Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate

Popović, Alek

Doctoral thesis / Disertacija

2011

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:219635

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Popović, Alek (2011) ***Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate [Prognostic value of syndecan-1 and syndecan-2 in prostatic adenocarcinoma].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/992

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Alek Popović

Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za urologiju i Kliničkom zavodu za patologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice “ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: dr.sc. Davor Tomas, znanstveni suradnik

Zahvaljujem se svome mentoru dr. sc. Davoru Tomasu na velikoj i nesebičnoj pomoći te kreativnoj podršci koje su ugrađene u ovaj rad. Također se zahvaljujem djelatnicima Klinike za urologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, kao i djelatnicima Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“, koji su pomogli u izradi ove disertacije. Zahvaljujem se i svojim roditeljima na strpljenju i podršci te svojoj supruzi Ireni, koja je svojim korisnim savjetima pomogla u izradi u trenucima kada je bilo teško.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA
1. UVOD 1
1.1. ANATOMIJA PROSTATE 1
1.2. HIPERPLAZIJA PROSTATE 2
1.3. KARCINOM PROSTATE 5
1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA 5
1.3.2. TIJEK BOLESTI, KLINIČKA SLIKA I RANA DETEKCIJA 7
1.3.3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI KOD KARCINOMA PROSTATE 9
1.3.4. PREKURSORI KARCINOMA PROSTATE 12
1.3.5. PATOHISTOLOŠKA SLIKA KARCINOMA PROSTATE 19
1.3.6. KLINIČKA I PATOLOŠKA PROCJENA STADIJA KARCINOMA PROSTATE 21
1.3.7. LIJEČENJE BOLESNIKA S ADENOKARCINOMOM PROSTATE 26
1.4. SINDEKANI 31
1.4.1. SINDEKAN-1 31
1.4.2. SINDEKAN-2 32
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA 34
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 35
4. BOLESNICI I METODE ISTRAŽIVANJA 36
4.1. BOLESNICI 36
4.2. METODE 38
4.3. STATISTIČKA ANALIZA DOBIVENIH REZULTATA 39
5. REZULTATI 40
6. RASPRAVA 52
7. ZAKLJUČCI 60
8. SAŽETAK 63
9. SUMMARY 65
10. LITERATURA 66
11. ŽIVOTOPIS 77

POPIS OZNAKA I KRATICA

AAH – atipična adenomatoidna hiperplazija

AMACR - od engl. „alpha-methyl-acyl-CoA racemase“

ASAP - atipična proliferacija malih acinusa

HE – hemalaun-eozin

MSIP – od engl. „Microwave Streptavidin ImmunoPeroxidase“

PAP - prostatička kisela fosfataza

PIA – proliferativna inflamatorna atrofija

PIN – prostatična intraepitelna neoplazija

PSA – prostatički specifični antigen

DRP - digotorektalni pregled

TRUZ - transrektalni ultrazvuk

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA PROSTATE

Prostata je žlijezda koja ima oblik kestena, a smještena je ispod mokraćnog mjehura. Baza prostate je vezana uz mokraćni mjehur i sjemenske mjehuriće. Vrh prostate je okrenut prema dolje i leži na gornjoj fasciji urogenitalne dijafragme. Kroz prostatu prolazi mokraćna cijev. Prostata se dijeli u četiri zone koje najvjerojatnije imaju morfološku, funkcionalnu i patološku važnost. To su: prednja fibromuskularna stroma, periferna zona, centralna zona i periprostatičko tkivo (1).

Prostata se najčešće sastoji od dva lobusa, desni i lijevi, a često nalazimo i središnji lobus. Kod benigne hipertrofije prostate, te rijeđe kod karcinoma prostate povećani lateralni lobusi ili samo povećani medijalni lobus otežava protok urina kroz mokraćnu cijev. Prednju stranu prostate sa simfizom vežu ligamenti i mišić puboprostaticus. Stražnja strana prostate dolazi u dodir sa prednjom stranom rektuma, a dijeli ih čvrsta Dennonvillierova fascija zbog čega je i širenje karcinoma prostate na susjedni rektum rijedak. U prostatičnom dijelu uretre se nalaze i otvori sjemenovoda kao i otvori prostatičnih žlijezda. Prostata se sastoji od glatko-mišićnog dijela, tzv. strome, koja zauzima oko 30% prostatičnog tkiva, te preostalih 70% čini žlijezdano tkivo (1).

Benigno povećanje prostate kao i karcinom prostate nastaju u žlijezdanom dijelu prostate. Težina prostate odraslog, zdravog muškarca iznosi oko 20 grama (2).

Embrionalna osnova prostate potječe iz endodermalnog i mezodermalnog zametnog listića. Mišićno i vezivno tkivo razvija se iz okolnog mezenhima, dok se žljezdani dio razvija iz epitelnih tračaka primitivne mokraćne cijevi. Tijekom trećeg fetalnog mjeseca ovi tračci izrastu iz primitivne mokraćne cijevi i susjednog dijela urogenitalnog sinusa te se razvijaju u solidne režnjeve. Oko 12. tjedna embrionalnog razvoja prostata ima pet režnjeva i to: prednji, srednji, stražnji i dva lateralna režnja. Ovi se

režnjevi tijekom druge polovice fetalnog života spajaju, tako da pri rođenju među njima više nema jasnih granica. Tijekom trećeg tromjesečja fetalnog života prostata se poveća kao rezultat djelovanja gonadalnih i gonadotropnih hormona majke. Ovo povećanje traje nekoliko dana iza rođenja, a zatim se organ smanjuje i ne mijenja do puberteta. Nakon puberteta dolazi ponovno do rasta prostate, a nakon šestog i sedmog desetljeća, prostata počinje postupno atrofirati (2).

Arterijska krv dolazi u prostatu putem donje vezikalne i rektalne arterije, a venska krv odlazi iz prostate u parni prostatički i vezikalni pleksus te preko njega u ilijakalne vene. Limfna drenaža bazalnog dijela završava u limfnim čvorovima smještenim uz zajedničku ilijakalnu arteriju, stražnjeg dijela u sakralnim limfnim čvorovima te apikalnog dijela u limfnim čvorovima uz unutarnju ilijačnu arteriju. U inervaciji prostate sudjeluju živci pelvičkog pleksusa i ganglijske stanice koje su najbrojnije na površini prostate (1,2).

1.2. HIPERPLAZIJA PROSTATE

Benigna hiperplazija prostate, po definiciji, predstavlja umnažanje i bujanje mišićnih, mioepitelnih, epitelnih i vezivnih sastavnica žlijezde. Rijetko se pojavljuje prije 50-te godine života i incidencija joj raste s dobi, tako da se na obdukciji nalazi u 80–95% muškaraca starijih od 80 godina. Histološke promjene kompatibilne s hiperplazijom mogu se naći u prostati muškaraca mlađih od 30 godina, a incidencija takvih promjena je oko 10%. Tijekom 6. desetljeća života oko 42% muškaraca ima histološke promjene u prostati koje odgovaraju benignoj hiperplaziji dok se u 8. desetljeću života taj postotak penje na preko 80%. Histološke promjene prostate koje su kompatibilne s hiperplazijom pokazuju čvorast rast koji je sastavljen od različitih komponenti epitela i strome prostate. Utvrđene su i razlike u incidenciji i epidemiologiji hiperplazije prostate među različitim rasama. U crnoj rasi je hiperplazija prostate češća u odnosu na bijelu rasu i počinje jedno desetljeće ranije. Među azijskim rasama hiperplazija prostate je znatno

rjeđa, ali je zabilježen značajan porast incidencije u azijskim imigracijskim skupinama na Zapadu. Nešto veća incidencija prisutna je u protestanata u odnosu na Židove i katolike. Razlozi takvih razlika nisu potpuno jasni (3,4).

Etiologija i patogeneza benigne hiperplazije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (5,6). Kao mogući etiološki čimbenici prostatične hiperplazije istraživani su brojni čimbenici uključujući socioekonomski status i libido te bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes melitus i ciroza međutim nisu nađene poveznice između ispitivanih čimbenika i hiperplazije. Dob je jedini jasni i važni čimbenik u nastanku nodularne hiperplazije i postoji čvrsta korelacija između dobi i hiperplazije. Androgeni hormoni su nužni za razvoj nodularne hiperplazije jer se ona ne nalazi u eunuha i osoba koje su kastrirane u adolescentnoj dobi (7). Glavni hormon kojemu se pripisuje razvoj nodularne hiperplazije je aktivni metabolit testosterona dihidrotestosteron (DHT), iako nije nađena jasna povezanost između razine DHT u plazmi ili prostatičnom tkivu i klinički manifestne hiperplazije (8). Pojedini autori sugeriraju da je hiperplazija povezana s metabolizmom estrogena jer s porastom dobi raste koncentracija metabolita estrogena, posebice 17-β-estradiola i estrona (9). U prilog toj tezi ide i činjenica da hiperplazija pretežito zahvaća proksimalno periuretralno tkivo koje je osjetljivo na estrogen, a u koje su uključeni specijalizirani mezenhim periprostatičnog sfinktera i prijelazna zona (9).

Liječenje bolesnika s benignom hiperplazijom prostate može biti dvojako; konzervativno i kirurško (operativno) (10). Aposolutne indikacije za operativno liječnje bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate su; kompletna retencija urina, zastojna uropatija, hematurija i konkrementi u mokraćnom mjehuru koji nastaju kao rezultat zaostajanja urina zbog povećane prostate (10).

Postoje i relativne indikacije kao npr. inkompletna retencija urina, izražene iritativno-opstruktivne smetnje mokrenja, česti uroinfekt (10).

Ukoliko se radi o prostati veće mase, UZVom izmjerenog volumena preko 80 grama, tada je operativna metoda izbora retropubična prostatektomija, gdje se odstranjuje adenom, a ne prostata u cijelosti kao što je slučaj kod radikalne prostatektomije, koja se provodi zbog lokaliziranog

karcinoma prostate. Druga operativna metoda liječenja je transuretralna resekcija prostate, radi se o endoskopskoj metodi, gdje se posebnim instrumentom, uvedenim izvana ljušti adenom prostate. Ta se metoda preferira kod manjih prostata, iako i jedna i druga metoda operativnog liječenja u velikoj mjeri ovisi i o afinitetima i iskustvu operatera (11).

Drugi oblik liječenja je konzervativni, kada lijekovima želimo pomoći bolesnicima, koji imaju različite oblike opstruktivno-iritativnih tegoba, ali nemaju apsolutnu indikaciju za operativni zahvat (12).

Postoje dvije vrste lijekova, jedna su grupa tzv. alfa blokera, koji djeluju na alfa receptore smještene oko unutarnjeg uretralnog ušća i čija je funkcija relaksirati područje vrata mokraćnog mjehura i početnog dijela prostatične uretre. Na taj se način olakšava prolaz urina. Ti su lijekovi pozanti pod različitim nazivima kao npr. Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Tamsulosin (13).

Navedeni se lijekovi koriste kod manjih prostata i mjesto njihovog djelovanja je fibromuskularni dio prostate (13).

Druga grupa lijekova djeluje na žlijezdani dio prostate s krajnjim ciljem smanjenja volumena prostate. Mehanizam djelovanja je blokada djelovanja enzima 5 alfa reduktaze te ne dolazi do stvaranja aktivnog oblika testosterona, tj. dihidrotestosterona. Dihidrotestosteron je odgovoran za rast prostatičnih žlijezda i razvoj kako benigne hiperplazije prostate tako i karcinoma prostate (14). Lijek je poznat pod nazivom Finasterid.

Konačno u novije vrijeme koristi se i kombinacija ranije navedenih lijekova i to vrijedi kod prostate čiji je izmjereni volumen veći od 40 grama.

1.3. KARCINOM PROSTATE

1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Karcinom prostate je najučestaliji maligni tumor muške populacije u razvijenom svijetu, dok se u Hrvatskoj nalazi na drugom mjestu odmah nakon karcinoma pluća. Incidencija raste sa starenjem, rijetko se pojavljuje prije 50-te godine života, a najčešće se susreće iza sedamdesete godine života. Stoga je važan zdrastveni problem muškaraca druge i treće životne dobi. Incidencija se povećava sa svakim sljedećim desetljećem. Procjenjuje se da svaki drugi muškarac iznad 70-te godine života ima histološki nalaz karcinoma prostate, ali većina ih nikada na razvije kliničku sliku bolesti. Karcinom prostate, dijagnosticiran u starijoj životnoj dobi ima tendenciju sporijeg rasta i progresije, za razliku od karcinoma prostate dijagnosticiranog kod muškaraca iznad 50-te godine života, kada je razvoj bolesti, nažalost znatno brži. Procjenjuje se da godišnje u Europskoj uniji od karcinoma prostate oboli 85.000, a u SADu 230.000 muškaraca (15,16). U Hrvatskoj je 2006. godine bilo 1529 novootkrivenih slučajeva, te je po učestalosti na drugom mjestu, iza karcinoma bronha. Šest stotina i četiri muškaraca su umrla te godine zbog karcinoma prostate. Stopa incidencije iznosi 71.6/100.000 muškaraca. Najnižu incidenciju karcinoma prostate imaju Azijati, npr. u Japanu i Kini je smrtnost od karcinoma prostate izuzetno niska i iznosi 2 do 3 na 100.000. Potpuna suprotnost su zemlje tzv. Zapadne Europe i SAD. U SAD-u, poglavito među Afroamerikancima je stopa najviša i iznosi 224 na 100.000, među bijelcima 150 na 100.000, a kod zapadnih Europljana 40 na 100.000. U slučaju selidbe npr. Japanaca u SAD, incidencija karcinoma prostate se približava američkim bijelcima (17-23).

Incidencija raste dijelom zbog starenja populacije, a dijelom i zbog šire primjene dijagnostičkih testova, kao što su prostata specifični antigen (PSA), biopsija prostate pod kontrolom tranrektalnog ultrazvuka (TRUZ), scintigrafija skeleta, kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR). Zbog toga se najvjerojatnije ne radi o stvarnom porastu incidencije karcinoma prostate (18).

Također važnu ulogu ima i veća informiranost potencijalnih bolesnika. Iako je potignut značajan napredak u ranoj detekciji karcinoma prostate, stope mortaliteta se ne smanjuju kako se očekivalo.

U čimbenike rizika za razvoj karcinoma prostate ubrajaju se: genetika, dob, rasna pripadnost, prehrana i okruženje. Poznata je činjenica porasta rizika oboljevenja od karcinoma prostate ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza (otac, brat, stric) i tada se rizik oboljevanja od karcinoma prostate povećava i do tri puta. U tom slučaju, muškarci s pozitivnom obiteljskom anamnezom bi trebali biti pod urološkom kontrolom znatno ranije, tj. iza 40-te godine života. Danas se smatra do 9% oboljelih ima obiteljsku bolest i sklonost razvoju karcinoma prostate (19-23).

Također se smatra da bi prehrana mogla imati važnu ulogu u razvoju karcinoma prostate, poglavito unos masti životinjskog podrijetla. S druge strane vitamini E i D, selen, cink, karotenoid vjerojatno imaju protektivnu ulogu, kao poznati antioksidansi. Smatra se da navedeni antioksidansi mogu dovesti do oštećenja stanica karcinoma prostate (24-26).

Hormoni, poglavito androgeni su važni za rast i razvoj stanica prostate, stoga imaju važnu ulogu i u razvoju karcinoma prostate. Glavni je androgen testosteron, odnosno njegov aktivni oblik dihidrotestosteron, koji nastaje u samoj prostati pod utjecajem 5 alfa-reduktaze (27,28).

On se veže na nuklearne androgene receptore i stimulira prijepis gena. Molekularne promjene koje su povezane sa razvojem karcinoma prostate mogu pomoći, ali za sada ne igraju bitnu ulogu u odabiru terapije ili liječenja bolesnika sa karcinomom prostate. Otkrivene su određene molekularne ili genetske promjene koje su najvjerojatnije uključene u karcinogenezu prostate. Smatra se da su promjene na nekoliko kromosoma (8p,te 10, 13,16,18q) vezane za pojavu karcinoma prostate. Kao i u slučaju drugih tumora broj identificiranih promjena povećava se sa stadijem nakupljanja klonalnih genetskih promjena (28). U dva odvojena dijela kromosoma 8 često se nađe gubitak alela ili delecija kromosoma. Čini se da je gubitak alela na 8p kromosomu rani događaj u prostatičnoj karcinogenezi. Još jedna somatska promjena DNA koja se često događa u karcinomima je skraćivanje dužine telomera. S druge strane proučavaju se i geni koji bi mogli

imati tumor supresijesku ulogu u razvoju karcinoma prostate kao npr. NKX3-1(29). Poznato je da eunusi ne oboljevanju od karcinoma prostate, ukoliko su kastrirani prije puberteta, također se rijetko pojavljuje kod bolesnika sa hiperestrinizmom zbog ciroze jetre (7).

1.3.2. TIJEK BOLESTI, KLINIČKA SLIKA I RANA DETEKCIJA

Karcinom prostate je najčešće spororastući tumor, osim kod muškaraca mlađe životne dobi. Stoga karcinom prostate dijagnosticiran u osmom desetljeću života i kasnije neće biti uzrokom smrti. Bolesnici s adenokarcinomom prostate najčešće nemaju nikakve simptome koji bi upućivali na maligni proces u tom organu, međutim ponekad u osoba s tumorom koji se lokalno proširio može doći do pojave bolova, opstrukcije rektuma ili krvarenja. Simptomi opstrukcije mokraćnog mjehura često se vide u bolesnika koji uz karcinom imaju i hiperplaziju prostate, a mogu se vidjeti i u rijetkim slučajevima velikog periuretralnog tumora. U većine bolesnika koji se javljaju sa simptomima opstrukcije mjehura karcinom se otkrije slučajno u materijalu koji je dobiven transuretralnom resekcijom kojoj je glavna svrha ponovno omogućavanje spontanog mokrenja kod bolesnika, a uspješno dijagnosticiranje ponajprije ovisi o količini preuzetog i mikroskopski pregledanog materijala. Većina tako otkrivenih karcinoma su dobro diferencirani, mali karcinomi iako se ponekad vide i umjereno do slabo diferencirani, prošireni tumori. Vrlo rijetko se karcinom prostate primarno manifestira simptomima koji nastaju kao posljedica metastaza u kosti ili limfne čvorove, općom slabosti, gubitkom na težini, umorom ili zastojnom uropatijom kao posljedica opstrukcije ureteralnih ušća u mokraćnom mjehuru. Opisani su i slučajevi razvoja paraneoplastičkog sindroma kao primarnog simptoma (30).

Karcinom prostate se javlja u dva oblika: latentnom i kliničkom ili manifestnom (30,31).

Latentni oblik se otkriva slučajno tijekom obdukcija ili operativnog zahvata na prostati. Smatra se da preko 50% muškaraca iznad 80 godina ima latentan oblik karcinoma prostate. Takav karcinom je niskorizičan, klinički irelevantan, ne metastazira i ne uzrokuje smrt. Poznato je da samo 12% bolesnika sa dijagnosticiranim karcinomom prostate zbog karcinoma i umire, ostali umiru sa karcinomom, ali ne zbog njega. Danas nisu do kraja i precizno navedeni kriteriji po kojima bi se određeni karcinom prostate proglasio klinički latentnim i na taj način smanjio broj nepotrebnih dijagnostičkih i operativnih postupaka (32).

Treba se nadati da će brojna ispitivanja biomarkera za karcinom prostate kao npr. faktori tumorskog rasta, faktori angiogeneze, regulatori staničnog ciklusa, regulatori apoptoze, genetske promjene i sl. omogućiti aktivno liječenje bolesnicima kojima je potrebno, a izbjeći radikalno liječenje bolesnika sa latentnim karcinomom prostate.

Mlađi bolesnici imaju znatno veću šansu razviti klinički oblik bolesti, koji je tada vrlo agresivan. Upravo iz navedenih razloga, izuzetno je važno dijagnosticirati karcinom prostate u ranoj fazi, kada se bolest može izliječiti. Stoga je važno infomirati i motivirati mušku populaciju da jednom godišnje pristupe urološkom pregledu, kada će se osim fizikalnog pregleda, dodatnim dijagnostičkim postupcima utvrditi da li potencijalni bolesnik ima karcinom prostate ili ne. Takav pregled se odnosi na sve muškarce iznad 50-te godine života, i one mlađe ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza (20).

