

USPOREDBA GLEASONOVOG ZBROJA U BIOPTIČKIM I OPERATIVNIM UZORCIMA PACIJENATA S KARCINOMOM PROSTATE KOJI SU LIJEČENI U KBC-u SPLIT OD 2005. DO 2009. GODINE

Golubić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:835352>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-10-02**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MIA GOLUBIĆ

**USPOREDBA GLEASONOVOG ZBROJA U BIOPTIČKIM I OPERATIVNIM
UZORCIMA PACIJENATA S KARCINOMOM PROSTATE KOJI SU LIJEČENI U
KBC-U SPLIT OD 2005. DO 2009. GODINE**

DIPLOMSKI RAD

**Akadska godina:
2014./2015.**

**Mentor:
prof. dr. sc. Katarina Vilović**

Split, srpanj 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Anatomija prostate	2
1.2. Rak prostate	3
1.2.1. Epidemiologija	3
1.2.2. Etiologija	3
1.2.3. Patogeneza	5
1.2.4. Patologija	5
1.2.5. Gleasonov zbroj	6
1.2.6. Klinička slika	9
1.2.7. Dijagnostika	9
1.2.8. TNM klasifikacija	10
1.2.9. Liječenje	12
2. CILJ	15
3. MATERIJALI I METODE	17
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČAK	26
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	28
8. SAŽETAK	32
9. SUMMARY	35
10. ŽIVOTOPIS	38

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. Katarini Vilović na uloženom trudu i usmjeravanju tijekom procesa nastanka ovog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom čitavog školovanja.

1. UVOD

1.1. Anatomija prostate

Predstojna žlijezda, *prostata*, je muška spolna žlijezda, neparan organ koji se nalazi u medijalnoj liniji ispod mokraćnog mjehura, ispred rektuma te iza preponske simfize. Ima oblik kestena, baza joj je okrenuta gore prema mokraćnom mjehuru, dok vrh leži na urogenitalnoj dijafragmi. Izvana je obavija vezivna ovojnica, *capsula prostatica* (1).

Prostata ima četiri strane: prednju, stražnju i dvije lateralne, *facies anterior, posterior et inferolaterales*. Stražnja se strana lako palpira prstom kroz rektum, digitorektalnim pregledom. U medijalnoj liniji na stražnjoj strani se nalazi plitka, okomita brazda koja razdvaja dva prostatična režnja, *lobus prostatae dexter et sinister*. Plitka udubina na gornjoj strani stražnje strane označuje srednji prostatični režanj, *lobus prostatae medius*. Na gornjoj strani stražnje strane nalazi se ulaz ejakulatornih vodova, *ductus ejaculatorii*, u prostatu. Osim ejakulatornih vodova, kroz prostatu prolazi, odozgo prema dolje i od natrag prema naprijed, početni dio mokraćne cijevi, *pars prostatica urethrae*. Središnjim režnjem se smatra dio prostate između ejakulatornih vodova i mokraćne cijevi (1).

Histološki, prostata ima tri jasne zone. Središnja zona čini oko 25%, periferna 70%, a prijelazna čini oko 5% volumena ove žlijezde. Tubuloalveolarne žlijezde okružuje vrlo obilna fibromuskularna stroma (2). Žljezdano tkivo prostate se većinom nalazi iza i lateralno od prostatičnog dijela mokraćne cijevi. Mišićno tkivo prostate, *substantia muscularis*, je zaduženo za istiskivanje sekreta u uretru. Prostatični kanalići, *ductuli prostatici*, odvođe žljezdani sekret u dva bilateralna prostora u prostatičnom dijelu uretre koji predstavljaju prostatične sinuse, *sinus prostaticae urethrae masculinae*. Taj je sekret rijedak i mliječan te daje otprilike petinu volumena ejakulata (1).

Grane arterija, *a. iliaca interna, a. vesicalis inferior* i *a. rectalis media*, daju prostatične ogranke koji omogućuju krvnu opskrbu prostate. Venska se krv slijeva u prostatični splet, *plexus venosus prostaticus*, koji se nalazi između prostatične ovojnice i okolnog vezivnog tkiva. Splet se ulijeva u unutarnju ilijačnu venu, a komunicira s venskim spletom oko mokraćnog mjehura i kralježničnim venskim spletom (1).

Limfa se iz prostate drenira u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove, *nodi lymphoidei iliaci interni et nodi lymphoidei sacrales* (1).

Prostata je simpatički inervirana preko donjeg hipogastričnog spleta koji stimulira istiskivanje žljezdanog sekreta u uretru (1).

1.2. Rak prostate

Rak prostate je danas najčešći zloćudni tumor u muškaraca. Patohistološki, najčešće se radi o adenokarcinomu, podrijetlom iz epitela žljezdanih acinusa perifernog dijela prostate. Vrlo rijetko je riječ o raku urotela (prijelaznog epitela), rabdomyosarkomu ili leiomyosarkomu (3).

1.2.1. Epidemiologija

Karcinom prostate je karcinom starije životne dobi te najveći broj pacijenata čine muškarci stariji od 70 godina. Bolesnici mlađi od 50 godina čine tek 1% svih oboljelih (3). Manje od 50 slučajeva adenokarcinoma prostate je do sada opisano u djece do 12 godina, adolescenata i mlađih muškaraca između 20 i 25 godina. U svim slučajevima se radilo o vrlo slabo diferenciranom karcinomu koji je bio klinički agresivan i nije reagirao na hormonsku terapiju niti na zračenje (4). Nakon 50-e godine incidencija raka prostate značajno raste te je izravno proporcionalna s dobi (3).

Osim dobi, dokazani čimbenici rizika su rasa i etnička pripadnost, utjecaj androgena, obiteljsko naslijeđe i kronična upalna stanja. Pojavnost ovog karcinoma je najveća u SAD-u i Europi, a najmanja na Dalekom istoku i u Africi. Posebnu sklonost pokazuju muškarci afričkog podrijetla, pa je najviša smrtnost od raka prostate na svijetu prisutna kod muškaraca afričkog podrijetla koji žive u SAD-u. Učestalost je najmanja kod indijanaca, latinoamerikanaca i azijaca. (4).

1.2.2. Etiologija

Rizični faktori mogu biti klasificirani kao endogeni i egzogeni (4).

U endogene rizične faktore za rak prostate spada obiteljska predispozicija, hormoni, rasa, starenje i oksidativni stres (4).

Kad se karcinom javlja u mlađoj životnoj dobi (osobe mlađe od 55 godina) u 9% slučajeva radi se o nasljednoj predispoziciji. Pozitivna obiteljska anamneza je vrlo bitna. Rizik od obolijevanja je za 2 puta veći ukoliko je brat ili otac imao rak prostate, te za 5 do 11 puta ako je dvoje ili troje srodnika iz prvog koljena bolovalo od ove bolesti (4). Dokazana je povezanost s postojanjem mutacije na lokusu HPC1 (eng. *hereditary prostate cancer 1*) na kromosomu 1 (5).

Androgeni hormoni značajno mijenjaju rast prostatičnih žlijezda i progresiju od predkliničkog do klinički značajnog karcinoma. Povišene koncentracije testosterona i

njegovog metabolita dihidrotestosterona, tijekom nekoliko desetljeća, mogu povećati rizik od obolijevanja, no ovaj utjecaj nije još sa sigurnošću dokazan (4).

Rasne razlike kod pojave karcinoma prostate mogu ovisiti o tri faktora: različitoj izloženosti faktorima rizika, razlikama u otkrivanju karcinoma i biološkim različitostima. Najviša stopa učestalosti raka prostate je među amerikancima afričkog podrijetla. Ove razlike mogu biti posljedica različitih medicinskih uvjeta (mogućnosti za dijagnozu, razlikama u odlukama o medicinskoj pomoći i praćenju), razlikama u alelskim sljedovima mikrosatelita na lokusima androgenskih receptora ili mogu biti posljedica polimorfne varijacije gena (4).

Teoretski, rak prostate može nastati zbog povećanog oksidativnog stresa. Kliničke studije sugeriraju da unos antioksidansa, kao što su selen, vitamin E i likopen, pruža zaštitu od raka prostate (6-8). Međutim, dosadašnje znanje o oksidacijskim i antioksidacijskim mehanizmima prostate nije dovoljno da bi sa sigurnošću utvrdili povezanost navedenih supstanci sa zaštitnom ulogom kod obolijevanja od karcinoma prostate (4).

Danas postoji mnogo različitih egzogenih rizičnih faktora za rak prostate, kao što su prehrana, kemikalije koje remete endokrini sustav, zanimanje i stres (4).

