

Prevalencija i stupanj diferenciranosti karcinoma prostate dijagnosticiranih biopsijom prostate u 2023. godini

Čvangić, Boris

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:834717>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Boris Čvangić

**PREVALENCIJA I STUPANJ
DIFERENCIRANOSTI KARCINOMA
PROSTATE DIJAGNOSTICIRANIH
BIOPSIJOM PROSTATE U 2023. GODINI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Boris Čvangić

**PREVALENCIJA I STUPANJ
DIFERENCIRANOSTI KARCINOMA
PROSTATE DIJAGNOSTICIRANIH
BIOPSIJOM PROSTATE U 2023. GODINI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u: Zavod za urologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Bojan Sudarević, dr. med.

Rad ima 27 listova i 13 tablica.

ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Bojanu Sudareviću, dr. med., koji mi je uvijek spremno pomogao te svojim savjetima i naputcima sudjelovao u izradi ovog diplomskog rada.

Najveću zahvalu upućujem svojoj obitelji koja mi je bila stalna potpora i oslonac u svim teškim trenucima.

Hvala svim mojim prijateljima i divnim ljudima koji su bili uz mene za vrijeme mojeg odrastanja i školovanja.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Anatomija prostate.....	1
1.2. Epidemiologija i etiologija karcinoma prostate.....	1
1.3. Patologija karcinoma prostate	2
1.4. Dijagnoza karcinoma prostate	3
2. HIPOTEZA	6
3. CILJ	7
4. ISPITANICI I METODE	8
4.1. Ustroj studije.....	8
4.2. Ispitanici	8
4.3. Metode	8
4.4. Statističke metode.....	9
5. REZULTATI	10
6. RASPRAVA	17
7. ZAKLJUČAK	21
8. SAŽETAK	22
9. SUMMARY	23
10. LITERATURA	24
11. ŽIVOTOPIS	27

POPIS KRATICA

ASAP – atipična proliferacija malih acinusa

DRP – digitorektalni pregled

ISUP – (engl. *The International Society of Urological Pathology*)

KP – karcinom prostate

mpMR – multiparametrijska magnetska rezonancija

PHD – patohistološka dijagnoza

PIN – prostatična intraepitelna neoplazija

PI-RADS – (engl. *Prostate Imaging Reporting and Data System*)

PSA – prostata specifični antigen

TNM – procjena primarnog tumora (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M)

1. UVOD

1.1. Anatomija prostate

Prostata je žljezdani organ koji se nalazi u središnjoj liniji tijela, ispod mokraćnog mjehura, iza pubične simfize i ispred ampule rektuma. Prostata odraslog muškarca je dužine 3,5 cm, a širine 2,5 cm. Fiziološki volumen prostate prosječno iznosi oko 30 mL (1).

Prostata je izvana obavijena vezivnom čahuricom i obiluje glatkim mišićnim stanicama. Prostata se sastoji od pregrada koji ju dijele u režnjeve. Sadrži od 30 do 50 tubuloalveolarnih žlijezda koje se granaju stvarajući kubični cilindrični epitel. Fibromuskularna stroma obavija žljezdane dijelove prostate (2). Prostata se prema McNealu dijeli u pet zona: prednju fibromuskularnu, prijelaznu, središnju, periuretralnu i perifernu. Otprilike 25 % prostate pripada središnjoj zoni, a 70 % prostate je periferna zona u kojoj je primarno područje nastanka karcinoma prostate (KP-a) (3). Prijelazna zona također ima kliničku važnost jer je glavno mjesto nastanka benigne hiperplazije prostate (2).

1.2. Epidemiologija i etiologija karcinoma prostate

U razvijenim zemljama je KP najčešće dijagnosticirana maligna bolest unutar muške populacije s incidencijom od 97 slučajeva na 100.000 muškaraca, čime zauzima prvu poziciju ispred karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma (4).

U Hrvatskoj od 2016. godine KP je najčešće dijagnosticirani rak među muškarcima s oko 3000 slučajeva godišnje. Prema najnovijim podacima iz Registra za rak u 2020. godini bilježi se pad KP-a oko 20 % u odnosu na prethodne godine. Ovaj pad se pripisuje utjecaju pandemije COVID-19 (5). Prema hrvatskim podacima o smrtnosti u 2021. godini KP je bio deveti na listi uzrok smrti kod muškaraca s 805 smrtnih slučajeva. KP je treće rangirani maligni uzrok smrti. Najčešće dobne granice u kojima bilježimo pojavu KP-a su u dobi od 70-79 godina. Smrtnost se proporcionalno povećava s dobi i najviša je iznad 85 godina (6). Ekonomski razvijenije zemlje suočavaju se s većim javnozdravstvenim problemom vezanim za KP. Kako se životni vijek produžava sve je veći broj muškaraca treće životne

dobi. U tom periodu života rizik od razvoja KP-a se značajno povećava. Kao uzročnici rizika nastanka KP-a se izdvajaju: hormoni, etnička pripadnost, dob, obiteljsko nasljeđe i rasa. Kod pripadnika crne rase KP se češće pojavljuje zbog viših koncentracija testosterona u krvi (3). Određeni vanjski čimbenici kao što su prehrana bogata masnim, mesnim i mliječnim proizvodima, zatim konzumacija alkohola i pušenje, neodgovorno spolno ponašanje i spolno prenosive bolesti te izloženost UV zračenju i kronične upale također igraju značajnu ulogu u etiologiji bolesti (7).