1.3.3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI KOD KARCINOMA PROSTATE

Glavni, standardni dijagnostički postupci su digitorektalni pregled prostate (DRP), određivanje serumskog prostatičnog specifičnog antigena (PSA), transrektalni ultrazvuk (TRUZ) i po potrebi biopsija prostate. Dijagnoza se potvrđuje nalazom tumorskih stanica u pregledanom bioptičkom materijalu. (33,34).

Digitorektalni pregled prostate je osnovni i temeljni urološki pregled koji nas informira o veličini i konzistenciji prostate, ograničenosti prema okolini, te simetričnosti prostate. Ukoliko je prostata palpatorno tvrda, čvorasta, neravne površine vrlo je vjerojatno da se radi o karcinomu prostate. Palpatorno se pregledava samo prstom dostupna preriferna zona prostate gdje se najčešće i nalazi karcinom. Naravno i u prostati urednog palpatornog nalaza može biti karcinom. Mali, početni tumor smješten periferno teško će se moći palpirati, a pogotovo karcinomi koji su smješteni u prijelaznoj ili centralnoj zoni.

Slijedeći korak je određivanje vrijednosti serumskog PSA. PSA se pokazao kao najkorisniji tumorski biljeg u kliničkoj praksi za dijagnostiku i određivanje kliničkog stadija bolesti, potom i za praćenje razvoja karcinoma prostate.

PSA je glikoprotein građen od 240 aminokiselina molekularne mase 33000 daltona, radi se o serumskoj serin proteazi koja se može naći u sjemenoj i prostatičnoj tekućini te u serumu. Cirkulirajući ili totalni PSA sastoji se od vezanog i slobodnog PSA koji je enzimski inaktivan, a u serumu na njega otpada 10 do 30% cirkulirajućeg PSA. Koncentracija u serumu manja od 4 ng/ml predstavlja uredan nalaz. Oko 20% bolesnika sa karcinomom prostate ima vrijednost PSA manju od 4 ng/ml (35-37).

Sekretorne epitelne stanice prostate proizvode PSA i izlučuju ga u duktuse. Bilo koji proces koji narušava citoarhitekturu prostate dovodi do curenja PSA iz duktusa u stromu, a potom i u krvotok. Smatra se da karcinomske stanice narušavaju integritet bazalne membrane prostate (38).

Vrijednosti PSA mogu biti povišene i kod većih, benignih prostata, u starijoj dobi bolesika, u slučajevima upala te nakon pregleda prostate ili nakon provedenih drugih dijagnostičkih postupaka. Kako je PSA nedovoljno specifičan značajan broj bolesnika bude podvrgnut nepotrebnim biopsijama. Isto tako, bolesnici sa slabo diferenciranim karcinomom prostate ne moraju imati povišene vrijednosti PSA.

Uz ukupni PSA, postoji i odnos slobodnog i ukupnog PSA, koji nam pomaže u razlikovanju karcinoma prostate od benigne hiperplazije prostate. Taj se odnos izražava u postocima, a postotak iznad 20 uz serumsku vrijednost PSA od 4 do 10 ng/ml povećava vjerojatnost da se radi o benignoj hipertrofiji prostate. Na taj način se poboljšava specifičnost pojavljivanja karcinoma, no povišene vrijednosti serumskog PSA i snižene vrijednost odnosa ukupnog i slobodnog PSA mogu biti i kod upale prostate. Time ujedno smanjujemo i broj nepotrebnih biopsija (39,40).

Povišene vrijednosti serumskog PSA kod muškaraca bez karcinoma vezane su i s volumenom prostate, a razina serumskog PSA raste i sa starenjem. Smatra se da i volumen prostate raste sa starenjem i to do 1.5 grama na godinu te da muškarci npr. iznad 70-te godine života imaju uredno povišene vrijednosti PSA i do 6.5 ng/ml (41).

Transrektalni ultrazvuk (TRUZ) prikazuje prostatično tkivo i eventualne promjene u strukturi tkiva. Ukoliko je u prostati prisutan karcinom, područje karcinoma najčešće izgleda kao hipoehogeno u odnosu na ostalo tkivo, ali može izgledati i izoehogeno. TRUZ može prikazati zahvaćanje kapsule prostate tumorom te ekstrakapsularno širenje, npr. u sjemene mjehuriće.
Transrektalna je sonda otkrivena u Japanu, a prvi rezultati rada sa sondom su objavljeni 1968. godine (42). Prva objavljena iskustva u Hrvatskoj datiraju iz 1985. godine (43). Danas se koristi suvremena, bipolarna sonda viših frekvencija do 12 MHz.

Igle kojima se bioptira prostata su danas tanje, promjera 18 gauge te se za patohistološku analizu dobiva sve manje materijala na temelju kojeg treba postaviti dijagnozu (44,45). Apsolutne indikacije za biopsiju prostate su vrijednost PSA viša od 10.0 ng/ml, pozitivni digitorektalni nalaz bez obzira na

vrijednost PSA, prisutne lezije prostate verificirane TRUZom i porast PSA više od 0.75 ng/ml u godinu dana.

Ukoliko postoje negativan digitorektalni nalaz i povišene vrijednosti serumskog PSA, bez obzira na uredan digitorektalni nalaz prostate indicira se uzimanje bioptičkog materijala iglom pod kontrolom TRUZa. Na našoj Klinici su učinjene prve biopsije prostate iglom 1995. godine. Danas je broj učinjenih biopsija narastao na 500 godišnje. Oko 30% bioptiranih bolesnika ima pozitivan nalaz. Povećani broj biopsija prostate rezultirao je i povećnim brojem operiranih bolesnika na našoj Klinici. 2008. godine je broj operiranih bolesnika iznosio 156. Upravo iz tog razloga potrebni su iskustvo i vještina da bi se biopsijom dobio kvalitetan materijal za patohistološku analizu, kako bi se preoperativno dobila sigurna dijagnoza. Prije uvođenja biopsije prostate pod kontrolom TRUZa, koristila se aspiracijska citopunkcija prostate koja je pokazala brojne nedostatke, a najveća je oko 30% lažno pozitivnih nalaza. Danas se uzima deset bioptata koji se šalju na patohistološku analizu. Cilindre tkiva nakon učinjenog zahvata treba staviti u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali ili lomili tijekom fiksacije. Pri tome se u svaku kapsulu stavlja po jedan cilindar i označi se mjesto s kojeg je uzet. Zatvorena se kapsula označi te stavi u bočicu sa formalinom. Materijal se šalje na patohistološku analize istog dana. Biopsija se vrlo često ponavlja ukoliko nakon negativnog nalaza ranije biopsije i dalje imamo povišene vrijednosti serumskog PSA, ako se u prvoj biopsiji dijagnosticiraju prekancerozne lezije ili ako dolazi do većeg skoka vrijednosti serumskog PSA u kratko vrijeme (46-49).

1.3.4. PREKURSORI KARCINOMA PROSTATE

Postoji nekoliko lezija prostate koje se smatraju potencijalnim prekursorima karcinoma prostate. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) je najraniji opće prihvaćeni stadij u razvoju karcinoma prostate koji ujedno dijeli fenotipske, biokemijske i genetske promjene s karcinomom, ali bez proboja bazalne membrane acinusa. Morfološki je karakteriziran s intraluminalnom proliferacijom sekretornih epitelnih stanica koje citološki pokazuju tešku displaziju koja može biti jednaka onoj koja se vidi kod karcinoma. U najtežim oblicima displazije PIN se od karcinoma razlikuje samo po potpuno ili djelomično očuvanom bazalnom sloju stanica. Ponekad se nalazi samo displazija epitelnih stanica bez proliferacije. PIN je usko povezan s invazivnim adenokarcinomom, posebice karcinomom periferne zone prostate. Originalno je PIN stupnjevan od 1 do 3, međutim prema sada važećoj preporuci PIN se dijeli u dva stupnja: niskog i visokog stupnja. Prijašnji PIN 1 uvršten je u niski stupanj dok su PIN 2 i 3 svrstani u visoki stupanj. Upotreba termina PIN bez dodatne kvalifikacije podrazumijeva PIN visokog stupnja .

Incidencija PIN-a u biopsijama prostate varira od 4 do 16% s prosjekom od 9% i raste s dobi bolesnika. Osim dobi, rasna pripadnost također utječe na incidenciju PIN-a. Afro-amerikanci imaju puno veću incidenciju PIN-a u usporedbi s bijelcima i azijatima. Epidemiološka povezanost između PIN-a i karcinoma prostate bazira se na činjenici da incidencija i PIN-a i karcinoma raste s dobi bolesnika međutim najveća incidencija PIN-a nalazi se desetak godina ranije od pojave karcinoma. Također je dokazano da bolesnik kod kojega je dijagnosticiran PIN u biopsiji iglom ima 50% rizik da će mu u slijedećoj biopsiji unutar tri godine biti dijagnosticiran karcinom (50).

Bez obzira na mikroskopski tip, promjene jezgara su najznačajnija obilježja svakog PIN-a. Jezgre su povećane, hiperkromatske s nejednako raspoređenim kromatinom i nazubljenom membranom te s velikim, nepravilnim nukleolom, a ponekad se mogu vidjeti i multipli nukleoli. Stanice koje su smještene bliže lumenu žlijezda (jukstaluminalne) pokazuju blaže

znakove atipije dok su stanice neposredno iznad bazalnog sloja (jukstabazalne) izrazitije promijenjene što se pripisuje fenomenu poznatom kao sazrijevanje (maturacija). Zbog toga se stupanj atipije procjenjuje u jukstabazalnom sloju pri čemu treba biti oprezan da se atipija koja može biti prisutna u bazalnim stanicama ne zamijeni za PIN.

Citoplazma ovih stanica je najčešće lagano amfofilna i granulirana premda ponekad može biti eozinofilna ili svjetla. Rijetko se mogu vidjeti i stanice koje nalikuju Panethovim stanicama (51-53).

Za razliku od normalnih žlijezda gdje je proliferacija stanica ograničena na bazalni sloj, u žlijezdama s PIN-om proliferacija se događa u luminalnim, površinskim stanicama. Takva proliferacija površinskih stanica može se širiti kroz prostatične duktuse i dolazi do zamjene normalnih sekretornih epitelnih stanica s neoplastičnim stanicama, ali uz očuvanje bazalnog sloja stanica i bazalne membrane. Rana stromalna invazija, kao najraniji znak karcinoma može se vidjeti u oko 2% PIN-ova bez obzira na mikroskopski tip. Volumen PIN-a u prostatama s karcinomom proporcionalno je povezan s patološkim stadijem, Gleason uzorkom i zbrojem, pozitivnim resekcijskim rubovima i perineuralnom invazijom. PIN se kao i karcinom najčešće nalazi u perifernoj zoni prostate i obično je multicentričan, često u kontinuitetu s karcinomom. Morfometrijski i fenotipski nisu nađene značajnije razlike između PIN-a i karcinoma. Dokazana je povećana incidencija aneuploidije i angiogeneze u slučajevima progresije PIN-a, a također ne postoje ni značajnije razlike između proliferacijskog i apoptotičkog indeksa između PIN-a i karcinoma. Genetske promjene koje se često nalaze u karcinomu kao što su gubitak alela na 8p12-21, gubitak heterozigotnosti na 8p22, 12pter-p12, 10q11.2 i amplifikacija dijelova 7, 8, 10 i 12 kromosoma vide se i u PIN-u. Svi ovi dokazi govore u prilog teorije da je PIN glavni prekursor prostatičnog karcinoma (52,53).

U dijagnostici PIN-a bitnu ulogu ima i imunohistokemija. Najčešće korišteni imunohistokemijski biljeg je citokeratin visoke molekularne težine 34βE12 koji boji normalne bazalne stanice prostate dok je negativan u sekretornim i stromalnim stanicama. Na taj način može se razlikovati PIN od karcinoma, posebice ako se radi o kribriformnom tipu PIN-a koji se često

zamjenjuje s kribriformnim karcinomom. Za PIN je karakteristično da je bazalni sloj stanica u potpunosti održan ili fragmentiran dok kod karcinoma nedostaje. Fragmentirani, odnosno diskontinuirani bazalni sloj nalazi se u 56% PIN-ova i učestalost fragmentiranosti je veća u onim žlijezdama s PIN-om koje su bliže karcinomu nego u onima udaljenim od žarišta karcinoma. Količina fragmentiranosti bazalnog sloja raste i s povećanjem gradusa PIN-a. Osim u PIN-u i karcinomu fragmentiranost ili odsutnost bazalnog sloja može se naći i u acinusima zahvaćenim upalom, atipičnoj adenomatoznoj hiperplaziji i postatrofičnoj hiperplaziji te u takvim slučajevima treba biti oprezan da se neko od ovih stanja ne zamijeni s PIN-om ili karcinomom. Noviji imunohistokemijski biljeg koji je koristan u razlikovanju PIN-a i karcinoma od sličnih benignih promjena je p63. p63 također boji samo bazalne stanice dok je u epitelnim stanicama negativan. U zadnje vrijeme za razlikovanje benignih od neoplastičnih acinusa sve se više koristi molekularni biljeg alpha-methyl-acyl-CoA racemase (AMACR). Taj biljeg posebno je koristan u dijagnozi atipične proliferacije malih acinusa (ASAP) i razlikovanju karcinoma od hormonski tretiranih benignih acinusa. Njegova prednost pred citokeratinom visoke molekularne težine 34βE12 je u tome da daje pozitivnu citoplazmatsku reakciju u karcinomskim epitelnim stanicama dok epitelne stanice benignih acinusa ne boji. Gen za AMACR je prekomjerno eksprimiran u stanicama karcinoma prostate i istraživanja koja su mjerila količinu AMACR mRNA pokazala su da je ekspresija u karcinomskim stanicama oko devet puta veća u usporedbi s normalnim, benignim stanicama.

Kliničko značenje prepoznavanja PIN-a u biopsiji temelji se na njegovoj uskoj povezanosti s karcinomom. Kada je postavljena mikroskopska dijagnoza PIN-a, daljnje traganje za karcinomom i praćenje bolesnika su obavezni. Standardni postupak sastoji se u ponavljanju biopsije svakih 3 do 6 mjeseci tijekom dvije godine od postavljene dijagnoze, a zatim svakih 12 mjeseci do kraja života. Pojedini urolozi imaju nešto drugačiji pristup te rade proširenu biopsiju iglom koja se sastoji od 12 do 15 cilindara ne bi li dokazali ili isključili postojanje karcinoma u ovih pacijenata (53-59).

Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) je obilježena proliferacijom malih do srednje velikih acinusa koji obično formiraju dobro ograničene

čvorove, ali se ponekad mogu širiti i u okolno tkivo prostate. U određenim slučajevima AAH može oponašati karcinom malih acinusa, međutim građom i citološki ne ispunjava sve kriterije za postavljanje dijagnoze karcinoma.

AAH se nalazi u 1.5 do 19.6% materijala dobivenog transuretralnom resekcijom i u do 33% materijala dobivenog radikalnom prostatektomijom. U materijalu dobivenom biopsijom iglom AAH nije česta i vidi se u svega 2% bolesnika. Prijelazna zona je najčešća lokalizacija AAH-a, međutim povremeno se može vidjeti i u perifernoj zoni (59).

McNeal (60) i Brawn (61) su u svojim istraživanjima pokazali da je 6.4% bolesnika koji su imali AAH razvilo karcinom prostate dok je taj postotak kod bolesnika s benignom nodularnom hiperplazijom bio 3.7%. Osim ovih istraživanja rezultati koji povezuju adenokarcinom i AAH su morfološka sličnost između AAH i adenokarcinoma Gleason uzorka 1 i 2 te povećana učestalost obaju entiteta u prelaznoj zoni. Druga istraživanja pokazala su slabu korelaciju između karcinoma prostate i AAH. Prosječna dob bolesnika s AAH-om je obično 5 do 10 godina manja u usporedbi s onima koji imaju karcinom, a opisani su tek pojedinačni slučajevi u kojima je karcinom malih acinusa nastao u neposrednoj blizini AAH-a.

Žarišta AAH su obično manja od 1 cm, a najčešće im se veličina kreće između 1 i 3 mm. Na malom povećanju vide se zbijeni mali do srednje veliki acinusi koji remete uniformnu raspodjelu žlijezda i strome u normalnoj i hiperplastičnoj prostati i vrlo nalikuju na karcinom Gleason uzorka 1 ili 2. AAH najčešće ima lobularni način rasta i često se nađe uz ili u tipičnom hiperplastičnom čvoru. Za razliku od karcinoma koji infiltrira okolnu stromu AAH potiskuje okolno tkivo prostate, a često se uz nakupinu sitnijih žlijezda vidi i jedan veći tzv. „roditeljski“ duktus, koji se kod karcinoma prostate ne nalazi. AAH se rijetko vidi u biopsijama iglom i to najčešće u materijalu dobivenom iz prijelazne zone gdje može predstavljati veliki diferencijalno dijagnostički problem posebno ako se ne nađe tzv.“roditeljski“ duktus odnosno, ako se zbog male količine materijala ne može sa sigurnošću procijeniti način rasta (59).

Diferencijalna dijagnoza AAH-a uključuje sve promjene prostate koje su građene od malih žlijezda ili žljezdolikih formacija, a u tu grupu spadaju:

jednostavna (lobularna) atrofija, sklerozirajuća atrofija, sitno žljezdani tip benigne nodularne hiperplazije, hiperplazija bazalnih stanica, postatrofička hiperplazija, sklerozirajuća adenoza, hiperplazija submukoznih žlijezda verumontanuma, hiperplazija ostataka mezonefričkih vodova, nefrogeni adenom, efekti zračenja i androgene terapije na normalne žlijezde prostate te karcinom malih acinusa. Najbitniji diferencijalno dijagnostički problem koji ima i terapijske posljedice predstavlja zamjena AAH-a s karcinomom Gleason uzorka 1 i 2 ili obrnuto. Mikroskopski su na malom povećanju oba entiteta u potpunosti ili djelomično ograničeni, međutim acinusi karcinoma su obično nešto manji i uniformniji, a luminalna granica im je oštrija. U AAH često se vidi tzv. „roditeljski“ duktus koji se u slučaju karcinoma ne nalazi. Na citološkoj razini najbitnija razlika je u broju i veličini nukleola. U karcinomu se vide veliki nukleoli (veći od 1 μm) koji se nalaze u većini epitelnih stanica dok su nukleoli kod AAH mali i nalaze se samo u pojedinim stanicama. U dvojbenim slučajevima imunohistokemijska (citokeratinom visoke molekularne težine 34βE12, p63) potvrda prisutnosti bazalnih stanica može biti od ključne važnosti (62,63). S kliničkog stajališta AAH-a se smatra benignom promjenom i ne zahtjeva posebnu terapiju, nego samo redovito praćenje pacijenta.

Atipična proliferacija malih acinusa (ASAP) je naziv za prekancerozu, gdje nemamo dovoljno argumenata proglasiti leziju karcinomom, a izgleda kao karcinom (64). Potrebno je svakako ponoviti biopsiju, jer u 34% do 70% ponovljenih biopsija se dijagnosticira karcinom te konačno proliferacijska inflamatorna atrofija (PIA). Prostatična atrofija može biti difuzna ili žarišna. Difuzna atrofija nastaje najčešće kao posljedica manjka androgena i to bez obzira da li se radi o apsolutnom ili o relativnom manjku androgena zbog blokade androgenih receptora u prostati. Takva difuzna atrofija još se naziva i hormonska atrofija (65).