Širok spektar namirnica se već dugo vremena pokušava povezati s pojavom ili prevencijom raka prostate. Jedna od najistraženijih namirnica su polinezasićene masne kiseline te je za njih dokazana povezanost s većom učestalošću raka prostate i većim mortalitetom (8, 9). Smatra se da ove masne kiseline uzrokuju promjene u djelovanju hormona, dok njihovi metaboliti mogu uzrokovati promjene u kemijskoj strukturi proteina i DNK lanca te tako uzrokovati povećanje oksidativnog stresa (4). Vitamin A regulira diferencijaciju epitelnih stanica i njihovu proliferaciju te je dokazana veza između unosa ovog vitamina i rizika pojave raka prostate. Nedostatak vitamina D može biti jedan od rizičnih faktora. 1-25-dihidroksivitamin D inhibira invazivnost i ima antiproliferativni i antidiferencijacijski učinak na rak prostate (4).

Kemikalije koje utječu na hormone, njihovu koncentraciju i aktivnost, mogu se unijeti u organizam preko hrane, vode ili zraka. Ovdje se ubrajaju određeni pesticidi koji se koriste pri uzgoju namirnica i fitoestrogeni u soji i drugim poljoprivrednim proizvodima. Čovjek može štetne kemijske tvari unijeti u organizam zbog svog zanimanja i prekomjerne izloženosti pojedinim tvarima te se uglavnom radi o poljoprivredi i industriji gume (4).

Mnogi drugi mogući rizični faktori iz okoliša, kao što su pušenje, seksualna aktivnost, vazektomija i socijalni faktor, ili nisu dovoljno istraženi, ili istraživanja ne pružaju dostatne podatke (4, 8).

1.2.3. Patogeneza

Mehanizam nastanka raka prostate nije još dovoljno utvrđen (4).

Genetičke mutacije mogu biti naslijeđene u sklopu obiteljske ili rasne predispozicije, ili mogu biti inducirane nizom faktora, kao što su aktivacija onkogeni. Kontinuirana dioba stanica može biti jedan od mogućih genotoksičnih okidača, a uzrokovana je hormonima kao što je testosteron te rezultira akumulacijom spontanijh mutacija što dovodi do aktivacije specifičnih onkogeni i inaktivacije tumor supresorskih gena (4).

Drugi princip nastanka karcinoma može biti preko kontinuiranog unosa male količine prehrambenih kancerogeni, no trenutno nema dovoljno dokaza da kemijski kancerogeni i kemikalije koje utječu na endokrini sustav igraju ulogu u nastanku karcinoma prostate (4, 8).

Još jedan od okidača karcinogeneze može biti oksidativni stres induciran dugotrajnom kroničnom infekcijom ili jedinstvenim biokemijskim sastavom prostate (visoka razina citrata i cinka), koji na kraju rezultiraju mitogenezom (4).

1.2.4. Patologija

Zloćudna transformacija perifernih žlijezda prostate je postupna, pa se najprije očituje kao preinvazivni karcinom, *carcinoma in situ*, koji se još naziva i prostatična intraepitelna novotvorina (PIN). PIN je reverzibilna promjena, a klasificira se u dvije kategorije: PIN niskog gradusa i PIN visokog gradusa. U 80% slučajeva, PIN visokog gradusa je povezan s nastankom invazivnog karcinoma prostate, dok je kod PIN-a niskog gradusa rizik od pojave raka malen (10).

Patohistološki, u 95% slučajeva radi se adenokarcinomu koji može biti dobro ili slabo diferenciran. Stupnjevanje po Gleasonu je najrasprostranjeniji sustav stupnjevanja diferencijacije neoplastičnih žlijezda prostate. Na ljestvici od 1 do 5, svaki se broj dodjeljuje određenom izgledu neoplastičnih žlijezda pri čemu broj 1 predstavlja najbolje diferenciran izgled, a broj 5 najslabije diferenciran izgled tumorskog tkiva. Histološki gradus tumora je tzv. Gleasonov zbroj koji se dobije zbrajanjem primarnog gradusa (broj koji se dodjeljuje najčešćem izgledu neoplastičnih žlijezda) i sekundarnog gradusa (broj koji se dodjeljuje drugom po učestalosti izgledu neoplastičnih žlijezda) (3). Pridjevi koji se koriste kako bi opisali različite histološke varijante adenokarcinoma prostate su: mucinozni, prstena pečatnjaka, duktalni, neuroendokrini i karcinom malih stanica. Karcinom prijelaznog epitela u prostati se smatra uretralnim tumorom (11).

Tumor prostate je često multifokalan, a širi se lokalno kroz prostatičnu čahuru u okolno masno tkivo i sjemene mjehuriće. Daje metastaze u lokalne limfne čvorove male zdjelice, a hematogeno se može širiti i u druge organe, najčešće u kosti (3).

1.2.5. Gleasonov zbroj

Stupnjevanje po Gleasonu je danas najpriznatiji sustav stupnjevanja histoloških promjena žlijezda prostate. Procjenjuju se dva najčešća histološka uzorka u preparatu i, s obzirom na diferenciranost, gradira ih se od 1-5, a prvi broj pripada najzastupljenijem histološkom uzorku (Tablica 3, Slika 1). Određuje se njihov zbroj koji može biti od 2-10, a što je broj manji, to je bolja prognoza. Ukoliko se uočava samo jedan histološki uzorak, piše se isti broj na oba mjesta, npr. ukoliko histološki uzorak odgovara broju 3, pisati će se Gleasonov zbroj $3+3=6$ (3, 11). U iglenim biopsijskim uzorcima gdje sekundarni gradus čini <5% tumora, a visokog je stupnja malignosti (4 i 5), on treba biti naveden, no ukoliko se radi o sekundarnom gradusu niskog stupnja malignosti (1, 2 i 3), tada se taj uzorak ne navodi kao sekundarni gradus u Gleasonovom zbroju. U biopsijama kod kojih je prisutno više od dva histološka uzorka, a najgori od njih nije ni prvi ni drugi po učestalosti, tada se u Gleasonovom zbroju pišu najčešći i najviše ocijenjeni uzorak. Kod operativnih preparata se treći histološki uzorak, kada je veći od dva najčešća uzorka, ne uključuje u Gleasonov zbroj, već se zasebno naglašava u patohistološkom nalazu (13).

Pri ocjenjivanju diferenciranosti gledaju se arhitektonske i citološke karakteristike stanica, a patološki nalaz može biti nadopunjen pomoćnim tehnikama kao što su imunohistokemijska bojanja (4).

Subjektivna priroda stupnjevanja promjena stanica onemogućuje apsolutnu preciznost, bez obzira koliko dobro je sustav definiran. Studije su pokazale podudarnost među patolozima u Gleason stupnjevanju od 78 do 81% (4, 14-16). Kako bi se smanjio značaj mogućih nepodudaranja pri analizi uzorka, Gleasonov zbroj je podijeljen u tri skupine: 2-5, 6-7 i 8-10. Pokazano je da se najveće neslaganje javlja kod razlikovanja Gleasonovog zbroja 6 od 7 i ta greška se češće javlja kod biopsijskih preparata s niskim udjelom karcinoma, posebno kod onih s manje od 30% zahvaćenosti preparata. Stupnjevanje je bilo otežano i kod višestrukih biopsija i kribriformnih ili stopljenih uzoraka (4)

Stupnjevanje karcinoma prostate nakon radioterapije nije vjerodostojno, jer može pogrešno dati veći Gleasonov zbroj, stoga ovi nalazi nisu prediktivni za ishod bolesti i trebali bi se uzimati u obzir s oprezom. Gleasonov zbroj nakon deprivacijske androgene terapije, kao i nakon radioterapije, nije vjerodostojan. Nema dovoljno podataka na temelju kojih bi izvukli

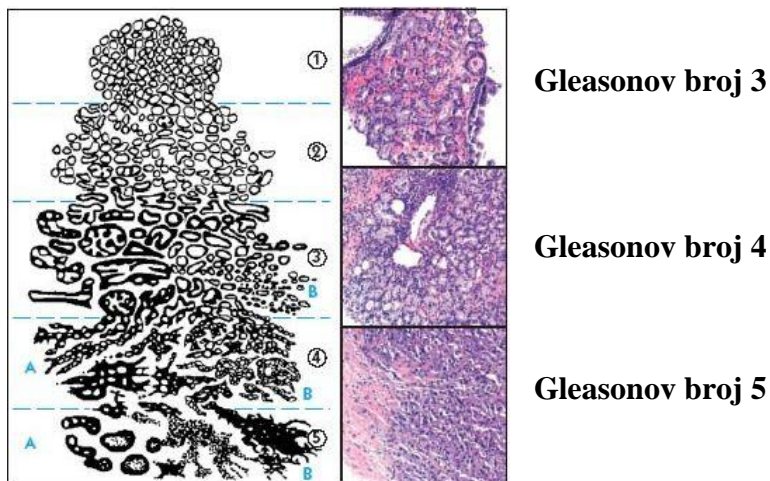
sigurne zaključke o nalazima nakon ove terapije, pa se zato ne preporuča uzimanje tih nalaza u obzir (4).

