

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Borivoj M. Milković

**ZNAČAJ ODNOSA INDEKSA SLOBODNOG I  
UKUPNOG PROSTATA SPECIFIČNOG  
ANTIGENA PREMA GUSTINI PROSTATA  
SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOSTICI  
KARCINOMA PROSTATE U  
„SIVOJ ZONI“**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELEGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Borivoj M. Milković

**SIGNIFICANCE OF FREE TO TOTAL PROSTATE  
SPECIFIC ANTIGEN RATIO AND PROSTATE  
SPECIFIC ANTIGEN DENSITY IN GRAY ZONE  
PROSTATE CANCER DIAGNOSTIC**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

**Mentor :**

**Prof. dr Zoran Džamić**, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. **Prof. dr Cane Tulić**, redovan profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. **Prof. dr Goran Marušić**, redovan profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
3. **Prof. dr Dejan Dragičević**, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Datum odbrane:**

## **Zahvalnost**

*Posebno se zahvaljujem svom mentoru, Prof. dr Zoranu Džamiću na dugogodišnjoj podršci, smernicama i savetima pri izradi doktorata.*

*Zahvalnost dugujem i mojim kolegama na podršci i savetima dr Tomislavu Pejčiću, dr Borisu Kajmakoviću, dr Bogomiru Milojeviću, dr Draganu Babiću, dr Dejanu Nikoliću, dr Jadranu Erčiću, kao i svim ostalim kolegama koji su mi pomogli.*

*Naročito sam zahvalan porodici na podršci i razumevanju.*

# ZNAČAJ ODNOSA INDEKSA SLOBODNOG I UKUPNOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA PREMA GUSTINI PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PROSTATE U „SIVOJ ZONI“

## REZIME

Ispitali smo značajnost, odnos slobodnog i ukupnog PSA (F/T) prema PSA gustini (F/T)/PSAD u sivoj zoni, PSA 4-10 ng/ml za rano otkrivanje karcinoma prostate.

### Materijal i metode:

Istraživanje je rađeno na Urološkoj klinici Kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u periodu od 2007. godine do 2015. godine. Kriterijum za odabir 150 bolesnika bio je serumski PSA između 4,0-10,0 ng/ml.

Svim bolesnicima određivan je serumski PSA, slobodni PSA (F PSA), odnos slobodnog i ukupnog PSA (F/T PSA) i PSA gustina (PSAD), korišćen je Abbott test. Volumen prostate meren je transrektalnim ultrazvukom (TRUS), svima je rađena TRUS sextant biopsija prostate.

### Rezultati rada:

Od 150 ispitivanih bolesnika, kod 91 (60,7%) bolesnika je patohistološki verifikovana benigna prostatična hiperplazija (BPH), a 59 (39,3%) bolesnika imalo je patohistološki verifikovan karcinom prostate (CaP).

(F/T)/PSAD je pokazao statistički značajno niže vrednosti kod bolesnika sa CaP (0,75), nego kod BPH (1,42) ( $p < 0,01$ ). F/T statistički niži kod CaP (0,15) nego kod BPH (0,21) ( $p < 0,01$ ) i PSAD statistički značajno viši kod CaP (0,21) nego kod BPH (0,17) ( $p < 0,01$ ).

*Cutoff* za (F/T)/PSAD 0,85, daje senzitivnost 68,6% i specifičnost 66 %, a površina ispod krive (AUC) 0,725, *cutoff* za F/T 0,145 daje senzitivnost 70,3%, specifičnost: 60,3% i AUC: 0,671 i *cutoff* za PSAD: 0,185 daje senzitivnost: 65,0%, specifičnost: 65,1% i AUC: 0,683. Poređenjem površina ispod krive (AUC) vidi se da najbolje vrednosti pokazuje odnos (F/T)/PSAD.

**Zaključak:**

Bolesnicima sa PSA od 4-10 ng/ml može se predložiti *cutoff* za (F/T)/PSAD 1,40, koji će smanjiti broj nepotrebnih biopsija za 25%. Bolesnicima koji imaju niske vrednosti (F/T)/PSAD, F/T i visoke vrednosti PSAD, predlaže se biopsija prostate zbog visokog rizika za karcinom prostate.

**Ključne reči:** ukupni PSA, slobodni PSA, slobodni/ukupni PSA, PSA gustina, karcinom prostate, benigna prostatična hiperplazija.

**Naučna oblast:** Hirurgija

**Uža naučna oblast:** Urologija

**UDK broj:**

## **SIGNIFICANCE OF FREE TO TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN RATIO AND PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY IN GRAY ZONE PROSTATE CANCER DIAGNOSTIC**

### **ABSTRACT**

We have examined usefulness of the free to total PSA (F/T) against PSA density (F/T)/PSAD) in the gray zone, PSA 4-10 ng/ml for the early cancer detection.

### **Material and methods :**

The examination took place at the Urology Clinics of Clinical Centre of Serbia and University of Belegrade School of Medicine in the period from 2007. to 2015. The criteria for the selection of 150 patients was the serum PSA between 4.0 – 10.0 ng/ml.

All the patients were determined with serum PSA, free PSA (F PSA), free to total PSA ratio (F/T PSA) and PSA density (PSAD) by the Abbott test. Prostate volume was measured by transrectal ultrasound (TRUS) procedure and all of them had undergone TRUS sextant prostate biopsy.

### **Results :**

Of 150 examined patients, 91 (60,7%) were histopathologically verified with the benign prostatic hyperplasia (BPH), and another 59 (39,3%) were with histopathologically verified prostate cancer (CaP).

(F/T)/PSAD showed statistically significant lower values at the patients with CaP (0,75) than those with BPH (1,42) ( $p < 0,01$ ). F/T is statistically lower with CaP (0,15) than with BPH (0,21) ( $p < 0,01$ ) and the PSAD is significantly higher with CaP(0,21) than with BPH(0,17) ( $p < 0,01$ ).

*Cutoff* for (F/T)/PSAD of 0,85 gives 68,6% sensitivity and 66,0% specificity and area under the curve (AUC) is 0,725, *cutoff* for F/T of 0,145 gives 70,3% sensitivity and 60,3% specificity and AUC 0,671 and PSAD 0,185 *cutoff* gives 65,0% sensitivity and 65,1% specificity and AUC 0,683. By area under the curve (AUC) comparison it can be seen that the best values are with (F/T)/PSAD ratio.

**Conclusion**

Patients with PSA 4-10 ng/ml can be recommended *cutoff* for (F/T)/PSAD 1,40, which and reduces number of unnecessary biopsies for 25%. Patients with low (F/T)/PSAD, F/T values, and high PSAD are prostate biopsy recommended because of prostate cancer high risk.

**Key words:** Total PSA, Free PSA, Free/Total PSA, PSA density, Prostate cancer, Benign Prostatic Hyperplasia

**Academic expertise:** Surgery

**Field of academic expertise:** Urology



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA PROSTATE .....	3
1.2. FIZIOLOGIJA PROSTATE .....	6
1.3. PROSTATA I HORMONI .....	7
1.4. PATOGENEZA KARCINOMA PROSTATE.....	10
1.5. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE .....	12
1.6. KLINIČKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PROSTATE.....	14
1.7. TUMOR MARKER I DERIVATI (IZOFORME) PSA .....	16
1.7.1. PROSTATA SPECIFIČAN ANTIGEN (PSA) .....	16
1.7.2. URINARNI PSA .....	19
1.7.3. PSA DENSITY .....	19
1.7.4. PSA VELOCITY .....	20
1.7.5. PSAdT.....	20
1.7.6. PSAD – TZ.....	20
1.7.7. F/T PSA.....	21
1.7.8. KOMPLEKS PSA .....	22
<b>2. CILJ RADA</b> .....	<b>23</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE:</b> .....	<b>24</b>
3.1. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI .....	24
3.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	28
<b>4. REZULTATI RADA</b> .....	<b>30</b>
4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....	30
4.2. REKTALNI PREGLED I TRANSREKTALNI ULTRAZVUK KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PROSTATE I BENIGNOM HIPERPLAZIJOM .....	33
4.3. VELIČINA PROSTATE KOD BOLESNIKA.....	40
4.4. UKUPAN PSA KOD BOLESNIKA.....	42
4.5. RECIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) ANALIZA F PSA, F/T, PSAD, (F/T)/PSAD.....	43
4.6. LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA.....	52
4.7. ISPITIVANJE POVEZANOSTI U NAŠEM RADU .....	53