Žarišna prostatična atrofija se histološki dijeli u jednostavnu atrofiju, hiperplastičnu atrofiju ili postatrofičnu hiperplaziju i sklerotičnu atrofiju. Jednostavna atrofija obično zahvaća cijeli režanj prostate, premda se ponekad mogu vidjeti samo pojedini atrofični acinusi. Acinusi zahvaćeni jednostavnom atrofijom su mali i obloženi s epitelom koji je niži nego u

normalnim acinusima, a okolna stroma može, ali i ne mora biti fibrotična. Postatrofična hiperplazija je obilježena gusto zbijenim, malim acinusima koji su obloženi atrofičnim epitelom, a lumen im je nepravilnog oblika. U stromi koja okružuje žarišta postatrofične hiperplazije može se kao i u slučaju jednostavne atrofije vidjeti fibroza. U slučaju sklerotične atrofije vidi se proliferacija fibroblasta oko atrofičnih acinusa. U svim tipovima atrofije često se u stromi koja je u neposrednoj blizini atrofičnih acinusa vide znakovi elastoze što može imati dijagnostičku važnost (65).

Ruska i sur. (66) su 1998. godine objavili istraživanje u kojem su dokazali visoki proliferacijski indeks u žarišnoj prostatičnoj atrofiji koja je bila udružena s kroničnom upalom. Godinu dana kasnije De Marzo i sur. (65) predložili su naziv proliferacijska inflamatorna atrofija za sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koji su bili udruženi s upalom. Morfološki PIA nalikuje entitetima koje su već prije opisali McNeal, Bennett i Blumenfeld. McNeal je takve promjene nazvao postinflamatorna atrofija, Bennett kronični prostatitis, a Blumenfeld limfocitni prostatitis (67-69).

Postoje dvije teorije o nastanku žarišne proliferacijske atrofije. Prva teorija smatra da atrofija nastaje kao posljedica epitelnog oštećenja infekcijom, ishemijom ili različitim toksinima, dok druga teorija predlaže oksidativno oštećenje koje nastaje tijekom upale kao uzrok pojave proliferacijske atrofije (70).

De Marzo i sur. (65) te Putzi i De Marzo (71) sugerirali su da bi PIA mogla biti prekursor karcinomu i predložili su dvije teorije prelaska PIA-e u karcinom, direktnu i indirektnu. Po direktnoj teoriji PIA prelazi u karcinom bez međustadija, dok je po indirektnoj teoriji prvi korak u nastajanju karcinoma prelazak PIA-e u PIN. Indirektnu teoriju potvrđuju tri činjenice: 1. zapaženo je da je PIA u 34% slučajeva bila izmiješana s PIN-om, 2. fenotip većine stanica u PIA-i bio je jednak onom kakav se vidi u PIN-u i 3. PIA, PIN i karcinom dijele isto anatomsko sijelo u prostati, odnosno najčešće se nalaze u perifernoj zoni dok su u prijelaznoj zoni rijetki.

Dva druga istraživanja koja su proveli Anton i sur. (72) te Bakshi i sur. (73) nisu potvrdili rezultate prezentirane od strane De Marza i Putzia. Anton i

sur. (72) i Bakshi i sur. (73) u svojim istraživanjima nisu našli niti topografsku, niti uzročnu povezanost između karcinoma prostate i PIA-e.

Novija molekularna istraživanja PIA-e, PIN-a i karcinoma prostate pokazala su da dijele iste promjene locirane na kratkom kraku kromosoma 8. Nedavno je također otkrivena rijetka mutacija p53 gena u jednom od tipova PIA-e, a dokazano je i da oko 6% PIA pokazuje znakove somatske metilacije glutation S-transferaza-pi (GSTP1) genskog promotora koja nije nađena u normalnom i hiperplastičnom epitelu prostate (74-76).

Sva ova molekularna istraživanja pokazuju da PIA i PIN mogu predstavljati jednu od međufaza u razvoju karcinoma prostate, međutim još uvijek nije u potpunosti jasno da li se radi o međusobno razdvojenim fazama ili samo o različitim stupnjevima iste faze nastanka adenokarcinoma prostate.

1.3.5. PATOHISTOLOŠKA SLIKA KARCINOMA PROSTATE

Adenokarcinom prostate čini 90 do 95% svih primarnih karcinoma prostate. Preostalih 5 do 10% karcinoma prostate otpada na rijeđe, posebne tipove karcinoma u koje ubrajamo; atrofični adenokarcinom, adenokarcinom prostatičnih duktusa, mucinozni adenokarcinom, onkocitni adenokarcinom, karcinom pločastih stanica, urotelni karcinom, neuroendokrini karcinom, sarkomatoidni karcinom i karcinom nalik na limfoepiteliom (77).

Većina karcinoma prostate (do 75%) nastaje u perifernoj zoni, poglavito u stražnjim i lateralnim dijelovima periferne zone. U prijelaznoj zoni se nalazi do 20% karcinoma i konačno do 10% karcinoma se nalazi u centralnoj, periuretralnoj zoni. Multipli karcinomi se nalaze u oko 50% oboljelih, a apikalna regija prostate je mjesto gdje se najčešće vidi drugi karcinom (78).

Mikroskopski izgled adenokarcinoma prostate može izgledati slično žlijezdi normalnog prostatičnog tkiva kod dobro diferenciranih karcinoma, kod slabije diferenciranih karcinoma se vrlo često jedva prepozna tkivo prostate.

Histološka dijagnoza karcinoma prostate se postavlja na temelju tzv. arhitekturnih i citoloških kriterija. Dva su najvažnija arhitekturna kriterija i to su; infiltrativni rast karcinoma i odsutnost bazalnih stanica. Osnovni citološki kriterij je prisutnost makronukleola u jezgri karcinomskih stanica (79).

Posebni tipovi karcinoma prostate su najčešće prisutni uz uobičajeni karcinom i imaju lošu prognozu.

Atrofični adenokarcinom izgledom stanica podsjeća na stanice koje se vide u benignoj hipertrofiji.

Adenokarcinom prostatičnih duktusa čini do 0.8% svih karcinoma prostate i u polovini svih slučajeva se pojavljuje uz uobičajeni karcinom.

Mucinozni adenokarcinom čini do 0.4% svih karcinoma prostate, karakteristična je produkcija izvanstanične sluzi.

Adenoskvamozni i karcinom pločastih stanica su vrlo rijetki i jako agresivni, te vro brzo metastaziraju.

Urotelni karcinom može biti primarni ili se širi iz mokraćnog mjehura, odnosno prostatičnog dijela uretre.

Neuroendokrini karcinomi se najčešće dijagnosticiraju u uznapredovaloj fazi bolesti.

Sarkomatoidni karcinom se često dijagnosticira kod bolesnika sa uobičajenim adenokarcinomom, koji je prethodno liječen hormonalnom ili iradijacijskom terapijom (80).

Karcinom nalik na limfoepiteliom je izrazito rijedak i prije postavljanja dijagnoze treba isključiti eventualno širenje karcinoma iz mokraćnog mjehura.

Za određivanje stupnja diferenciranosti adenokarcinoma prostate upotrebljava se Gleason uzorak odnosno zbroj. Gleasonov sustav određivanja diferenciranosti je prvi puta objavljen 1974.godine (81). Prema toj shemi ukupni stupanj diferenciranosti ne određuje se prema najslabije diferenciranom području u karcinomu Pokazali su da je prognoza karcinoma prostate kompatibilna sa zbrojem stupnja diferenciranosti dvaju najzastupljenijih konponenti tumora. U svakoj biopsiji potrebno je odrediti Gleason uzorak za najzastupljeniji (primarni) i sljedeći po zastupljenosti (sekundarni) histološki oblik. Zbrajanjem vrijednosti Gleason uzoraka primarne i sekundarne komponente dobije se Gleason zbroj. U slučaju da tumor ima samo jedan Gleason uzorak, Gleason zbroj se dobiva dupliciranjem Gleason uzorka. Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu odnosno pet uzoraka. Gleason uzorak 1 predstavlja najbolje diferencirani tumor, dok je Gleason uzorak 5 naslabije diferenciran. Budući da postoji pet stupnjeva Gleason uzorka, Gleason zbroj se može kretati od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju Gleason zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo deferencirano 8 do 10. Tumori Gleason zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti mogu biti svrstani u jednu od ove dvije kategorije.

Iako je Gleasonova shema primarno osmišljena za uobičajeni karcinom, može se također primjeniti i na posebne oblike koji se obično graduiraju kao Gleason uzorak 3 ili više.

Određivanje Gleason zbroja kao i proširenosti tumora u času dijagnoze imaju bitnu ulogu u određivanju načina liječenja i direktno utječu na prognozu bolesti kod bolesnika (82).

1.3.6. KLINIČKA I PATOLOŠKA PROCJENA STADIJA KARCINOMA PROSTATE

Stadij bolesti procjenjujemo klinički digitorektalnim pregledom, određivanjem PSA, radiološki, scintigrafijom skeleta, kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancom (MR) zdjelice, a patološki analizom definitivnog preparata i zdjeličnih limfnih čvorova nakon radikalne prostatektomije. Danas se od većine autoriteta u kliničkoj procjeni stadija priznaju DRP, vrijednost PSA i njegovih frakcija, Gleasonov zbroj (prema nomogramima razvijenim u međusobnoj korelaciji među navednim faktorima) (83,84). U procjeni je najvažnije razlikovati T2 i T3 stadij bolesti, odnosno radi li se o lokaliziranom tumoru koji je izlječiv, bilo kirurški ili radioterapijom,ili o lokalno uznapredovalom tumoru. DRP vrlo često podcjenjuje stadij bolesti (do 50 %), no pozitivna prediktivna vrijednost povećava se istovremenom uporabom PSA i analizom patohistoloških nalaza dobivenim najčešće biopsijom prostate. Od relativne je pomoći i TRUZ, no samo onda kada se, najčešće incidentalno, jasno verificira proboj kapsule tumorom. CT i MR su danas visoki tehnički standardi, no u praksi se nisu pokazali pouzdanima u procjeni stadija lokalne bolesti, osim u ekstremnim slučajevima uznapredovale bolesti kada su i ostali modaliteti dovoljni za procjenu stadija (DRP, PSA) (85). Zlatni standard za procjenu N stadija (limfni čvorovi) je operativna limfadenektomija, koja je standardni segment radikalnog operativnog zahvata za lokaliziranu bolest. Ultrazvučna pretraga i infuzijska urografija su metode koje mogu dati dodatne informacije o stanju prostate, njenom odnosu s okolnim strukturama i stanju mokraćnog sustava u cijelosti. Da se radi o metastatskoj bolesti, može nam otkriti scintigrafija skeleta, uz porast kisele prostatične, i alkalne fosfataze (86). U određivanju stadija karcinoma prostate najviše se primjenuje TNM klasifikacija sustava iz 2009. godine. S vremenom je i ta klasifikacija doživjela manje izmjene, tako da je posljednja učinjena 2009 godine (87). Prikaz na tablici 1 te slikama 1 i 2.

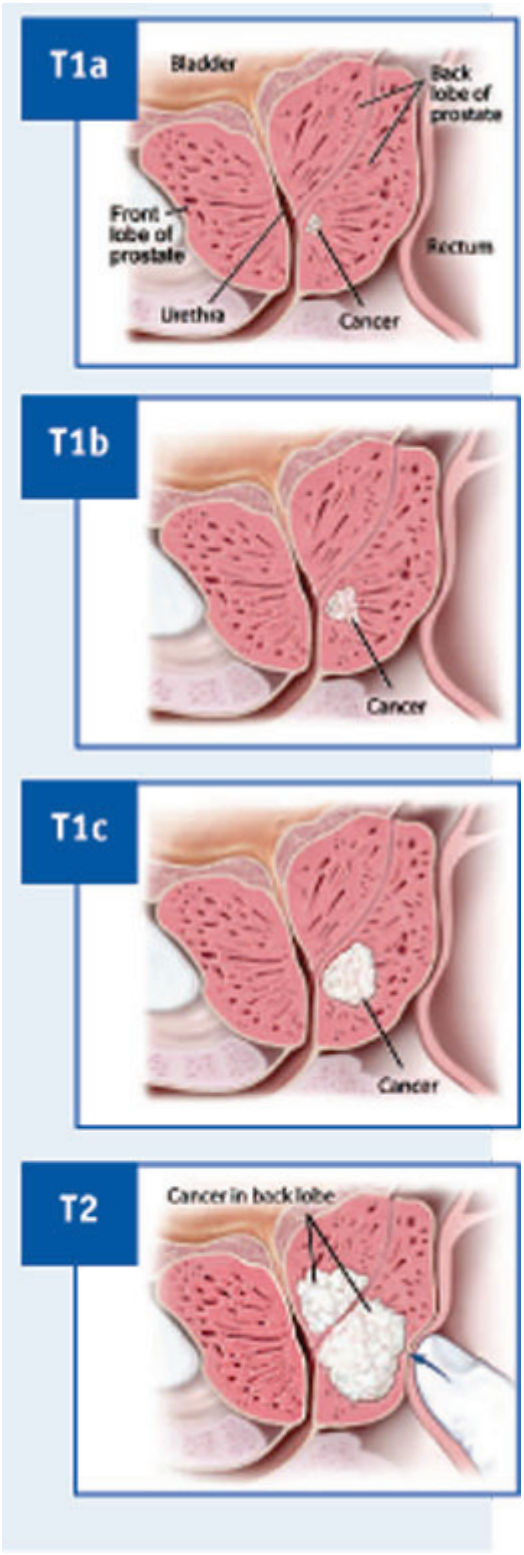
Tablica 1: *TNM klasifikacija karcinoma prostate iz 2009. godine*

	STADIJ	KARAKTERISTIKE
Klinički primarni tumor (cT)	TX	Primarni tumor se ne može procijeniti
	T0	Ne postoji primarni tumor
	T1	Klinički nedetektaibilni tumor
	T1a	Tumor je slučajan nalaz u manje od 5% reseciranog tkiva
	T1b	Tumor je slučajan nalaz u više od 5% reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektiran biopsijom prostate (samo povišen PSA)
	T2	Palpabilni tumor unutar prostate*
	T2a	Tumor zahvaća polovinu jednog lobusa prostate ili manje
	T2b	Tumor zahvaća više od jedne polovine jednog lobusa prostate, ali ne oba lobusa
	T2c	Tumor zahvaća oba lobusa
	T3	Ekstrakapsularno širenje tumora prostate
	T3a	Ekstrakapsularno širenje tumora, unilateralno ili bilateralno sa mikroskopskim širenjem na vrat mok. mjehura
	T3b	Tumor zahvaća sjemene mjehuriće
	T4	Tumor je fiksiran ili infiltrira okolne organe, osim sjemenih mjehurića; vanjski sfinkter, rektum, levatore i/ili zdjelični zid
Patološki primarni tumor (pT)	pT2‡	Lokaliziran unutar prostate
	pT2a	Jednostrano

	pT2b	Obostrano
	pT3	Ekstraprostatično širenje
	pT3a	Ekstraprostatično širenje
	pT3b	Invazija sjemenih mjehurića
	pT4	Invazija mjehura, rektuma
Regionalne metastaze u limfne čvorove	NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
	N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
	N1	Regionalne metastaze
Udaljene metastaze	MX	Udaljene metastaze ne mogu se procijeniti
	M0	Bez udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u nergionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze u kosti
	M1c	Metastaze u ostala sijela

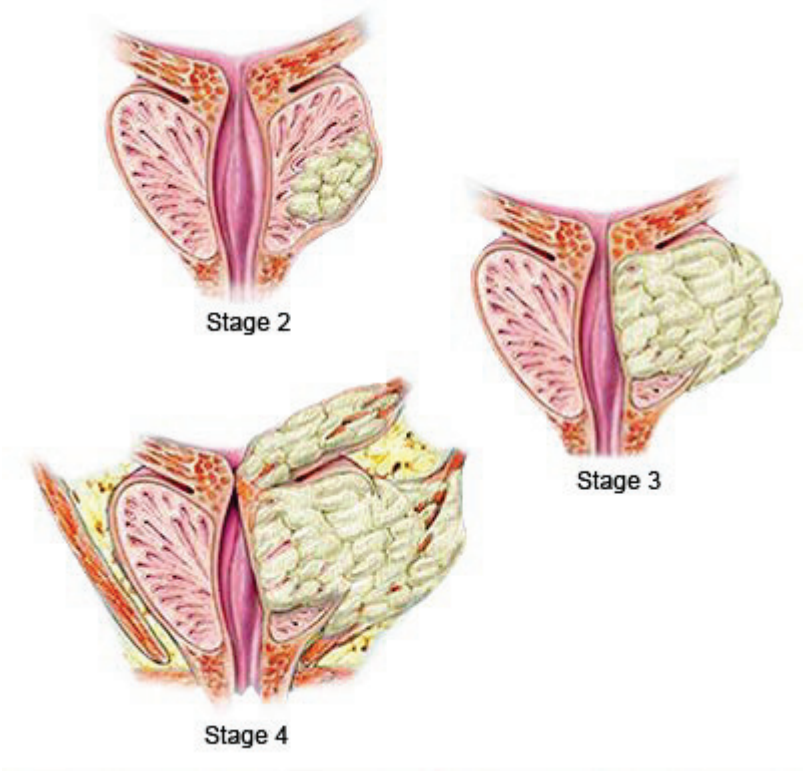
*Tumor nađen u jednom ili oba lobusa prostate biopsijom ali nije palpabilan i ne može se radiološki evidentirati klacificira se kao T1a.

† Invazija u apeks ili u (ali ne izvan) prostatičnu kapsulu klasificira se ako T2



Slika 1. Stadiji lokaliziranog karcinoma prostate

Slike preuzete sa internetske stranice www.ultrazvuk-tarle.hr



Slika 2. Stadiji uznapredovalog karcinoma prostate

Slike preuzete sa internetske stranice www.ultrazvuk-tarle.hr

1.3.7. LIJEČENJE BOLESNIKA S ADENOKARCINOMOM PROSTATE

U vrijeme postavljanja dijagnoze 50% tumora je klinički lokalizirano, ali polovina tih tumora nakon kirurškog liječenja pokazuju znakove proširenosti bolesti izvan prostate. Nakon što se dokaže lokalizirani karcinom prostate, imamo dvije mogućnosti aktivnog liječenja; radikalno kirurško liječenje ili radioterapija. Postoji i treći način liječenja za ciljanu skupinu bolesnika koji preferira samo praćenje stanja bolesti kod bolesnika te uvođenje terapije ukoliko je potrebno. Stoga je izuzetno važna rana detekcija karcinoma prostate kada je mogućnost izlječenja potpuna. Razvojem kirurške tehnike i materijala smanjene su nuspojave, poglavito inkontinencija i erektilna disfunkcija (88,89).