Gleasonov zbroj je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora za karcinom prostate. Sam za sebe nije pouzdan, ali u sklopu drugih faktora, kao što su dob i opće stanje bolesnika, klinički stadij i serumske vrijednosti PSA, predstavlja jednu od osnova za donošenje terapijskih odluka (4). Istraživanja su pokazala da muškarci s manjom prostatom češće imaju karcinom visokog stupnja i napredniju bolest te su pod većim rizikom od progresije bolesti nakon prostatektomije (4, 17). Što se lokacije karcinoma tiče, oni koji proizlaze iz prijelazne zone prostate češće su niskog stupnja i manje agresivni od onih najčešćih koji se razvijaju na periferiji (4).

Tablica 3. Sustav stupnjevanja po Gleasonu za karcinom prostate: histološki uzorci (4)

Uzorak	Periferne granice	Stromalna invazija	Izgled žlijezda	Veličina žlijezda	Arhitektura žlijezda	Citoplazma
1	ograničene	minimalna	jednostavne, okrugle, monotona histološka slika	srednja, standardna	tijesno pakirane zaobljene mase	slična benignom epitelu
2	manje ograničene, rana infiltracija	blaga s jasnim odvajanjem žlijezda od strome	jednostavne, okrugle, poneka varijabilnost u obliku	srednja, manje uobičajena	labavo pakirane zaobljene mase	slična benignom epitelu
3A	infiltracija	postoji	kutni s varijacijom u obliku	srednja do velika	varijabilno pakirane nepravilne mase	više bazofilna od uzoraka 1 i 2
3B	infiltracija	postoji	kutni s varijacijom u obliku	mala	varijabilno pakirane nepravilne mase	više bazofilna od uzoraka 1 i 2
3C	glatke, okrugle	postoji	papilarni i kribriformni	nepravilna	okrugle do produljene mase	više bazofilna od uzoraka 1 i 2
4A	nepravilna infiltracija	postoji	mikroacinarni, papilarni i kribriformni	nepravilna	sjedinjene u lance	Tamna
4B	nepravilna infiltracija	postoji	mikroacinarni, papilarni i kribriformni	nepravilna	sjedinjene u lance	Izražena
5A	glatke, okrugle	postoji	komedokarcinom	nepravilna	okrugle do produljene mase	Varijabilna
5B	nepravilna infiltracija	postoji	nemoguće razlučiti lumen žlijezde	nepravilna	sjedinjene ploče	Varijabilna

Slika 1. Histološki uzorci karcinoma prostate (18)



1.2.6. Klinička slika

Klinička slika karcinoma prostate ovisi o stupnju proširenosti bolesti. Danas se, zahvaljujući boljoj dijagnostici, karcinom najčešće dijagnosticira u ranom stadiju koji je u najvećem broju slučajeva asimptomatski. Simptomi bolesti se javljaju kada karcinom uznapreduje, odnosno kada se počne širiti lokalno ili u obliku presadnica (10).

Kod lokaliziralnog rasta prema uretri i vratu mokraćnog mjehura nastaju poremećaji mokrenja: učestalo mokrenje, hitnost, oklijevanje mokrenja, oslabljeni mlaz urina, nikturija i osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura nakon mokrenja, a može se javiti i makrohematurija. Karcinom može lokalnim širenjem infiltrirati i mokraćni mjehur te sjemene mjehuriće, a pri tom imamo simptome kao što su perinealna bol, tenezmi, inkontinencija, impotencija, hematospermija, bol u slabinama te anurija kao posljedica opstrukcije uretera (10, 12).

Znakovi metastatske bolesti se očituju ovisno o organu koji je zahvaćen, a kada govorimo o karcinomu prostate najčešće se radi o kostima. Te metastaze su obično osteoplastične naravi i kod bolesnika se javlja bol u kostima, patološki prijelomi kostiju, hiperkalcijemija i paraplegija. Oteklina donjih udova se javljaju kao posljedica opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici zbog zahvaćenosti limfnih čvorova karcinomom te zbog njihovog pritiska na ilijačne krvne žile (10).

Ostali znakovi proširene bolesti su anemija, uremija, gubitak tjelesne težine, gubitak apetita i kronični umor (10).

1.2.7. Dijagnostika

Metode dijagnosticiranja raka prostate su digitorektalni pregled, određivanje serumskih vrijednosti za prostatu specifičnog antigena (PSA) i biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom (TRUS) (12).

Digitorektalnim pregledom je moguće otkriti rak prostate veličine već od 2 mm³ (3).

PSA je serinska proteaza koju luče epitelne stanice prostate, a zadaća joj je održavati sjemensku tekućinu u tekućem stanju. Smatra se i da sudjeluje u omekšavanju cervikalne sluzi kako bi je spermatozoidi lakše prošli. Određivanje vrijednosti PSA je jedna od najvrijednijih metoda ranog otkrivanja raka prostate te se nastoji uvesti kao metoda probira za rano otkrivanje raka prostate u obliku godišnjeg PSA-testa, uz digitorektalni pregled, nakon 50. godine života. PSA je za organ specifičan, ali ne i za tumor specifičan biljeg. To znači da se povišena vrijednost može naći u osoba koje nemaju rak prostate, već se može raditi o prostatitisu ili benignoj hiperplaziji prostate. Povišene vrijednosti se javljaju i nakon masaže prostate, endoskopskih zahvata i biopsije prostate (12). Povišene vrijednosti PSA se nalaze u

oko 75% bolesnika, dok je kod ostalih ta vrijednost u granicama normale. Razlog tome je što ti bolesnici uglavnom imaju anaplastične i slabo diferencirane tumore koji ne uzrokuju povišenje ovog biljega (3). Referentne vrijednosti PSA iznose 0-4 ng/mL te ova pretraga ima najveću prognostičku vrijednost u dijagnostici ranog raka prostate, a vjerodostojnost joj raste ukoliko se uz određivanje ovog biljega radi i digitorektalni pregled. Osim ukupnog PSA, danas se određuje i razina slobodnog PSA (onaj koji nije vezan uz proteine plazme) uz određivanje omjera između te dvije vrijednosti (granica od 15-20%). Što je taj omjer veći, to je manji rizik za dijagnosticiranje raka prostate. Ovaj podatak nam je posebno koristan u tzv. sivoj zoni kada je PSA 4-10 ng/mL (12).

Iglom navođena transrektalna biopsija je 1980-ih godina, zajedno s mjerenjem serumskog PSA, unaprijedila ranu dijagnostiku raka prostate. Ovom dijagnostičkom metodom se učestalost postbioptičkih infekcija smanjila sa 7-39% na 0.81%, a učestalost lažno negativnih nalaza se smanjila s 11-25% na 11%. Zabilježeno je poboljšanje kvalitete tkivnih uzoraka, a jedna od prednosti TRUS vođene biopsije je minimalna nelagoda prilikom izvođenja, posebno s uporabom topičkih anestetika kao što je lidokain (4). Biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom je osnovna metoda dijagnosticiranja raka prostate. Uzima se 6-12 iglenih uzoraka tkiva prostate, a od najveće su važnosti uzorci s periferije i lateralnih područja prostate. Istraživanja su pokazala da se rak prostate dijagnosticira tek u trećine bolesnika kojima je indicirana biopsija prostate. Ova dijagnostička pretraga je indicirana kod palpabilnog čvora sa i bez povećanja PSA vrijednosti te kod povećanog PSA (iznad 4 ng/mL) bez palpabilnog čvora. U ovom posljednjem slučaju iznimku čine stariji muškarci kod kojih biopsija ne radi nikakvu razliku u terapiji. (12).

Za dijagnosticiranje eventualne proširenosti bolesti koristi se CT, MR i scintigrafija skeleta, a PET-CT s kolinom kod prostatektomiranih bolesnika koji imaju povišene vrijednosti PSA, ali nemaju poznato sijelo presadnica ili relapsa bolesti (12).

1.2.8. TNM klasifikacija

Radikalna prostatektomija koja uključuje regionalne limfne čvorove uz kompletnu patohistološku obradu je potrebna za potpunu patološku klasifikaciju tumora (Tablica 1 i 2). Kao dodatak patološkom stadiju tumora, za preživljenje su važni i individualni prognostički faktori: broj pozitivnih bioptičkih cilindara, Gleasonov zbroj, zahvaćenost resekcijских rubova tumorom, popratne bolesti i serumski PSA (11).

Tablica 1. TNM-klasifikacija karcinoma prostate (11).