1.3. Patologija karcinoma prostate

Od ukupnog broja KP-a čak 95 % pripada skupini adenokarcinoma. Oni potječu iz acinusa prostate. Gledajući lokaciju u prostati 70 % adenokarcinoma stvara se u perifernoj zoni, oko 20 % nastaje u prijelaznoj zoni dok ostatak tumora potječe iz središnje i periuretralne zone (3).

Na temelju biološke manifestacije razlikujemo klinički značajan i latentni karcinom. Latentni KP je prisutan u prostati i obično ne uzrokuje simptome. Pojavljuje se u starijoj životnoj dobi i često se otkriva slučajno tijekom obdukcije muškaraca koji su preminuli od drugih uzroka. Klinički značajni KP nastaje u mlađoj životnoj dobi i obično izaziva simptome. Posjeduje veliki rizik od progresije i sklon je metastazama (3,6).

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) je reverzibilna prekanceroza uzrokovana neoplastičnim rastom epitelnih stanica unutar postojećih benignih acinusa ili kanala prostate. PIN se dijeli u dvije glavne skupine: PIN niskog stupnja kod kojeg su promjene blage, a rizik za razvoj raka prostate je nizak i PIN visokog stupnja gdje su promjene izraženije te je često udružen s invazivnim karcinomom (8).

Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) je histopatološka dijagnoza koja ukazuje na postojanje malih grupacija atipičnih žlijezda koje upućuju na KP, ali nedostatan u smislu arhitekture i citološke atipije kako bi se postavila definitivna dijagnoza karcinoma. Ove patološke promjene predstavljaju značajne znakove za daljnje praćenje i mogu pomoći u ranom otkrivanju KP-a, što je ključno za uspješno liječenje (9).

Mjerilo diferenciranosti i stupanj zloćudnosti KP-a utvrđuje se prema Gleasonovom zbroju. Patolog tijekom analize uzorka prostate pronalazi dva dominantna histološka obrasca i s obzirom na malignost stupnjuje ih ocjenama 1 – 5. Ocjena 1 prezentira dobro diferencirane stanice, a 5 slabo diferencirane stanice. Gleasonov zbroj može iznositi 2 pa sve do zbroja 10 te dobro odgovara agresivnosti bolesti. Gleasonov zbroj 6 (3 + 3) karcinom je niskog stupnja agresivnosti. Karcinom je srednjeg stupnja agresivnosti kada Gleasonov zbroj iznosi 7 (3 + 4 ili 4 + 3). Gleasonov zbroj 8 – 10 karcinom je najvišeg stupnja agresivnosti. Novi sistem klasifikacije i stupnjevanja prema ISUP-u (engl. *The International Society of Urological Pathology*) uvodi pet grupa gradusa temeljenih na Gleasonovom zbroju. Shodno tome Gleasonov zbroj 6 ili niži spada u grupu gradusa 1; Gleasonov zbroj 3 + 4 = 7 pripada grupi gradusa 2; Gleasonov zbroj 4 + 3 = 7 svrstan je u grupu gradusa 3; Gleasonov zbroj 8 ulazi u grupu gradusa 4; dok Gleasonov zbroj 9 i 10 pripada grupi gradusa 5. Gleasonov sustav je bitan alat u kliničkoj obradi KP-a, jer pruža vrijedne informacije o biološkoj agresivnosti tumora, što omogućava precizniju prognozu i prilagodbu terapije potrebama pacijenta (10).

1.4. Dijagnoza karcinoma prostate

KP ima dugotrajnu, asimptomatsku fazu koja je ograničena na područje prostate i u velikom broju slučajeva otkrije se probirom muškaraca bez jasne kliničke slike. Kod manjeg broja pacijenata, u kojih dođe do pojave simptoma poput opstruktivnih smetnji mokrenja uz polakisuriju, nikturiju te hematuriju može se posumnjati na maligno oboljenje. U pacijenata kod kojih nije došlo do otkrića KP-a u ranome stadiju bolest se širi. Nastanak metastaza može uzrokovati bol u kralježnici i patološku frakturu kosti (11).

Koncepti preventivnog otkrivanja KP-a uključuju digitorektalni pregled (DRP), mjerenje prostata specifičnog antigena (PSA) u krvi, ciljanu biopsiju prostate korištenjem multiparametrijske magnetske rezonancije (mpMR), koja je postala vrijedan dodatak standardnoj sustavnoj transrektalnoj biopsiji prostate (3,11).

Ako se tijekom DRP-a utvrdi neravna ili gruba tekstura, asimetrična prostata, s tvrdim čvorićima ili čvorištima to može biti indicija za prisutnost KP-a. Palpirati se mogu

tumorske tvorbe veličine od 2 cm. Tijekom DRP-a kliničaru je za palpaciju dostupna stražnja stijenka prostate, tako da se potencijalne abnormalnosti smještene u srednjem ili prednjem dijelu žlijezde ne mogu osjetiti. Zbog toga se DRP obično provodi zajedno sa PSA testiranjem. Prema novim smjernicama primjena TNM klasifikacije odnosno kliničko stupnjevanje karcinoma prostate temelji se na nalazima DRP-a gdje se primarno ocjenjuje klinički stadij tumora (T-stadij) (3).

