



KORELACIJA VOLUMENA PROSTATE I GLEASON SKORA SA BENIGNOM HIPERPLAZIJOM I KARCINOMOM

Harun Hodžić, Haris Husejinagić, Kenan Galijašević

Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici

SAŽETAK

Uvod: Zadnje istraživanje International Agency for Research on Cancer (IARC) iz 2020. godine procjenjuje ukupno 19,3 milijuna novih slučajeva raka u svijetu od kojih je 9,2 milijuna kod muškaraca. Na prvom mjestu kod muškaraca još uvijek je rak pluća (14,3%), zatim slijedi rak prostate (14,1%), dok je kod žena uvjerljivo najčešći rak dojke (24,5%). **Ciljevi istraživanja** su bili utvrditi stopu rasta benigne hiperplazije prostate (BHP) i karcinoma prostate (Ca prostate) sa godinama starosti; utvrditi odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja; korelirati srednju vrijednost volumena prostate kod benigne hiperplazije prostate (BHP) i kod karcinoma prostate (Ca prostate).

Materijal i metode: Studija provedena u radu je retrospektivnog karaktera. Podaci su preuzeti iz protokola "Privatne dijagnostičke ordinacije dr Karabeg" Zenica, a odnose se na urološke pacijente koji su pregledani od strane urologa i radiologa. Broj pacijenata uključenih u studiju je 59, od tog broja 43 pacijenta su sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 16 pacijenata je sa dijagnozom karcinoma prostate.

Rezultati: Sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate bilo je 72,9% pacijenata, a sa karcinomom 27,1%. Na osnovu χ^2 testa, utvrđena je statistički signifikantna razlika u odnosu životnog doba i vrste oboljenja ($p < 0,05$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa vrstom dijagnoze, što znači da je utvrđena blago niža vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa karcinomom u odnosu na pacijente sa benignom hiperplazijom prostate.

Zaključak: Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom je iznosila ($M=15,762$), slobodnog PSA ($M=1,108$), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila ($M=13$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA. Volumen prostate je u umjerenom negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.

Ključne riječi: volumen, gleason skor, hiperplazija, karcinom, prostata

Autor za korespondenciju:

Kenan Galijašević, Doc dr. sc. Anatomija i histologija,

Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici;

Tel. 061/279-481

E-mail: kenangalijasevic@gmail.com





UVOD

Adenokarcinom prostate najučestaliji je rak muške populacije u razvijenim zemljama svijeta. Prema najnovijim podacima Registra za rak RH, rak prostate čini 19% od svih karcinoma, dok su na drugom mjestu pluća i traheja (16%) te debelo i završno crijevo (16%) (1).

Zadnje istraživanje International Agency for Research on Cancer (IARC) iz 2020. godine procjenjuje ukupno 19,3 milijuna novih slučajeva raka u svijetu od kojih je 9,2 milijuna kod muškaraca. Na prvom mjestu kod muškaraca još uvijek je rak pluća (14,3%), zatim slijedi rak prostate (14,1%), dok je kod žena uvjerljivo najčešći rak dojke (24,5%). Unatoč što ima vrlo visoku incidencu, mortalitet od raka prostate je relativno nizak (6,8%) što ga svrstava na 4. mjesto najčešćih uzroka smrti od raka u svijetu (2). Primjenjujući metodu standardizacije po dobi prema najvećem stepenu učestalosti (ASR) - sjeverna Europa je na prvom mjestu – 83, dok su južna i centralna Azija najmanje zahvaćeni -6.3. (3). 2020. godine zabilježeno je ukupno 375000 slučajeva smrti od raka prostate, dok najveći postotak smrtnosti imaju Latinska Amerika

i Karibi, a najmanji zemlje južne i središnje Azije (2,3).

Prostata specifični antigen (PSA) je najbolji biomarker koji pomaže u postavljanju dijagnoze. Ovaj marker je organspecifičan, odnosno vezan je uglavnom za patologiju prostate (po strukturi je glikoprotein kojeg stvaraju ćelije epitela acinusa i kanalića prostate), međutim povećane vrijednosti ne ukazuju nužno da se radi o raku prostate. Neka druga stanja poput benigne hiperplazije, prostatitisa, akutne retencije urina, hepatitisa C ili nakon ejakulacije, digitalnorektalnog pregleda i transuretralne resekcije povisuju PSA (4).