Primarni tumor (T)	
TX	Prisutnost tumora se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
T1	Klinički nevidljiv tumor, ni palpabilan ni slikovno vidljiv
T1a	Tumor je slučajno nađen u 5% ili manje zahvaćenom volumenu histološkog uzorka
T1b	Tumor je slučajno nađen u više od 5% histološkog uzorka
T1c	Tumor je otkriven iglenom biopsijom (ugl. zbog povišenog PSA)
T2	Tumor ograničen unutar prostate*
T2a	Tumor infiltrira jednu polovinu jednog režnja prostate
T2b	Tumor infiltrira više od jedne polovine jednog režnja, ali ne oba režnja
T2c	Tumor infiltrira oba režnja
T3	Tumor se širi kroz prostatičnu vezivnu ovojnicu**
T3a	Ekstrakapsularno širenje (jednostrano ili obostrano)
T3b	Tumor infiltrira seminalne vezikule
T4	Tumor je fiksiran za ili infiltrira susjedne strukture osim seminalnih vezikula, kao što su vanjski sfinkter uretre, rektum, mokraćni mjehur, levatorski mišići i/ili zdjelični zid
Limfni čvorovi (N)	
Klinički	
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze postoje u regionalnom limfnom čvoru/čvorovima
Patološki	
pNX	Regionalni limfni čvorovi nisu uzorkovani
pN0	Nema pozitivnih regionalnih čvorova
pN1	Metastaze postoje u regionalnom limfnom čvoru/čvorovima
Distalne metastaze (M)***	
M0	Nema distalnih metastaza
M1	Distalne metastaze postoje
M1a	Tumor se proširio i na udaljene limfne čvorove
M1b	Tumor zahvaća kosti
M1c	Tumor zahvaća druga sjela sa ili bez metastaza u kostima

* Tumor dokazan iglenom biopsijom u jednom ili oba režnja, ali nije palpabilan ni slikovno vidljiv, svrstava se kao T1c (11).

** Invazija u vrh prostate ili u (ali ne izvan) prostatičnu vezivnu ovojnicu se klasificira kao T2 (11).

*** Kada postoje metastaze na više mjesta koristi se najlošija kategorija (M1c) (11).

Tablica 2. TNM-klasifikacija karcinoma prostate (11)

Patološka klasifikacija primarnog tumora (pT)	
T1	Patološka klasifikacija ne postoji
pT2	Tumor ograničen na organ
pT2a	Jednostran tumor, a zahvaća jednu polovinu jednog režnja ili manje
pT2b	Jednostran tumor, a zahvaća više od jedne polovine jednog režnja
pT2c	Obostran tumor
pT3	Ekstraprostatično širenje tumora
pT3a	Ekstraprostatično širenje tumora ili mikroskopska invazija vrata mokraćnog mjehura*
pT3b	Infiltracija seminalnih vezikula
pT4	Infiltracija rektuma, levatorskih mišića i/ili zdjeličnog zida

* Pozitivni resekcijski rubovi bi trebali biti označeni kao R1 – rezidualna mikroskopska bolest (11).

1.2.9. Liječenje

Terapijski se postupak kod raka prostate temelji na procjeni očekivanog preživljenja. Procjenjuje se koliko je bolest ograničena na prostatu, kakav je rizik širenja na regionalne limfne čvorove, kolika je mogućnost i brzina progresije bolesti nakon radikalnog liječenja te vjerojatnost potrebe za adjuvantnom radioterapijom nakon neuspješnog radikalnog zahvata. Zbog objektivnog procjenjivanja navedenih stavki, razvijeni su normogrami i prediktivni modeli koji se temelje na stadiju bolesti koji se utvrđuje digitorektalnim pregledom, Gleasonovim zbrojem bioptičkog uzorka tkiva i vrijednošću serumskog PSA. Na osnovi ovih parametara rak prostate se može svrstati na onaj vrlo niskog, niskog, srednjeg, visokog i vrlo visokog rizika (10).

Kod starijih bolesnika kod kojih očekivano trajanje života nije duže od 10 godina, a imaju dobro diferencirani i lokalizirani rak prostate te niske vrijednosti PSA, ne provodi se terapijski postupak, već se takvi pacijenti klinički prate uz povremeno određivanje PSA. Stopa preživljenja ovih bolesnika je visoka, a aktivnom liječenju se pristupa tek ukoliko dođe do progresije bolesti. Ovime se pokušavaju izbjeći neželjene posljedice radikalnog liječenja te očuvati kvaliteta života i svakodnevne aktivnosti (10).

Kod liječenja ranih karcinoma prostate (stadij T1-2a, Gleasonov zbroj 2-6, PSA<10ng/mL) terapija izbora je brahiradioterapija radioaktivnim jodom ili paladijem koji se postavljaju u tkivo prostate. Ovakvi izvori zračenja imaju nisku energiju i kratkog su dometa, pa je prednost ove terapije minimalan rizik inkontinencije mokraćne ili stolice, dugotrajno očuvanje erektilne funkcije, kratko trajanje terapije (1 dan) i visoka učinkovitost. Nedostaci

ove metode su veća učestalost akutne retencije urina i potreba za općom anestezijom. Uz brahiradioterapiju se može primjenjivati i vanjsko zračenje, tzv. eng. *boost doze*. Lokalizirani rak prostate se može rješavati i drugim metodama, od kojih su većina eksperimentalne: terapija protonima, stereotaksijska radioterapija, krioterapija i HIFU (eng. *high intensity focused ultrasound*) (10).

Kod bolesnika mlađih od 70 godina, stadija T1 i T2, terapija izbora je radikalna prostatektomija. Osim suprapubične, danas se prakticira i laparoskopska ili „robotska“ prostatektomija. Primarna radioterapija je terapija izbora kod bolesnika koji nisu operabilni bez obzira na dob ili su stariji od 70 godina. Napredak tehnologije na području radiologije omogućio je visoku preciznost, pa se posljedično tome može aplicirati veća doza zračenja uz manje neželjenih posljedica liječenja. Naziv ove terapije je konformalna radioterapija te se u terapijske svrhe koristi u dozi od 72 do 74 Gy, a primjenom tzv. eng. *intensity modulated radioterapije* (IMRT), koja precizira aplikaciju, mogu se primijeniti doze od 76-80 Gy. Inkontinencija urina i impotencija, kao neželjene posljedice liječenja, se znatno rjeđe javljaju nakon radioterapije nego nakon radikalne prostatektomije. Izbjegavanje samog operativnog zahvata, anestezije i transfuzije, uz smanjenu učestalost nuspojava, spada u prednosti radioterapije pred kirurškom terapijom. Loša strana radioterapije je njeno trajanje, 8-9 tjedana, akutna toksičnost vezana uz mokraćni mjehur i rektum te povećan rizik od protrahiranog proktitisa i erektilne disfunkcije koja se javlja uglavnom godinama nakon provedene radioterapije (10).

Kod bolesnika u stadiju T3 i T4 ili N1 provodi se kombinirano liječenje hormonskom terapijom LHRH-agonistima, eng. *luteinizing hormone releasing hormone agonists*, (goserelin, buserelin, leuprolid, triptorelin) ili bikalutamidom u visokoj dozi (150 mg) u kombinaciji s primarnom radikalnom radioterapijom. Hormonska terapija djeluje na način da blokira učinak androgena na stanice karcinoma prostate. Ovo liječenje mora trajati barem dvije godine, a može se provoditi prije (neoadjuvantno), tijekom (konkomitantno) i nakon (adjuvantno) radioterapije. U bolesnika u stadiju N1, LHRH-agonisti se mogu primjenjivati i u kombinaciji s radikalnom prostatektomijom. Adjuvantna radioterapija se provodi i kod bolesnika s probojem čahure prostate, zahvaćenosti sjemenih mjehurića ili pozitivnih resekcijskih rubova. Ukoliko dođe do tzv. biokemijskog relapsa bolesti, porasta PSA nakon radikalne prostatektomije bez indicirane radioterapije, provodi se tzv. eng. *salvage*, spasonosna, radioterapija područja prostatne lože (10).