4.8. POREĐENJE (F/T)/PSAD SA VOLUMENOM PROSTATE, GODINAMA, F/T I PSAD .....	64
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>70</b>
<b>6. ZAKLJUČCI:.....</b>	<b>78</b>
<b>7. LITERATURA: .....</b>	<b>79</b>

## 1. UVOD

Karcinom prostate je danas prepoznat kao značajan medicinski problem u muškoj populaciji. Javlja se kod muškaraca iznad pedesete godine života, najčešće oko sedamdesete. Muškarci mlađi od 55 godina imaju oko 2% karcinoma prostate, a najveći broj obolelih je između 65 i 74 godine (31,5%-41,4%) (1). U poslednjih trideset godina sve je veći broj mlađih muškaraca sa dijagnostikovanim karcinomom prostate. Najčešće je dijagnostikovano maligno oboljenje kod muškaraca, 21% svih neoplazmi, ispred raka pluća (20%), raka mokraćne bešike (10%) ili raka kolona i rektuma zajedno (14%). Karcinom prostate je drugi najznačajniji uzrok smrti kod muškaraca (2).

Incidenca karcinoma prostate je visoka i u svetskim razmerama pokazuje široke varijacije.

U Severnoj Americi i Severnoj Evropi dostiže 63 na 100000 belaca u odnosu na 102 na 100000 crnaca u Americi (3, 4). Mnogo je niža incidenca u Japanu, 10 na 100000 muškaraca (5, 6). Standardizovana stopa incidence karcinoma prostate u centralnoj Srbiji je 30/100000 (7). Porast incidence karcinoma prostate zabeležen je gotovo u celom svetu.

Etiologija karcinoma prostate i pored brojnih istraživanja nije poznata (8). Dobro su poznata tri etiološka faktora: godine pacijenta, rasna pripadnost te nasleđe. Ukoliko obole dvoje ili više rođaka iz prve linije srodstva rizik nastanka karcinoma prostate raste od 5 do 11 puta (9, 10).

Poznate su epidemiološke karakteristike i faktori rizika. Uticaj hormona je od nesumnjivog značaja za nastanak karcinoma prostate. Incidenca i mortalitet karcinoma prostate rastu sa starenjem. Rasna pripadnost može biti značajan faktor pošto u pojedinim regijama u SAD učestalost oboljenja crnaca je za 80% veća nego belaca.

Karcinom prostate u 95% slučajeva čini adenokarcinom, dok ostali histološki tipovi čine svega 5%. Prema stepenu maligniteta deli se u tri stepena ili gradusa I, II, III. Gleason skor je najčešće korišten sistem za određivanje gradusa adenokarcinoma prostate (11). Gleason skor je zbir dva uzorka 1-5 i kreće se od 2 do 10. Prema stadijumu razvoja najčešće se koristi TNM klasifikacija.

Simptomatologija karcinoma prostate zavisi od stadijuma razvoja i rasprostranjenosti karcinoma u momentu dijagnoze. Najčešće se javlja polakiurija, nokturija, dizurija, slabljenje mlaza. Hematurija je retka. Moguća je retencija urina. Ovi simptomi nisu karakteristični za karcinom prostate, oni se javljaju i zbog benigne prostatične hiperepalzije (BPH). Sa

razvojem bolesti javlja se opstrukcija donjeg urinarnog trakta te bolovi u kostima kao posledica metastatskih promena. Uzrok povećanog otkrivanja obolelih i umrlih od karcinoma prostate, je u sve boljim dijagnostičkim metodama za rano otkrivanje karcinoma. Pored dobro poznatih metoda za dijagnozu karcinoma prostate (kisela prostatična fosfataza, alkalna fosfataza, scintigram skeleta, Rtg kostiju i dr.) uvode se nove metode kao što je određivanje prostata specifičnog antigena (PSA) u krvi, transrektalno vođena ultrasonografija (TRUS) kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR).

Prostata specifični antigen je glikoprotein prisutan u epitelnim ćelijama normalnog prostatičnog tkiva, a nema ga u vezivnom tkivu. PSA nije marker specifičan za karcinom prostate, već je specifičan za sve tipove prostatičnog epitela (12). Javlja se kao slobodan PSA u oko 5% i vezani PSA 95%. Standardna granična vrednost za PSA je 4,0 ng/ml („*cutoff*“), i ako *National Comprehensive Cancer Network* u Americi predleže *cutoff* za PSA 2,5 ng/ml.

U početku se verovalo da se povećanje PSA iznad 4,0 ng/ml javlja samo kod karcinoma prostate, danas se zna da PSA može biti povišen kod prostatitisa, manipulacija na prostati (rektalni pregled, cistoskopija), ejakulacije i kao posledica BPH (13).

U zoni vrednosti PSA od 4,0 ng/ml do 10,0 ng/ml, „siva zona“, preklapaju se pacijenti sa benignom prostatičnom hiperplazijom (BPH) i pacijenti sa karcinomom prostate (CaP). Jedan od četiri pacijenta u sivoj zoni ima karcinom prostate, a 20% muškaraca sa dijagnostikovanim karcinomom prostate imaju PSA manji od 4,0 ng/ml (14).

Catalona i saradnici su našli da približno 10% muškaraca sa vrednostima PSA manjim od 4 ng/ml ima karcinom prostate kao i 21% muškaraca sa PSA između 4-10 ng/ml i 50% sa PSA preko 10 ng/ml (15). Babain i saradnici smatraju da bolesnici sa PSA do 4 ng/ml imaju nizak karcinoma rizik oni sa PSA 4-10 ng/ml srednji rizik, a bolesnici sa PSA >10 ng/ml imaju visok rizik za nastanak karcinoma prostate (16).

Određivanjem nivoa PSA, digito rektalnim pregledom (rektalni tuše-RT) i transrektalno ultrazvučno vođenom biopsijom (TRUS biopsija), danas se u SAD otkriva 26% karcinoma prostate u stadijumu A. Kod povišenih vrednosti serum PSA predlaže se transrektalno-ultrazvučno vođena biopsija prostate. Biopsija prostate je invazivna metoda skopčana sa komplikacijama kao što je: hemospermia 37,4%, krvarenje 14,5%, urinarna infekcija 0,8%, septična stanja 0,3%, urinarna retencija 0,2%, prostatitis 1,0% i vrlo retko smrtni ishod (17).

PSA sam nije dovoljan da se u „sivoj zoni“ odvoje pacijenti sa karcinomom prostate od onih pacijenata koji nemaju karcinom.

Postoje dve mogućnosti, a to su: da se svim pacijentima koji imaju PSA 4,0 ng/ml i preko toga radi biopsija prostate ili da se pokušaju odvojiti pacijenti kojima će se raditi biopsija prostate (16). Stoga su uvedeni novi parametri kao što je PSA density (PSAD), ukupni PSA podeljen sa volumenom prostate izmeren TRUS-om, PSA velocity (PSAV), brzina stvaranja PSA, PSA doubling time (PSAdT), PSA density tranzicione zone, slobodni PSA (F PSA), odnos slobodnog i ukupnog PSA (F/T PSA) (18, 19, 20).

Zato je racionalno i opravdano ispitivanje još jednog parametra, a to je odnos indeksa slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena prema gustini prostata specifičnog antigena (F/T)/PSAD, koji bi mogao smanjiti broj nepotrebnih biopsija.

## 1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA PROSTATE

Prostata je žlezdano mišićni organ koji se nalazi ispod mokraćne bešike, iza preponske kosti, a ispred rektuma, u subperitonealnom delu karlične duplje (*spatium retroperitoneale pelvis*). Oblika kestena. Visina prostate je 3-4 cm, širina 4-5 cm, a debljina do 2,5 cm. Kod odraslog muškarca prostata je teška od 16 do 22 gr. Na prostati se mogu razlikovati baza, vrh, četiri strane, prednja, zadnja i dve lateralne (21).