Kod bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom prostate i potom provedena detaljna dijagnostička obrada, slijedi odluka o načinu liječenja. Ukoliko se radi o bolesnicima za koje se očekuje preživljenje 10 godine i više, a procjenjujemo da se radi o lokaliziranoj bolesti, metoda izbora je radikalno kirurško liječenje (90). Ne operiraju se samo oni bolesnici gdje postoji pojačani rizik zbog ozbiljnijeg komorbiditeta kao npr. kardiopati, plućni bolesnici, jetreni i bubrežni bolesnici ili ako postoji sekundarni tumor. Radikalno kirurško liječenje podrazumijeva radikalnu prostatektomiju s ekstirpacijom zdjeličnih limfnih čvorova i ostranjenje cijele prostate s anastomozom bataljka uretre s vratom mokraćnog mjehura. Operativni rez ide od pubične kosti do umbilikusa čime se učini tzv. donja medijalna laparotomija. Nakon incizije kože i podkože te incizije muskulature pristupi se u malu zdjelicu. Prije same prostatektomije odstrane se opturatorni i ilijakalni limfni čvorovi. Potom slijedi prostatektomija sa anastomozom ostatka mokraćne cijevi i vrata mokraćnog mjehura. Danas se operiraju i lokalno uznapredovali tumori prostate, odnosno oni tumori kod kojih nalazimo tumorske stanice u pregledanim limfnim čvorovima. Ranije bi bio dovoljan samo jedan pozitivan zdjelični limfni čvor i od prostatektomije bi se odustalo, jer tada bolest više nije bila lokalizirana. Važno je sačuvati oba žilno-živčana snopa koji se nalaze uz samu prostatu, a smješteni su dorzolateralno te

paziti da kirurški rubovi rane ostanu bez tumora. S prostatom se odstranjuju i sjemeni mjehurići. Živčano-žilni snopovi su važni zbog očuvanja potencije, koja je važna poglavito ako se radi o mlađim muškarcima. Radikalna prostatektomija je veliki operativni zahvat često mutilirajući sa postotkom smrtnosti do 2%, potom, postotak bolesnika koji ostanu impotentni iznosi visokih 30 do 100%, te konačno postotak inkontinentnih nakon operativnog zahvata iznosi do 18% (88,89). Drugi način klasičnog operativnog liječenja bolesnika sa lokaliziranim karcinomom prostate je tzv. perinealna prostatektomija. Osnovni princip operativnog zahvata sličan je retropubičnoj prostatektomij, međutim smatra se da je gubitak krvi tijekom operativnog zahvata manji. Perinealna prostatektomija ima jedan veći nedostatak, a to je memogućnost da se istim pristupom i tijekom operacije odstrane ždjelične limfne čvorove već limfadenektomija prethodi prostatektomiji (91). Često se dogodi da je zbog proširenosti bolesti na limfne čvorove limfadenektomija jedini zahvat. Konačno, postoji i tzv. laparoskopska prostatektomija gdje se kroz nekoliko malih incizija u abdominalnu šupljinu insuflira CO2 te uvede sav potreban instrumentarij i kamera (92). Sam operativni zahvat se izvodi slično kao i kod klasične prostatektomije, ali je za bolesnika poštedniji i sam oporavak bolesnika je brži. Na kraju, u novije vrijeme postoji i laparoskopska operacija kojiu izvodi uređaj (robot), spojen sa laparoskopom kojim s konzole upravlja urolog (93). Komplikacije su kod svih navedenih načina operativnog liječenje podjednako česte, sam odabir kirurškog pristupa prije svega ovisi o iskustvu i odabiru operatera. Kao što je već prije navedeno, najčešće komplikacije kod prostatektomiranih bolesnika su erektilna disfunkcija i inkontinencija. Razvojem kirurške tehnike i kirurškog materijala te posebno tzv. nerve sparing prostatektomijom, ukoliko su sačuvana oba živčanožilna snopa, potencija bude sačuvana do 70% operiranih bolesnika. Ukoliko je očuvan samo jedan živčanožilni snop, tada postotak bolesnika sa očuvanom potencijom iznosi do 47%.

Inkontinencija je druga vrlo neugodna komplikacija. Smatra se da je određen stupanj inkontinencije prisutan nakon svake operacije, ali ona je prolazna i uz vježbe mokrenja spontano prestane najvećim dijelom nakon šest mjeseci od operativnog zahvata. Ukoliko bude prisutna i nakon godinu

dana, tada se smatra da je inkontinencija trajna. Da bi se spriječio razvoj neželjene inkontinencije, vrlo je važno tijekom operativnog zahvata očuvati duljinu uretralnog bataljka barem 2.5 cm., nadalje važno je učiniti optimalnu tzv. vezikouretralnu anastomozu sa evertiranjem sluznice mokraćnog mjehura (94).

Nakon operativnog zahvata prostata se šalje na patohistološku analizu te se time dobiva potpun uvid u klinički stadij bolesti. Nakon operativnog zahvata, svakih tri mjeseca kroz prvu godinu se kontrolira serumski PSA, potom kroz drugu godinu dva puta godišnje, kasnije jednom godišnje. Ukoliko nakon operativnog zahvata dođe do porasta serumskog PSA, odnosno biokemijskog relapsa, bolesnika se upućuje na iradijacijsku terapiju (95).

Bolesnici koji su stariji ili je operativni zahvat kontraindiciran zbog komorbiditeta, metoda izbora je iradijacijska terapija (96). Danas se provodi tzv. konformalna radioterapija uz prethodno obilježavanje polja zračenja CT-om. Time se može precizno odrediti anatomski položaj prostate i sjemenih mjehurića, te na taj način zaštititi okolne strukture nepotrebnog zračenja. Tako polje zračenja nije kvadrat ili pravokutnik kao što je slučaj pri konvencionalnom zračenju, već je oblika konture cijlnog volumena. Komplikacije nakon konformalne radioterapije se dijele na rane i kasne; rane se pojavljuju u oko 50% bolesnika i povlače se nakon zračenja. Rijetko su ralog prekida zračenja U rane komplikacije ubrajamo; umor, tegobe sa strane mokraćnog mjehura ili rektuma u vidu akutne upale. U kasne komplikacije ubrajamo tegobe zbog kronične upale sluznice rektuma ili mokraćnog mjehura. Pojavljuju se u oko 10% bolesnika. Erektilna disfunkcija je prisutna u visokom postotku, do 40%. Navedene kasne komplikacije perzistiraju i do nekoliko godine nakon završetka zračenja i rijetko zahtijevaju ciljano liječenje .Postoji i intersticijska raditerapija, koja se praktički zbog visoke cijene rijetko provodi, a podrazumijeva implantaciju radioaktivnih tvari u samu prostatu sa ciljem lokaliziranog zračenja. Najčešće se koriste izotopi joda (97).

Ukoliko se radi o lokalno uznapredovaloj bolesti ili metastatskoj bolesti (regionalni i udaljeni limfni čvorovi, pluća kosti, jetra), terapija je palijativna.

Treba naglasiti da se bolest razvija to sporije, što je bolesnik stariji u trenutku postavljanja dijagnoze. Cilj palijativne terapije je prekinuti utjecaj testosterona na prostatu, odnosno učiniti operativnu ili kemijsku (lijekovima) kastraciju i time pokušati koliko je moguće kontrolirati daljnji razvoj bolesti. Ovisno o kliničkom stadiju bolesti duljina remisije može trajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, prosječno 18 mjeseci. Operativna kastracija podrazumijeva obostranu orhidektomiju, kada nakon uklanjanja tkiva testisa dolazi do naglog pada vrijednosti testosterona u serumu. Ova se metoda primjenjuje kod starijih bolesnika, kada nismo sigurni da li će uzimati propisanu terapiju lijekovima. Vrlo često obostrana orhidektomija ostane i jedini terapijsko operativni postupak. Ipak, određeni broj bolesnika iz psiholoških razloga ne pristaje na taj kirurški zahvat. Neželjene popratne pojave nakon pada nivoa serumskog testosterona su; impotencija, gubitak libida, debljanje, naleti vrućine, ginekomastija (98-100).

Kastraciju možemo učiniti i lijekovima tzv. LH-RH agonistima, te antiandrogenima. LH-RH agonisti su sintetički spojevi čija je biokemijska struktura slična horminima koji oslobađaju luteinizirajući hormon hipofize. Prvi tjedan dana dolazi do stimulacije izlučivanja gonadotropina, pa tako i testosterona. Potom dolazi do potpunog prestanka lučenja LH, s time i testosterona. Terapijski učinak je jednak obostranoj orhidektomiji. Prednost ovog lijeka je što se daje subkutano u mjesećnoj ili tromjesečnoj dozi, izbjegava se psihološki učinak operativne kastracije. Negativna strana lijeka je njegova vrlo visoka cijena.

Najpoznatiji LH-RH agonisti su: goserelin, triptorelin, leuprolid i buserelin (101).

Druga grupa lijekova su tzv. antiandrogeni koji djeluju na ciljnom tkivu, prostati tako što kompetitivno zauzimaju mjesta na citoplazmatskim receptorima umjesto androgena. Danas se spomenuti lijekovi često kombiniraju sa LH-RH agonistima ili kao dodatna terapija uz obostranu orhidektomiju. Postoje nesteroidni i steriodni antiandrogeni. Setroidni antiandrogeni djeluju dvojako; centralno na nivou hipofize i periferno na ciljnom tkivu. Najpoznatiji steriodni antiandrogen je ciproteron-acetat, a najpoznatiji i prvi dostupan čisti antiandrogen je flutamid.

Obzirom da su testisi odgovorni za oko 95% stvorenog testosterona ostalih 5% se sintetizira u nadbubrežnim žlijezdama, neki autori zagovaraju tzv.kombiniranu terapiju koja će smanjiti sintezu testosterona u testisima, a s druge strane blokirati učinak testosterona iz nadbubrežnih žlijezda. Kombiniraju se ranije navedeni lijekovi.

Od palijativnih postupaka najznačajniji su iradijacijsko zračenje sekundarizama na kostima u smislu prevencije moguće frakture ili zbog bolova, transuretralna resekcija prostate zbog otežanog mokrenja ili nemogućnosti mokrenja, perkutana nefrostomija u smislu uspostavljanja diureze zbog opstrukcije uzrokovane karcinomom prostate na nivou ureteralnih ušća u mokraćnom mjehuru te konačno primjena raznih vrsta analgezije (102).

Bolesnici kojima je karcinom dijagnosticirani u terminalnoj fazi bolesti, nažalost može se pomoći samo simptomatski u smisli infuzija, analgetika ili replasmana krvi.

1.4. SINDEKANI

Sindekani su četveročlana (sindekan-1 do sindekan-4) obitelj transmembranskih heparin sulfat proteoglikana koji su izraženi na površini različitih adhezivnih i neadhezivnih stanica. Ti se proteoglikani strukturalno sastoje od dva kraka; jedan je duži i naziva se N-terminal, dok je drugi kraći tzv. C-terminal. Smatra se da je N-terminal vezan za membranu stanice dok je C-terminal vezan za citoplazmu. Istraživanja su pokazala da sindekani imaju više različitih uloga. Jedna od važnijih je sudjelovanje u adheziji između stanica te stanica i okolnog izvanstaničnog matriksa, vrše kontrolu ili utječu na proces obnove tkiva te imaju ulogu u razvoju imunološkog odgovora. Također sudjeluju u regulaciji tirozin kinaza signalnog puta, organizaciji citoskeleta, migraciji i proliferaciji stanica te angiogenezi (103,104).

1.4.1. SINDEKAN-1

Sindekan-1 je proteoglikan, čija je uloga važna u regulaciji stanične proliferacije, adhezije, migracije, interreakcije između stanica, stanične membrane i citoplazme te izvanstaničnog natriksa.

Sindekan-1 je ujedno i najviše proučavan član syndecan obiltelji. Često se veže za polipeptide faktora rasta. Njegova izraženost je ispitivana kod razlićitih tumora, gdje se ustanovila niska izraženost kod npr. tumora pluća, jetre ili kože, dok je izraženost bila visoka kod npr. tumora gušteraće. Još uvijek nije potpuno jasna uloga sindecana-1 u transformaciji zdrave stanice u tumorsku, smatra se da važnu ulogu ima i vrsta stanice (105-107).

Također, uloga i potencijalna važnost izraženosti sindecana-1 u bolesnika sa karcinomom prostate je predmet za sada, nekoliko studija, dok su tek dva istraživanja uključivala i sindekan-2.

Zellweger i sur. (108), Shariat i sur. (109) i Chen i sur. (110) su u svojim istraživanjima dokazali da je izraženost sindekana-1 manja u

karcinomu prostate u usporedbi sa okolnim benignim tkivom prostate. Sindekan-1 je izražen u epitelnim stanicama prostate, za razliku od stromalnih stanica prostate, gdje izraženost sindekana 1 izostaje. Međutim u onim karcinomima u kojima je izraženost sindekana-1 zabilježena, dokazana je povezanost između intenziteta izraženosti te poznatih čimbenika koji su povezani s lošijom prognozom kao što su preoperativni PSA, visoki Gleason zbroj, metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, širenje tumora izvan prostate i kraći period bez biokemijskog relapsa bolesti (108-110).

Za razliku od prethodno spomenutih istraživanja u istraživanju Kiviniemia i sur. (111) i Contrerasa i sur. (112) intenzitet izraženosti sindekana-1 pozitivno je korelirao s nižim Gleason zbrojem, te na taj način ukazivao na bolju prognozu bolesnika sa izraženijim sindekanom-1 u karcinomu prostate. Međutim, valja napomenuti da su oba ova istraživanja provedena na relativno malom broju bolesnika za razliku od prethodno spomenutih istraživanja.

Novije istraživanje provedeno od strane Shimada i sur. (113). pokazalo je da smanjena izraženost sindekana-1 u stanicama karcinoma prostate uzrokuje značajnu inhibiciju vaskularnog endotelnog faktora rasta i time smanjuje tumorsku angiogenezu. Nadalje, pokazalo se da je sindekan-1 uključen u proces konverzije androgen ovisnog u androgen neovisni tumor prostate, te bi na taj način sindekan-1 mogao biti terapijski važna ciljna molekula u hormonski neovisnim karcinomima prostate (113).

1.4.2. SINDEKAN-2

Sindekan-2 je najprije izoliran iz fibroblasta pluća kod ljudi, potom je nađen u endotelnim i jetrenim stanicama. Vjeruje se da sindekan-2 povezuje izvanstanični prostor i citoplazmu stanice. Rano se uočena uloga sindekana-2 u procesu adhezije stanica i staničnoj migraciji, a tek nedavno je otkrivena uloga u aktivaciji tirozin kinaze signalnog puta, angiogenezi i tumorogenezi. Smatra se da sindekan-2 služi kao ko-receptor za endotelijalni žilni faktor

rasta, koji je važan u procesu angiogeneze. Za raliku od sindekana-1 smanjena je izraženost u epitelnim stanicama (114-116).

Sindekan-2 je važan medijator u razvoju karcinomskih stanica debelog crijeva. Park i sur. (117) su otkrili važnu ulogu sindekana-2 u staničnoj progresiji i interreakciji stanice i matriksa stanice u karcinomskim stanicama debelog crijeva.

Postoji samo jedno dostupno istraživanje o izraženosti sindekana-2 u adenokarcinomu prostate. Contreras i sur. (112) su u svom istraživanju dokazali da je sindekan-2 izražen u normalnom, benignom tkivu prostate, benignoj hiperplaziji prostate, prostatičnoj intraepitelnoj neoplaziji i karcinomu prostate.

U benignoj hiperplaziji prostate sindekan-2 je pokazivao membransku izraženost posebno u bazalnim stanicama, te u bazolateralnom području sekretornih stanica. U PINu je izraženost bila najjača u bazalnim stanicama, a većina karcinomskih stanica pokazivala je uz membransku i citoplazmatsku reakciju na sindekan-2 (112).

U istraživanju Contrerasa i sur. (112) veću izraženost sindekana-2 imali su karcinomi prostate s nižim Gleason zbrojem, nižim od 7, što bi ukazivalo da je povećana izraženost sindekana-2 povezana s boljom prognozom bolesti.

Istraživanja uloge sindekana-2 u osteosarkomu pokazala su da ima vrlo bitnu ulogu u procesu apoptoze, posebice apoptoze inducirane kemoterapijeom što bi moglo biti značajno u procesu liječenja bolesnika sa osteosarkomom (118).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost između lošije prognoze bolesnika s adenokarcinomom prostate i pojačane izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na temelju postavljene hipoteze ciljevi ovog istraživanja su:

1. Imunohistokemijski odrediti izraženost sindekana-1 i sndekana-2 u adenokarcinomu prostate.
2. Usporediti imunohistokemijsku izraženost sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate s priznatim prognostičkim čimbenicima (preoperativni PSA, Gleason zbroj, TNM i vrijeme biokemijskog povrata bolesti).
3. Odrediti da li postoji povezanost između izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate.
4. Odrediti koji od dva ispitivana biljega ima veću prognostičku vrijednost u adenokarcinomu prostate.

4. BOLESNICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. BOLESNICI

U istraživanje je uključeno 86 bolesnika kojima je napravljena radikalna prostatektomija radi klinički lokaliziranog karcinoma prostate na Klinici za urologiju, Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u periodu od 01.01.2002 do 31.12.2003 godine. U studiju su uključeni samo oni bolesnici koji su zadovoljavali slijedeće uvijete:

1. da za bolesnika postoje svi klinički podaci i adekvatni patohistološki nalaz
2. da je vrijeme praćenja bolesnika najmanje 60 mjeseci
3. da bolesnik preoperativno nije dobivao dodatnu hormonsku i/ili radioterapiju
4. da uz karcinom prostate bolesnik nema dodatni maligni visceralni tumor

Klinički podaci o bolesnicima dobiveni su iz osobnih kartona bolesnika na Klinici za urologiju, a podaci o patohistološkom nalazu iz kompjutorizirane baze podataka „Thanatos“ Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“. Svaki bolesnik je dobio jedinstveni broj s kojim je uključen u istraživanje, a radi zaštite osobnih podataka bolesnika.

U trenutku operativnog zahvata bolesnici su bili stari između 52 i 74 godine, prosječno 65 godina. Nakon operativnog zahvata bolesnici su praćeni minimalno sljedećih 60 mjeseci određivanjem serumskog PSA i fizikalnim pregledom. Dinamika pregleda je bila svakih tri mjeseca prve godine nakon operativnog zahvata, potom dva puta godišnje tijekom druge godine te konačno jednom godišnje iza druge godine nakon operacije. Ukoliko je serumska vrijednost PSA u dva uzastopna mjerenja pokazala porast od 0.2 ng/ml ili više smatralo se da je nastupio biokemijski povrat bolesti te se takav bolesnik nije dalje pratio u istraživanju.

Trideset bolesnika (34.9%) dobili su biokemijski povrat bolesti, najranije nakon 6 mjeseci, a najkasnije nakon 63 mjeseci, prosječno nakon 18 mjeseci.

Preoperativna serumska vrijednost PSA iznosila je od 4.2 do 24.4 ng/ml (prosječno 8.65). Vrijednost PSA biokemijskog povrata bolesti kretao se od 0.3 do 3.2 ng/ml. (prosječno 0.99 ng/ml).

Klinički stadij bolesnika određen je u skladu s kriterijima određenim od strane Međunarodnog udruženja za borbu protiv raka (Internationa Union against Cancer)(119). Raspodjela Gleason zbroja s Gleason uzorcima prikazana je u tablici 2. Konačni patohistološki nalaz nakon radikalne prostatektomije pokazao je da 22 (25.4%) bolesnika ima izvanprostatično širenje bolesti i to; u 12 (54.6%) bolesnika je tumor probio kapsulu prostate, 5 (22.7%) bolesnika je imalo infiltraciju sjemenskih mjehurića, a u 5 (22.7%) bolesnika se uz proboj kapsule prostate našla i invazija sjemenskih mjehurića. Dva bolesnika su imala metastaze u limfne čvorove.

Tabica 2. Raspodjela Gleason zbroja s Gleason uzorcima u 86 bolesnika s adenokarcinomom prostate

Gleason zbroj	Broj bolesnika
6 (3+3)	28 (32.6%)
7 (3+4)	35 (40.6%)
7 (4+3)	21 (24.4%)
8 (3+5)	1 (1.2%)
8 (5+3)	1 (1.2%)

4.2. METODE

Materijal je obrađen standardnom histološkom metodom koja uključuje fiksaciju tkiva u 10% puferiranom formalinu i uklapanje u parafinske blokove rezanje na debljinu 5 μm, deparafiniziranje i bojenje standardnom metodom hemalaun eozin (HE).

Uzorci prostate s adenokarcinomom za imunohistokemijsku analizu na sindekan-1 i sindekan-2 su odabrani tako da uz adenokarcinom sadrže i tkivo prostate koje nije zahvaćeno tumorom, a koje je također analizirano na prisutnost sindekana-1 i sindekana-2. U svim slučajevima histološki je potvrđena dijagnoza adenokarcinoma.

U istraživanju se koristilo primarno protutijelo na sindekan-1 (CD138, klon MI15, razrjeđenje 1:100, DAKO, Danska) i primarno protutijelo na sindekan-2 **(**(1F10/B8): sc-73516, razrjeđenje1:100, Santa Cruz Biotechnology, Inc., CA, USA). Imunohistokemijska analiza izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 učinila se LSAB metodom kao vizualizacijskim sistemom na Dako TechMate TM (DAKO, Danska) automatiziranom stroju za imunohistokemijsko bojenje uz upotrebu streptavidin imunoperoksidaza MSIP protokola.

Kao pozitivna kontrola za sindekan-1 koristila se koža, a za sindekan-2 tkivo karcinoma debelog crijeva.