PSA je serinska proteaza, a izlučuju je stanice prostate koja održavaju sjemenu tekućinu u tekućem stanju. U ranoj dijagnostici KP-a značajnu uloga igra koncentracija PSA u krvi. PSA je karakterističan nalaz za prostatu, ali ne i specifičan pokazatelj karcinoma. Stoga vrijednosti PSA mogu biti povišene u stanjima poput prostatitisa i benigne hiperplazije prostate te manipulacija kao što su kateterizacija, endoskopski zahvati i spolni odnosi. Tradicionalno se vrijednost od 4 ng/mL koristi kao prag za daljnje postupke, poput biopsije prostate. Smanjenje granice PSA na 2,5 ng/mL rezultira većom osjetljivošću testa što dovodi do većeg broja lažno pozitivnih nalaza, što uzrokuje nepotrebne anksioznosti i medicinske intervencije. S druge strane, viši prag može rezultirati propuštanjem nekih slučajeva karcinoma (3,6,11).

mpMR je napredni oblik magnetske rezonancije koji kombinira više sekvenci snimanja i služi za: dijagnosticiranje KP-a, procjenu proširenosti karcinoma, invazije sjemenih mjehurića, zahvaćenosti limfnih čvorova i mogućih koštanih metastaza. Osim što sugerira prisutnost KP-a, snimanje također omogućuje ciljanu biopsiju prostate. Sumnjive lezije na mpMR ocjenjuju se s pomoću PI-RADS (engl. *Prostate Imaging Reporting and Data System*) bodovnog sustava te tako PI-RADS 1 označava malu vjerojatnost klinički značajnog karcinoma, dok PI-RADS 5 ukazuje na vrlo veliku vjerojatnost klinički značajnog karcinoma. mpMR ima dobru osjetljivost za detekciju i lokalizaciju karcinoma ISUP grupe ≥ 2 , posebno kada je promjer lezije veći od 10 mm (12,13).

Definitivna dijagnoza KP-a se postavlja s pomoću biopsije prostate. Biopsija prostate je klinički invazivni postupak koji u većini slučajeva prolazi bez poteškoća, ali u rijetkim situacijama se mogu dogoditi komplikacije. Postoji nekoliko različitih metoda biopsije prostate uzimajući u obzir metodu izvođenja i uključene dodatne dijagnostike. Iako transrektalna metoda za biopsiju prostate ostaje zlatni standard u kliničkom radu povećava

se interes za transperinealnu metodu jer pruža čist, perkutani pristup koji u velikom broju slučajeva smanjuje rizik od infekcije. Provođenje biopsije prostate uz nalaz mpMR-a pokazao je preciznost u dijagnostici i procjeni KP-a te smanjio broj bespotrebnih biopsija. Također u praksi se pokazalo da mpMR vođene biopsije mogu dovesti do smanjenja rashoda u zdravstvenom proračunu jer u samom startu daju bolje rezultate i sprječavaju nastanak naknadnih troškova vezanih za dodatnu dijagnostiku. Biopsija prostate se tradicionalno provodi kod viših vrijednosti PSA i suspektnega DRP-a. Biopsija se izvodi s pomoću transrektalnog ultrazvuka uzimanjem 10 do 12 cilindričnih preparata. Najčešće komplikacije koje se mogu javiti su: infekcije, krvarenje, privremeni problemi s mokrenjem, bol i nelagoda. Indikacije za ponovnom biopsijom prostate usprkos ranije urednim patohistološkim nalazima su: sumnjiv DRP, pronalazak ASAP-a ili PIN-a, te rastući ili stalno povišeni PSA (14,15).

2. HIPOTEZA

Postoji značajna povezanost između vrijednosti PSA, DRP-a i nalaza mpMR-a s prevalencijom KP-a i njegovim stupnjem diferenciranosti kod muškaraca koji su podvrgnuti biopsiji prostate.

3. CILJ

Ciljevi istraživanja su ispitati:

- Povezanost dobi pacijenata s dijagnozom KP-a.
- Povezanost pozitivnog kliničkog pregleda DRP-a s dijagnozom KP-a.
- Povezanost pozitivnog nalaza mpMR-a prostate s dijagnozom KP-a.
- Udio pozitivnih biopsija prostate u promatranoj populaciji.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima (16).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su punoljetni pacijenti muškog spola kojima je napravljena dijagnostička pretraga u vidu biopsije prostate u Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Uključni kriteriji: provedena biopsija prostate bez obzira na simptome i indikaciju za pretragu. Ispitanici koji su uključeni u studiju su navedenu pretragu napravili u periodu od 1. siječnja 2023. do 31. prosinca 2023. godine. U studiju je uključeno 339 ispitanika.

4.3. Metode

U ovom radu podaci o ispitanicima prikupljeni su pregledavanjem i pretraživanjem medicinske dokumentacije s pomoću bolničkog informacijskog sustava na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Na temelju dokumentacije izdvojeni su potrebni podaci u vidu:

- Datum rođenja
- Datum provedene biopsije
- Dob pri biopsiji
- Redni broj biopsije
- Način obavljanja pretrage (dnevna bolnica ili hospitalno)
- PSA pri biopsiji
- DRP
- Podatak o mpMR prije biopsije
- mpMR PI-RADS
- Volumen prostate
- Patohistološka potvrda KP
- Gleason zbroj
- ISUP gradus
- TNM klasifikacija na temelju DRP
- ASAP

- PIN
- Prisutnost upale
- Broj uzetih uzoraka tijekom biopsije
- Broj pozitivnih uzoraka
- Lokalizacija karcinoma
- Podatak o ciljanim uzorcima

4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirane varijable prikazane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli s obzirom na dvije nezavisne skupine testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (*MedCalc Software Ltd, Ostendo, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 339 punoljetnih pacijenata muškog spola, kojima je napravljena biopsija prostate. Medijan dobi pacijenata pri biopsiji je 67 godina, u rasponu od 47 do najviše 88 godina. Kod većine pacijenata radilo se o prvoj biopsiji, a samo su 4 (1,2 %) pacijenta imala drugu biopsiju stoga je ukupan broj biopsija prostate iznosio 343 (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja pacijenata

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob pri biopsiji (godine)	67 (62 – 72)	47 - 88
Redni broj biopsije [n (%)]		
Prva	339 (98,8)	
Druga	4 (1,2)	

Dijagnostički postupak u vidu biopsije prostate obavljen je putem dnevne bolnice kod 317 (92,4 %) pacijenata, dok ih je 26 (7,6 %) bilo hospitalizirano (Tablica 2).