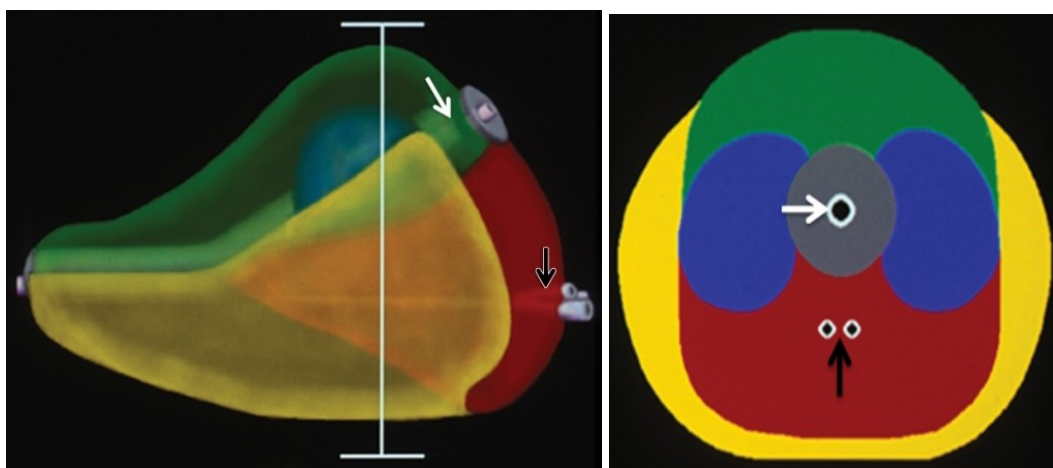
Prednja strana prostate okrenuta je prema preponskoj kosti, za koju je pripojena pomoću puboprostatičnih ligamenata. Prekrivena je bogatim Santorinijevim venskim pleksusom i vezivno-masnim tkivom. Zadnja strana prostate okrenuta je ka rektumu od koga ga odvaja fascia rectovesicalis (Denonvilliers-ova). Između dva lista rektovezikalne fascije nalazi se avaskularni Prustov prostor. Na zadnjoj strani palpira se sulkus koji odgovara prostatičnoj uretri.

Bočne strane prostate odvojene su od *m. levatoris ani* lateralnom aponeurozom koja predstavlja deo puborektosakralne aponeuroze.

Baza prostate okrenuta je na gore, na nju naležu baza i vrat mokraćne bešike. Na bazi bešike postoji prednje i zadnje polje između kojih se nalazi poprečni žleb. Na prednje polje naleže mokraćna bešika i tu se nalazi otvor uretre koja ulazi u prostatu. Na zadnje polje naleže donji kraj semenih kesica, dok se medijalno nalazi ampula semenovoda. Na zadnjem polju su i dva otvora za ulaz ejakulatornih duktusa u prostatu. Vrh prostate je usmeren nadole i nalazi se na oko 5 cm iznad anusa (22).

Prostatična uretra duga je oko 3 cm i na njenom zadnjem zidu, bliže vrhu prostate nalazi se brežuljak (*verumontanum, colliculus seminalis*). Na sredini kolikulusa je otvor koji vodi u utriculus prostaticus, koji predstavlja zaostatak Muller-ovog kanala. Na bočnim stranama kolikulusa se nalazili oko 20-30 otvora, kroz koje se prazne prostatične žlezde.

Pri bazi kolikulusa otvara se oko 90% žlezda dok se svega 5% otvara iznad u proksimalnom delu uretre. Ejakulatorni kanali se otvaraju na bočnim stranama kolikulusa. Prema Mc Nealu baza kolikulusa se uzima kao mesto koje deli prostatičnu uretru na distalni deo, ispod baze kolikulusa i proksimalni deo iznad. Proksimalni deo ima otklon put napred u odnosu na distalni deo i pravi tup ugao (23).



Slika 1. Zonalna anatomija prostate (Herbert Alberto Vargas, Oguz Akin, Tobias Franieli et al. Normal Central Zone of the Prostate and Central Zone Involvement by Prostate Cancer: Clinical and MR Imaging Implications. Radiology. 2012 Mar; 262(3):894-902)

**CZ** – crvena; **TZ** – Plava; **PZ** – Žuta; **Bela strelica** – prostatična uretra; **Crna strelica** – ejakulatorni duktusi

Do sada su postojale različite podele prostate. Mc Neal je 1968. godine dao podelu prostate na tri zone: periferna zona (PZ), centralna zona (CZ) i prelazna (tranziciona) zona (TZ) (24, 25) (Slika 1). Glavna tačka razgraničenja u ovoj podeli je baza, tj. proksimalni deo kolikulusa (26). Iznad ove tačke proksimalni deo prostatične uretre pravi otklon napred, te svojim distalnim delom zatvara tup ugao. Iza ovog dela uretre nema žlezda, već se nalazi tanko vezivo i mišićna vlakna čineći preprostatični sfinkter. Od kolikulusa napred i lateralno sa svake strane pruža se prelazna zona, u vidu dva mala lobusa čiji se glavni duktus otvara na bazi kolikulusa. Ona zahvata oko 10% volumena glandularnog tkiva. Iz

ovog dela se razvija benigna hiperplazija prostate. U njoj se adenokarcinom prostate razvija u oko 20% slučajeva.

Centralna zona se nalazi iznad kolikulusa, iza proksimalnog dela prostatične uretre, ispred ejakulatornih duktusa i naviše ide do vrata mokraćne bešike, čineći oblik kupe. Sadrži oko 25% žlezdanog tkiva prostate.

Periferna zona se nalazi ispod baze kolikulusa, a pruža se i naviše obuhvatajući centralnu i tranzicionu zonu „kao držač kuvanog jajeta“. Periferna zona čini 70% žlezdanog tkiva prostate, sadrži 70% svih adenokarcinoma prostate.

Zonalnu podelu prostate potvrdili su Higgins i Gosling na materijalu dobijenom autopsijom (27). Dok su Kobayashi i saradnici otkrili razliku u rasporedu nervnih receptora između zona. Otkriven je značajno veći broj alfa 1-receptora u centralnoj zoni i preprostatičnom sfinkteru u odnosu na perifernu zonu (28).

Arterije prostate dolaze iz arterije vesicales inferior (grana *a. iliaca interne*), a dopunske od arterije *haemorrhoidales mediae* i arterije *pudende interne*. Donja vezikalna arterija daje dva stabla za vaskularizaciju prostate, uretralnu arteriju i kapsularnu arteriju. Krvni sudovi zajedno sa nervnim vlaknima prolaze između slojeva lateralne fascije prostate. Uretralna arterija ide ka vratu mokraćne bešike na 5 i 7 sati. Druga grana donje vezikelne arterije, kapsularna arterija ide posterolateralno i ulazi u prostatu pod pravim uglom i vaskularizuje žlezdano tkivo. Vene prostate sa venama mokraćne bešike čine vezikoprostatični splet, koji se drenira u hipogastričnu venu. Dorzalna vena napušta penis između kavernoznih tela, a ispod Buck-ove fascije i deli se na: površnu, levu i desnu. Površna grana prolazi između puboprostatičnih ligamenata, prednjom stranom prostate i vratom mokraćne bešike. Bočni venski pleksusi pružaju se posterolateralno i dreniraju se zajedno sa pudendalnom, obturatornim i vezikalnim pleksusima u unutrašnju ilijačnu venu. Prema Batsonu i preko vertebralnog venskog sistema vrši se odvođenje venske krvi. Ovim putem se zaobilazi plućni krvotok i tako se objašnjava postojanje koštanih metastaza bez postojanja plućnih metastaza (29).

Limfna drenaža ide preko limfnih spletova koji prate vensku cirkulaciju i uglavnom se odvija preko obturatornih i unutrašnjih ilijačnih limfnih nodusa. Postoji komunikacija sa spoljašnjim ilijačnim, presakralnim i paraaortalnim limfnim nodusima.

Prostata i vezikule seminalis imaju dvojak, simpatičku i parasimpatičku inervaciju iz pelvičnog pleksusa koji je smešten iza rektuma, sa središtem u nivou vrha semenih kesica. Ova vlakna pružaju se sa kavernoznim živcem posterolateralno, sadržana u lateralnoj fasciji

prostate. Parasimpatička vlakna inervišu acinuse prostate i stimulišu sekreciju, dok simpatička vlakna inervišu glatke mišiće kapsule i stromu prostate. Somatska inervacija potiče iz pudendalnog živca i inervišu *rabdosfinkter* i *m. levator ani*. Vrat bešike i preprostatični sfinkter su pod alfa adrenergičkom kontrolom.