Rezultati imunohistokemijske analize za navedene biljege su prikazani semikvantitativno određujući postotak imunoreaktivnih stanica. Postotak imunoreaktivnih stanica određivao se na cijeloj površini tumora u odabranom prerezu, a označavao se kao: 0, za do 10% pozitivnih stanica; 1, za reakciju u više od 10% do 25% stanica; 2, za reakciju u više od 25% do 50%; 3 za reakciju u više od 50% stanica. Za tumore u kojima više od 10% stanica pokazuje izraženost sindekana-1 i sindekana-2 smatralo se da imaju prekomjernu izraženost ispitivanih biljega (108,109).

4.3. STATISTIČKA ANALIZA DOBIVENIH REZULTATA

Dobiveni rezultati su prikazani tablično i grafički. Napravljena je deskriptivna statistika i analiza normaliteta distribucije Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Shodno rezultatima, u daljnjoj analizi su se primjenili adekvatni parametrijski ili neparametrijski testovi. Pri analizi razlika kvantitativnih vrijednosti između dviju skupina upotrijebio se nezavisni t-test ili neparametrijski Mann-Whitney U test. Pri međusobnoj usporedbi tri skupine upotrijebila se jednosmjerna analiza varijance ili neparametrijski Kruskall-Wallis test. Razlike u učestalosti kvalitativnih varijabli analiziralo se chi-kvadrat testom. Izračunavali su se Pearsonovi, odnosno Spearmanovi koeficijenti korelacije međuodnosa pojedinih kvantitativnih varijabli. Napravila se Coxova regresijska analiza (Cox proportional hazards regression) kako bi se ustanovila prediktivna vrijednost ekspresije sindekan 1 i 2 na preživljenje (odsustvo bolesti). Sve P vrijednosti ispod 0.05 su se smatrale značajnima. Pri analizi se koristio statistički software MedCalc for Windows version 10.04 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

5. REZULTATI

Sindekan-1 je bio prekomjerno izražen u 67 (77.9%) karcinoma prostate. U 14 (16.3%) karcinoma prekomjerna izraženost bila je blaga, u 19 (22.1%) umjerena, a u 34 (39.5%) jaka. Devetnaest (22.1%) karcinoma prostate nije pokazivalo prekomjernu izraženost sindekana-1. Od devetnaest karcinoma u kojih nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-1, 4 (21.1%) karcinoma su bili u cijelosti negativna na sindekana-1 dok je u preostalih 15 (78.9%) izraženost sindekana-1 iznosila do 10%.

Sindekan-2 bio je prekomjerno izražen u 66 (76.7%) karcinoma prostate. Dvadest jedan (24.4%) karcinom pokazivao je blagu, 18 (20.9%) umjerenu, a 27 (31.4%) jaku prekomjernu izraženost sindekana-2. U 20 (23.3%) karcinoma sindekan-2 nije bio prekomjerno izražen. Od 20 karcinoma u kojima nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-2, 10 (50.0%) je u cijelosti bilo negativno na sindekan-2 dok je u preostalih 10 (50.0%) sindekan-2 bio izražen u do 10% tumora (tablica 3).

Tablica 3. Izraženost sindekana-1 i 2 u adenokarcinomu prostate (n=86)

Stupanj izraženosti*	**sindekan-1**	**sindekan-2**
0	19 (22.1%)	20 (23.3%)
1	14 (16.3%)	21 (24.4%)
2	19 (22.1%)	18 (20.9%)
3	34 (39.5%)	27 (31.4%)
Ukupno	86 (100%)	86 (100%)

*Stupanj izraženosti sindekana-1 i 2:
0 – pozitivna reakcija do 10% stanica tumora
1 – pozitivna reakcija u više od 10% do 25% stanica tumora
2 – pozitivna reakcija u više od 25% do 50% stanica tumora
3 – pozitivna reakcija u više od 50% stanica tumora
Za tumore u kojima više od 10% stanica pokazuje izraženost sindekana-1 i sindekana-2 smatralo se da imaju prekomjernu izraženost ispitivanih biljega.

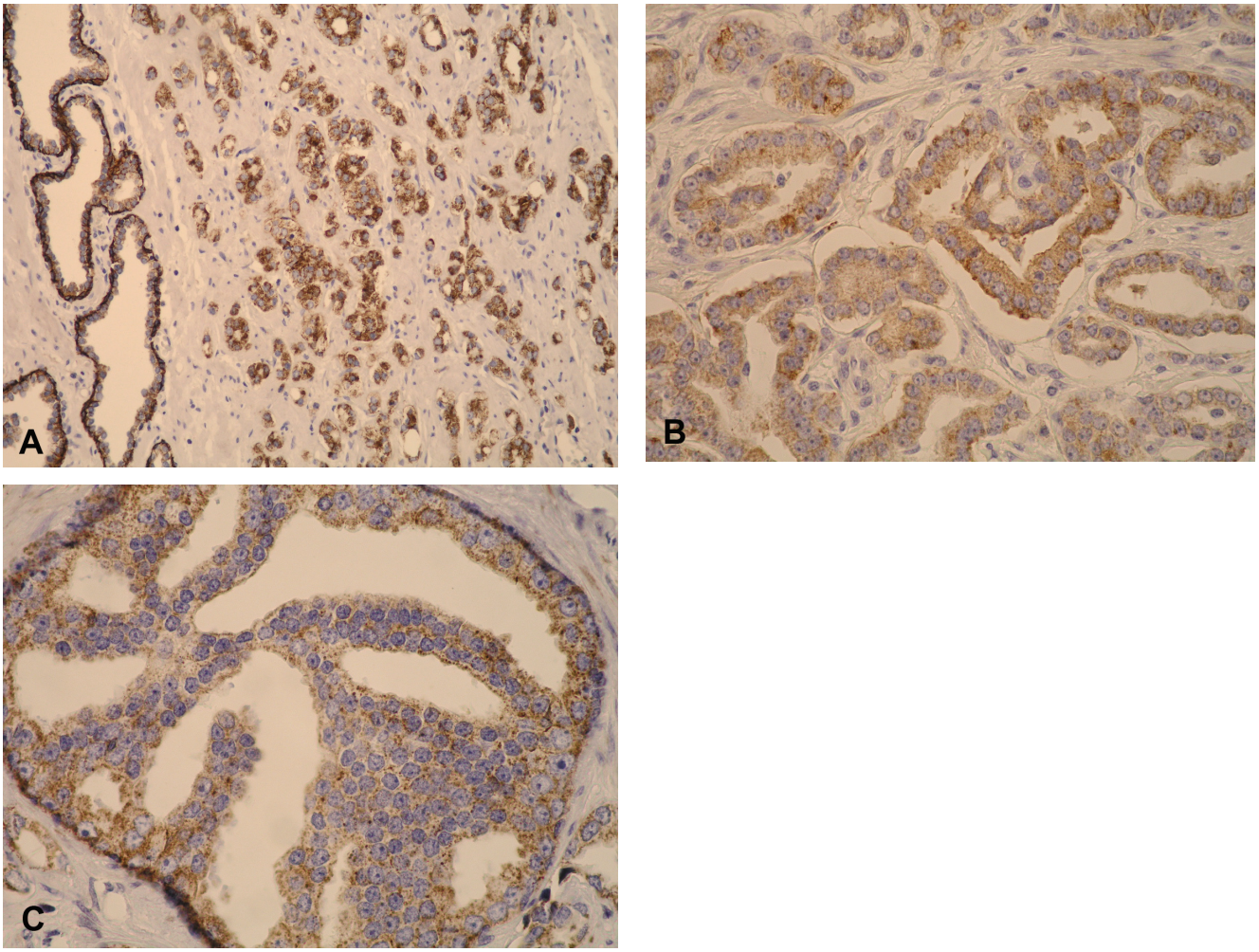
Imunohistokemijska reakcija na sindekan-1 i 2 u tumorskim žlijezdama bila je smještena u citoplazmu malignih epitelnih stanica i imala je zrnata obilježja (slika 3 i 4).

Sindekan-1 bio je izražen i u pojedinim benignim žlijezdama prostate. Imunohistokemijska reakcija u benignim žlijezdama je također bila citoplazmatska, zrnata, a najjače je bila izražena u bazalnim stanicama dok su sekretorne stanice pokazivale slabije izraženu rekaciju na sindekan-1 (slika 3).

Sindekan-2 nije bio izražen u benignom tkivu prostate (slika 4).

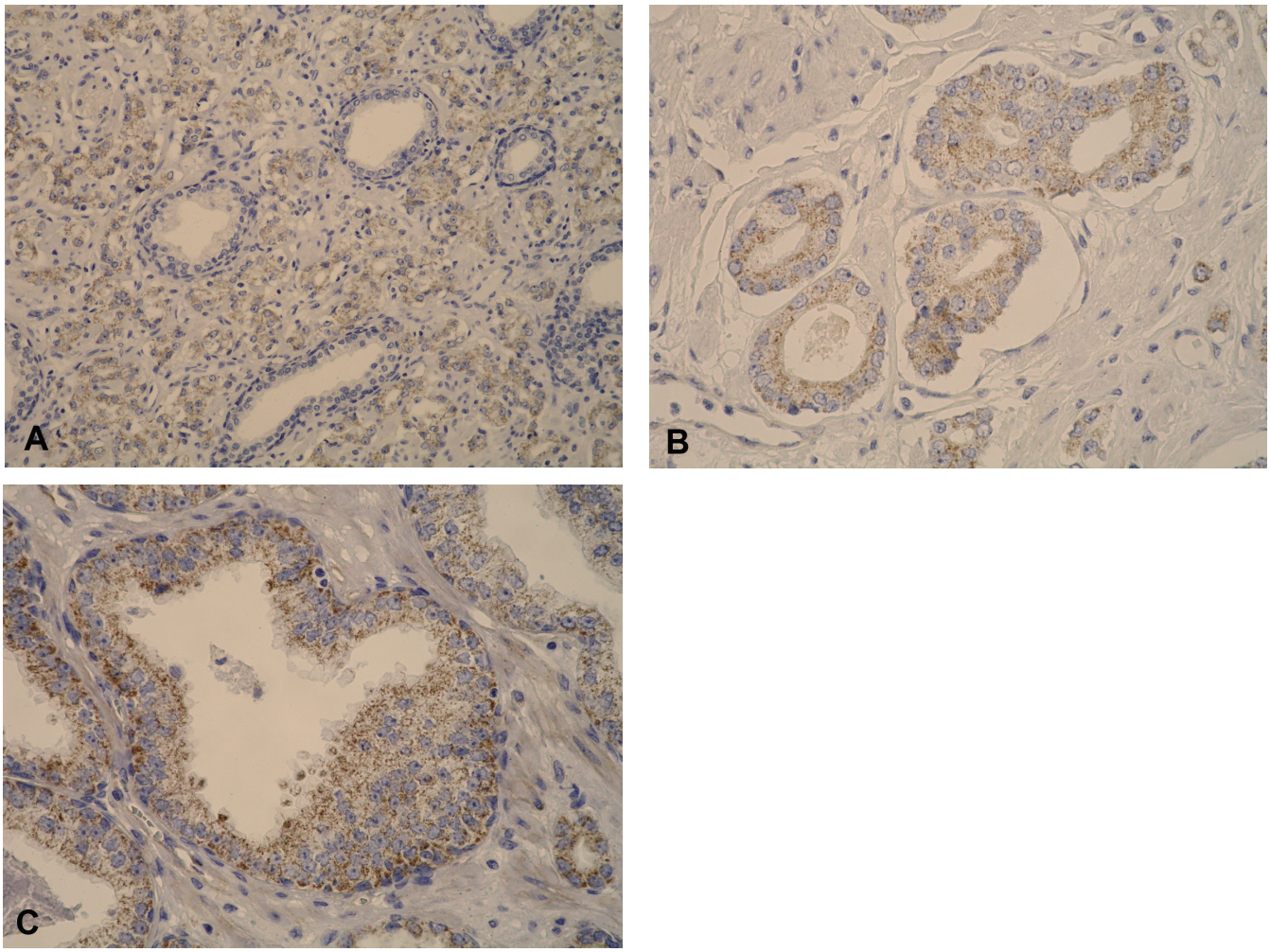
U pojedinim žlijezdama s PIN-om nađena je izraženost obaju istraživanih sindekana, a reakcija je bila smještena u sekretornim stanicama i imala je jednaka morfološka obiljležja kao i u karcinomu. Sindekan-1 je bio izražen i u bazalnim stanicama žlijezda s PIN-om (slika 3 i 4).

Pozitivitet na istraživane biljege nije nađen u jezgrama malignih i benignih epitelnih stanica kao ni u stromi prostate u ni jednom od istraživanih uzoraka.



Slika 3. Imunohistokemijska izraženost sindekana-1 u benignim i malignim žlijezdama prostate te u žlijezdama s prostatičnom intraepitelnom neoplazijom

(A) Sindekan-1 bio je izražen u malignim, ali i u pojedinim benignim žlijezdama. Reakcija u benignim žlijezdama najjače je bila izražena u bazalnim stanicama (x200). (B) Imunohistokemijska reakcija bila je smještena u citoplazmi stanica i imala je zrnate odlike (x400). (C)U pojedinim žlijezdama s PIN-om sindekan-1 je bio izražen u bazalnim i sekretornim stanicama(x400).



Slika 4. Imunohistokemijska izraženost sindekana-2 u benignim i malignim žlijezdama prostate te u žlijezdama s prostatičnom intraepitelnom neoplazijom

(A) Sindekan-2 bio je izražen samo u malignim žlijezdama dok benigne žlijezde nisu pokazivale pozitivnu reakciju na istraživani biljeg (x200). (B) Reakcija je bila smještena u citoplazmi stanica i imala je zrnate odlike, ali je bila nježnija u usporedbi s reakcijom na sindekan-1 (x400). (C) Pojedine žlijezde s PIN-om pokazivale su pozitivnu reakciju na sindekan-1, a reakcija je bila smještena samo u sekretornim stanicama (x400).

Statističkom obradom dobivenih rezultata nije nađena značajna razlika u dobi između bolesnika kod kojih je nađena prekomjerna izraženost sindekana-1 i onih koji nisu imali prekomjernu izraženost sindekana-1 u tumoru (Mann-Whitney U test, p=0.504). Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-1 imali su značajno veći preoperativni PSA (Mann-Whitney U test, p=0.001), značajno kraće vrijeme preživljenja bez povratka bolesti (Mann-Whitney U test, p<0.001) i značajno veći postoperativni Gleason zbroj (Mann-Whitney U test, p<0.001). Izraženost sindekana-1 nije se bitno razlikovala unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7 bez obzira da li su imali Gleason zbroj 3+4 ili 4+3 (χ^2 test, p=0.108).

Bolesnici s većim T stadijem bolesti (bolesnici s T3 stadijem bolesti) imali su statistički značajno češće prekomjernu izraženost sindekana-1 u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije nađena prekomjerna izraženost ispitivanog biljega (χ^2 test, p=0.021). Izraženost sindekana-1 nije se statistički značajno razlikovala u bolesnika kod kojih je tumor probio kapsulu od onih bolesnika kod kojih je tumor infiltrirao sjemene mjehuriće (χ^2 test, p=0.072).

Kruskall-Wallis testom nije nađena statistički značajna razlika u dobi (p=0.614) i postoperativnom Gleason zbroju (p=0.171) bolesnika s obzirom na jačinu prekomjerne izraženosti sindekana-1. Istim testom nađena je statistički značajna razlika u preoperativnom PSA (p=0.004) i vremenu preživljenja bez povrata bolesti (p<0.001). Bolesnici od kojih je prekomjerne izraženost sindekan-1 bila veća imali su i značajno veći preoperativni PSA te kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti. Stupanj prekomjerne izraženost sindekana-1 nije se bitno razlikovao unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7 bez obzira da li su imali Gleason zbroj 3+4 ili 4+3 (χ^2 test, p=0.173).

Mann-Whitney U testom nije nađena statistički značajna razlika u dobi između bolesnika koji su imali prekomjernu izraženost sindekana-2 i onih kod kojih prekomjerna izraženost nije nađena (p=0.499). Isti test pokazao je značajnu razliku u preoperativnom PSA (p=0.011), vremenu preživljenja bez povrata bolesti (p<0.001) i postoperativnom Gleason zbroju (p<0.001). Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-2 imali su značajno veći preoperativni PSA, značajno kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti i

značajno veći postoperativni Gleason zbroj. Za razliku od sindekana-1, izraženost sindekana-2 se bitno razlikovala unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7. Bolesnici s Gleason uzorkom 4+3 imali su statistički značajno češću prekomjernu izraženost sindekana -2 u usporedbi s bolesnicima koji su imali Gleason uzorak 3+4 (χ^2 test, p=0.045).

Kao i u slučaju sindekana-1 bolesnici s većim T stadijem bolesti imali su statistički značajno češće prekomjernu izraženost sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-2 (χ^2 test, p=0.003). Bolesnici kod kojih je tumor probio kapsulu nisu imali statistički značaju razliku u izraženosti sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima kod kojih je tumor infiltrirao sjemene mjehuriće (χ^2 test, p=0.064).

Kruskall-Wallis testom nađena je statistički značajna razlika u preoperativnom PSA (p=0.048) i vremenu preživljenja bez povrata bolesti (p<0.001) u bolesnika koji su imali veću prekomjernu izraženost sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima koji su imali manju prekomjernu izraženost sindekana-2. Bolesnici s najjačom prekomjernom izraženošću sindekana-2 imali su značajno veći preoperativni PSA i značajno kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti. Dob (Kruskall-Wallis test, p=0.612) i postoperativni Gleason zbroj (Kruskall-Wallis test, p=0.061) nisu se statistički značajno razlikovali u bolesnika s najmanjom i najvećom prekomjernom izraženošću sindekana-2. Stupanj prekomjerne izraženost sindekana-2 nije se bitno razlikovao unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7 bez obzira da li su imali Gleason zbroj 3+4 ili 4+3 (χ^2 test, p=0.676).

Spearmanovim faktorom korelacije nađena je pozitivna povezanost između stupnja izraženosti sindekana-1 u karcinomu prostate i preoperativnog PSA (koeficijent korelacije 0.454, p<0.001), postoperativnog Gleason zbroja (koeficijent korelacije 0.564, p<0.001), stadija bolesti (TNM) (koeficijent korelacije 0.498, p<0.001) i izraženosti sindekana-2 (koeficijent korelacije 0.823, p<0.01). Stupanj prekomjerne izraženosti sindekana-1 bio je negativno povezan s vremenom preživljenja bez povrata bolesti (koeficijent korelacije - 0.592, p<0.001) (tablica 3). Bolesnici s višom izraženošću sindekana-1 imali su značajno veći preoperativni PSA, veći postoperativni

Gleason zbroj, veći stadij bolesti i veću izraženost sindekana-2, dok je vrijeme preživljenja bez povrata bolesti bilo značajno kraće u usporedbi s bolesnicima koji su imali manju izraženost sindekana-1.

Stupanj izraženosti sindekana-2 bio je statistički značajno pozitivno povezan s preoperativnim PSA (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.368, $p<0.001$), postoperativnim Gleason zbrojem (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.529, $p<0.001$), stadija bolesti (TNM) (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.528, $p<0.001$) i kao što je već navedeno izraženošću sindekana-1 (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.823, $p<0.001$). Spearmanov faktor korelacije pokazao je da između vremena preživljenja bez povrata bolesti i stupanja izraženost sindekana-2 postoji statistički značajna negativna korelacija (koeficijent korelacije – 0.581, $p<0.001$) (tablica 4). Jednako kao i u slučaju sindekana-1, bolesnici s višom izraženošću sindekana-2 imali su značajno veći preoperativni PSA, veći postoperativni Gleason zbroj, veći stadij bolesti i veću izraženost sindekana-1, dok je vrijeme preživljenja bez povrata bolesti bilo značajno kraće.