Jedan od glavnih problema u korištenju PSA za probir raka prostate je nedostatak specifičnosti, osobito kada su vrijednosti $<10 \mu\text{g/L}$. Posljedica ove slabe specifičnosti je da se veliki broj muškaraca može podvrgnuti nepotrebnoj biopsiji kako bi se potvrdila ili isključila malignost. Prema tome, 65–75 % muškaraca s razinom PSA u rasponu od $3/4\text{--}10 \mu\text{g/L}$ nema rak prostate koji se može otkriti biopsijom (5). Kako bi se poboljšala specifičnost i time smanjio broj nepotrebnih biopsija/ponovljenih biopsija, predloženo je nekoliko dodatnih ili



pomoćnih testova. To uključuje postotak slobodnog PSA, 4K rezultat i PCA3. Ključ za razvoj mnogih od ovih testova bilo je otkriće da PSA može postojati u više oblika. Rane studije pokazale su da PSA postoji u različitim oblicima u krvi. 70 do 90 % proteina je u kompleksu s inhibitorima serumske proteaze, posebno s α 1-antikimotripsinom. Preostalih 10%–30% postoji u slobodnom ili nevezanom stanju (6).

Ukoliko su nalazi PSA ili ostalih biomarkera povišeni, a nalaz digitorektalnog pregleda suspektan ili je slikovnim metodama nađena promjena na prostati potrebno je napraviti biopsiju prostate. Ograničeno povišenje PSA samo po sebi ne bi trebalo zahtijevati hitnu biopsiju. Nivo PSA treba provjeriti nakon nekoliko sedmica, u istom laboratoriju koristeći isti standardizirani test (bez manipulacija, infekcija urinarnog trakta, ejakulacije) (7).

Biopsija prostate izvodi se na dva načina: preporučeni transperinealni pristup ili transrektalni pristup. Stope otkrivanja raka, kada se izvode bez prethodnog snimanja s MRI, usporedivi su između dva pristupa, međutim, dokazi sugeriraju smanjen rizik infekcije transperinealnim putem (8,9). Danas se koristi shematska transrektalna biopsija uz transrektalni ultrazvuk i

uporabu biopsijske igle 18G te se uzima 10 do 12 uzoraka (bioptata). Kao pripremu za biopsiju nužni su periprostatički blok lokalnim anestetikom i preventiva infekcija pomoću kinolonskih antibiotika (10). Na temelju histološke arhitekture tumora dobivenog biopsijom koristi se Gleasonovo gradiranje utemeljeno konsenzusom ISUP-a (engl. International Society of Urological Pathology) prilagođeno 2014. godine. U Gleasonovom gradiranju koristi se 5 stepeni diferenciranosti raka gdje 1 stepen označava najdiferenciraniji, dok stepen 5 najmanje diferenciran oblik s najlošijom prognozom. Gleasonovu zbroj (GS) utvrđen biopsijom PCa uključuje Gleasonov stepen najopsežnijeg (primarnog) uzorka zbrojen s drugim najčešćim (sekundarnim) uzorkom, ako su prisutna dva. Ako je prisutan samo jedan uzorak, potrebno ga je udvostručiti da bi se dobio GS. U tablici 3 prikazano je gradiranje na temelju Gleasonovog zbroja koje ima veliki prognostički i terapijski značaj (10).

Ciljevi istraživanja su bili utvrditi stopu rasta benigne hiperplazije prostate (BHP) i karcinoma prostate (Ca prostate) sa godinama starosti; utvrditi odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja; korelirati srednju vrijednost volumena prostate kod



benigne hiperplazije prostate (BHP) i kod karcinoma prostate (Ca prostate)

MATERIJAL I METODE

Studija provedena u radu je retrospektivnog karaktera. Podaci su preuzeti iz protokola "Privatne dijagnostičke ordinacije dr Karabeg" Zenica, a odnose se na urološke pacijente koji su pregledani od strane urologa i radiologa. Broj pacijenata uključenih u studiju je 59, od tog broja 43 pacijenta su sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 16 pacijenata je sa dijagnozom karcinoma prostate.