U prostati odraslog muškarca postoji tri vrste ćelija: sekretorne (luminalne), bazalne i neuroendokrine. Najveći deo epitela prostate čine sekretorne ćelije, koje predstavljaju epitelnu barijeru prema lumenu duktusa i proizvode sekret prostate. Ove ćelije su zrele i imaju nizak proliferativni indeks. Sadrže veliki broj sekretornih granula. One sintetišu i sekretuju veliki broj proteina: PSA, kisela fosfataza, androgen receptor (AR).

U bazalnom sloju se nalaze i stem ćelije, od kojih nastaju sve epitelne ćelije prostate. Bazalne ćelije čine oko 10% svih ćelija epitela i leže na bazalnoj membrani. Imaju nizak proliferativni indeks, neznatnu sekretornu aktivnost. Neuroendokrine ćelije ne pokazuju proliferativni potencijal i nemaju jedarni AR, ali su značajne kao stvaraoci faktora rasta, imaju receptore za epidermalni faktor rasta (EGF). Neuroendokrine ćelije se pojavljuju u pubertetu i broj ima se povećava do 25 godine, i tako ostaje u narednim godinama (21).

## 1.2. FIZIOLOGIJA PROSTATE

Sekretorna funkcija prostate se ogleda u stvaranju ejakulata. Ejakulat muškarca ima prosečnu zapreminu od 3 ml i sastoji se od semene tečnosti i spermatozoida.

Spermatozoidi čine manje od 1% zapremine ejakulata dok sav preostali deo (1,5-2,0 ml) dolazi iz semenih kesica, prostate oko 0,5 ml iz Kuperovih, Litreovih žlezda (0,1-0,2 ml) (30).

Prva frakcija ejakulata bogata je spermatozoidima, sekretom prostate i limunskom kiselinom, dok je druga frakcija bogata fruktozom iz semenih vezikula.

Semena tečnost ili semena plazma sadrži: kalijum, cink, limunsku kiselinu, fruktozu, spermin, slobodne amino kiseline, fosforil-holin, prostaglandine i enzime (kisela fosfataza, diamin oksidaza, beta glukoroidaza, laktat dehidrogenaza (LDH), semeproteinaza, alfa amilaza i PSA) (21).

Semene vezikule najvećim delom stvaraju fruktozu i prostaglandine. Prostaglandina ima 15 različitih tipova, a dele se u četiri grupe: A, B, E i F, prema strukturi ciklopentanskog prstena. Svaka grupa se dalje deli na podgrupe. Kod muškaraca u reproduktivnom traktu je E grupa, a u ženskom F grupa. Prostaglandini su uključeni u proces erekcije, ejakulacije, pokretljivosti, transporta spermatozoida kao i kontrakcije testisa



i penisa. U ženskom reproduktivnom traktu, prostaglandini deluju na crevikalni mukus, vaginalni sekret kao i na transport spermatozoida kroz ženski genitalni trakt. Semene vezikule su glavni izvor fruktoze kod muškaraca. Odsustvo fruktoze u semenoj plazmi ukazuje na kongenitalno odsustvo obe semene vezikule i semenovoda, obstrukcija oba ejakulatorna kanala ili retrogradna ejakulacija.

### 1.3. PROSTATA I HORMONI

Prostata je hormonski zavistan organ. Za njen razvoj i funkciju neophodni su androgeni. Uklanjanjem izvora androgena, hiruški ili hormonskom kastracijom dolazi do involucije prostate. Još 1786. godine John Hunter je opisao efekat kastracije na prostatu. Radovi Higinsa i Hodgesa (1941) jasno su pokazali androgenu zavisnost prostate i postavili temelj hormonske terapije karcinoma prostate (30). Kasnije aplikacije egzogenih androgena rezultiraju ponovnim rastom prostate, ali samo do svojih normalnih dimenzija (Bruchovsky N., 1975.) (31).

Za normalan rast prostate i njenu sekretornu funkciju, neophodni su faktori rasta i testosteron.

Najveći deo testosterona (95%) se stvara u testisima muškarca, a preostalih 5% se stvara u nadbubrezima. Testosteron se sintetiše iz acetata i holesterola pod uticajem luteotropnog hormona (LH). Nadbubrežni androgeni zdravog muškarca nemaju uticaj na rast prostate. Kod bolesnika kod kojih su odstranjene nadbubrežne žlezde ne dolazi do značajnih promena na prostati i akcesornim polnim žlezdama.

Produkcija estrogena u muškaraca je mala. Estrogen je značajan za procese u prostati, a posebno je značajan odnos testosterona i estrogena, koji se tokom života menja. Najvećim delom estrogen nastaje aromatizacijom iz testosterona u masnom tkivu, a malim delom iz testisa. Sa godinama se menja odnos testosteron estrogen. Dolazi do pada testosterona zbog porasta globulinskog nosača za testosteron, dolazi i sekundarno do porasta LH i folikulostimulirajući hormon (FSH), a samim time dolazi do pada slobodnog testosterona. Pad je 20% preko 60 godina starosti (32), odnosno 1% godišnje između 40-70 godina (33).

Promena odnosa slobodnog testosterona i estrogena sa starenjem može biti važan faktor za pojavu ginekomastije i impotencije.

U hipotalamusu se oslobađa polipeptid od 10 aminokiselina (dekaeptid), koji se zove luteinizirajući hormone-releasing hormone (LHRH) ili gonadotropin-releasing hormone

(GnRH). Ovaj hormon stimuliše hipofizu da sintetise i oslobađa luteinizirajući hormon (LH), adrenokortikotropni (ACTH) i prolaktin (LTH), pod njihovim dejstvom iz Ledygovih ćelija u testisima i iz kore nadbubrežnih žlezda oslobađaju se androgeni.

U testisima se sintetisu i drugi androgeni: androstenedion, (ASD), androstenediol, dehidroepiandrosteron (DHEA) i dihidrotestosteron (DHT).

U plazmi se nalazi oko 2% slobodnog testosterona, dok je preostalih 98% vezno za različite tipove proteina. Najvećim delom, 60% vezan je za testosteron binding globulin (TeBG), a manjim delom (40%) za humani serumski albumin (HAS) i Kortizol binding globulin (CBG) (21).

Koncentracija slobodnog testosterona u plazmi je  $12,1 \pm 3,7$  ng/dl, ili  $0,42 \pm 0,13$  nmol/l. Poluzivot testosterona u plazmi je 10-20 minuta. Kod svake osobe postoje dnevne varijacije, koncentracije testosterona (21).

Slobodan testosteron ulazi u ćeliju slobodnom difuzijom. U ćeliji se 90% testosterona ireverzibilno konvertuje u dihidrotestosteron (DHT) preko nikotinamid-adenin dinukleotid fosfataze (NADP) i enzima 5 alfa reduktaze (5aR), koji se nalazi na endoplazmatskom retikulumu i na jedarnoj membrani.

Enzim 5aR redukuje dvostruku vezu u A prstenu molekula testosterona. Postoje dve izoforme ovog enzima, tip 1 (5aR-1) i tip 2 (5aR-2) (34, 35).

Tip 1 se nalazi u epitelu prostate, koži i manje u stromi prostate. Kod ljudi sa urođenim deficitom 5 alfa reduktaze ova se forma nalazi u normalnoj koncentraciji. Tip 2 se nalazi u stromalnim i bazalnim ćelijama, a nema ga u sekretornim ćelijama. Smatra se da je 5 alfa reduktaza tip 2 značajnija izoforma u prostati. Finasterid inhibira tip 5aR-2, a dutasterid oba podtipa. Oba leka slično redukuju volumen prostate i nivo PSA u serumu.

Koncentracija 5 alfa reduktaze spada relativno sporo posle kastracije, a ne menja se značajno kod kratkotrajne androgene ablacije (36). Ukoliko postoji urođen deficit enzima 5 alfa reduktaze, ti pacijenti će imati dobro razvijene sve seksualne karakteristike zbog dobrog nivoa testosterona, ali će imati rudimentiranu prostatu zbog deficita DHT (36, 37).