Tablica 2. Podjela zahvata prema tome kako je provedena biopsija

	Broj (%) biopsija
Zahvat obavljen	
Dnevna bolnica	317 (92,4)
Hospitalizirani	26 (7,6)

Kod 84 pacijenata je DRP bio suspektan od kojih 59 (70,2 %) ima T2a (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela pacijenata prema suspektom digitorektalnom pregledu i nalazu na temelju DRP-a

	Broj (%) ispitanika
DRP-ovi s promjenama	84 (24,5)
TNM	
T2a	59 (70,2)
T2b	14 (16,7)
T2c	11 (13,1)

Kod 107 (31,2 %) biopsija koristila se mpMR. Sumnjive lezije na mpMR-u su ocijenjene u skladu s ranije spomenutom PI-RADS klasifikacijom.

Najviše biopsija njih 40 (37,4 %), je na prethodno učinjenom mpMR pregledu imalo ocjenu PI-RADS 3, dok je njih 55 (51,4 %) imalo PI-RADS ocjene 4 i 5 (Tablica 4).

Tablica 4. Biopsije u odnosu na obavljenju mpMR i nalaz PI-RADS bodovnog sustava

	Broj (%) biopsija
mpMR prije biopsije	107 (31,2)
PI-RADS bodovni sustav	
2	12 (11,2)
3	40 (37,4)
4	31 (29,0)
5	24 (22,4)

Karcinom je potvrđen u 179 (52,2 %) biopsija, a prema lokalizaciji najviše ih je, 99 (56 %) obostrano. Prema Gleasonovom zbroju 61 (34,1 %) biopsija je sa zbrojem $3 + 4 = 7$, a njih 40 (22,3 %) sa zbrojem $3 + 3 = 6$.

Prema ISUP klasifikaciji 61 (34,1 %) biopsija je gradusa 2, dok gradus 4 ili 5 ima ukupno 44 (24,6 %) biopsija.

ASAP se bilježi kod 35 (10,2 %) biopsija, a kod 138 (40,2 %) biopsija PIN.

Akutna ili kronična upala histološki je prisutna kod 187 (54,5 %) biopsija (Tablica 5).

Tablica 5. Biopsije prema potvrđenom karcinomu, njegovoj lokalizaciji, Gleason zbroju, ISUP klasifikaciji te ASAP-u, PIN-u i prisutnoj upali

	Broj (%) biopsija
Potvrđen karcinom	179 (52,2)
Lokalizacija karcinoma (n = 179)	
Lijevo	47 (26)
Desno	33 (18)
Obostrano	99 (56)
Gleason zbroj (n = 179)	
$3 + 3 = 6$	40 (22,3)
$3 + 4 = 7$	61 (34,1)
$4 + 3 = 7$	34 (19,0)
$4 + 4 = 8$	30 (16,8)
$4 + 5 = 9$	9 (5,0)
$5 + 4 = 9$	4 (2,2)
$5 + 5 = 10$	1 (0,6)
ISUP klasifikacija (n = 179)	
1	40 (22,3)
2	61 (34,1)
3	34 (19,0)
4	30 (16,8)
5	14 (7,8)
ASAP (n = 343)	35 (10,2)
PIN (n = 343)	138 (40,2)
Upala prisutna (n = 343)	187 (54,5)

Broj uzetih uzoraka je iznosio prosječno 12, dok je prosječan broj pozitivnih uzoraka iznosio 1 (Tablica 6).

Tablica 6. Broj uzetih i pozitivnih uzoraka

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Broj uzetih uzoraka	12 (12 – 15)	6 – 18
Broj pozitivnih uzoraka	1 (0 – 5)	0 – 18

Medijan vrijednosti PSA je pri biopsiji iznosio 8,89 ng/mL, a prosječni volumen prostate 57 mL (Tablica 7).

Tablica 7. Mjere sredine i raspršenja vrijednosti PSA i volumena prostate pri biopsiji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
PSA pri biopsiji	8,89 (6,38 – 15,03)	0,00 – 4100,02
Volumen prostate	57 (36 – 80)	4,00 – 300,00

Bolesnici s dokazanim KP-om su bili stariji (68 godina vs. 66 godina) (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 8).