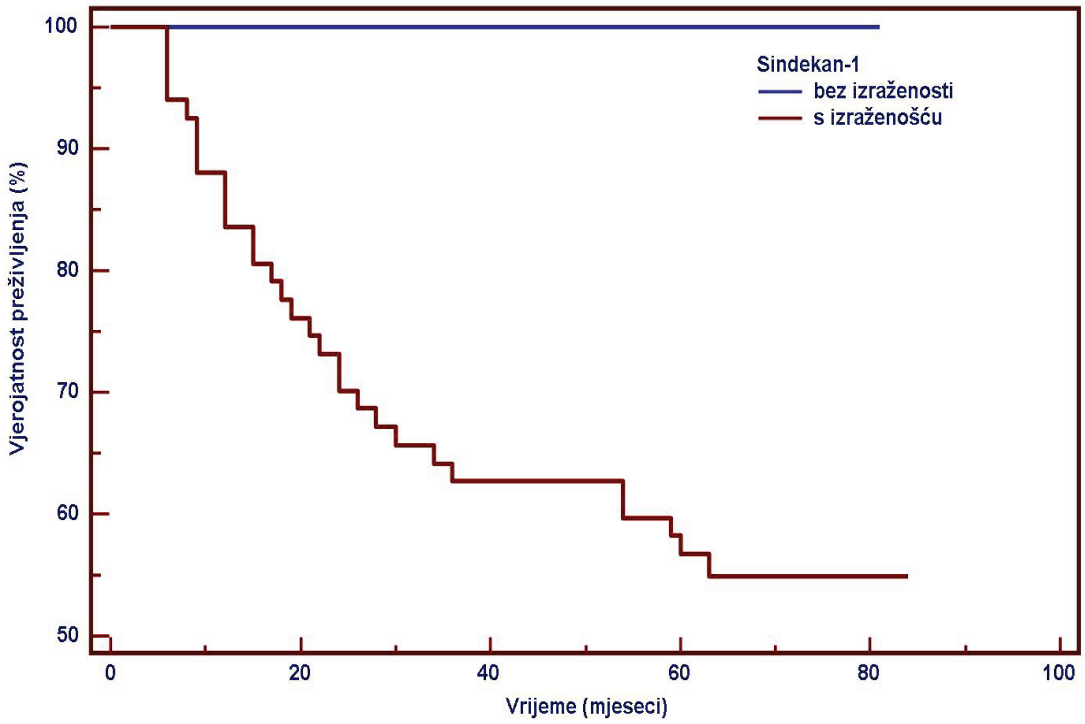
Stadij bolesti (TNM) bio je značajno statistički pozitivno povezan s preoperativnim PSA (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.462, $p<0.01$) i postoperativnim Gleason zbrojem (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.336, $p<0.02$), a negativno povezan s vremenom preživljenja bez povrata bolesti (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije - 0.724, $p<0.01$) (tablica 3). Bolesnici s većim stadijem bolesti (T3 stadij) imali su veći preoperativni PSA i postoperatvini Gleason zbroj te kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti.

Preoperativni PSA bio je statistički značajno pozitivno povezan s postoperativnim Gleason zbrojem (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije 0.255, $p<0.019$) i negativno povezan s vremenom preživljenja bez povrata bolesti (Spearmanov faktor korelacije, koeficijent korelacije - 0.487, $p<0.01$) (tablica 3). Bolesnici s višim preoperativnim PSA imali su veći postoperativni Gleason zbroj i kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti.

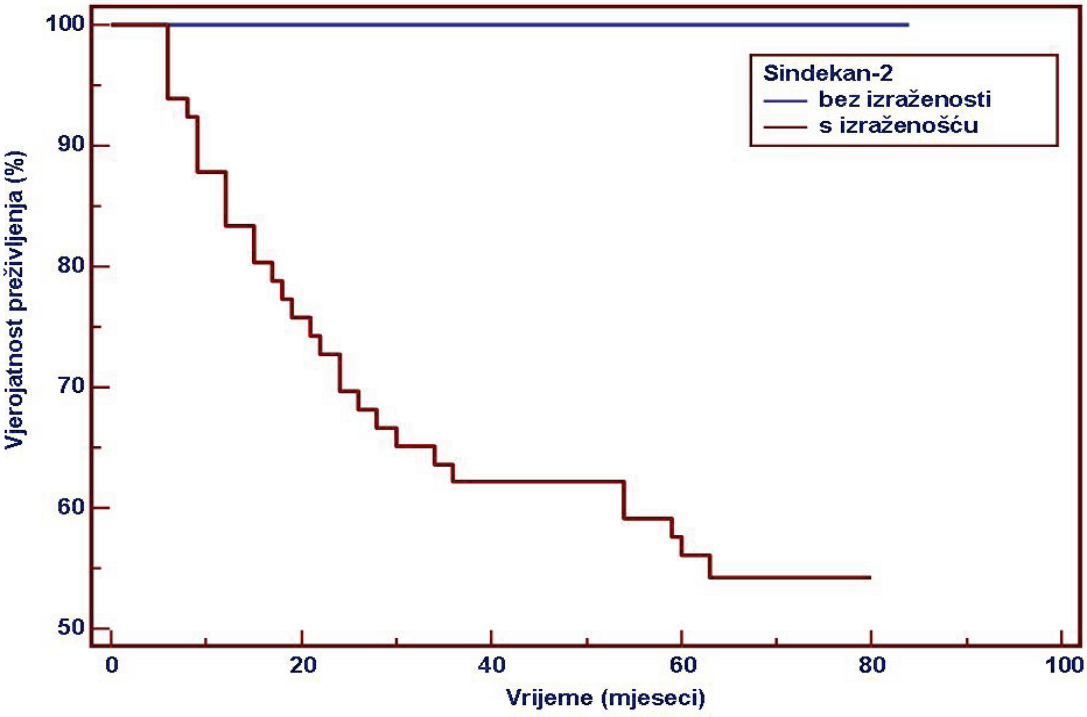
Tablica 4. Povezanost izraženosti sindekan-1 i 2 s kliničko patološkim karakteristikama tumora (Spearmanov test korelacije)

		Gleason zbroj (postoperativni)	PSA (preoperativni)	Sindekan-1	Sindekan-2	TNM	Vrijeme preživljenja bez BCR-a
Gleason zbroj (postoperativni)	Koeficijent korelacije		0,255	0,564	0,529	0,336	-0,487
	p		0,019	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
	N		86	86	86	86	86
PSA (preoperativni)	Koeficijent korelacije	0,255		0,454	0,368	0,462	-0,403
	p	0,019		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	86		86	86	86	86
sindekan-1	Koeficijent korelacije	0,564	0,454		0,823	0,498	-0,592
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	N	86	86		86	86	86
sindekan-2	Koeficijent korelacije	0,529	0,368	0,823		0,528	-0,581
	p	<0,001	0,001	<0,001		0,000	<0,001
	N	86	86	86		86	86
TNM	Koeficijent korelacije	0,336	0,462	0,498	0,528		-0,724
	p	0,002	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
	N	86	86	86	86		86
Vrijeme preživljenja bez BCR-a	Koeficijent korelacije	-0,487	-0,403	-0,592	-0,581	-0,724	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	N	86	86	86	86	86	

Kaplan-Meier analiza pokazala je da postoji statistički značajna povezanost između prekomjerne izraženosti sindekana-1 ($p<0.001$) i sindekana-2 ($p<0.001$) te dužine preživljenja bez pojave biokemijskog povrata bolesti ($p<0.001$) (slika 5 i 6). Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-1 i sindekana-2 živjeli su kraće bez povrata bolesti u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije zabilježena prekomjerna izraženost istraživanih biljega.



Slika 5. Kaplan-Meier analiza utjecaja prekomjerne izraženosti sindekana-1 na dužinu preživljenja bez povrata bolesti



Slika 6. Kaplan-Meier analiza utjecaja prekomjerne izraženosti sindekana-2 na dužinu preživljenja bez povrata bolesti

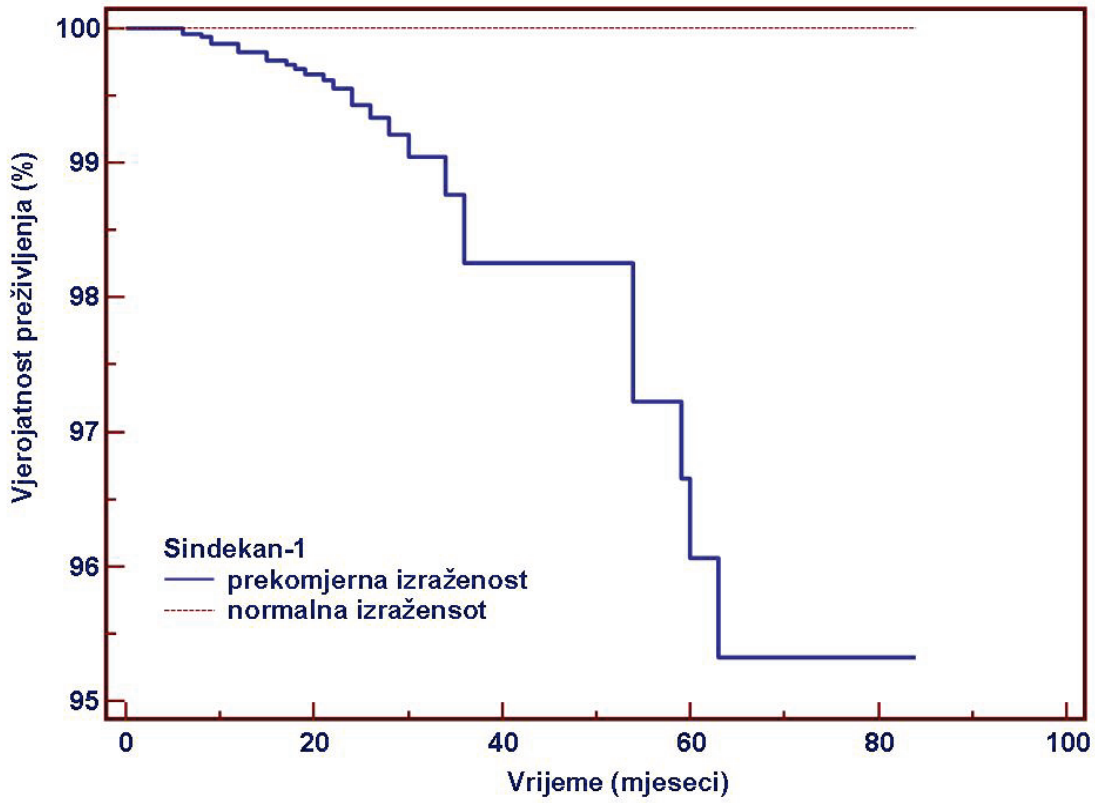
S obzirom na rezultate Kaplan-Meier analize napravljena je Coxova regresijska analiza koja je uključivala dob, postoperativni Gleason zbroj, preoperativni PSA, stadij bolesti (TNM), proboj kapsule prostate tumorom, invaziju sjemenih mjehurića i izraženost sindekana-1 te sindekana-2. Postavljeni regresijski model imao je značajnu prediktivnu vrijednost na dužinu preživljenja na nivou $p<0.000$.

Kao statistički značajni faktori za dužinu preživljenja bez povrata bolesti u multivarijantnoj analizi pokazali su se preoperativni PSA ($p=0.013$), stadij bolesti (TNM) ($p<0.001$) i prekomjerna izraženost sindekana-1 ($p=0.038$) (tablica 5, slika 7). Preostale istraživane varijable nisu pokazale statistički značajan utjecaj na dužinu preživljenja bez povrata bolesti (tablica 5). Kod bolesnika koji su imali visoki preoperativni PSA, visoki stadij bolesti i prekomjernom izraženost sindekana-1 došlo je ranije do biokemijskog povrata bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su imali niski preoperativni PSA, niži stadij bolesti i nisu pokazivali prekomjernu izraženost sindekana-1. Prekomjerna izraženost sindekana-2 nije u multivarijantnoj analizi imala utjecaja na dužinu preživljenja bez povrata bolesti te se sindekan-1 pokazao kao bolji i nezavisni prognostički čimbenik.

Tablica 5. Cox regresijska analiza utjecaja pojedinih ispitivanih varijabli na dužinu preživljenja bez povrata bolesti (Postavljeni regresijski model ima značajnu prediktivnu vrijednost na dužinu preživljenja na nivou p<0.000)

Ispitivane varijable	b	SE	P	OR	95% CI of OR
Dob	-0,03	0,04	0,396	0,97	0,8927 to 1,0457
Gleason zbroj (postoperativni)	0,94	0,61	0,125	2,56	0,7757 to 8,4174
Proboj kapsule prostate	-1,34	0,73	0,067	0,26	0,0634 to 1,0898
Invazija sjemenih mjehurića	-0,18	0,62	0,773	0,84	0,2522 to 2,7791
PSA (preoperativni)*	0,08	0,03	0,013*	1,08	1,0171 to 1,1520
Sindekan-1*	0,89	0,43	0,038*	2,44	1,0551 to 5,6525
Sindekan-2	0,02	0,37	0,960	1,02	0,4921 to 2,1106
TNM*	4,40	1,01	<0,001*	81,13	11,2223 to 586,5458

* statistički značajan utjecaj na dužinu preživljenja bez povrata bolesti



Slika 7. Cox regresijska analiza utjecaja sindekana-1 na dužinu preživljenja bez povrata bolesti (p=0.038)

6. RASPRAVA

Uloga sindekana-1 istraživana je u brojnim tumorima kao što su karcinom dojke, kolona, mokraćnog mjehura, jetre, kože i gušteraće(105-107,124). Niska izraženost sindekana-1 ustanovljena je kod tumora pluća, jetre ili kože, dok je izraženost bila visoka kod tumora gušteraće (105-107).

U literaturi postoji nekoliko istraživanja koja proučavaju izraženost i prognostičku vrijednost sindekana-1 u karcinomu prostate, a rezultati istraživanja su oprečni (108-113,123).

Istraživanje na najvećem broju ispitanika proveli su Zellweger i sur. (108). U njihovu je studiju bio uključen 551 bolesnik s karcinomom prostate, kojemu je učinjena radikalna prostatektomija ili transuretralna resekcija prostate, a za koje su bili dostupni podaci o praćenju (median praćenja 5.3 godine) i podaci o tumor specifičnom preživljenju (median tumor specifičnog preživljenja 5.9 godina). Povećana izraženost sindekan-1 nađena je u 36.7% karcinoma te u 22.9% benignih prostata. Povećana izraženost sindekana-1 u karcinomu bila je statistički značajno povezana s višim Gleason zbrojem, s kraćim vremenom pojavljivanja biokemijskog povrata bolesti te s kraćim tumor specifičnim preživljenjem. Zellweger i sur. (108) zaključuju da izraženost sindekan-1 ima važnu prognostičku ulogu u karcinomu prostate te da sindekan-1 predstavlja jedan od čimbenika koji upućuju na lošu prognozu bolesti.

Shariat i sur. (109) su pručavali izraženost sindekana-1 na skupini od 232 bolesnika kojima je učinjena radikalna prostatektomija zbog lokaliziranog karcinoma prostate. Povećana izraženost sindekana-1 nađena je u 37.1% karcinoma dok benigno tkivo prostate nije pokazivalo povećanu izraženost sindekana-1. Izraženost sindekana-1 je nađena u bazalnim epitelnim stanicama prostatične žlijezde sa tumorom. U stromalnim stanicama nije uočena ekspresija sindekana-1. Sindekan-1 bio je izražen i u hiperplaziji prostate gdje je rekacija vidljiva u bazalnim stanicama, a izraženost sindekana-1 je nepromijenjena u odnosu na okolno prostatično tkivo bez tumora ili hiperplazije. Imunohistokemijska reakcija na sindekan-1 je imala

nježno zrnata obilježnja, Stromalne stanice karcinoma i benignog tkiva prostate nisu pokazivale pozitivnu reakciju na sindekan-1. Povećana izraženost sindekana-1 u karcinomu bila je povezana sa višim preoperativnim vrijednostima PSA, višim postoperativnim Gleason zbrojem, te nalazom metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. Četrdeset i šest (19.8%) bolesnika je imalo biokemijski povrat bolesti, prosječno nakon 69 mjeseci i u tih bolesnika je zabilježena veća izraženost sindekana-1 u karcinomu prostate u usporedbi s bolesnicima koji nisu doživjeli biokemiski povrat bolesti. Univarijantna analiza potvrdila je povezanosi između povećane izraženosti sindekana-1 u karcinomu i biokemijskog povrata bolesti. Također je univarijantnom i multivarijantnom analizom potvrđeno da u bolesnika s prekomjerno izraženim sindekanom-1 u karcinomu prostate postoji veći rizik za agresivnu progresiju bolesti nakon radikalne prostatektomije. Na temelju dobivenih rezultata Shariat i sur. (109) zaključuju da povećana izraženost sindekana-1 u karcinomu prostate predstavlja loš prognostički znak te da je sindekan-1 bitan čimbenik u karcinogenezi i progresiji karcinoma prostate.

Chen i sur. (110) su ispitivali izraženost sindekana-1 kod 76 bolesnika kojima je učinjena radikalna prostatektomija sa Gleason zbrojem 6 ili 7, te kod 75 bolesnika koji su imali metastatski karcinom prostate. U istraživanju je nađena dvostruko učestalija izraženost sindekana-1 u karcinomu prostate koji su imali mekotkivne metastaze u odnosu na karcinome prostate s metastazama u kosti ili limfne čvorove. Također je nađena značajna povezanost između visoke izraženosti sindekana-1 u karcinomu i pojave biokemijskog povrata bolesti u bolesnika koji su imali karcinom prostate Gleason zbroja 7. Chen i sur. (110) zaključuju da sindekan-1 ima ulogu u progresiji i razvoju metastaza kod karcinoma prostate te da je njegova izraženost povezana s lošijom prognozom bolesnika s karcinomom prostate.

Kao što je prethodno navedeno rezultati istraživanja vrijednosti prognostičke uloge sindekana-1 u karcinomu prostate su oprečni pa tko postoje i dvije studije koje povezuju povećanu izraženost sindekana-1 u karcinomu prostate s boljom prognozom (111, 112) odnosno jedna studija koja negira bilo kakvu prognostičku vrijednost sindekana-1 u prostati (123).

Kiviniemi i sur. (111) su na temelju svojeg istraživanja koje je uključivalo relativno mali broj uzoraka (n=23) zaključili da je izraženost sindekana-1 u karcinomu promjenjena u usporedbi s benignim tkivom prostate. Izraženost sindekana-1 u karcinomu bila je povezana s nižim Gleason zbrojem što je upućivalo na zaključak da sindekan-1 predstavlja dobar prognostički znak, ali za definitivan zaključak o eventualnoj prognostičkoj važnosti sindekana-1 u razvoju karcinoma prostate preporučili su provesti studiju na većem broju bolesnika (111).

Contreras i sur. (112) su na 45 uzoraka bioptičkog materijala karcinoma prostate, koji su ujedno sadržavali i benigno tkivo prostate, ispitivali izraženost sindekana-1. Sindekan-1 pokazivao je različiti obrazac izraženosti u karcinomu u usporedbi s benignim tkivom prostate. U tkivu karcinoma sindekana-1 je bio izražen u citoplazmi malignih stanica i reakcija je imala sitnozrnata (granullirana) obilježja. U benignom tkivu prostate izraženost sindekana-1 zabilježena je u bazolateralnom dijelu membrane sekretornih epitelnih stanica, a također je bila prisutna i u većini bazalnih stanica. Povećana izraženost sindekana-1 u karcinomu prostate bila je kao i u istraživanju Kiviniemia i sur. (111) povezana s nižim Gleason zbrojem. S obzirom na razlike u obrazcu izraženosti sindekana-1 između benignog i malignog tkiva prostate Contreras i sur. (112) su zaključili su da bi sindekan-1 mogao imati važnu ulogu u nastanku i progresiji tumora prostate, ali i da njegova izraženost u karcinomu prostate upućuje na bolju prognozu bolesti (112).

U usporedbi sa studijama koje potvrđuju sindekan-1 kao čimbenik koji upućuje na lošiju prognozu, studije koje ga predstavljaju kao čimbenika koji označava bolju prognozu bolesti provedene su na daleko manjem broju bolesnika i u obzir ne uzimaju biokemijski povrat bolesti, odnosno tumor specifično preživljenje nego samo na temelju povezanosti Gleason zbroja i sindekana-1 donose zaključke o njegovoj prognostičkoj vrijednosti.