DHT ima najveći značaj u tkivu prostate, gde mu je prosečna koncentracija 3-5 puta veća od tkivne koncentracije testosterona. DHT je znatno potentniji androgen od testosterona (38). Tokom antiandrogene terapije, koncentracija DHT u tkivu karcinoma prostate se smanjuje.

U bolesnika srednje dobi sa hroničnom deficitom androgena udruženim sa hipogonadizmom, dovede do redukcije, centralne zone, periferne zone i ukupnog volumena prostate (39).

Lečenje pacijenata inhibitorima 5 alfa reduktaze je pokazalo da nije samo inhibirana aktivnost 5 alfa reduktaze u prostati, već dolazi i do redukovane ekspresije samog enzima. Gubitak aktivnosti 5 alfa reduktaze u tkivu adenokarcinoma prostate je u direktnoj relaciji sa smanjenjem 5 alfa reduktaze mRNA nivoom, što je posledica mutacione promene gena za tip I, ili tip II 5 alfa reduktaze izoenzima (40, 41). Mutacija 5 alfa reduktaze tip 2 gena (SRD5A2) rezultira pseudohemafrodizmom sa smanjenjem DHT sinteze (42).

Smatra se da je 5 alfa reduktaza ogledalo hormonske aktivnosti prostate. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 19 pacijenata sa karcinomom prostate koji nisu odgovorili na endokrinu terapiju, pokazalo je da je kod njih aktivnost 5 alfa reduktaze minimalna ili ne postoji. Obrnuto kod pacijenata sa dobrim odgovorom na endokrinu terapiju, utvrđeno je da postoji značajno veća enzimaska aktivnost.

Ukoliko je tačno da 5 alfa reduktaza izoenzim kontroliše senzitivnost prostate prema hormonima, onda genetička manipulacija može otvoriti put za novi pristup u prevazilaženju rezistentnosti tumorskih ćelija na endokrinu terapiju.

Androgeni receptori su lokalizovani u jedru sekretornih epitelnih ćelija, u malom broju ili su odsutni u bazalnim ćelijama, a u različitom intenzitetu u stromalnim ćelijama (44). U neuroendokrinim ili endokrinoparakrinim ćelijama, androgeni receptori su odsutni, što je razlog njihove rezistencije na hormonske uticaje (45, 46). Afnitet androgenih receptora za DHT je pet puta veći nego za testosteron, a kompleks AR-DHT je mnogo stabilniji nego kompleks AR-T. U narednom periodu dolazi do stvaranja parova kompleksa AR-androgen i njihove aktivacije. Aktivirani dimeri potom ulaze u jedro. Posle niza procesa dolazi do regulacije transkripcije na mRNK. Potom mRNK izlazi iz jedra i dolazi na ribozome, gde se vrši translacija informacije u protein.

Estrogeni deluju inhibitorno na prostatu preko supresije hipofize inhibicijom rasta. Estrogen raste u serumu sa godinama prema testosteronu.

Estrogeni receptori nisu brojni kao androgeni receptori i najvećim se delom nalaze u prostatičnoj stromi, dok su oskudni u epitelnim ćelijama.

U jedrima stromalnih ćelija nalaze se progesteronski receptori. Sama uloga progesterona u prostati nije definisana. Prolaktin stimuliše nagomilavanje i korišćenje androgena u prostati.

Prisustvo receptora za prolaktin u prostatičnoj ćeliji je nestabilno i zavisi od mnogih lokalnih uslova, kao što je temperatura, jon Mg, Ca itd.

Faktori rasta su supstance peptidne strukture i prenosioci su informacija između ćelijskih populacija. U kulturi tkiva epitelne prostatične ćelije pod uticajem androgena ne proliferišu bez prisustva faktora rasta. Smatra se da je DHT samo okidajući mehanizam koji pokreće faktore rasta za proliferativne procese. Postoje i faktori rasta koji inhibiraju proliferativne procese.

Najznačajniji faktori rasta su: epidermalni factor rasta (EGF), transformirajući factor rasta (TGF), keratinocitni factor rasta (KGF), insulin sličan factoru rasta (IGF), endotelijalni factor (47).

#### **1.4. PATOGENEZA KARCINOMA PROSTATE**

Patogenetski mehanizmi za nastanak i razvoj karcinoma prostate nisu poznati.

Zašto neke ćelije podležu dediferencijaciji i malignoj alteraciji nije poznato kao ni kod drugih tumora. Ono što je karakteristično za karcinom prostate je multifokalni nastanak tumora, neuniformnost promena i nepredvidiv razvoj (48).

Karcinom prostate se najčešće razvija na perifernom delu prostate (75%), zatim u prelaznoj zoni (20%), a u centralnom delu u svega oko (5%) (49). Tumor se može razvijati u dve ili čak sve tri zone istovremeno, a unutar jedne zone je multifokalan. Fokusi se u daljoj evoluciji mogu spajati, ali se i fokalnost može multiplicirati tzv. intraprostatičnim metastaziranjem. Multifokalnost raste sa stepenom dediferencijacije tumora. Karcinom u perifernoj zoni je najdostupniji palpaciji, a propagira se prema kapsuli koju kasnije infiltriše i probija (50). Karcinom centralne zone u svom razvoju zahvata vrat bešike, širi se duž ejakulatornih duktusa infiltrujući semene vezikule. Najčešće zahvaćeni deo semenih kesica je na bazi prostate. Invazija semenih kesica se smatra loš prognostički znak i često je udružena sa infiltracijom kapsule. Iz prelazne zone karcinom se širi napred u fibromuskularnu stromu i apeks prostate, dolazeći brzo u kontakt sa venskim sistemom vene dorsalis penis. Prati ga viši nivo PSA u serumu, nego karcinom periferne zone i ređe infiltruje kapsulu nego tumor u perifernoj zoni (51, 52, 53). Zato visok nivo PSA u serumu, uz odsustvo nalaza na RT-u, treba da pobudi sumnju na ovu lokalizaciju tumora (54). Tumor je različitog malignog potencijala u pojedinim fokusima.

Razvoj tumora se ne može predvideti. Nekada tumor ostaje klinički neprimetan, a nekada naglo prelazi u terminalni stadijum. Što je tumor u vreme dijagnoze veći, to je

njegov dalji razvoj brži. Agresivnost tumora je u direktonij vezi sa volumenom tumora (50). Vreme udvostručavanja PSA zavisi od malignog potencijala tumora, stadijuma razvoja i kreće se od 24 meseca prosečno za sve slučajeve, do 48 meseci za intraprostaticne karcinome.

Karcinom prostate se širi lokalno, probija kapsulu, zahvata okolno tkivo, vezikule seminalis, infiltriše vrat mokraćne bešike, ali se gotovo nikada ne širi na rektum.

Metastaziranje tumora odvija se limfnim i hematogenim putem. Limfogeno širenje je jedan od glavnih puteva diseminacije karcinoma. Sa probojem kapsule prostate učestalost limfnih metastaza se uvećava. Prema Schuessleru i sar. (45) često su zahvaćene ilijačne žlezde (30%), zatim obturatorne (25%), a najčešće su zahvaćene obe grupe istovremeno (45%) (55). Širenjem preko duktus toracikusa može se metastaza pojaviti i u supraklavikularnom predelu levo. Limfne metastaze su loš prognostički znak, a posebno ako su praćene edemima genitalija ili donjih ekstremiteta. Metastaze u limfnim žlezdama su u korelaciji sa histološkim gradusom i patološkim stejdžingom (56). Za limfadenektomiju indikacija je >T2a (57), odnosno pacijenti koji imaju inetrmedijarni ili visoko rizični karcinom prostate (58, 59).

Hematogene metastaze su lošiji prognostički znak od limfnih metastaza. Tumori se šire venskim sistemom preko dorzalne vene penisa, pudendalnog i vezikalnog venskog spleta, a zatim ilijačnim venama i vertebralnim venskim spletom. Zbog anastomoza vertebralnih vena sa epiduralnim sistemom, moguća je pojava moždanih metastaza ovim putem, takođe zaobilazanjem plućne cirkulacije (29, 60).