Posmatrani parametri:

1. Volumen prostate kod pacijenata
2. Dob pacijenata
3. Vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA, tpsa)
4. Stadij tumora kod pacijenata sa karcinomom prostate

Svi pacijenti su zaštićeni u potpunosti. U rezultatima istraživanja nisu navedena imena pacijenata, prikazana je samo spolna i dobna struktura, te su isti samo poznati istraživaču.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi pacijenata korištena je Pearson-ov koeficijent korelacije u računanju korelacija između parametara praćenja, a razlike između grupa, spola i životnog doba statistički je testirana na osnovu χ^2 testa.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 59 pacijenata starosne dobi od 40 godina pa nadalje. Broj pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate je bio 43, a sa karcinomom prostate 16. Svi pacijenti su iz Zenice, pregledani od strane urologa i radiologa u privatnoj poliklinici dr Karabeg Zenica.

Tabela 1. Odnos oboljenja u odnosu na starosnu dob

Životno doba	Dijagnoza					
	BHP		Karcinom prostate		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
40 - 59 godina	2	3,4%	0	0,0%	2	3,4%
60 - 74 godine	22	37,3%	3	5,1%	25	42,4%
Preko 75 godina	19	32,2%	13	22,0%	32	54,2%
Ukupno	43	72,9%	16	27,1%	59	100,0%

$\chi^2=6,589$ (p=0,037)



U ukupnom uzorku, 54,2% su ispitanici stariji od 75 godina, od toga 32,2% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 22% sa dijagnozom karcinoma prostate. U životnom dobu od 60 – 74 godine, bilo je 42,4% pacijenata, od toga 37,3% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 5,1% sa karcinomom. U najmlađoj

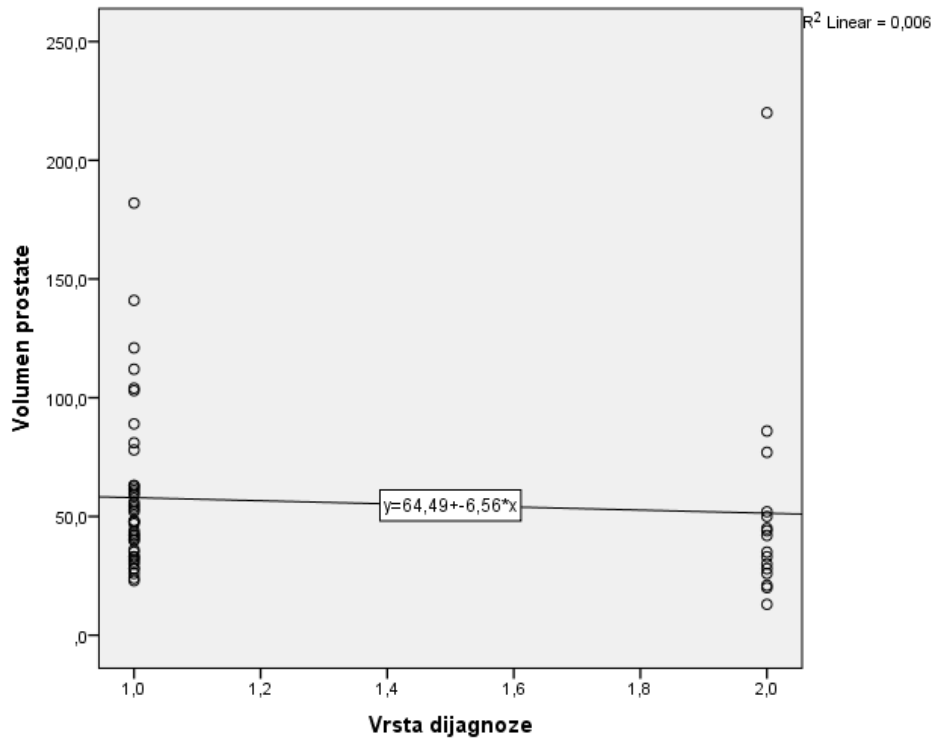
dobnoj grupi od 40 – 59 godina, bila su 3,4% pacijenata sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate. Sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate bilo je 72,9% pacijenata, a sa karcinomom 27,1%. Na osnovu χ^2 testa, utvrđena je statistički signifikantna razlika u odnosu životnog doba i vrste oboljenja ($p < 0,05$).

Tabela 2. Odnos volumena prostate sa vrstom oboljenja

Vrsta dijagnoze	Volumen prostate		
	Srednja vrijednost	Median	Standardna devijacija
BHP	57,9	48,0	33,6
Karcinom prostate	51,4	38,5	49,1

Srednja vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa BHP je iznosila ($M=57,9$),

dok je kod pacijenata sa karcinomom bila niža ($M=51,4$).