Tablica 8. Dob pacijenata s obzirom na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) prema PHD nalazu		P^*
	Nema karcinoma	Maligno	
Dob (godine)	66 (63 – 70)	68 (62 – 74)	0,03

*Mann Whitney U test

mpMR prije biopsije nije doveo do povećanog broja otkrivenih KP-a (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost mpMR-a prije biopsije i nalaza PHD-a

	Broj (%) biopsija prema PHD-u			P*
	Nema karcinoma	Maligno	Ukupno	
mpMR prije biopsije				
Nije napravljen	103 (62,8)	133 (74,3)	236 (68,8)	0,61
Napravljen	61 (37,2)	46 (25,7)	107 (31,2)	

*Fisherov egzaktni test

Od ukupno 84 (31,2 %) pacijenta kojima je DRP promijenjen, značajno je više, njih 69 (51,5 %) s malignim nalazom po PHD-u (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Od 59 pacijenata koji imaju T2a prema TNM klasifikaciji, njih 44 ima maligni nalaz po PHD-u (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$) (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost digitorektalnog pregleda i T klasifikacije s obzirom na nalaz PHD-a

	Broj (%) ispitanika prema PHD-u			P*
	Nema karcinoma	Maligno	Ukupno	
DRP (n = 269)				
Bez promjena	120 (88,9)	65 (48,5)	185 (68,8)	<0,001
S promjenama	15 (11,1)	69 (51,5)	84 (31,2)	
TNM				
T2a	15 (100,0)	44 (63,8)	59 (70,2)	0,02
T2b	0	14 (20,3)	14 (16,7)	
T2c	0	11 (15,9)	11 (13,1)	

*Fisherov egzaktni test

PIN je zabilježen kod 138 (40,2 %) biopsija, značajno je više kod biopsija s konkomitantno prisutnim malignim PHD nalazom (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost prostatične intraepitelne neoplazije s obzirom PHD nalaz

	Broj (%) biopsija prema PHD-u			<i>P</i> *
	Nema karcinoma	Maligno	Ukupno	
Prostatična intraepitelna neoplazija				
Nije prisutan	116 (70,7)	89 (49,7)	205 (59,8)	<0,001
Prekanceroza	48 (29,3)	90 (50,3)	138 (40,2)	

*Fisherov egzaktni test

ASAP je pronađen u 35 (10,2 %) biopsija, značajno manje, njih 3 (1,7 %) kod biopsija koje su rezultirale malignim PHD nalazom (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost atipične proliferacije malih acinusa s obzirom na PHD nalaz

	Broj (%) biopsija prema PHD-u			<i>P</i> *
	Nema karcinoma	Maligno	Ukupno	
Atipična proliferacija malih acinusa				
Nije prisutan	132 (80,5)	176 (98,3)	308 (89,8)	<0,001
Prekanceroza	32 (19,5)	3 (1,7)	35 (10,2)	

*Fisherov egzaktni test

Upala je bila manje prisutna u biopsijama u kojima je dokazan KP (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$) (Tablica 13).

Tablica 13. Povezanost upale s obzirom na PHD nalaz

	Broj (%) biopsija prema PHD-u			<i>P*</i>
	Nema karcinoma	Maligno	Ukupno	
Upala				
Nije prisutna	5 (3,0)	151 (84,4)	156 (45,5)	<0,001
Prisutna	159 (97,0)	28 (15,6)	187 (54,5)	

*Fisherov egzakti test

6. RASPRAVA

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje obuhvaća razdoblje od 1. siječnja 2023. do 31. prosinca 2023. godine. U promatranom razdoblju od godine dana uključeni su pacijenti kojima je provedena biopsija prostate zajedno s ostalim kliničkim i laboratorijskim značajkama.

Većina bolesnika u ovom istraživanju je pristupila prvoj biopsiji, a samo su 4 pacijenta imala drugu biopsiju što je u skladu s očekivanjima jer promatrani period iznosi samo godinu dana. Dijagnostički postupak biopsije prostate obavljen je putem dnevne bolnice kod 317 pacijenata, dok ih je 26 bilo hospitalizirano najčešće zbog komorbiditeta i antikoagulantne terapije koju je bilo potrebno privremeno titrirati. U literaturi su pronađeni podaci koji odgovaraju onima u ovoj studiji (18).

Kod 84 pacijenta nalazi DRP-a su bili promijenjeni. Na temelju DRP-a u najvećem broju slučajeva odnosno kod 59 pacijenata je bio zabilježen stupanj T2a. U pronađenoj literaturi se navodi da je od 139 DRP-ova kod 29 zabilježen stupanj T2a (17). Nekoliko je mogućih uzroka ovih razlika. Razlike u veličini i prostiranju primarnog tumora unutar prostate, stupnjevi se dijelom temelje na interpretaciji liječnika. Subjektivna procjena ili različita iskustva liječnika mogu uzrokovati varijacije u klasifikaciji. Osim toga, individualne anatomske razlike pacijenata mogu utjecati na način širenja tumora.

Kod 31,2 % pacijenata prije slanja na biopsiju prostate napravljen je mpMR. Na temelju magnetske rezonancije nalaz je bodovan prema PI-RADS sustavu. Prema podacima u ovoj studiji najviše je pacijenata njih 40 s ocjenom 3, dok je 55 pacijenata koji prema nalazu imaju najveći rizik malignosti, odnosno ocjenu 4 ili 5. U pretraživanoj literaturi navodi se kako je dvije trećine pacijenata imalo ocjenu 3 ili 4 što se podudara s rezultatima ove studije (19).

Gleasonov zbroj je ključan u procjeni ishoda KP-a. Bolesnici s većim Gleasonovim zbrojem imaju veći rizik od napredovanja tumora. Prema Gleasonovom zbroju 61 pacijent je imao zbroj $3 + 4 = 7$, a kod njih 40 je utvrđen zbroj $3 + 3 = 6$. Prema ISUP klasifikaciji 44 pacijenta su imala iznos 4 ili 5. U promatranj literaturi i već provedenim istraživanjima najveći broj ispitanika imao je iznos Gleasonovog zbroja $3 + 4 = 7$ što potvrđuje ova studija (17).