Koštane metastaze su po pravilu osteoblastične. Najčešće su zahvaćene kosti karlice, kičmeni stub, gornji okrajak femura, rebra. Koštane metastaze dovode do teških destrukcija kosti i samim tim do jakih bolova, anemije, nepokretnosti. Mehanizam nastanka osteoblastičnih metastaza nije poznat. Lang i sar. (1994) su pokazali da ćelije karcinoma prostate sekretuju granulocitni makrofagni stimulirajući faktor (GM-CSF), hemopoetični faktor rasta, normalno prisutan u koštanoj srži (61, 62). Smatra se da ovaj faktor deluje stimulirajuće na osteoblastične procese, a možda i na stvaranje hormonske rezistencije tumorskih metastaza (43).

Kod bolesnika sa koštanim metastazama karcinoma prostate i pored procesa u koštanom sistemu retko se nađe hiperkalcemija (63, 64).

Karcinom prostate je drugi po učestalosti uzroka metastaza kičmene moždine. Zbog ekstraduralnih lezija dolazi do paraplegije koja je loš prognostički znak. Velik deo tih bolesnika umire unutar šest meseci (65).

Plućne metastaze su druge po učestalosti, a zatim i drugi organi: jetra, mozak, bubreg itd.

Metastaze karcinoma prostate u mozak su retke (0,63%) i najčešće idu sa glavoboljama, a preživljavanje je u mesecima (66). Retko se metastaze jave u duri tada se može desiti da oponašaju subduralni hematoma (67). Sve visceralne metastaze znače lošu prognozu.

## **1.5. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE**

Etiologija karcinoma prostate nije poznata. Čini se da je etiologija bolesti multifaktorijalna i da uzročni faktori počinju svoje dejstvo već u adolescentnom dobu, nastavljajući svoje dejstvo tokom života. Kao mogući etiološki faktori pominju se: endokrini faktori, genetski, uticaj ishrane, virusne infekcije. Zbog toga što nijedno ispitivanje nije dovelo u direktnu uzročnu posledičnu vezu, može se govoriti o faktorima rizika pre nego o determinisanom etiološkom faktoru.

Glavni faktori rizika su starost bolesnika, rasna i etnička pripadnost, familijarna pripadnost, uticaj hormona i ishrana, a manje je jasan uticaj profesije, virusa, seksualne aktivnosti i BPH (68).

Karcinom prostate je bolest starijeg životnog doba. U SAD najveći broj bolesnika sa karcinomom prostate dijagnostikovani su u osmoj deceniji najčešće od 65-74 godine (31,5%-41,4%) (1). U 2005 godini oko 10% muškaraca dijagnostikovanih u SAD su oko 55 godina i imali su karcinom prostate u 2% (1).

Kod nas na uzorku od 188 bolesnika sa karcinomom prostate, nađena je najveća učestalost u sedmoj i osmoj deceniji (80,9%) (69). Posle osme decenije dolazi do pada incidence zbog smanjenja ove populacije uzrokovane drugim uzrocima smrti.

Stopa letaliteta se povećava preko 50 godina za 8% za svaku godinu (70).

Godine života su najznačajniji faktor rizika za nastanak karcinoma prostate, te je on sve značajniji uzrok smrti.

Rasni faktor je od značaja za incidencu karcinoma prostate. Incidenca karcinoma prostate kod crnaca koji žive u SAD, dva puta je veća nego kod belaca, (71), a dvadeset puta od one kod Japanaca u Japanu. Kod Japanaca koji žive u SAD, slično kao i kod Jevreja

dolazi do povećanja incidence, ali ona ostaje oko dva puta niža, nego kod američkih belaca (72). Smatra se da su ove razlike vezane za hereditet, za promenu na androgen-receptor genu (73).

Novije analize pokazuju da je prevalenca najveća kod američkih crnaca (80%), američkih belaca (40%), američkih Jevreja (20%) i Azijata (10%) (74).

Smatralo se da karcinom prostate nastaje zbog povišenog nivoa testosterona u serumu, koji se metaboliše u prostati u DHT, čime se stimuliuše rast prostatičnih ćelija. Nalaz visokih koncentracija testosterona u plazmi kao i visokih vrednosti DHT u prostati kod bolesnika sa karcinomom prostate, nije potvrđen kod svih. Nalazi su protivrečni. U takozvanim „kancerskim familijama“, muškarci koji dobiju karcinom prostate, nemaju povišen nivo testosterona, već srednji ili niži od normalnog. Ukoliko u porodici boluje dva ili tri uža člana raste i rizik od karcinoma od 5-11 puta (75, 76).

Ishrana je takođe smatrana kao značajan faktor u incidenci mnogih karcinoma pa tako i karcinoma prostate. Smatra se da velik unos mesa i prerađevina od mesa favorizuje razvoj karcinoma prostate. Incidencija karcinoma prostate, dojke i kolona je niža u populaciji onih koji unose velike količine žitarica i legumoniza. Ove namirnice sadrže inhibitore proteaze, koji sprečavaju razlaganje proteina u digestivnom traktu i time povećavaju ekskreciju ili gubitak proteina.

Neka ispitivanja su pokazala da unos selena i vitamina može da smanji rizik od karcinoma prostate, ali su danas mišljenja podeljena (77, 78).

I određena profesija može imati uticaja na incidenciju karcinoma prostate. Navode se radnici koji su u dodiru sa kadmijumom, zemljoradnici zbog izloženosti pesticidima i herbicidima (79, 80, 81).

Danas se smatra da infekcija sa papiloma virusom 33 puta povećava rizik za nastanak karcinoma prostate (82). U humanoju prostati su nađeni partikuli citomegalovirusa za koga se zna da može dovesti do maligne transformacije. Ovakav nalaz ne znači i utvrđivanje veze između virusa i karcinoma prostate. Takođe i zapaljinski procesi u prostati mogu igrati ulogu u nastanku karcinoma prostate (83).

Povećana seksualna aktivnost, promiskuitet, kao i kasno počinjanje sa seksualnim životom daju rizik za nastanak karcinoma prostate (84). Uticaj gonoreje na razvoj karcinoma prostate je proturečan (84).

Kod vazektomije muškarci imaju redukciju prostatične funkcije i njene veličine, što dovodi i do smanjenog rizika od karcinoma (71).

Životne navike: pušenje duvana, uzimanje alkohola, danas se ne smatraju faktori rizika za karcinom prostate (86).

## 1.6. KLINIČKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PROSTATE

Klasifikacija karcinoma prostate se zasniva na određivanju stepena maligniteta (*grading*) i stadijuma razvoja tumora (*staging*).

Stepen maligniteta se određuje na osnovu određenih histopatoloških kriterijuma. Utvrđivanje stepena maligniteta (*grading*) nije jednostavno zbog toga što većina karcinoma prostate nema uniformnu strukturu.

Danas se često koristi najjednostavnija podela karcinoma prostate: gradus I (dobro diferencirani), gradus II (umereno diferencirani) i gradus III (loše diferencirani), na osnovu stepena ćelijske anaplazije i stepena očuvanosti žlezdane strukture.

Mnogo se češće koristi podela po Gleasonu i saradnicima, koja se zasniva na dva kriterijuma: stepen diferencijacije žlezda i način njihovog rasta. Preparat gledan na malom uvećanju (40-100 puta). Histopatološka slika koja dominira, označava se kao primarna i ocenjuje se od 1-5, histopatološka slika koja je manje zastupljena, označava se kao sekundarna i ocenjuje od 1-5. Da bi se histopatološka slika uzela u obzir, mora da zauzima više od 5% bioptiranog materijala (87).

Gleson skor se dobije tako što se zbraja ocena primarnog i sekundarnog polja. Najniži stepen maligniteta je 1+1, a najviši 5+5.

Za utvrđivanje stadijuma razvoja karcinoma prostate koristi se veliki broj metoda, koje se mogu podeliti na kliničke i hirurško-patološke.

Kliničke metode određivanja stadijuma karcinoma prostate nisu dovoljno precizne te se moraju koristiti zajedno sa hirurško-patološkim metodama (biopsije, limfadenektomije, laparoskopske operacije itd.)

Sve metode koje se koriste za određivanje stadijuma razvoja karcinoma prostate mogu se podeliti:

- evaluacija primarnog tumora (T)
- zahvaćenost limfnih žlezda (N)
- dijagnoza udaljenih metastaza (M)



Internacionalna unija za borbu protiv raka (UICC) predložila je TNM klasifikaciju.