Najnovije istraživanje koje je proveo Brimo sa suradnicima (123) na 243 bolesnika kojima je učinjena radikalna prostatektomija zbog klinički lokaliziranog karcinoma prostate pokazala je da ne postoji značajna razlika između izraženosti sindekana-1 u karcinomu i benignom tkivu prostate.

Također u svom istraživanju nisu našli statistički značajnu povezanost između izraženosti sindekana-1 u karcinomu prostate i Gleason zbroja, TNM stadija bolesti, stanja kirurških rubova te pojave biokemijskog povrata bolesti. Na temelju ovih rezultata zaključili su da sindekan-1 nije samostalni prognostički čimbenik i da ne predstavlja važan klinički biljeg u praćenju bolesnika s karcinomom prostate (123).

U našem istraživanju sindekan-1 je bio prekomjerno izražen u 77.9% karcinoma prostate. U 16.3% karcinoma prekomjerna izraženost bila je blaga, u 2.1% umjerena, a u 39.5% jaka. Od devetnaest (22.1%) karcinoma u kojih nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-1, 4 karcinoma su bili u cijelosti negativna na sindekana-1 dok je u preostalih 15 izraženost sindekana-1 iznosila do 10%.

Imunohistokemijska reakcija na sindekan-1 u tumorskim žlijezdama bila je smještena u citoplazmi malignih epitelnih stanica i imala je nježno zrnata obilježja dok je u benignim žlijezdama reakcija također bila citoplazmatska, nježno zrnata, najjače izražena u bazalnim stanicama dok su sekretorne stanice pokazivale slabiju rekaciju na sindekan-1. Sindekan-1 bio je izražen i u pojedinim žlijezdama s PIN-om, a reakcija je bila smještena u sekretornim stanicama i imala je jednaka morfološka obiljležja kao i u karcinomu. Lokalizacija i karakteristike reakcije na sindekan-1 u karcinomu i benignim žlijezdama prostate u našem istraživanju u skladu su s ranije objavljenim rezultatima (109, 112).

Statističkom obradom dobivenih rezultata potvrdila se značajna povezanost izraženosti sindekana-1 u karcinomu prostate s kliničko-patološkim obilježjima koja upućuju na lošiju prognozu bolesti kao što su: viši preoperativni PSA, viši postoperativni Gleason zbroj, veći T stadij bolesti te u kraće vrijeme preživljenje bez povrata bolesti. U univarijantnoj i multivarijantnoj analizi utjecaja prekomjerne izraženosti sindekana-1 na dužinu preživljenja bez povrata bolesti, sindekan-1 se pokazao kao statistički značajan čimbenik i predskazatelj loše prognoze bolesti.

Rezultati našeg istraživanja o izraženosti i prognostičkoj vrijednosti sindekana-1 u karcinomu prostate najsličniji su rezultatima istraživanja Zellwegera i sur. (108), Shariata i sur. (109) te Chena i sur. (110) u kojima je

sindekan-1 potvrđen kao biljeg čija izraženost u karcinomu prostate upućuje na lošiju prognozu bolesti.

Osim uloge koju ima u karcinogenezi i progresiji karcinoma prostate te uloge u prognozi bolesti, sindekan-1 bi mogao imati i bitnu ulogu u terapiji karcinoma prostate. Novija istraživanja ukazuju na njegovu bitnu ulogu u nastanku androgen neovisnog karcinoma prostate (113).

Shimada i sur. (113) su u svojoj studiji pokazali da u hormonski neovisnim tumorima prostate postoji povećana izraženost sindekana-1 dok u hormonski ovisnim tumorima prostate izraženos sindekana-1 nije nađena ili je ona bila rijetka. Izraženost sindekana-1 bila je također smanjena u ranoj fazi karcinogeneze. Na temelju dobivenih rezultata zaključili su da je sindekan-1 uključen u proces konverzije androgen ovisnog u androgen neovisni tumor prostate, te bi na taj način sindekan-1 mogao biti terapijski važna ciljna molekula u određivanju daljnjeg razvoja karcinoma prostate (113).

Sindekan-2 je značajno manje istraživan od sindekana-1, a naveći broj istraživanja je vezan za karcinom debelog crijeva, gdje se ustanovilo da je sindekan-2 važan čimbenik u nastanku i razvoju karcinoma debelog crijeva (117).

Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-2 proučavana je i u karinomu pločastih stanica jednjaka (125). Povećana izraženosti sindekana-2 u karcinomu pločastih stanica jednjaka bila je statistički značajno povezana s pojavom metastaza u limfne čvorove, višim stadijem bolesti i kraćim vremenom preživljenja. Sindekan-2 se u karcinomu pločastih stanica jednjaka pokazao kao nezavisni prognostički čimbenik i njegova povećana izraženost ukazivala je lošiju prognozu bolesti (117,120).

Za razliku od karcinoma debelog crijeva i karcinoma jednjaka pojačana izraženost sindekana-2 u stanicama karcinoma gušterače bila je povezana s boljom prognozom bolesti te su bolesnici kod kojih je sindekan-2 bio jače izražen u epitelnoj komponenti tumora imali duže vrijeme preživljenja (120).

Postoji samo jedno istraživanje o ulozi sindekana-2 u karcinomu prostate koje su objavili Contreras i sur. (112). Oni su, kao što je već prije

navedeno na uzorku od 45 bioptičkih materijala karcinoma prostate koji su sadržavali i benigno tkivo prostate, uz izraženost sindekana-1 istraživala i izraženost sindekana-2 (112). U njihovom istraživanju sindekan-2 je bio izražen u benignom tkivu prostate, PIN-u i karcinomu prostate. U benignom tkivu prostate sindekan-2 je bio izražen na bazolateralnoj membrani sekretornih stanica te u pojedinim bazalnim stanicama. U PIN-u je posebice intenzivna reakcija zabilježena u bazalnim stanicama, a u karcinomu je reakcija na sindekan-2 bila citoplazmatska, sitnozrnata (granulirana) i membranska. Većina karcinoma pokazivala je pozitivnu reakciju na sindekan-2 (112).

U našem istraživanju, sindekan-2 je bio izražen na membrani i u citoplazmi malignih stanica većine karcinoma i samo 11.6% karcinoma nije pokazivalo pozitivnu reakciju na sindekan-2 što je u skladu s objavljenim rezultatima (112). U PIN-u su također pojedine epitelne stanice pokazivale pozitivnu reakciju, dok u benignom tkivu prostate nije nađena izraženost sindekana-2. Naši rezultati o izraženosti sindekana-2 u PIN-u i benignom tkivu prostate se razlikuju od razultata koje su objavili Contreras i sur. (112) u čijem je istraživanju sindekan-2 bio izražen u bazalnim stanicama PIN-a i u benignom tkivu. Sličan obrazac izraženosti kakv su opisali Contreras i sur. (112) za sindekan-2 u prostati nađen je u istraživanju Chena i sur. (110), ali za sindekan-1. U našem istraživanju obrazac izraženosti sindekana-2 u prostati bio je sličan onom objavljenom u karcinomu debelog crijeva gdje je sindekan-2 bio izražen samo u karcinomskim stanicama dok benigne stanice nisu pokazivale rekaciju na sindekan-2 (117).

Pokazalo se da je pojava i pojačana izraženosti sindekana-2 u stanicama karcinoma debelog crijeva bitna za razvoj i progresiju tumora. Park i sur. (117) su pokazali da je sindekan-2 nužan za staničnu progresiju te da bitno utječe na odnos stanice i izvanstaničnog matriksa u karcinomu debelog crijeva. Također je dokazano da povećana izraženost sindekana-2 dovodi do smanjene adhezivnosti i gubitka kontaktne inhibicije u nekim karcinomima (126-7).

U razvoju karcinoma debelog crijeva sindekan-2 bi mogao djelovati preko dva mehanizma. Prvo, povećana izraženost sindekana-2 mogla bi

utjecati na smanjenu adhezivnost stanica te na gubitak kontaktne inhibicije. Drugo, sindekan-2 bi mogao biti nužan za razvoj tumorske angiogeneze, djelujući kao koreceptor za signalne molekule kao što su VEGF, EphB2 i FGF-2 koje su važne za proliferaciju krvnih žila u tumoru. Oba navedena mehanizma doprinose tumorskom rastu i povećavaju metastatski potencijal tumora (127,128).

Sličnu ulogu bi sindekan-2 mogao imati i u karcinomu prostate jer nije izražen u benignom tkivu prostate, a njegova se izraženost pojavljuje u PIN-u te izraženost raste u malignim, karcinomskim stanicama prostate.

U našem istraživanju sindekan-2 bio je prekomjerno izražen u 66 (76.7%) karcinoma prostate. Najveći broj karcinoma pokazivao je jaku prekomjernu izraženost sindekana-2. U 20 (23.3%) karcinoma sindekan-2 nije bio prekomjerno izražen. Od 20 karcinoma u kojima nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-2, 10 je u cijelosti bilo negativno na sindekan-2.

Izraženost sindekana-2 u našem istraživanju bila je značajno povezana s kliničko-patološkim obilježjima karcinoma koji indiciraju lošu prognozu kao što su viši preoperativni PSA, viši postoperativni Gleason zbroj, pozitvni kirurški rubovi i širenje bolesti izvan prostate. U univarijantnoj, ali ne i u multivarijantnoj analizi sindekan-2 se pokazao kao bitan čimbenik i predskazatelj loše prognoze bolesti.

U istraživanju Contreras i sur. (112) izraženost sindekana-2 bila je smanjena u karcinomima visokog Gleason zbroja (Gleason zbroj>7) što je upućivalo zaključak da povećana izraženost sindekana-2 predstavlja dobra prognostički znak, međutim naše istraživanje koje je provedeno na većem broju bolesnika i u koje je bilo uključeno dugotrajno praćenje bolesnika nije potvrdilo ove rezultate.

Rezultati našeg istraživanja potvrdili su da u karcinomu prostate postoji izraženost sindekana-1 i sindekana-2 te da izraženost obaju biljega ima prognostičku važnost. Prekomjerna izraženost sindekana-1 nađena je i u benignom tkivu prostate te bi on mogao imati ulogu u progresiji karcinoma prostate dok je izraženost sindekana-2 nađena samo u PIN-u i karcinomu prostate što bi moglo upućivati na zaključak da je sindekan-2 važan u

nastanku karcinoma prostate. Oba ispitivana biljega pokazali su prognostičku vrijednost i njhova izraženost bila je statistički značajno povezana s kliničko-patološkim karakteristikama karcinoma prostate koje ukazuju na lošiju prognozu bolesti kao što su visoki preoperativni PSA, visoki postoperativni Gleason zbroj i širenje karcinoma izvan prostate, a uz to su bolesnici s povećanom izraženošću sindekana-1 i sindekana-2 imali i kraće vrijeme preživljenja bez biokemijskog povrata bolesti. Sindekan-1 se pokazao kao bolji prognostički biljeg od sindekana-2 jer je i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi imao statistički značajan utjecaj na dužinu preživljenja bez povrata bolesti dok je sindekan-2 bio statistički značajan prognostički biljeg samo u univarijantnoj analizi. S obzirom na dokazanu prognostičku vrijednost obaju biljega, sindekana-1 i 2 mogli bi se upotrijebiti u otkrivanju bolesnika kod kojih postoji povećani rizik za biokemijski povrat bolesti, te im je potrebno uvesti sekundarnu terapiju.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti:

1. Sindekan-1 i sindekan-2 su prekomjerno izraženi u karcinomu prostate. Sindekan-1 je bio prekomjerno izražen u 67 (77.9%) dok je sindekan-2 bio je prekomjerno izražen u 66 (76.7%) karcinoma prostate. Imunohistokemijska reakcija na sindekan-1 i 2 u tumorskim žlijezdama bila je smještena u citoplazmu malignih epitelnih stanica i imala je nježno zrnata obilježja. Sindekan-1 bio je izražen i u pojedinim benignim žlijezdama prostate. Imunohistokemijska reakcija u benignim žlijezdama je također bila citoplazmatska, nježno zrnata, a najjače je bila izražena u bazalnim stanicama dok su sekretorne stanice pokazivale slabije izraženu reakciju na sindekan-1. Sindekan-2 nije bio izražen u benignom tkivu prostate. U pojedinim žlijezdama s PIN-om nađena je izraženost obaju istraživanih sindekana, a reakcija je bila smještena u sekretornim stanicama i imala je jednaka morfološka obiljležja kao i u karcinomu. Pozitivitet na istraživane biljege nije nađen u jezgrama malignih i benignih epitelnih stanica kao ni u stromi prostate u ni jednom od istraživanih uzoraka.
2. Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-1 imali su značajno veći preoperativni PSA (Mann-Whitney U test, $p=0.001$), značajno kraće vrijeme preživljenja bez povratka bolesti (Mann-Whitney U test, $p<0.001$) i značajno veći postoperativni Gleason zbroj (Mann-Whitney U test, $p<0.001$). Izraženost sindekana-1 nije se bitno razlikovala unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7 bez obzira da li su imali Gleason zbroj 3+4 ili 4+3 (χ^2 test, $p=0.108$). Bolesnici s većim T stadijem bolesti (bolesnici s T3 stadijem bolesti) imali su statistički značajno češće prekomjernu izraženost sindekana-1 u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije nađena prekomjerna izraženost ispitivanog biljega (χ^2 test, $p=0.021$). Izraženost sindekana-1 nije se statistički značajno razlikovala u bolesnika kod kojih je tumor probio kapsulu od onih bolesnika kod kojih je tumor infiltrirao sjemene mjehuriće (χ^2 test, $p=0.072$).

3. Mann-Whitney U testom nađena je statistički značajna razlika u preoperativnom PSA (p=0.011), vremenu preživljenja bez povrata bolesti (p<0.001) i postoperativnom Gleason zbroju (p<0.001) između bolesnika koji su imali prekomjernu izraženost sindekana-2 i onih kod kojih prekomjerna izraženost nije nađena. Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-2 imali su značajno veći preoperativni PSA, značajno kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti i značajno veći postoperativni Gleason zbroj. Izraženost sindekana-2 se bitno razlikovala unutar grupe bolesnika s Gleason zbrojem 7. Bolesnici s Gleason uzorkom 4+3 imali su statistički značajno češću prekomjernu izraženost sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima koji su imali Gleason uzorak 3+4 (χ^2 test, p=0.045). Bolesnici s većim T stadijem bolesti imali su statistički značajno češće prekomjernu izraženost sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije nađena prekomjerna izraženost sindekana-2 (χ^2 test, p=0.003). Bolesnici kod kojih je tumor probio kapsulu nisu imali statistički značaju razliku u izraženosti sindekana-2 u usporedbi s bolesnicima kod kojih je tumor infiltrirao sjemene mjehuriće (χ^2 test, p=0.064).
4. Spearmanovim faktorom korelacije nađena je pozitivna povezanost između stupnja izraženosti sindekana-1 u karcinomu prostate i izraženosti sindekana-2 (koeficijent korelacije 0.823, p<0.01). Bolesnici s višom izraženošću sindekana-1 imali su i značajno višu izraženost sindekana-2.
5. Kaplan-Meier analiza pokazala je da postoji statistički značajna povezanost između prekomjerne izraženosti sindekana-1 (p<0.001) i sindekana-2 (p<0.001) te dužine preživljenja bez pojave biokemijskog povrata bolesti (p<0.001). Bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-1 i sindekana-2 živjeli su kraće bez povrata bolesti u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije zabilježena prekomjeran izraženost istraživanih biljega. S obzirom na rezultate Kaplan-Meier analize napravljena je Coxova regresijska analiza koja je uključivala dob, postoperativni Gleason zbroj, preoperativni PSA, stadij bolesti (TNM), proboj kapsule prostate tumorom, invaziju sjemenih mjehurića i izraženost sindekana-1 te sindekana-2. Postavljeni regresijski model imao je

značajnu prediktivnu vrijednost na dužinu preživljenja na nivou p<0.000. Kao statistički značajni faktori za dužinu preživljenja bez povrata bolesti u multivarijantnoj analizi pokazali su se preoperativni PSA (p=0.013), stadij bolesti (TNM) (p<0.001) i prekomjerna izraženost sindekana-1 (p=0.038). Kod bolesnika koji su imali visoki preoperativni PSA, visoki stadij bolesti i prekomjernom izraženost sindekana-1 došlo je ranije do biokemijskog povrata bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su imali niski preoperativni PSA, niži stadij bolesti i nisu pokazivali prekomjernu izraženost sindekana-1. Prekomjerna izraženost sindekana-2 nije u multivarijantnoj analizi imala utjecaja na dužinu preživljenja bez povrata bolesti te se sindekan-1 pokazao kao bolji i nezavisni prognostički čimbenik.

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da bi sindekan-1 koji je izražen i u benignom tkivu prostate mogao imati ulogu u progresiji karcinoma prostate. Sindekan-2 nije izražen u benignom tkivu prostate i pojavljuje se tek u PIN-u i karcinomu te bi mogao imati ulogu u nastanku karcinoma prostate. S obzirom na njihovu ulogu u nastanku i razvoju karcinoma prostate oba ispitivana biljega su kandidati za razvoj i primjenu specifične molekularne terapije koja bi mogla olakšati i unaprijediti liječenje karcinoma prostate.

Sindekan-1 i sindekan-2 su značajno povezani s priznatim prognostičkim čimbenicima kao što su preoperativni PSA, Gleason zbroj, TNM i dužina preživljenja bez povrata bolesti što ukazuje na njihovu prognostičku vrijednost koja je u slučaju sindekana-1 potvrđena univarijantnom i multivarijantnom analizom, a u slučaju sindekana-2 univarijantnom analizom. Bolesnici s povećanom izraženošću ispitivanih biljega imali su statistički značajno kraće vrijeme bez povrata bolesti te bi se oba ispitivana sindekana mogli koristiti kao dodatni pokazatelji agresivnosti bolesti. Korištenjem sindekana-1 i sindekana-2 u prognostičke svrhe moglo bi se na relativno jednostavan i jeftin način izdvojiti bolesnike kojima bi se nakon kirurške trebala uvesti i dodatna terapija koja bi spriječila povrat bolesti odnosno produžila i poboljšala kvalitetu života.

8. SAŽETAK

U ovom istraživanju analizirana je izraženost i prognostička vrijednost sindekana-1 i sindekana-2 u karcinomu prostate, a hipoteza istraživanja je bila da je povećana izraženost sindekana-1 i 2 u karcinomu prostate povezana sa lošijom prognozom bolesti. Na temelju postavljene hipoteze određeni su sljedeći ciljevi istraživanja:

1. Imunohistokemijski odrediti izraženost sindekana-1 i sndekana-2 u adenikarcinomu prostate.
2. Usporediti imunohistokemijsku izraženost sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate s priznatim prognostičkim čimbenicima (preoperativni PSA, Gleason zbroj, TNM i vrijeme biokemijskog povrata bolesti).
3. Odrediti da li postoji povezanost između izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu prostate.
4. Odrediti koji od dva ispitivana biljega ima veću prognostičku vrijednost u adenokarcinomu prostate.

U istraživanje je uključeno 86 bolesnika kojima je napravljena radikalna prostatektomija radi klinički lokaliziranog karcinoma prostate. Materijal je obrađen standardnom histološkom metodom, a dodatni rezovi tkiva koji su uz karcinom prostate sadržavali i tkivo prostate bez tumora analizirani su imunohistokemijski monoklonalnim protutijelima na sindecan-1 i sindecan-2.

Sindekan-1 je bio prekomjerno izražen u karcinomu i u benignom tkivu prostate dok je sindekan-2 bio izražen samo u karcinomu prostate. Bolesnici kod kojih je nađena prekomjerna izraženost sindekana-1 i 2 u karcinomu imali su značajno veći preoperativni PSA, veći postoperativni Gleason zbroj i kraće vrijeme preživljenja bez povrata bolesti (Mann-Whitney U test, $p<0.05$) te viši stadij bolesti (χ^2 test, $p<0.05$). Spearmanovim faktorom korelacije nađena je pozitivna povezanost između stupnja izraženosti sindekana-1 i stupnja izraženosti sindekana-2 u karcinomu prostate (koeficijent korelacije

0.823, $p<0.01$). Kaplan-Meier analiza pokazala je da su bolesnici s prekomjernom izraženošću sindekana-1 ($p<0.001$) i sindekana-2 ($p<0.001$) živjeli su kraće bez povrata bolesti u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije zabilježena prekomjeran izraženost istraživanih biljega. U Coxovoj regresijskoj analizi kao statistički značajni faktori za dužinu preživljenja bez povrata bolesti pokazali su se preoperativni PSA ($p=0.013$), stadij bolesti (TNM) ($p<0.001$) i prekomjerna izraženost sindekana-1 ($p=0.038$).