Hormonskom terapijom se liječe bolesnici s primarnom metastatskom bolešću i oni koji razvijaju metastaze u tijeku bolesti. Radi se o kirurškoj (bilateralna orhidektomija) ili

medikamentnoj kastraciji (LHRH-agonisti). Medikamentnom kastracijom se sprječava normalno izlučivanje endogenog LHRH-a, što za posljedicu ima prestanak izlučivanja testosterona u testisima. Uz ovu hormonsku terapiju, kiruršku ili medikamentnu kastraciju, mogu se primijeniti lijekovi s antiandrogenim učinkom na periferiji, steroidni ili nesteroidni antiandrogeni koji blokiraju učinak androgena na receptorima stanica raka prostate. Potpuna androgena blokada se postiže primjenom LHRH-agonista i antiandrogena, a najčešće se primjenjuje kod progresije bolesti pod kastracijskom terapijom. Hormonska terapija se može primjenjivati kontinuirano ili intermitentno do postizanja najnižih vrijednosti PSA biljega, a kada dođe do njegova porasta, terapija se ponovno uvodi. Dugotrajna androgena deprivacijska terapija nosi mnoge neželjene posljedice kao što su osteoporoza, povećanje tjelesne mase, poremećaj lipida u krvi, inzulinska rezistencija, povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti te dijabetesa. Kada se, unatoč ovim terapijama, javi progresija bolesti, može se pristupiti drugim oblicima hormonskog liječenja, kao što je primjena inhibitora adrenalne sinteze ili estrogena (10).

Kemoterapija se uvodi nakon što se iscrpe mogućnosti hormonske terapije, a metastatska bolest i dalje ne reagira na liječenje. Prvu liniju liječenja predstavlja monoterapija docetakselom u trotjednim intervalima u kombinaciji s prednisonom. Ukoliko dođe do progresije bolesti, preporuča se uključivanje bolesnika u klinička ispitivanja. Kod metastatskog raka prostate koji je rezistentan na kemoterapiju, a koji pokazuje neuroendokrinu diferencijaciju ili je slabo diferenciran (Gleasonov zbroj 9 ili 10) primjenjuje se kemoterapija s cis(karbo)platinom uz etopozid. U slučaju koštanih metastaza primjenjuje se palijativna radioterapija, bifosfonati te zolendronična kiselina koja sprječava razgradnju kosti i smanjuje učestalost patoloških prijeloma, hiperkalcijemije, kompresije kralježnične moždine i potrebe za operativnim zahvatom. Humano monoklonsko protutijelo, denosumab, koje se koristi i za liječenje osteoporoze, reumatoidnog artritisa i multiplog mijeloma, pokazuje odlične rezultate u prevenciji patoloških prijeloma. Oba navedena lijeka mogu uzrokovati neželjene posljedice kao što su hipokalcijemija i osteonekroza mandibule (10).

Ukupno petogodišnje preživljenje bolesnika od raka prostate iznosi 60-90%. Ono ovisi u kojem je kliničkom stadiju bolest otkrivena, tj. u kojem je započeto liječenje (10).

2. CILJ

Ciljevi diplomskog rada su:

1. usporediti Gleasonov zbroj u bioptičkim i operativnim uzorcima pacijenata koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 2005. do 2009. godine zbog karcinoma prostate,
2. odrediti udio pacijenata koji imaju isti Gleasonov zbroj u bioptičkom i operativnom uzorku, ali različit primarni i sekundarni gradus,
3. odrediti udio pacijenata s Gleasonovim zbrojem 2 do 4 u bioptičkom uzorku te postotak podudarnosti bioptičkog i operativnog uzorka,
4. odrediti udio pacijenata s Gleasonovim zbrojem 6 i manjim od 6 u bioptičkom uzorku te postotak podudarnosti bioptičkog i operativnog uzorka.

3. MATERIJALI I METODE

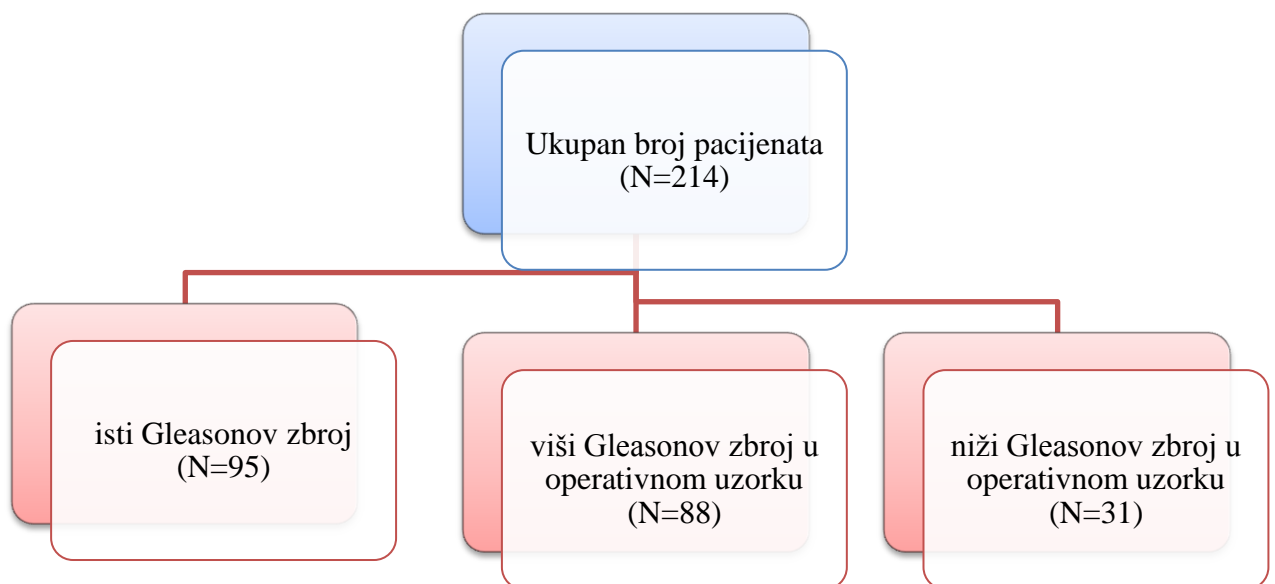
Istraživanje je provedeno analizom patohistoloških nalaza bioptičkih i operativnih uzoraka nakon radikalne prostatektomije u 214 pacijenata s karcinomom prostate koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 2005. - 2009. godine zbog karcinoma prostate.

Patohistološki nalazi su dobiveni iz baze podataka Kliničkog odjela za patologiju, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split.

Ukupan broj pacijenata (n=214) je podijeljen u tri grupe (Tablica 4). Prvu grupu čine pacijenti čiji se Gleasonov zbroj bioptičkog i operativnog uzorka nije promijenio (n=95), drugu grupu čine pacijenti čiji se Gleasonov zbroj u nalazima promjenio na više (n=88), dok se treća grupa sastoji od pacijenata kod kojih je operativni uzorak pokazao manji Gleasonov zbroj nego u bioptičkom uzorku (n=31).

Dobiveni podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike i prikazani grafički.

Tablica 4. Patohistološki uzorci/nalazi.

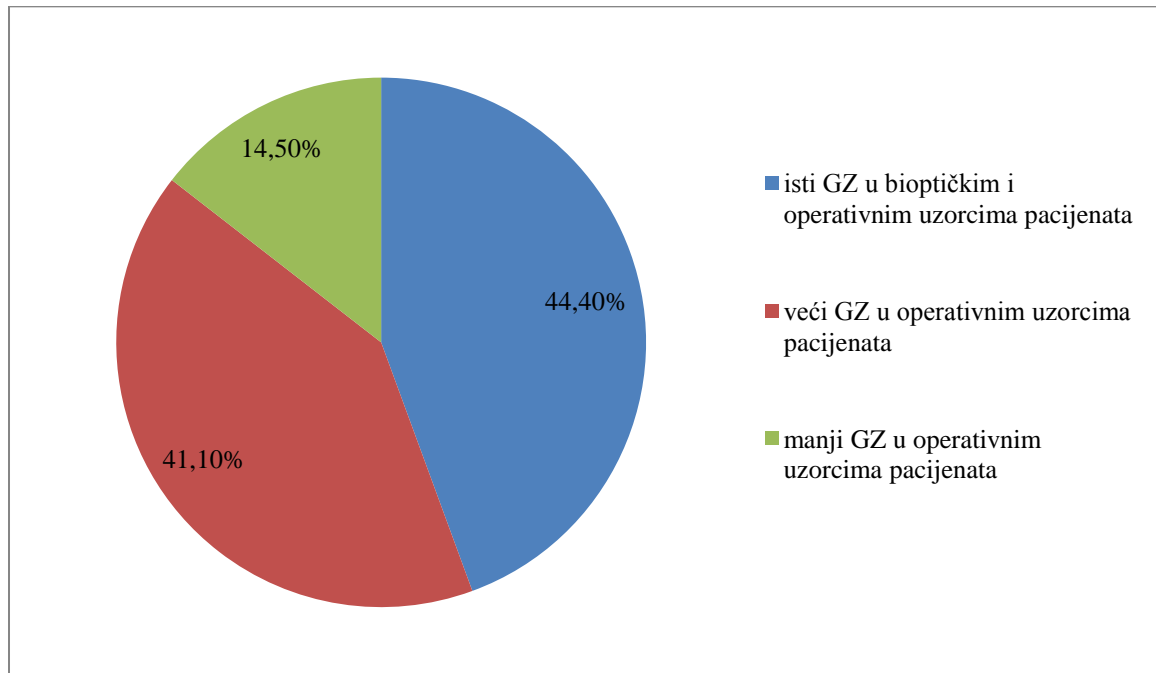


4. RESULTATI

Rezultati dobiveni u diplomskom radu su:

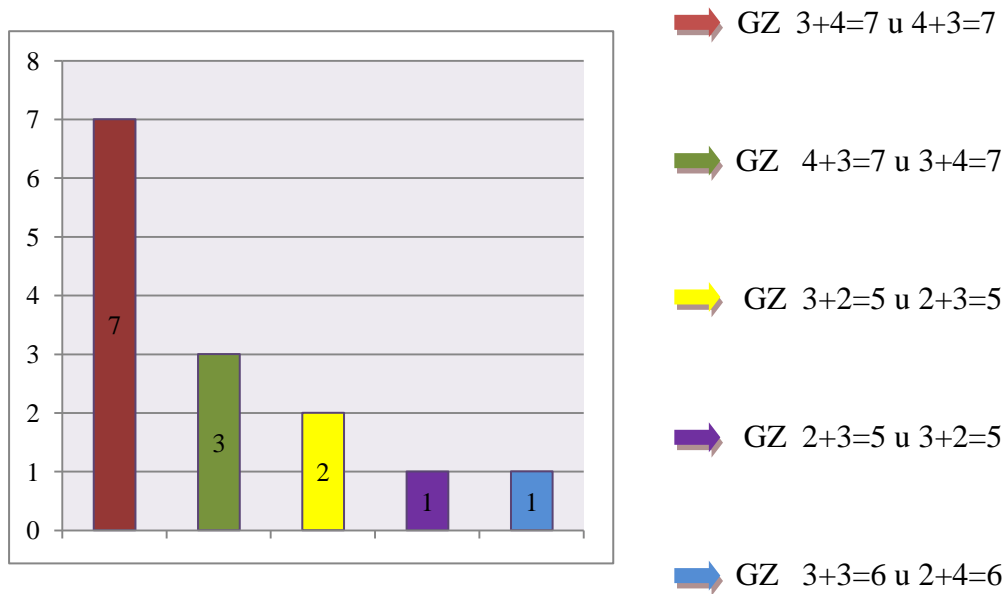
1. 44,4% pacijenata ima isti Gleasonov zbroj (GZ) u bioptičkim i operativnim patohistološkim uzorcima, 41,1% pacijenata ima veći GZ u operativnim uzorcima, dok 14,5% pacijenata ima manji GZ u operativnim nego u bioptičkim uzorcima (Slika 2).

Slika 2. Postotak promjena Gleasonovog zbroja



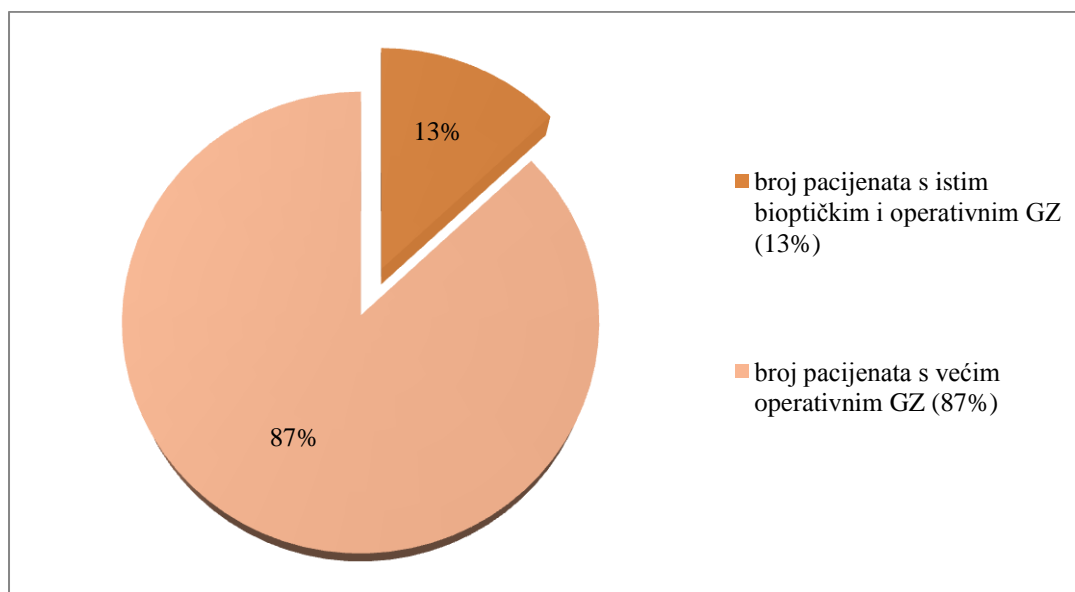
2. Broj pacijenata koji imaju različit primarni i sekundarni gradus, ali isti GZ je 14 (Slika 3). U 7 pacijenata (50%) se radi o promjeni GZ bioptičkog uzorka iz $3+4=7$ u GZ operativnog uzorka $4+3=7$. Iako se radi o istom Gleasonovom zbroju, operativni uzorak pokazuje goru histološku sliku zbog veće zastupljenosti lošije diferenciranih stanica. U 3 pacijenta (21%) se radi o promjeni iz GZ bioptičkog uzorka $4+3=7$ u GZ operativnog uzorka $3+4=7$. Kod dva pacijenta (14%) postoji slučaj prijelaza zbroja iz bioptičkog GZ $3+2=5$ u operativni GZ $2+3=5$ te po jednog pacijenta za promjenu iz bioptičkog GZ $2+3=5$ u operativni GZ $3+2=5$ (7%) i za promjenu iz bioptičkog GZ $3+3=6$ u operativni GZ $2+4=6$ (7%).

Slika 3. Prikaz pacijenata s istim Gleasonovim zbrojem, a različitim primarnim i sekundarnim gradusom u bioptičkom i operativnom uzorku.



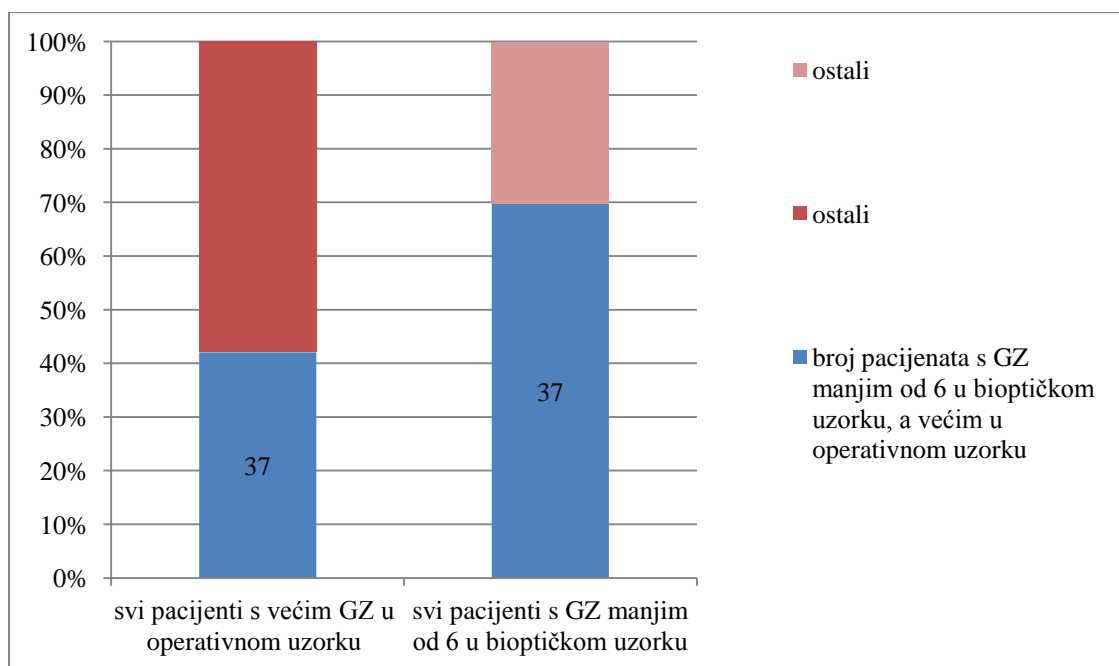
3. Pacijenti s GZ 2 do 4 u bioptičkom uzorku (n=15) su podijeljeni u dvije grupe: pacijenti koji imaju isti GZ bioptičkih i operativnih uzorkaka (n=2) i pacijenti koji imaju veći GZ u operativnom uzorku nakon radikalne prostatektomije (n=13) (Slika 4).