Grafikon 1. Korelacija volumena prostate sa vrstom oboljenja

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa vrstom dijagnoze ($r = -0,077^*$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu

volumena prostate sa vrstom dijagnoze, što znači da je utvrđena blago niža vrijednost volumena prostate kod pacijenata sa karcinomom u odnosu na pacijente sa benignom hiperplazijom prostate.

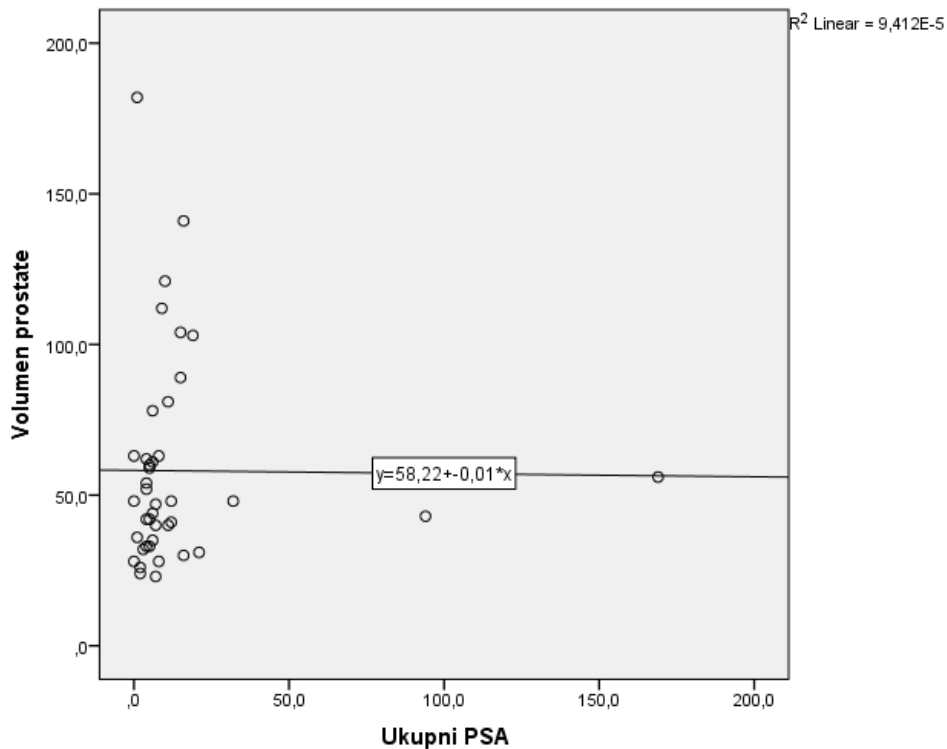
Tabela 3. Odnos Prostata specifičnog antigena pacijenata sa benignom hiperplazijom

PSA	Broj	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Standardna greška
TotalPSA	42	15,762	30,9128	4,7699
FreePSA	37	1,108	2,2704	0,3732
RatioPSA	36	13,000	8,6222	1,4370



Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom je iznosila (M=15,762), slobodnog PSA

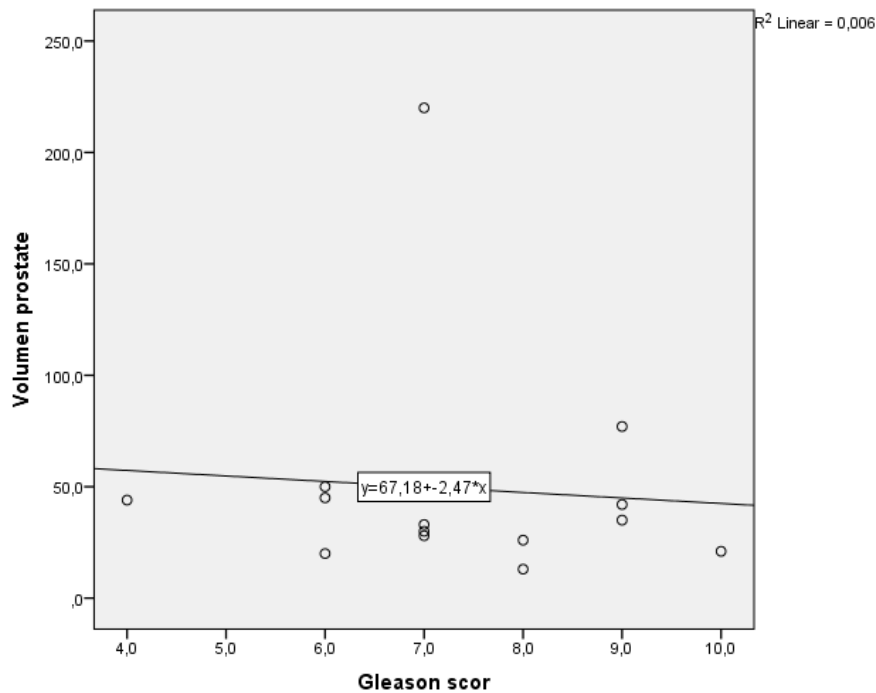
(M=1,108), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila (M=13).



