biopsija, pronađeno je 2560 muškaraca s dijagnozom adenokarcinoma prostate. Kriterij isključenja je bio nedostatna informacija o Gleasonovom zbroju. Isključen je 21 ispitanik (0,82%). Istraživanje je provedeno na Zavodu za urologiju KBC-a Split. Na temelju dobi u trenutku dijagnoze, 2539 bolesnika je podijeljeno u dobne skupine.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 2539 bolesnika kojima je dijagnosticiran adenokarcinom prostate na temelju patohistološkog nalaza TRUS-biopsije. Medijan životne dobi svih bolesnika iznosio je 70,5 godina. Gleasonov zbroj 6 ima od 45,2% do 47,4% bolesnika dobi od 50 do 69 godina, a samo 18,2% bolesnika dobi od 90 do 95 godina. Gleasonov zbroj 7 ima 45,5% bolesnika dobne skupine od 46 do 49 godina, dok u skupinama od 55 do 59 godina i 65 do 69 godina zbroj 7 ima 26,3%, odnosno 28,7% bolesnika. Gleasonov zbroj 8 u dobnoj skupini od 46 do 49 godina nema nijedan bolesnik, dok u skupinama od 85 do 89 godina i 90 do 95 godina ima 17,5%, odnosno 27,3% bolesnika. Gleasonov zbroj 9 ima 9,1% bolesnika dobi od 46 do 49 godina i 90 do 95 godina, dok dobna skupina od 80 do 84 ima 9,0% bolesnika. Gleasonov zbroj 10 ima 3,4% bolesnika u dobnoj skupini od 80 do 84 godine i 5,0% bolesnika u skupini od 85 do 89 godina. Sve ostale dobne skupine imaju vrijednosti ispod 0,8%. U našem istraživanju Gleasonov zbroj 8 ili više ima 20,9% bolesnika starijih od 75 godina i 13,3% bolesnika mlađih od 75 godina života. Prognostičkoj skupini 1 pripada od 58,5% do 63,6% bolesnika dobi od 55 do 69 godina. Samo 27,3% bolesnika dobi od 90 do 95 godina pripada prognostičkoj skupini 1. Prognostičkoj skupini 2 pripada 45,5% bolesnika dobi od 46 do 49 godina, a samo 16,3% bolesnika dobi od 80 do 84 godine. Najmlađa skupina nema nijednog bolesnika u prognostičkoj skupini 3, dok dobna skupina od 85 do 89 godina ima 15,0%. Prognostička skupina 4 također nema ni jednog bolesnika iz najmlađe skupine, dok skupine od 85 do 89 godina i 90 do 95 godina imaju 17,5%, odnosno 27,3%. Prognostičkoj skupini 5 pripada 9,1% bolesnika iz dobnih skupina od 46 do 49 godina i 90 do 95 godina.

**Zaključci:** Udjeli Gleasonovih zbrojeva 8, 9 i 10 rastu s dobi bolesnika. Stariji bolesnici se u većem udjelu svrstavaju u lošije gradusne i rizične skupine. Također bolesnici mlađi od 55 godina imaju veću učestalost Gleasonovog zbroja 8 i 9.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Association between Gleason score and patient's age after TRUS-biopsy

**Objectives:** The aim of this study is to show association between Gleason's sum and patient's age at diagnosis of prostate cancer, after transrectal biopsy of the prostate.

**Patients and methods:** From September 15th 2003 to December 31st 2017, using retrospective review of TRUS - biopsy protocols and medical reports, we found 2,560 men with diagnosis of prostate adenocarcinoma. The exclusion criteria was missing information on Gleason score. 21 (0.82%) patients were excluded from the study. The study was conducted at The Department of Urology, University Hospital of Split. Based on the age at diagnosis, 2,539 patients were divided into age groups.

**Results:** The study included 2,539 males diagnosed with prostate adenocarcinoma based on the pathohistological finding of TRUS-biopsy. The median age of all subjects was 70.5 years. Gleason's sum 6 had 45.2% to 47.4% of patients aged 50 to 69, while only 18.2% of patients aged 90 to 95 years. Gleason's sum 7 had 45.5% of the 46-49 age group, also in the 55-59 and 65-69 years age groups, the sum 7 had 26.3% and 28.7% of the patients, respectively. In the age group 46-49 none of the patients had Gleason's sum 8, while in the 85-89 and 90-95 age groups there were 17.5% or 27.3% of the patients, respectively. Gleason 9 had 9.1% patients of the 46-49 and 90-95 age groups, while in the age group 80-84 there were 9.0% of the patients. Gleason's sum 10 had 3.4% of patients in the age group 80-84 and 5.0% of patients in the 85-89 age group. All other age groups had values below 0.8%. In our study, 20.9% of patients older than 75 years and 13.3% of patients under 75 years of age had Gleason's sum of 8 or more. 58.5% to 63.6% of patients aged 55 to 69 years belonged in the Prognostic Group 1. While only 27.3% of patients aged 90 to 95 belonged in the Prognostic Group 1. In the Prognostic Group 2 belonged 45.5% of the age group 46-49 and only 16.3% of the patients aged 80 to 84 years. The youngest group had no patients in the Prognostic Group 3, while the age group 85-89 had 15.0%. Prognostic Group 4 also did not have any patients from the youngest group, while the 85-89 and 90-95 age groups had 17.5% and 27.3%, respectively. In the Prognostic group 5 belonged 9.1% of patients aged 46 to 49 and 90 to 95 years.

**Conclusions:** Rates of Gleason's numbers 8, 9 and 10 increased with the patient's age. Older patients are more often allocated in the groups with worse prognosis. Also, patients under the age of 55 have a higher incidence of Gleason's sum 8 and 9.



## **OSOBNİ PODATCI**

**Ime i prezime:** Duje Bulat

**Datum i mjesto rođenja:** 22. listopada 1993. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Ulica Borisa Papandopula 19, 21000 Split

**Telefon:** +385919753560

**E - mail:** duje978@yahoo.com

## **OBRAZOVANJE**

2000.- 2008. Osnovna škola "Trstenik", Split

2008.-2012. Opća Gimnazija "Vladimir Nazor", Split

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **VJEŠTINE I AKTIVNOSTI**

Demonstrator na Katedri za Kliničku propedeutiku 2017. / 2018.

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom, osnovno poznavanje talijanskog jezika

Vozač B kategorije