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da bi sindekan-1 koji je izražen i u benignom tkivu prostate mogao imati ulogu u progresiji karcinoma dok bi sindekan-2 koji se pojavljuje samo u karcinomu mogao imati ulogu u nastanku karcinoma prostate. Sindekan-1 i sindekan-2 su značajno povezani s priznatim prognostičkim čimbenicima što ukazuje na njihovu pronostičku vrijednost koja je u slučaju sindekana-1 potvrđena univarijantnom i multivarijantnom analizom, a u slučaju sindekana-2 univarijantnom analizom.

S obzirom na njihovu moguću ulogu u nastanku i razvoju karcinoma prostate oba ispitivana biljega su kandidati za razvoj i primjenu specifične molekularne terapije koja bi mogla olakšati i unaprijediti liječenje karcinoma prostate. Korištenjem sindekana-1 i sindekana-2 u prognostičke svrhe također bi se moglo na relativno jednostavan i jeftin način izdvojiti bolesnike kojima bi se nakon kirurške trebala uvesti i dodatna terapija koja bi spriječila povrat bolesti odnosno produžila i poboljšala kvalitetu života.

9. SUMMARY

Prognostic value of syndecan-1 and syndecan-2 in prostatic adenocarcinoma

In this study, we analyzed the expression and prognostic value of syndecan-1 and-2 in prostate cancer. Hypothesis of this study was that the increased expression of syndecan-1 and 2 in prostate cancer is associated with poorer disease prognosis.

The study included 86 patients and examined marker expression were analyzed immunohistochemistry with monoclonal antibodies to syndecan-1 and-2.

Syndecan-1 was over-expressed in cancer and benign prostatic tissue while syndecan-2 was expressed only in prostate cancer. Patients with excessive expression of syindecan-1 and 2 in prostatic cancer had significantly higher preoperative PSA, postoperative Gleason score greater and shorter survival time without recurrence ($p < 0.05$). Finally, they also had higher stage of disease ($p < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that patients with excessive expression of syindecan-1 ($p < 0,001$) and syndecan-2 ($p < 0,001$) were short lived without recurrence compared with patients in whom there was no record of excessive expression of studied markers. In Cox regression analysis as statistically significant factors for the length of survival without recurrence showed a preoperative PSA ($p = 0.013$), disease stage (TNM) ($p < 0,001$) and over-expression of syndecan-1 ($p=0.038$). Based on the results we can conclude that syndecan-1 that is expressed in benign prostatic tissue may play a role in the progression of cancer while syndecan-2, which appears only in the cancer could have a role in the development of prostate cancer. Syndecan-1 and-2 were significantly associated with recognized prognostic factors, and their prognostic value was confirmed in univariate and in multivariate analysis.

10. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. 3. izd., Zagreb: Jumena, 1982, str. 869-71.
2. Duančić V. Osnove embriologije čovjeka. 9. izd., Beograd - Zagreb: Medicinska knjiga, 1985, str. 145.
3. Wilson JD. The pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia. Am J Med 1980;68:745-56.
4. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:495-507.
5. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1989;2:33-50.
6. Oesterling JE. The origin and development of benign prostatic hyperlasia. An age-dependent process. J Androl 1991;12:348-55.
7. Yokoyama M, Seki N, Tamai M, Takeuchi M. Benign prostatic hyperplasia in patients castrated in his youth. J Urol 1989;142:134-5.
8. Walsh PC, Hutchins GM, Ewing LL. The tissue content of dyhidrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. J Clin Invest 1983;72:1772-7.
9. Zumoff B, Strain GW, Kream J i sur. Age variation of the 24-hour mean plasma concetration of androgens, estrogens and gonadotropins in normal adult men. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:534-8.
10. Stimson JB, Fihn SD. Benign prostatic hyperplasia and its treatment. J Gen Int Med 1990;5:153-65.
11. Mc Connell JD, Bruskewitz R, Walsh P i sur. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical tretment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557-63.
12. Mebust WK, Hottgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy iimediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J.Urol 1989;141:243-7.

13. Kirby RS, Coppinger SW, Corcoran MO, Chapple CR, Flannigan M, Milroy EJ . Prozosin in the treatment of prostatic obstruction: A placebo-controlled study. Br J Urol 1987;60:136-42.
14. Lepor H, Williford WO, Barry MJ i sur. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study group. N Engl J Med 1996;8:533-9.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E i sur. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
16. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidance and mortality in Europe. 2004. Ann Oncol 2005;16:481-8.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 1-28. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 1980-2005.
18. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:227-300.
19. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
20. Garfinkel L, Mushinski M. Cancer incidence, mortality and survival trends in four leading sites. Stat Bull Metrop Insur Co 1994;75:19-27.
21. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337-47.
22. Rodrigez C, Cale EE, Miracle – McMahill HL, i sur. Family history and risk of fatal prostate cancer. Epidemiology 1997;8:653-7.
23. Myers RE. African American men, prostate cancer early detection examination use, and informed decision-making. Semin Oncol 1999;26:375-81.
24. .Zhong W, Oberley TD. Redox-mediated effects of selenium on apoptosis and cell cycle in the LNCaP human prostate cancer cell line. Cancer Res 2001;61:7071-8.
25. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens L. i sur. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. Epidemiology 1994;5:276-82.

26. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2002;94:391-8.
27. Santen RJ. Endocrine treatment of prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:685-9.
28. Bentel J, Tilley WD. Androgen receptors in prostate cancer. J Endocrinol 1996;151:1-11.
29. Visacorpi T. The molecular genetics of prostate cancer. Urology 2003;62:3-10.
30. Klein EA. What is insignificant prostate carcinoma? Cancer 2004;101:1923-5.
31. Selman SH. Latent carcinoma of the prostate: a medical misnomer? Urology 2000;56:708-11.
32. Romero Selas, Gomez Veiga F, Ponce Diaz-Reixa J, Pertega Diaz S, Gonzales Martin M. Insignificant prostate cancer. Analysis of our series. Actas Urol ESP 2008; 32:475-84.
33. Scardino PT, Weaver R, Hudson ML. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992;23:211-22.
34. Middleton RG. The management of clinically localized prostate cancer: guidelines from the American Urological Association. CA Cancer J Clin 1996;46:249-53.
35. Foster MC, O'Reilly PH. Carcinoma of the prostate masquerading as rectal carcinoma. Report of 3 cases and rewiev of literature. Br J Urol 1990;66:193-5.
36. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30: 279-93.
37. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through PSA based screening. J Am Med Assoc1993;270:948-54.
38. Thompson IM, Rounder JB, Teaque JL i sur. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol 1987;137:424-6.

39. Vashi AR, Osterling JE. Present free prostate-specific antigen: entering a new year in the detection of prostate cancer. Mayo Clin Proc 1997;72:337-44.
40. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. Am J Clin Pathol 1994;102:31-7
41. McNeal J, Yemoto C. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini: morphologic and clinical correlations. Am J Surg Pathol 1996;20:802-14.
42. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic aplication of ultrasonography to the prostate. J Urol 1968;59:273-9.
43. Fučkar Ž, Tucak A. Transrektalna sonografija prostatovezikularnog segmenta (prva iskustva). Med Vjesn 1985;17:25-7.
44. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free an total prostate specific antigen (PSA): a review. Prostate1996;7:64-9
45. Resnik MI, Smith JA, Scardino PT i sur. Transrectal prostate ultrasonography: variability of interpretation. J Urol 1997;158:856-60.
46. Holm HH, Gammelgard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. J Urol 1981;125:385-7.
47. Naughton CK, Miller DC, Yan Y. Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomizad trial comparing 6 versus 12 cores. J Urol 2001;165:100-3.
48. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: Optimal number of prostate biopsies related to serum PSA and findings on digital rectal examination. Scan J Urol Nephrol 1997;131:541-4.
49. Keetch DW, Katalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995;154:1795-7.
50. Jackson E, Fowler JR, Steven A i sur. Preidictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. J Urol 2000;163:813-8.

51. Krušlin B, Tomas D, Cviko A, Ćupić H, Odak L, Belicza M. Periacinar clefting and p63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. Pathol Oncol Res 2006;12:205-9.
52. Bostwick DG, Quian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 2004;17:360-79.
53. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schulz DS. Arhitectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 1993;24:298-310.
54. Quian J, Bostwick DG, Takahashi S i sur. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res 1995;55:5408-14
55. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate 1996;29:117-134.
56. Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA. Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. Am J Surg Pathol 2003;27:365-71.
57. Tacha DE, Miller RT. Use of p63/P504S monoclonal antibody cocktail in immunohistochemical staining of prostate tissue. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2004;12:75-8
58. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer C, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker overexpressed in several human cancers and their precursor lesions. Am J Surg Pathol 2002;26:926-31.
59. Kappel TJ, Kuskowski M, Willmott L i sur. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia (adenosis): a retrospective study with long-term follow up. J Surg Pathol 1995;1:77-85.
60. McNeal JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 1965;18:1659-66.
61. Brawn PN. Adenosis of the prostate: a dysplastic lesion that can be confused with prostate adenocarcinoma. Cancer 1982;49:826-33.

62. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D i sur. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. Hum Pathol 1993;24:819-23.
63. Grignon D, Sakr WA. Atipical adenomatous hyperplasia of the prostate: a critical rivew. Eur Urol 1996;30:2206-11.
64. Varma M, Lee MW, Tamboli P i sur. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med 2002;126:554-61.
65. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 1999;155:1985-92.
66. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostate atrophy. Am J Surg Pathol 1998;22:1073-7.
67. McNeal JE. Prostate. U: Sternberg SS, izd., Histology for Pathologists. 2 izd., Philadelphia: Lippincott-Raven,1997, str.997-1017.
68. Bennett BD, Richardson PH, Gardner WA Jr. Histopathology and cytology of prostatitis. U: Lepor H, Lawson RK, ur., Prostate Diseases. Philadelphia: WB Saunders Co,1993, str.399-414
69. Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P. Incidental lymphocytic prostatitis: selective involvement with nonmalignant glands. Am J Surg Pathol 1992;16:975-81.
70. Young RH. Pseudoneoplastic lesions of the prostate gland. Pathol Annu 1988;23:105-28.
71. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphological transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2000;56:828-32.
72. Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, Wheeler TM. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. Am J Surg Pathol 1999;23:932-6.
73. Bakshi NA, Pandya S, Schervish EW, Wojno KL. Morphologic features and clinical significance of post-atrophic hyperplasia in biopsy specimens of prostate [sažetak]. Mod Pathol 2002;15:154A.

74. Macoska JA, Trybus TM, Wojno KJ. 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. Urology 2000;55:776-82.
75. Tsujimoto Y, Takayama H, Nonomura N, Okuyama A, Aozasa K. Postatrophic hyperplasia of the prostate in Japan: histologic and immunohistochemical features and p53 gene mutation analysis. Prostate 2002;52:279-87.
76. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL i sur. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG islands is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. Am J Pathol 2003;163:923-33.
77. Randolph TL, Amin MB, Ro JY. Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. Mod Pathol 1997;10:612-29.
78. McNeal JE. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1998;12:897-906.
79. Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Clinical relevance of histologic variants of prostate cancer. Cancer Bull 1993;45:403-10
80. Randolf TL, Amin MB, Ro JY. Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. Mod Pathol 1997;10:612-629.
81. Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Coperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.
82. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. BJU Int 2001;88:716-21.
83. Montironi R. Prognostic factors in prostate cancers. BMJ 2001;322:378-9.

84. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH i sur. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:995-1000.
85. Scardino PT, Weaver R, Hudson ML. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992;23:211-22.
86. Body JJ. Metastatic bone disease: Clinical and therapeutic aspects. Bone 1992;13:557-62.
87. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM. Classification of malignant tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, New York, 2009. pp.244-8.
88. Orsola A, Morote J. Epidemiology of urinary incontinence in prostate cancer. Incidence, quality of life and farmacoeconomic features. Arch Esp Urol 2009;62:786-92.
89. Becker AJ, Stief CG, Stadler TC: Erectile dysfunction after radical prostatectomy. Aktuelle Urol 2009;40:289-93.
90. Madsen PO, Graversen PH, Gasser TC, Corle DK i sur. Tretment of localised prostatic cancer: Radical prostatectomy versus placebo: A 15 year follow -up. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988;110:95-100.
91. Young H. Radical perineal prostatectomy. Johns Hopkins Hosp Bull 905;16:315-21.
92. Scuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR i sur. Laparoscopic radical prostatectomy. Urology 1997;50:854-7.
93. Guilloneau B. What Robotics in Urology? A Current Point of View. Eur Urol 2003;43:103-5.
94. Litwin MS: Measuring health related quality of life in men with prostate cancer. J Urol 1994;152:1882-7.
95. Pound CR, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD. Walsh PC. Natural history of progrssion after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-7.
96. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Schnell FJ Jr . Simultaneus irradiation for prostate cancer: Intermediate results with modern techniques. J Urol 2000;164:738-41.

97. Storey ML, Pollack A, Zagars G i sur. Complication from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomised trail. Int J radiat Oncol Biol Phys 2000;48:635-42.
98. Eisenberger MA, Walsh PC. Early androgen deprivation for prostatic cancer?. N Engl J Med 1999;341:1837-8.
99. Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL i sur. Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study. Urological Cancer Working Party--Subgroup on Prostatic Cancer. Br J Urol 1993;72:673-5.
100. Laufer M, Pound CR, Carducci MA, Eisenberger MA Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. Urology 2000;55:309-15.
101. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG i sur: A controlled trail of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl Med 1989;321:419-24.
102. Kraus PA, Lutton, Weis RM, Prosnitz LR. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. J Urol 1972;108:612-14.
103. Moon JJ, Matsumoto M, Patel S, Lee L, Guam JL, Li S. Role of cell surface heparan sulfate proteoglycans in endothelial cell migration and mechanotransduction, J. Cell. Physiol 2005;203:166–76.
104. Beauvais DM, Rapraeger AC. Syndecans in tumor cell adhesion and signaling. Reprod Biol Endocrinol 2004;2:3-7.
105. Inki P, Joensuu H, Grenman R, Jalkanen M. Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer 1994;70:319–23.
106. Tatrai P, Egedi K, Somoracz A i sur. Quantitative and qualitative alterations of heparan sulfate in fibrogenis liver disease and hepatocellular cancer. J Histochem Cytochem 2010;58:429-41.
107. Mennerich D, Vogel A, Klaman I i sur. Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. Eur J Cancer 2004;40:1373– 82.

108. Zellweger T, Ninck C, Mirlacher M i sur. Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer. Prostate 2003;55:20-9.
109. Shariat SF, Svatek RS, Kabbani W. i sur. Prognostic value of syndecan-1 expression in patients treated with radical prostatectomy. BJU Int 2008;101:232-7.
110. Chen D, Adenekan B, Chen L i sur. Syndecan-1 expression in locally invasive and metastatic prostate cancer. Urology 2004;63: 402–7.
111. Kiviniemi J, Kallajoki M, Kujala i sur. Altered expression of syndecan-1 in prostate cancer. APMIS 2004:112:89–97.
112. Contreras HR, Ledezma RA, Vergara J i sur. The expresssion of syndecan-1 and-2 is associated with Gleason score and epithelial-mssenhymal transition markers, E-cadherin and beta-catenin, in prostate cancer. Urol Oncol 2010;28:534-40.
113. Shimada K, Nakamura M, De Velasco MA, Tanaka M, Ouji Y, Konishi N. Syndecan-1 a new target molecule involved in progression of androgen-independent prostate cancer. Cancer Sci 2009;100:1248-54.
114. Choi S, Lee E, Kwon S i sur. Transmembrane domain-induced oligomerization is crucial for the functions of syndecan-2 and syndecan-4. J Biol Chem 2005;280:42573-9.
115. Noguer O, Villena J, Lorita J, Vilaro S, Reina M. Syndecan-2 downregulation impairs angiogenesis in human microvascular endothelial cells. Exp Cell Res 2009;315:795-808.
116. Essner JJ, Chen E,Ekker SC. Syndecan-2 Int J Biochem Cell Biol 2006;38:152-6.
117. Park H, Kim Y, Lim Y, Han I, Oh ES. Syndecan-2 mediates adhesion and proliferation of colon carcinoma cells. J Biol Chem 2002;277:29730-6.
118. Orosco A, Fromigue O, Bazille C i sur. Syndecan-2 affects the basal and chemotherapy - induced apoptosis in osteosarcoma. Cancer Res 2007;7:3708-15.

119. Sobin LH, Wittekind Ch (ur) International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification Of Malignant Tumors. 5th edn. Wiley'-Lisa, New York, USA, 1997
120. Hrabar D, Aralica G, Gomercic M, Ljubicic N, Kruslin B, Tomas D. Epithelial and stromal expression of syndecan-2 in pancreatic carcinoma. Anticancer Res 2010;30:2749-53.
121. Munescue S, KusanoY, Oguri K i sur. The role of syndecan-2 in regulation of actin-cytoskeletal organization of Lewis lung carcinoma-derived metastatic clones. Biochem J 2002;363:201-9.
122. Lee JH, Park H, Chung H i sur. Syndecan-2 regulates the migratory potential of melanoma cells. J Biol Chem 2009;284:27167-75.
123. Brimo F, Vollmer RT, Friszt M, Corcos J, Bismar TA. Syndecan-1 expression in prostate cancer and its value as biomarker for disease progression. BJU Int 2010;106:418-23.
124. Juuti A, Nordling S, Lundin J, Louhimo J, Hagland C. Syndecan-1 expression- a novel prognostic marker in pancreatic cancer. Oncology 2005;68:97-106.
125. Huang X, Xiao DW, Xu LY, i sur. Prognostic significance of altered expression of SDC2 and CYR61 in esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2009;21:1123-9.
126. Choi S, Kim Y, Park H, i sur. Syndecan-2 overexpression regulates adhesion and migration through cooperation with integrin alpha2. Biochem Biophys Res Commun 2009;384: 231-5.
127. Gulyas M, Hjerpe A. Proteoglycans and WT1 as markers for distinguishing adenocarcinoma, epithelioid mesothelioma, and benign mesothelium. J Pathol 2003;199:479-87.
128. Essner JJ, Chen E, Ekker SC. Syndecan-2. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:152-6.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 15.1.1966. godine, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Medicinski sam fakultet upisao 1984. godine, a započeo sa prvom godinom studija godinu iza.

Diplomirao sam 1991. godine. Nakon završenog obaveznog liječničkog staža i položenog državnog ispita, u listopadu 1993. godine počinjem sa specijalizacijom iz urologije na Klinici za urologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Iste godine upisujem i poslijediplomski studiji na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu iz predmeta Urologija.

Specijalistički ispit iz urologije položio sam 1998. godine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravstva te od tada radim kao specijalist na Klinici za urologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Nakon završenog znanstvenog poslijediplomskog studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te nakon uspješno obranjenog znanstvenog magistarskog rada pod nazivom “ Operacija hipospadije metodom po Mathieu bez upotrebe proteze” stekao sam 2005. godine akademski stupanj magistra znanosti, iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva.

Tijelom svog rada na Klinici za urologiju sudjelovao sam u pripremi i organizaciji više uroloških simpozija s međunarodnim sudjelovanjem. Aktivno sam i pasivno sudjelovao na međunarodnim i domaćim kongresima, te imam više radova objavljenih (kao prvi autor i kao koautor) u domaćim i stranim znanstvenim časopisima. Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog urološkog društva i Europskog urološkog društva (EAU-European Association of Urology). Aktivni sam istraživač u dva znanstvena projekta. Oženjen sam i imam jedno dijete.