Grafikon 2. Odnos volumena prostate sa ukupnim PSA

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa ukupnim

PSA ($r = -0,010^*$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA.



Grafikon 3. Odnos volumena prostate sa Gleason skorom

Na osnovu rezultata Pearsonovog testa korelacija utvrđena je umjerena negativna korelacija volumena prostate sa Gleasonovim skorom ($r=-0,076^*$). Volumen prostate je u umjereoju negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.

DISKUSIJA

Relevantni izvori spominju da je rak prostate češći kod muškaraca starijih od 65 godina. U svijetu postoji 15% slučajeva s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka prostate. Učestalost raka prostate usko je

povezana s dobi s najvišim stopama kod starijih muškaraca (11). Poznavajući indolentnu, neinvazivnu prirodu većine tipova raka prostate, kao i jednostavnu činjenicu da se čini da je bolest vjerojatnije povezana s godinama, a ne s drugim faktorima, može se zaključiti koji je najčešći razlog nastanka bolesti. Utjecaj raka prostate na javno zdravlje već je značajan i, s obzirom na brzo starenje svjetske populacije, može se samo povećati (12).

Ako su se ukupne stope smrtnosti od raka prostate smanjile tijekom 1990-ih, to je



uglavnom bilo zbog smanjenja broja smrtnih slučajeva među muškarcima kojima je dijagnosticirana udaljena bolest (13). Što se tiče benigne hiperplazije, benigna hiperplazija prostate (BHP) karakterizirana je pojavom poremećaja skladištenja urina i pražnjenja mjehura. Većina muškaraca starijih od 60 godina je pogođena u određenoj mjeri.

Povezanost volumena prostate sa karcinomom i benignom hiperplazijom se spominje u posljednjih nekoliko godina kroz unaprijeđenije terapije pacijenata oba oboljenja. Epidemiološki, češće oboljevaju pacijenti afroameričke populacije. U istraživanju skupine ljekara iz Nigerije, postojala je slaba pozitivna korelacija između volumena prostate i IPSS-a u muškaraca s BPH ($r = +0,109$; $P = 0,28$) (14).

Treba uzeti u obzir broj pacijenata koji su uzeti u istraživanje. U odnosu na karcinom prostate, volumen prostate ima negativnu korelaciju. Sistemski pregled pronašao je 41 članak koji izvještava o obrnutom (negativnom) odnosu između volumena prostate i učestalosti raka prostate. Veličine uzoraka kretale su se od 114 do 6692 bolesnika u ovim pojedinačnim institucionalnim i multiinstitucionalnim

studijama. Trideset i devet (95%) od 41 članka pokazalo je statistički značajan obrnuti odnos. Koliko znamo, ovo je prvi sustavni pregled o važnom kliničkom pitanju interakcije između veličine prostate i incidencije PCa. Rezultati pokazuju obrnuti odnos i stoga otkrivaju snažne dokaze da velike prostate mogu štititi PCA u usporedbi s manjim prostatama (15). Kombinacija MRI i histopatoloških tehnika daje novu metodu za precizno mjerenje sadržaja žljezdanog tkiva unutar periferne zone prostate. Nalazi ove pilot studije podupiru hipotezu o kompresiji periferne zone širećim prijelaznim područjem u velikim BHP prostatama, što dovodi do atrofije žljezdanog tkiva periferne zone. Budući da većina karcinoma prostate potiče iz periferne zone, ovaj dinamički proces može objasniti zaštitni učinak velikih BPH prostate protiv razvoja Pca (16).