ASAP i PIN kao premaligne promjene imaju značajnu ulogu u patohistološkom nalazu. Ove patološke promjene predstavljaju važne indikatore za daljnje praćenje i mogu doprinijeti ranom otkrivanju karcinoma, što je od vitalnog značaja za efikasno liječenje. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se ASAP pronalazi kod 10,2 % dok je PIN prisutan čak kod 40,2 % slučajeva. U pretraživanoj literaturi pronalaze se podaci koji ukazuju da je broj nalaza ASAP-a bio upola manji nego u našem istraživanju, ali broj slučajeva nalaza PIN-a se podudara s literaturom (9,20). Kada se u obzir uzme prisutnost upale tada dolazimo do podatka da je ona prisutna kod 54,5 % pacijenata.

Broj pozitivnih uzoraka biopsije prostate obično ovisi o različitim čimbenicima poput veličine prostate, veličine karcinoma, stadija bolesti i tehnika biopsije. U ovom istraživanju medijan uzoraka je bio 12, a medijan pozitivnih uzoraka je iznosio 1. Ako ove podatke usporedimo s ostalim istraživanjima vidimo da bi prosječan broj pozitivnih uzoraka iznosio 5 ili više uzoraka. U promatranj literaturi je također veći broj pozitivnih uzoraka pronađen kod pacijenata s visokim razinama PSA i većim Gleasonovim zbrojem (21,22).

PSA kao marker ima važnu ulogu u otkrivanju i praćenju KP-a. U ovom istraživanju kod svih biopsija medijan PSA vrijednosti iznosio je 8,89 ng/mL. Ova vrijednost je iznad opće prihvaćene granice za normalne vrijednosti PSA koja je oko 4 ng/mL što može ukazivati na prisutnost abnormalnosti u prostati.

U ovom istraživanju medijan dobi pacijenata pri biopsiji je iznosio 67 godina. Najstariji pacijent je imao 88 godina dok je najmlađi imao 47 godina. Stariji bolesnici su češće imali pozitivan nalaz KP-a. Medijan onih s potvrđenim KP-om je bio 68 godina s rasponom od 62 do 74 godine. Prema pronađenoj literaturi, središnja dob pacijenata s potvrđenim KP-om varira između 64 i 70 godina, ovisno o izvoru, što je u korelaciji s rezultatima ove studije (23,24).

Napredna tehnika mpMR-a prostate se koristi za dijagnozu i praćenje KP-a. Postoje brojne prednosti koje idu u korist primjene ove tehnike tijekom kliničkoga rada. Bolja detekcija tumora koja omogućava vizualizaciju tumora u prostati, čak i onih koji su mali ili teški za otkrivanje. Zatim praćenje pacijenata na aktivnom nadzoru, procjena agresivnosti tumora i smanjenje potrebe za biopsijom su svakako pogodnosti koje idu u korist pacijenata i pružanja što bolje zdravstvene skrbi. Iako u ovom istraživanju nije bilo ključne razlike u udjelu otkrivenih karcinoma u onih bolesnika u kojih je mpMR napravljen prije biopsije, u usporedbi s onim bolesnicima kod kojih pretraga nije učinjena, pregledom literature mogu se vidjeti argumenti za korištenje magnetske rezonancije (25,26). Postupak mpMR-a prostate je postao ključni alat u modernoj urologiji, koji značajno poboljšava dijagnostiku, praćenje i tretman KP-a.

U ovom istraživanju od ukupno 84 pacijenta kojima je DRP bio promijenjen, značajno je više, njih 69 (82,1 %) s malignim nalazom po PHD-u. Kada ove rezultate usporedimo s prijašnjim istraživanjima gdje je dijagnostička točnost DRP-a iznosila oko 70 % možemo vidjeti podudarnost između studija (27), iako pregledom ostale literature možemo pronaći oprečne stavove vezane uz korist DRP-a. U jednom dijelu literature se navodi kako DRP trenutno ima povijesnu važnost i ne odgovara današnjim standardima jer postoje puno naprednije tehnike, drugi dio navodi da DRP kao jednostavna i jeftina tehnika uz kombinaciju s ostalim metodama je i dalje neizostavan element u dijagnostici KP-a (28,29).

Literatura pokazuje da tijekom ponovljenih biopsija u 30 % muškaraca s nalazom PIN-a i oko 50 % muškaraca s nalazom ASAP-a prelaze u KP. U ovoj studiji su prekanceroze u obliku PIN-a bile zabilježene kod 138 pacijenata, značajno više kod pacijenata s malignim PHD nalazom. Što se tiče prisustva ASAP-a i malignog nalaza PHD-a to se bilo poklopilo samo u 3 slučaja. U već provedenim istraživanjima mogu se pronaći podaci koji se podudaraju s rezultatima naše studije (30,31). Kod onih pacijenata gdje je utvrđeno postojanje ovih oblika prekanceroza preporučuje se podvrgavanje redovitim kontrolama, uključujući PSA testove i ponovljene biopsije, kako bi se pratili znakovi napredovanja do KP-a.