Slika 4. Pacijenti s Gleasonovim zbrojem 2 do 4 u bioptičkom uzorku



4. Pacijenti s GZ manjim od 6 u bioptičkom uzorku (n=53) u 70% slučajeva pokazuju veći GZ u operativnom uzorku (n=37). Među svim pacijentima koji su uključeni u ovaj rad, a pokazuju veći GZ u operativnom uzorku (n=88), 42% čine pacijenti čiji je GZ u bioptičkom uzorku manji od 6 (n=37) (Slika 5).

Slika 5. Udio pacijenata s GZ manjim od 6 u bioptičkom uzorku, a većim u operativnom uzorku u usporedbi sa sveukupnim brojem pacijenata koji su imali veći GZ u operativnom uzorku i u usporedbi sa sveukupnim brojem pacijenata s GZ manjim od 6 u bioptičkom uzorku



5. Podudarnost GZ u bioptičkom i operativnom uzorku pacijenata čiji je bioptički GZ 6 ili manji od 6, je 45% .

5. RASPRAVA

Stupnjevanje po Gleasonu je jedan od najbitnijih prognostičkih faktora karcinoma prostate. Iz tog razloga je vrlo važna njegova preciznost i usuglašenost bioptičkih i operativnih uzoraka na temelju kojih se strukturira terapijski pristup bolesniku. M. Cookson i suradnici su 1997. godine usporedili Gleasonov zbroj bioptičkih i operativnih uzoraka u 226 pacijenata. T. Fukagai je 2001. godine sa suradnicima proveo studiju u kojoj je uspoređena podudarnost bioptičkog i operativnog Gleasonovog zbroja. B. Hepap je sa suradnicima proveo istraživanje 2006. godine s 3000 bioptičkih i operativnih preparata karcinoma prostate s ciljem da se prikaže udio podudarnosti Gleasonovog zbroja među tim uzorcima. Posljednje provedeno istraživanje na ovu temu je publicirano 2015. godine. David Schreiber je sa suradnicima identificirao 34 195 pacijenata s dijagnozom karcinoma prostate koji su se podvrgli radikalnoj prostatektomiji od 2010. do 2011. godine te usporedio njihove bioptičke i operativne uzorke. To je zasad najopširnija studija o podudarnosti Gleasonovog zbroja u bioptičkim i operativnim uzorcima pacijenata oboljelih od karcinoma prostate. Sva navedena istraživanja pokazuju podudarnost Gleasonovog zbroja u bioptičkim i operativnim uzorcima u 31 do 55%. U navedenim istraživanjima udio slučajeva kod kojih je Gleasonov zbroj bio veći u operativnom uzorku je od 45 do 60%, a udio onih čiji je Gleasonov zbroj manji u operativnom uzorku je od 5 do 20%. Rezultati ovog diplomskog rada se podudaraju s već provedenim istraživanjima s nešto manjim odstupanjem kod skupine koja je pokazala veći Gleasonov zbroj u operativnom uzorku. U ovom radu je ta skupina za 3.9 %-tnih poena manja od donje granice raspona rezultata navedenih studija (19-24).

Kako bi ovaj sustav stupnjevanja bio klinički najučinkovitiji, 2005. godine u San Antoniu, SAD, održana je konferencija Internacionalnog društva urološke patologije (eng. *International Society of Urologic Pathology - ISUP*). Cilj je bio postići konsenzus među vodećim urološkim patolozima u određenim područjima Gleason stupnjevanja te usuglasiti optimalnu metodu ocjenjivanja. Odlučeno je da se Gleasonov zbroj $1+1=2$ ne bi trebao koristiti bez obzira na histološku sliku. Većina slučajeva koji odgovaraju ovom zbroju zapravo su adenoze (atipična adenomatozna hiperplazija) (25, 26). Među 214 pacijenata koji su uključeni u ovaj rad, nijedan nalaz nije označen kao GZ $1+1=2$. Preporučeno je izbjegavanje Gleasonovog zbroja 2 do 4 u bioptičkom uzorku karcinoma prostate. Razlozi su: slaba podudarnost s Gleasonovim zbrojem operativnog uzorka kod kojeg većina slučajeva pokazuje viši Gleasonov zbroj te dijagnoza ovog zbroja u bioptičkom uzorku može navesti liječnike i pacijente na mišljenje da je prognoza bolesti bolja no što to zapravo jest (25-27). M. Noguchi je u svom istraživanju pokazao da od 20 pacijenata s Gleasonovim zbrojem 2 do

4 u bioptičkom uzorku, 85% ima veći Gleasonov zbroj u operativnom uzorku (28). U ovom radu je taj postotak veći za 3 %-tna poena.

B. Helpap je dokazao često podcjenjivanje bioptičkog Gleasonovog zbroja $3+3=6$. Dokazao je kako se vrlo često histološka slika koja odgovara Gleasonovm broju 3 zamijeni s brojem 1 i 2 (21). U ovom radu je potvrđena ta tvrdnja i preporuka da se u bioptičkom uzorku ne bi trebao koristiti Gleasonov broj manji od 3.

S. Fine i suradnici su 2008. godine usporedili Gleasonov zbroj bioptičkih i operativnih uzoraka koji su obrađeni po preporukama ISUP konsenzus konferencije 2005. godine i podudarnost Gleasonovog zbroja je bila značajno veća u usporedbi s drugim, ranijim, istraživanjima (19-23, 29). Time su pokazali opravdanost i učinkovitost preporuka donešenih 2005. godine.

6. ZAKLJUČAK

Usporedbom Gleasonovog zbroja bioptičkih i operativnih uzoraka pacijenata s karcinomom prostate liječenih u KBC-u Split od 2005. do 2009., zaključeno je:

1. 44,4% pacijenata ima isti Gleasonov zbroj u bioptičkim i operativnim patohistološkim uzorcima, 41,1% pacijenata ima veći Gleasonov zbroj u operativnim uzorcima, dok 14,5% pacijenata ima manji Gleasonov zbroj u operativnim nego u bioptičkim uzorcima.
2. 14 je pacijenata s istim Gleasonovim zbrojem u bioptičkom i operativnom uzorku, a različitim primarnim i sekundarnim gradusom. Kod 50% pacijenata se radi o promjeni bioptičkog Gleasonovog zbroja $3+4=7$ u operativni Gleasonov zbroj $4+3=7$.
3. 87% pacijenata s bioptičkim Gleasonovim zbrojem 2 do 4 u operativnom uzorku ima veći Gleasonov zbroj.
4. 70% pacijenata s Gleasonovim zbrojem manjim od 6 u bioptičkom uzorku, ima veći Gleasonov zbroj u operativnom uzorku. Bioptički nalazi s Gleasonovim zbrojem 6 ili manjim od 6 pokazuju 45% podudarnosti s operativnim uzorcima.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2007; str. 383-4.
2. Junqueira L, Carneiro J. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2005; str. 443-4.
3. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; str. 718-21.
4. Bostwick D, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Mosby Elsevier, 2008; 469-93.
5. Grönberg H, Isaacs S, Smith RJ, Carpten DJ, Bova GS, Freije D i sur. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA. 1997 Oct; 278(15): 1251-55.
6. Gann HP, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks MF, Hennekens C i sur. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels. Cancer Res. 1999 Mar; 59; 1225.
7. Patel M, Musa F, Mousi F, Landau D. The potential harm of prostate cancer health supplements. American Journal of Lifestyle Medicine. 2015 Jan; 9: 241-46.
8. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. Acta Oncologica. 2005; 44: 277-81.
9. Astorg P. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A review of epidemiological and experimental evidence. Cancer Causes and Control. 2004 Feb; 15: 367-86.
10. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013; str. 180-87.
11. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Chicago: Springer, 2010; 457-62.
12. Šitum M, Gotovac J. Urologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; str. 131-7.
13. Patel AA, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. JAMA. 2007; 298: 1553-38.
14. Melia J, Moseley R, Ball YR, Griffiths DFR, Grigor K, Harnden P i sur. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. Histopathology. 2006 Mar; 48: 644-54.

15. Allsbrook CW, Mangold AK, Johnson HM, Lane BR, Lane GC, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologist. *Human Pathology*. 2001 Jan; 32: 81-88.
16. Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. *Hum Pathol*. 2005; 36: 5-9.
17. Freedland JS, Isaacs BW, Platz AE, Terris KM, Aronson JW, Amling LC. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: A search database study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Oct; 23: 7546-54.
18. Oyasu R, Yang XJ, Yoshida O. *Questions in Daily Urologic Practice*. Japan: Springer, 2008; 29-33.
19. Cookson SM, Fleshner EN, Soloway MS, Fair RW. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *The Journal of Urology*. 1997 Feb; 157: 559-62.
20. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile GR, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies Between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathology international*. 2001; 51:364-70.
21. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*. 2006 Nov; 449: 622-27.
22. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18: 796-03.
23. Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 1471-79.
24. Schreiber D, Wong TA, Rineer J, Weedon J, Schwartz D. Prostate biopsy concordance in a large population based sample: a Surveillance, Epidemiology and End Results study. *J Clin Pathol*. 2015; 68: 453-57.
25. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9): 1228-42.
26. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 477-78.