ZAKLJUČAK

Od ukupno ispitivanog uzorka 54,2% su ispitanici stariji od 75 godina, od toga 32,2% sa dijagnozom benigne hiperplazije prostate, a 22% sa dijagnozom karcinoma prostate. Srednja vrijednost ukupnog PSA kod pacijenata sa benignom hiperplazijom

je iznosila ($M=15,762$), slobodnog PSA ($M=1,108$), dok je srednja vrijednost Ratio iznosila ($M=13$). Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu volumena prostate sa ukupnim PSA. Volumen prostate je u umjerenom negativnoj korelaciji sa Gleasonovim skorom kod pacijenata sa karcinom prostate.



LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Bilten br. 45. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, i sur. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
3. Gandaglia G, Leni R, Bray F, i sur. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):877-892.
4. Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, i sur. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022;20(1):54.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, i sur. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–2035.
6. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, i sur. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/mL: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386–399.
7. Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.
8. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, i sur.. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11-21.
9. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, i sur.. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):20-28.
10. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN i sur. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023.
11. Daniyal M, Zamir A S, Akram M, H M Asif, Sabira S, Asmatullah K.



Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9575-8.

12. Shintaro N, Shingo H, Shinichi S, Takuma K, Juichi I, Yoshiyuki M, Hiroshi K, Hiroyuki N, Tomonori H., Management of prostate cancer in older patients, *Jpn J Clin Oncol* 2022 May 31;52(6):513-525.

13. Crawford E D, Epidemiology of prostate cancer., *Urology*. 2003 Dec 22;62(6 Suppl 1):3-12.

14. A E Obiesie, A M E Nwofor, C K Oranusi ,O O Mbonu., Correlation between prostate volume measured by ultrasound and symptoms severity score in patients with benign prostatic hypertrophy in

Southeastern Nigeria, *Niger J Clin Pract*. 2022 Aug;25(8):1279-1286.

15. Justine R Y, Werner T W de R., Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years., *Res Rep Urol* 2021 Oct 10;13:749-757.

16. Lin B, Irina K C, Matthew B, Jake Sellers, Luis B, Naseem H, Werner T W de Riese., Association between prostate size and glandular tissue volume of the peripheral zone via novel combined MRI and histopathology: possible pathophysiological implications on prostate cancer development, *Int Urol Nephrol* 2023 Apr;55(4):835-844.



THE CORRELATION OF PROSTATE VOLUME AND GLEASON SCORE WITH BENIGN HYPERPLASIA AND CARCINOMA

Hodžić H, Husejinagić H, Galijašević K.

ABSTRACT

Introduction: The latest research by the International Agency for Research on Cancer (IARC) from 2020 estimates a total of 19.3 million new cancer cases in the world, of which 9.2 million are in men. The first place among men is still lung cancer (14.3%), followed by prostate cancer (14.1%), while among women breast cancer is by far the most common (24.5%).

The aim: were to determine the rate of growth of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (Ca prostate) with age; determine the relationship between the volume of the prostate and the type of disease; to correlate the mean value of prostate volume in benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (Ca prostate).

Material and methods: The study carried out in the paper is retrospective in nature. The data were taken from the protocol of the "Private diagnostic office of Dr. Karabeg" in Zenica, and refer to urological patients who were examined by urologists and radiologists. The number of patients included in the study is 59, of which 43 patients are diagnosed with benign prostatic hyperplasia, and 16 patients are diagnosed with prostate cancer.

Results: 72.9% of patients were diagnosed with benign prostatic hyperplasia, and 27.1% with cancer. Based on the χ^2 test, a statistically significant difference was found in the relationship between age and type of disease ($p < 0.05$). A moderately negative correlation was found in the relationship between the volume of the prostate and the type of diagnosis, which means that a slightly lower value of the volume of the prostate was found in patients with cancer compared to patients with benign prostatic hyperplasia.

Conclusion: The mean value of total PSA in patients with benign hyperplasia was ($M=15,762$), free PSA ($M=1,108$), while the mean value of Ratio was ($M=13$). A moderately negative correlation was found in the ratio of prostate volume to total PSA. Prostate volume is moderately negatively correlated with Gleason score in patients with prostate cancer.

Key words: volume, Gleason score, hyperplasia, cancer, prostate

CORRESPONDING AUTHOR

*Kenan Galijašević, assistant professor;
Department of Anatomy and histology
Faculty of Medicine, University in Zenica
Tel. 061/279-481
E-mail: kenangalijasevic@gmail.com*