- T** osobine primarnog tumora
- N** stanje limfnih žlezda
- M** prisustvo udaljenih metastaza

Klasifikacija – TNM iz 2009

#### **T – Primarni tumor**

- TX** primarni tumor se ne može odrediti
- T0** nije utvrđeno postojanje primarnog tumora
- T1** tumor bez kliničkih manifestacija, nepalpabilan niti vidljiv imidžing tehnikama
- T1a** incidentalno otkriven tumor u manje od 5% resekovanog tkiva
- T1b** incidentalno otkriven tumor u više od 5% resekovanog tkiva
- T1c** otkriven biopsijom zbog > PSA
- T2** intraprostatični karcinom (unutar kapsule)
- T2a** do polovine jednog lobusa
- T2b** više od polovine jednog lobusa
- T2c** u oba lobusa
- T3** karcinom sa lokalnom ekstraprostatičnom ekstenzijom
- T3a** unilateralna ili bilateralna ekstrakapsularna ekstenzija
- T3b** invazija semenih kesica
- T4** tumor je fiksiran ili zahvata okolne strukture pored semenih kesica: spoljašnji sfinkter, rektum, m. levator ani i/ili zid karlice

#### **N – Regionalne limfne šlezde**

- NX** regionalne limfne žlezde se ne mogu odrediti
- N0** bez zahvatanja regionalnih limfnih šlezda
- N1** metastaze u regionalnim limfnim žlezdama

## **M – Udaljenje metastaze**

**MX** udaljenje metastaze se ne mogu odrediti

**M0** bez udaljenih metastaza

**M1** postoje udaljene metastaze

**M1a** ekstraregionalne žlezde

**M1b** metastaze u kostima

**M1c** drugi organi

## **1.7. TUMOR MARKER I DERIVATI (IZOFORME) PSA**

### **1.7.1. PROSTATA SPECIFIČAN ANTIGEN (PSA)**

Prostata specifičan antigen (PSA) je proteolitički enzim koji vrši likvefakciju semenog koaguluma i time omogućava progresivnu pokretljivost spermatozoida u ejakuliranoj spermi (47).

Prostata specifičan antigen otkrio je Hara 1971. godine u semenoj tečnosti i dao mu ime gama seminoprotein, i ako je već od 1960. godine Flocks radio na ispitivanju antigena u prostati. Li i Beling su 1973. godine izolovali protein pod imenom E1 iz humanog seruma (88). Seasabaugh je 1978. godine okarakterisao ovaj protein kao semenski specifičan protein, pod nazivom p30 (89). Chu's laboratorija je otkrila da su gama seminoprotein i E1 isti protein, PSA (90). Graves i saradnici su ga prvi put primenili za identifikaciju žrtava silovanja. Wang i saradnici su ga 1979. godine izolovali iz prostate kao tkivno specifični antigen i nazvali ga prostata specifičan antigen (PSA), već 1981. shvatio je značaj novog antigena kao potencijalnog markera za karcinom prostate (91). Papsidero i saradnici 1980. godine pronalaze serološki test za merenje PSA u humanom serumu. Stamey je uveo PSA u kliničku praksu kao marker za karcinom prostate (92).

PSA je glikoprotein sagrađen u vidu jednog lanca od 240 aminokiselina sa 4 bočna ugljenohidratna lanca. Sastoji se od aminokiselina (93%) i malo ugljenih hidrata (7%). Molekulska težina PSA je oko 34000 daltona (93). Gen odgovoran za kodiranje PSA nalazi se na 19 hromozomu. PSA je homolog proteaze iz familije kalikreina. Kao proteaza ima sličnost tripsinu i himotripsinu (95). PSA se luči u lumenu prostatičnih tubula i tu je prisutan u visokoj koncentraciji u semenoj plazmi, 0,35 mg/ml (96). Koncentracija PSA se razlikuje u normalnom tkivu, benignom tkivu i malignom tkivu. Prostata sadrži veliku

količinu PSA, oko 1-8% ukupne težine prostate (97). Određivanje PSA u tkivu prostate vrši se imunohistohemskim bojenjem u dijagnostičke svrhe. U benignom i malignom tkivu koncentracija PSA se razlikuje značajno, zbog veće gustine ćelija kod karcinoma.

Fiziološka uloga PSA sastoji se u likvefakciji semenog ugruška, koji nastaje koagulacijom ejakulata. Likvefakcijom koagulisanog ugruška oslobađaju se pokretni spermatozoidi. Tačan mehanizam prelaska PSA u krv danas još nije sasvim razjašnjen. PSA mora da prođe nekoliko tkivnih barijera: sloj bazalnih ćelija prostate, bazalna membrana duktusa, okolni ekstracelularni prostor u stromi, bazalna membrana kapilara i endotel ćelija kapilara. Oštećenjem ovih struktura dolazi do patološkog prelaska PSA u krv.

Prisustvo PSA u serumu nije poželjno pa brzo dolazi do inaktivacije PSA vezivanjem za inhibitore proteaza koji su u velikom suvišku u odnosu na PSA.

Dva glavna inhibitora proteaze poreklom iz jetre su: alfa 1 antihimotripsin (ACT) i alfa 2 makroglobulin (AMG). Javljaju se u velikom molarnom višku prema PSA, sa kojim čine kompleks. Kompleks PSA-AMG nema slobodnih epitopa te se stoga ne može identifikovati sa danas dostupnim imunoesejima, nalazi se u maloj koncentraciji te se može zanemariti. Dominantnu formu u serumu (95%) čini PSA „u kompleksu“ sa ACT (PSA-ACT). Slobodni PSA čini oko 5% od ukupnog, molekulske težine oko 25-40 kDa. Nije poznato da li je slobodna forma PSA u serumu „zimogen“ ili je enzimski aktivan. Slobodna forma PSA ima male molekule, koje se eliminišu kroz bubrege. Za eliminaciju PSA-ACT važna je jetra (96, 99).

Slobodna forma PSA sastoji se od zrelog inaktivnog PSA (iPSA), pro PSA i benignog PSA (bPSA). Peptid sagrađen od 7 aminokiselina se označava kao /-7/pro PSA. Konverzija u aktivnu formu dešava se pod uticajem hK2 i hK4 (100). Naročito je značajna /-2/pro PSA, koji je visok kod muškaraca sa karcinomom prostate, a kod onih koji nemaju karcinom prostate je značajno niži (101).

Koncentracija PSA raste sa starenjem i u odsustvu karcinoma prostate. Najvažniji uzrok ovog povećanja PSA je porast volumena prostate zbog razvoja BPH, subklinički prostatitis, ishemija, infarkcija prostate, okultni karcinom kao i veća propustljivost za PSA. Poluživot PSA je 2-3 dana, nema dnevno-noćnih varijacija. Kod hospitalizovanih bolesnika vrednost PSA su za oko 18% (Stamey) niže nego u nehospitalizovanih pacijenata.

Takođe nivo PSA se menja posle biopsije prostate, raste i to zavisno od broja biopsija, kao i posle TUR-a prostate. Stoga, merenja PSA ne bi trebalo raditi u narednih šest nedelja (102). Antiandrogeni i inhibitori 5 alfa reduktaze snižavaju vrednost PSA.

Ispitivanja su pokazala da 1 g prostatičnog tkiva daje 0,31 do 0,25 ng/ml PSA, dok 1 g kancerskog tkiva povećava nivo PSA za 3,5 ng/ml. Nivo PSA je proporcionalan volumenu intraprostatičnog karcinoma.

Referentne vrednosti PSA kod IMx Abbot-ovog testa su 4,0 ng/ml i njegova osetljivost ide do 0,04 ng/ml (posle radikalne prostatektomije).

Za određivanje PSA u serumu danas se koristi veliki broj testova. Najpoznatiji testovi su: Tandem-R, Tandem-E, IRMA-Count. IMx-Abbot i Immulite DPD esej.

PSA se danas primenjuje za određivanje stadijuma karcinoma prostate i praćenje rezultata lečenja. Osnovni cilj dijagnostike karcinoma prostate je njegova detekcija u ranom stadijumu, intraprostatičnom stadijumu jer on daje najbolje šanse za izlečenje. Značaj PSA za skrining karcinoma prostate je kontraverzan. Skriningom može da se otkrije karcinom prostate u ranom stadijumu, ali nije dokazano da rana dijagnostika i posledična ranija terapija utiču na prirodan tok bolesti i krajnji ishod. Većina autora ipak preporučuje pored PSA, RT i transrektalni ultrazvuk (TRUS) u skriningu (103).