27. Beltran AL, Mikuz G, Luque JR, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch.* 2005 Nov; 448: 111-18.
28. Noguchi M, Stamey AT, McNeal EJ, Yemoto MC. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2001 Jul; 166(1): 104-10.
29. Fine WS, Epstein IJ. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. *The Journal of Urology.* 2008 Apr; 179(4): 1335-39.

8. SAŽETAK

Karcinom prostate je najčešći zloćudni tumor u muškaraca. Radi se o zloćudnoj promjeni žlijezda prostate koja se javlja u starijoj životnoj dobi. Najveći broj pacijenata čine muškarci stariji od 70 godina. Dokazani su pojedini čimbenici rizika za oboljevanje od ove bolesti, kao što su dob, genetska predispozicija, kronična upalna stanja, rasa i etnička pripadnost. Bolest se širi lokalno, u lokalne i udaljene limfne čvorove te hematogeno u druge organe, najčešće kosti. Dijagnosticira se digitorektalnim pregledom, serumskim vrijednostima PSA i transrektalnim ultrazvukom vođenom biopsijom prostate. Pri procjeni proširenosti bolesti koriste se CT, MR, scintigrafija skeleta i PET-CT.

Stupnjevanje po Gleasonu je danas najpriznatiji sustav stupnjevanja izgleda neoplastičnih žlijezda prostate kojim se određuje tzv. primarni i sekundarni gradus tumora, a njihov zbroj predstavlja tzv. Gleasonov zbroj. Gleasonov zbroj je jedan od najbitnijih prognostičkih faktora karcinoma prostate. Sam za sebe nije pouzdan, ali u sklopu drugih faktora, kao što su dob i opće stanje bolesnika, klinički stadij i serumske vrijednosti PSA, predstavlja jednu od osnova za donošenje terapijskih odluka.

Ciljevi ovog rada su bili usporediti Gleasonov zbroj (GZ) u bioptičkim i operativnim uzorcima pacijenata koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 2005. do 2009. godine zbog karcinoma prostate, odrediti udio pacijenata koji imaju isti GZ u bioptičkom i operativnom uzorku, ali različit primarni i sekundarni gradus, odrediti udio pacijenata s GZ 2 do 4 u bioptičkom uzorku te postotak podudarnosti bioptičkog i operativnog uzorka, odrediti udio pacijenata s GZ 6 i manjim od 6 u bioptičkom uzorku i izračunati postotak podudarnosti bioptičkog i operativnog uzorka.

Istraživanje je provedeno analizom patohistoloških nalaza bioptičkih i operativnih uzoraka nakon radikalne prostatektomije u 214 pacijenata s karcinomom prostate koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 2005. do 2009. godine zbog karcinoma prostate. Patohistološki nalazi su dobiveni iz baze podataka Kliničkog odjela za patologiju, Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Dobiveni podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike i prikazani grafički.

Postotak pacijenata koji imaju isti GZ u bioptičkim i operativnim patohistološkim uzorcima je 44,4%, 41,1% pacijenata ima veći GZ u operativnim uzorcima, dok 14,5% pacijenata ima manji GZ u operativnim nego u bioptičkim uzorcima. U ovom radu je određen broj pacijenata s istim GZ u bioptičkom i operativnom uzorku, a različitim primarnim i sekundarnim gradusom. Od 14 takvih slučajeva, 50% pacijenata pokazuje bioptički Gleasonov zbroj $3+4=7$ te operativni GZ $4+3=7$. Istraživanja na ovu temu još nema, no s obzirom da se radi o najčešćem Gleasonovom zbroju, ovi slučajevi se mogu pribrojiti

subjektivnosti patologa pri procjeni uzorka i lokalizaciji s koje se uzimaju bioptički uzorci. 87% pacijenata s bioptičkim GZ 2 do 4 u operativnom uzorku ima veći GZ. Ovi rezultati govore u prilog ISUP konsenzus konferenciji 2005. godine gdje je donesen zaključak da se GZ 2 do 4 ne bi trebao koristiti u bioptičkom uzorku. 70% pacijenata s GZ manjim od 6 u bioptičkom uzorku ima veći GZ u operativnom uzorku.

9. SUMMARY

Prostate cancer is the most common malignancy in men. It is a neoplastic change of the prostate glands that occurs in the elderly. The majority of patients are men older than 70 years. There are proven individual risk factors for developing this disease, such as age, genetic predisposition, chronic inflammatory conditions, race and ethnicity. The disease spreads locally, in local and distal lymph nodes and hematogenous in other organs, most commonly the bones. It is diagnosed by digital rectal examination, serum PSA and transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. The extent of the disease is determined by CT, MRI, bone scintigraphy and PET-CT.

Gleason score is the most used staging system of neoplastic prostate glands which determines so-called primary and secondary tumor grade, and their score represents so-called Gleason score. Gleason score is one of the most important prognostic factors of prostate cancer. With other factors, such as age and general condition of the patient, clinical stage, and serum levels of PSA, Gleason score is one of the foundations for making treatment decisions.

The objectives of this study were to compare the percentages in correspondence of Gleason score in biopsies and operational patterns of patients treated in hospital in Split from 2005 to 2009, indicate patients who have the same Gleason score in the biopsy and operating sample, but different primary and secondary grade of the samples, calculate the percentage of patients with Gleason score that was 6 and less than 6 in the biopsy sample and show the percentage of concordance of biopsy and operating samples.

The study was conducted by analyzing histopathological biopsy and operational samples after radical prostatectomy in 214 patients with prostate cancer who were treated at the hospital in Split in the period from 2005 - 2009, due to prostate cancer. Histopathological findings are obtained from the database of the Clinical Department of Pathology, Clinical Institute of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, Split Hospital. The obtained data were analyzed by descriptive statistics and presented graphically.

The percentage of patients who have the same Gleason score in biopsy and operative histology samples is 44.4%, 41.1% of patients have a higher Gleason score in operating samples than in biopsy samples, while 14.5% have lower Gleason score in operating than in biopsy samples. This study has shown the number of patients with the same Gleason score in the biopsy and operating sample with a variety of primary and secondary grade. Out of 14 such cases, 50% of them have Gleason score $3 + 4 = 7$ in biopsy and $4 + 3 = 7$ in the operating sample. There are no researches on this subject yet, but given that this is most frequent Gleason score, these cases can be added to the subjectivity of the pathologist in evaluating the sample and localization of biopsy samples. 87% of patients with biopsy

Gleason score 2-4 show higher Gleason score in operating sample. These results speak in favor of ISUP conference of 2005 where a decision was reached that the Gleason score 2-4 should not be used in a biopsy sample. 70% of patients with Gleason score less than 6 in the biopsy sample show higher Gleason score in operating sample. Biopsy samples with Gleason score 6 or less than 6 show 45% concordance with the operating samples. These results support the recommendation that the patterns 1 and 2 should not be used in the evaluation of biopsy samples.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mia Golubić

Datum i mjesto rođenja: 10.10.1990. godine, Split

Adresa: Opata Gebizona 18, 21231 Klis

Broj telefona: 098/138-2706

E- mail: mia.gbl@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1997.- 2005. Osnovna škola „Dobri“, Split

1999.-2005. Osnovna glazbena škola „Josip Hatze“

2005.- 2009. Opća gimnazija „Marko Marulić“, Split

2009.- 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

KONGRESNI SAŽECI

1. Golubić M, Almić A, Begović I, Kokeza M, Gudelj K, Livaja T, Mateljan I, Stipić R, Vilović K. **Non-traumatic mucosal neuroma of gallbladder non associated with MEN 2B-case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia
2. Mateljan I, Livaja T, Golubić M, Almić A, Begović I, Kokeza M, Gudelj K, Jurlina M, Poljak N, Vilović K. **EGFR/HER2 negative Acinic cell carcinoma arising in Nasal Cavity-case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia
3. Kokeza M, Gudelj K, Livaja T, Mateljan I, Golubić M, Almić A, Begović I, Bušić Nj, Vilović K. **p53 and p16 (INK) in an unusual histopathological picture of lower lip lesion-case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia

STRANI JEZICI:

Engleski jezik aktivno, talijanski jezik pasivno.