Ova studija je potvrdila da je upala bila manje prisutna u bolesnika kojima je dokazan KP. Iako prostatitis odnosno kronična upala može igrati ulogu u kompleksnom mehanizmu razvoja karcinoma, direktna uzročna veza između prostatitisa i karcinoma prostate još uvijek nije potvrđena što navode prijašnja istraživanja (32).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Postoji značajna povezanost između dobi pacijenata i dijagnoze karcinoma prostate. Pacijenti s dokazanim KP-om su bili stariji (medijan 68 godina) u usporedbi s onima bez karcinoma (medijan 66 godina).
- Postoji značajna povezanost između pozitivnih nalaza DRP-a i dijagnoze KP-a. Pacijenti koji su imali DRP s promjenama, njih 82,1 % imalo je maligni PHD nalaz. Medijan vrijednosti PSA svih biopsija je iznosio 8,89 ng/mL.
- Nije bilo značajne razlike u stopama dijagnoze KP-a između pacijenata koji su imali mpMR prije biopsije i onih koji nisu.
- Od 343 obavljene pretrage u vidu biopsije prostate, njih 179 (52,2%) rezultiralo je dijagnozom KP-a. Ovo ukazuje na to da je približno svaka druga biopsija imala maligni PHD nalaz.

8. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ispitati povezanost dobi pacijenata s dijagnozom KP-a, ispitati povezanost pozitivnog kliničkog pregleda DRP-a s dijagnozom KP-a, ispitati povezanost pozitivnog nalaza mpMR-a prostate s dijagnozom KP-a te koliki je broj obavljenih biopsija prostate rezultirao s dijagnozom KP-a.

NACRT STUDIJE: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

ISPITANICI I METODE: S obzirom na uključni kriterij (provedena biopsija prostate), istraživanje je obuhvatilo ispitanike koji su navedenu pretragu napravili u periodu od 1. siječnja 2023. do 31. prosinca 2023. godine. Klinički i laboratorijski podaci su dobiveni i interpretirani iz bolničke dokumentacije.

REZULTATI: 343 biopsije prostate su učinjene u 339 pacijenata jer je kod četvorice bolesnika tijekom jednogodišnjeg razdoblja bila indicirana re-biopsija. Pacijenti s malignim PHD nalazima bili su značajno stariji (medijan 68 naspram 66 godina). KP potvrđen je u 52,2 % slučajeva. Prema lokalizaciji 99 pacijenata imalo je karcinom u oba lobusa. Najčešći Gleasonov zbroj bio je $3 + 4 = 7$ kod 34,1 % pacijenata. Prema ISUP klasifikaciji 34,1 % pacijenata bilo je u drugom stupnju, dok su 24,6 % bila u četvrtom ili petom stupnju. Medijan vrijednosti PSA svih biopsija iznosio je 8,89 ng/mL. Jedna trećina pacijenata je prije biopsije obavila mpMR, njih 40 je imalo ocjenu 3 prema PI-RADS sustavu. ASAP je pronađen kod 10,2 % biopsija prostate, a PIN kod 40,2 %.

ZAKLJUČAK: Pacijenti s dijagnozom KP-a bili su stariji i imali su promjene na DRP-u, dok je svaka druga biopsija rezultirala malignim nalazom.

KLJUČNE RIJEČI: biopsija; DRP; Gleason gradus; karcinom prostate; PSA

9. SUMMARY

PREVALENCE AND DEGREE OF DIFFERENTIATION OF PROSTATE CANCER DIAGNOSED BY PROSTATE BIOPSY IN 2023

OBJECTIVES: To examine the correlation between the age of patients and the diagnosis of prostate cancer, the association of a positive clinical examination (digital rectal examination) with the diagnosis of prostate cancer, and the relationship between positive mpMRI findings of the prostate and the diagnosis of prostate cancer. Additionally, to determine the number of prostate biopsies that resulted in a diagnosis of prostate cancer.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study using historical data.

PARTICIPANTS AND METHODS: Based on the inclusion criterion (performed prostate biopsy), the study included participants who underwent the mentioned procedure between January 1, 2023, and December 31, 2023. Clinical and laboratory data were collected and analyzed from hospital records.

RESULTS: A total of 343 prostate biopsies were performed on 339 patients, as four patients required a re-biopsy within a one-year period. Patients with malignant histopathological findings were significantly older (median age 68 compared to 66 years). Prostate cancer was confirmed in 52.2% of cases. According to localization, 99 patients had cancer in both lobes. The most common Gleason score was $3 + 4 = 7$, found in 34.1% of patients. According to the ISUP classification, 34.1% of patients were in Grade 2, while 24.6% were in Grade 4 or 5. The median PSA value for all biopsies was 8.89 ng/mL. One-third of the patients underwent mpMRI before the biopsy, with 40 of them receiving a PI-RADS score of 3. ASAP was found in 10.2% of prostate biopsies, and PIN in 40.2%.

CONCLUSION: Patients diagnosed with prostate cancer were older and had abnormalities on DRE, while every other biopsy resulted in a malignant finding

KEYWORDS: biopsy; DRE; Gleason score; prostate cancer; PSA

10. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J., Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Markić D, Kaštelan Ž, El-Saleh A, Španjol J. Benign prostate hyperplasia – medicamentous treatment. *Med Flum.* 2017;53(3):273–84.
3. Šitum M., Gotovac J. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
5. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, i sur. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2021;157:308–47.
6. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14257.
7. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, i sur. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023;84(2):191–206.
8. Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview. *Rev Urol.* 2005;7(Suppl 3):S11–8.
9. Tsampoukas G, Manolas V, Brown D, Dellis A, Deliveliotis K, Moussa M, i sur. Atypical small acinar proliferation and its significance in pathological reports in modern urological times. *Asian J Urol.* 2022;9(1):12–7.
10. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, i sur. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(8):e87–99.
11. Zhu M, Liang Z, Feng T, Mai Z, Jin S, Wu L, i sur. Up-to-Date Imaging and Diagnostic Techniques for Prostate Cancer: A Literature Review. *Diagnostics.* 2023;13(13):2283.
12. Demirel HC, Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. *Turk J Urol.* 2018;44(2):93–102.
13. Turkbey B, Purysko AS. PI-RADS: Where Next? *Radiology.* 2023;307(5):e223128.

14. Nikles S, Pezelj I, Tomić M, Knežević M, Vrhovec B, Dumbović L, i sur. Trenutno mjesto magnetske rezonance u probiru, dijagnostici i liječenju raka prostate. *Acta Clin Croat.* 2022;61.(Supplement 3):92–4.
15. Cheng E, Davuluri M, Lewicki PJ, Hu JC, Basourakos SP. Developments in optimizing transperineal prostate biopsy. *Curr Opin Urol.* 2022;32(1):85–90.
16. Marušić M., i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
17. Nishikimi T, Tsuzuki T, Oohashi T, Yamauchi Y, Ishida R, Yamada H, i sur. [COMPARISON LOCALIZATION RESULTS BASED ON PROSTATE BIOPSY SPECIMENS WITH RESULTS BASED ON RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS IN PROSTATE CANCER]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi Jpn J Urol.* 2016;107(2):87–92.
18. Werneburg GT, Adler A, Zhang A, Mukherjee SD, Haywood S, Miller AW, i sur. Transperineal Prostate Biopsy is Associated With Lower Tissue Core Pathogen Burden Relative to Transrectal Biopsy: Mechanistic Underpinnings for Lower Infection Risk in the Transperineal Approach. *Urology.* 2022;165:1–8.
19. Emmett L, Buteau J, Papa N, Moon D, Thompson J, Roberts MJ, i sur. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol.* 2021;80(6):682–9.
20. Schwartzmann I, Celma A, Regis L, Planas J, Roche S, de Torres IM, i sur. The current value of histological findings in negative prostate biopsies to predict the future risk of clinically significant prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2021;45(6):447–54.
21. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5–6):E293–8.
22. Wenzel M, Würnschimmel C, Chierigo F, Tian Z, Shariat SF, Terrone C, i sur. Assessment of the optimal number of positive biopsy cores to discriminate between cancer-specific mortality in high-risk versus very high-risk prostate cancer patients. *The Prostate.* 2021;81(14):1055–63.
23. Pourmand G, Gooran S, Hossieni SR, Guitynavard F, Safavi M, Sharifi A, i sur. Correlation of Preoperative and Radical Prostatectomy Gleason Score: Examining the Predictors of Upgrade and Downgrade Results. *Acta Med Iran.* 2017;55(4):249–53.
24. Knipper S, Pecoraro A, Palumbo C, Rosiello G, Luzzago S, Deuker M, i sur. The effect of age on cancer-specific mortality in patients with prostate cancer: a population-based study across all stages. *Cancer Causes Control CCC.* 2020;31(3):283–90.

25. Diamand R, Peltier A, Roche JB, Lievore E, Lacetera V, Chiacchio G, i sur. Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and prostate cancer grading accuracy. *World J Urol.* 2023;41(1):77–84.
26. Haider MA, Brown J, Yao X, Chin J, Perlis N, Schieda N, i sur. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: an Updated Systematic Review. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2021;33(12):e599–612.
27. Ying Y, He W, Xiong Q, Wang Z, Wang M, Chen Q, i sur. Value of digital rectal examination in patients with suspected prostate cancer: a prospective cohort analysis study. *Transl Androl Urol.* 2023;12(11):1666672–1661672.
28. Kirby M, Merriel SW, Olajide O, Norman A, Vasdev N, Hanchanale V, i sur. Is the digital rectal exam any good as a prostate cancer screening test? *Br J Gen Pract.* 2024;74(740):137–9.
29. Ozah E, Imasogie DE. The Diagnostic Accuracy of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination in the Diagnosis of Prostate Cancer at the University of Benin Teaching Hospital. *J West Afr Coll Surg.* 2023;13(3):91–5.
30. Precancerous Lesions of the Prostate: Overview, PIN and ASAP Rates, Diagnostic Significance. 17. kolovoz 2023. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/447780-overview?form=fpf#a2>. Datum pristupa: 18. 8. 2024.
31. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* 2000;163(1):158–62.
32. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiol Camb Mass.* 2004;15(1):93–9.

11. ŽIVOTOPIS

Boris Čvangić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel: 031/512 800

Datum i mjesto rođenja:

10. studenog 1999., Osijek

Tel: 091/977 8524

e-mail: borisbno560@gmail.com

OBRAZOVANJE

2018. – 2024.: Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2014. – 2018.: III. gimnazija Osijek

2006. – 2014.: Osnovna škola "Dobriša Cesarić" Osijek

OSTALE AKTIVNOSTI

2022. – aktivan sudionik na studentskom kongresu „OSCON“, koautor radova:

- Dusper I, El Mourtada A, Dujmović M, Ištvančić S, Čvangić B, Duka M, Mihaljević D; Autosomal dominant polycystic kidney disease
- Dujmović M, El Mourtada A, Dusper I, Ištvančić S, Čvangić B, Vidović S, Mihaljević D; Hepatorenal syndrome
- nagrada za najbolju oralnu prezentaciju, koautor rada: Čvangić B, Ištvančić S, Ćuk M, Lončar B, Sinčić-Petričević J, Mrđenović S; Analysis of risk factors and preventions on survival of patients with acute myeloid leukemia in University Hospital Osijek