PSA nije marker specifičan za karcinom prostate, već je specifičan za sve tipove prostatičnog epitela (104). Kao granična vrednost za PSA uzeta je vrednost od 4,0 ng/ml. Catalona i saradnici su našli da približno 10% muškaraca sa vrednostima PSA manjim od 4 ng/ml ima karcinom prostate kao i 21% muškaraca sa PSA između 4-10 ng/ml i 50% sa PSA preko 10 ng/ml (105).

Verovatnoća za nastanak karcinoma prostate kod muškaraca sa normalnim vrednostima PSA (0-4 ng/ml):

**Tabela 1. Nivo Prostata specifičanog antigena (PSA)- rizik za nastanak karcinoma prostate (CaP)**

<b>Nivo PSA ng/ml</b>	<b>Rizik od CaP</b>
0 – 0,5	6,65%
0,6 – 1	10,1%
1,1 – 2	17,0%
2,1 – 3	23,9%
3,1 – 4	26,9%

Ispitivani uzorak je 2950 pacijenata sa normalnim vrednostima PSA (16).

Muškaracima sa PSA između 2,6-4,0 ng/ml nađen je karcinom prostate na inicijalnoj biopsiji u 7% (106). Stoga se danas predlaže da se granična vrednost PSA spusti na 3,0 ng/ml (107). *National Comprehensive Cancer Network* u Americi predlaže *cutoff* 2,5 ng/ml (108).

Ne postoji donja granica PSA na osnovu koje se može garantovati da ne postoji rizik od karcinoma prostate.

Sivom zonom se naziva kada su vrednosti PSA između 4,0 i 10,0 ng/ml. Ova zona je značajna jer se u njoj isprepliću pacijenti sa BPH i pacijenti sa karcinomom prostate, te PSA sam nije u mogućnosti da razdvoji ove pacijente. U sivoj zoni oko 25% pacijenata ima karcinom prostate (19).

### **1.7.2. URINARNI PSA**

Tremblay je našao da je prosečna koncentracija urinarnog PSA 216 ng/ml i da nije u korelaciji sa veličinom prostate (109). Neki su istraživači našli da je urinarni PSA viši kod bolesnika sa BPH nego kod CaP (110). Dokazano je da se PSA normalno nalazi u urinu bolesnika posle radikalne prostatektomije i da potiče iz uretralnih žlezda (111). Urinarni PSA je izrazito androgen osetljiv.

Nađeno je da nivo uPSA ukazuje na progresivni rast BPH. Ako je volumen prostate (VP) manji od 31 ml, uPSA = 119,3 ng/ml, a kod bolesnika sa VP preko 31 ml i uPSA=255,5 ng/ml ( $p < 0,0001$ ). Kod bolesnika sa BPH, nivo uPSA > 150 ng/ml govori u prilog progresivnog razvoja bolesti (112).

Pre donošenja odluke o biopsiji prostate treba uzeti u obzir još nekoliko faktora, a to su suspektan digitorektalni pregled i/ili suspektan pregled na transrektalnom ultrazvučnom pregledu (TRUS) prostate i/ili povišen PSA. Pored povišenih vrednosti PSA može se uzeti i vrednosti PSA gustine (PSAD), odnos slobodnog (F) i ukupnog (T) PSA (F/T PSA), gustina PSA u odnosu na tranzicionu zonu (PSAD-TZ), brzina stvaranja PSA (PSA velocity), odnos slobodnog i ukupnog PSA prema PSAD (F/T)/PSAD.

### **1.7.3. PSA DENSITY**

Benson sa saradnicima je 1992. predstavio PSAD, koji je baziran na činjenici da prostatične ćelije tranzicione zone stvaraju PSA, dok se u karcinomskoj prostati stvara veća količina PSA zbog veće ćelijske gustine. BPH nije uvek u korelaciji sa serum PSA zbog odnosa epitel-stroma prostate. Budući da se PSA produkuje u ćelijama prostate, isti nivo PSA može biti stvaran u prostatama različite veličine (113).

PSA density je vrednost gustine PSA po kubnom santimetru prostate merenog pomoću TRUS-a, a dobije se kada se vrednost ukupnog serumskog PSA podeli sa volumenom prostate izmerenog TRUS-om. Nedostatak PSAD je što je rezultat baziran na

merjenju volumena prostate ultrazvukom, pa je metoda podložna subjektivnosti. Ukoliko je PSAD veći od 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup> suspektno je da pacijent ima karcinom prostate, verovatnoća je 82% (113). Ako se za graničnu vrednost PSAD uzme 0,15, otkrije se samo 59% karcinoma (114). PSAD je pokazao značajnu vezu sa volumenom prostate. Kod pacijenata sa volumenom prostate manjim od 40 cm<sup>3</sup> pokazuje najbolju specifičnost. Stoga neki autori zaključuju da granica od 0,15 nije dovoljna te je treba menjati shodno volumenu prostate (115).

#### **1.7.4. PSA VELOCITY**

PSA velocity (PSAV) je promena nivoa PSA pri serijskom određivanju u toku 1-2 godine. Normalna vrednost od 0,75 ng/ml godišnje je vrednost za normalne muškarce i one sa BPH, dok je kod muškaraca sa karcinomom prostate taj godišnji porast brz i značajan. Specifičnost PSAV za razlikovanje karcinoma prostate od benigne prostatične hiperplazije je 95% i senzitivnost 72%. Preoperativni PSAV veći od 2 ng/ml godišnje je značajan faktor rizika za smrt od karcinoma prostate (116, 117). Zbog varijacija koje postoje tokom dana predlaže se merenje PSA od 1,5-2 godine, bar tri merenja. Šmit je kritikovao ovaj koncept i naveo primer: bolesnik A ima PSA 4,0 ng/ml, a bolesnik B 8,0 ng/ml. Obojica posle godinu dana imaju normalan PSAV od 0,8 ng/ml, onda su njihovi PSA 4,8 ng/ml i 8,8 ng/ml. To znači da je kod bolesnika A PSA porastao 20%, a kod bolesnika B 10%. Zbog toga je Šmit uveo koncept vremena u kome PSA udvostruči svoju vrednost, to jest „*Doubling time*“ ili PSAdT (118, 119).

#### **1.7.5. PSAdT**

PSAdT se izračunava po formuli  $\log 2 \times t / \log (\text{finalniPSA}) - \log (\text{inicijalni PSA})$ . T predstavlja vreme između dva određivanja PSA.

Što je tumor agresivniji i veći to je PSAdT kraći. PSAdT može da predvidi otkrivanje karcinoma prostate i smanji nepotrebne biopsije (120). Visok PSAV nije indikacija za biopsiju prostate (121).

#### **1.7.6. PSAD – TZ**

Novi marker za detekciju karcinoma prostate u sivoj zoni je PSA density prelazne zone (PSAD-TZ). PSAD-TZ se dobije kada se vrednost totalnog PSA u serumu podeli sa

volumenom prelazne zone. Granična vrednost PSA-TZ od 0,25 ng/ml/cm<sup>3</sup> ima osetljivost od 95% i praćena je najmanjim procentom nepotrebnih biopsija. PSAD-TZ je efikasniji ukoliko se primeni kod prostata volumena većeg od 30 cm<sup>3</sup>, za razliku od F/T PSA koji je efikasniji do volumena prostate od 30 cm<sup>3</sup> (122). PSAD-TZ ima jaću prediktivnu vrednost od PSAD za otkrivanje karcinoma prostate (123).

### 1.7.7. F/T PSA

U cirkulaciji se nalazi oko 20-25% slobodnog (*free*) PSA koji se ne vezuje za inhibitore proteaza, dok je preostalih 70-85% vezano za inhibitore proteaza. Zbir slobodnog PSA i PSA vezanog za inhibitore proteaza čine ukupan ili totalni PSA. Primećeno je da odnos slobodnog i ukupnog PSA (*Free/total* PSA ili % *Free* PSA) ima klinički značaj. Odnos F/T PSA značajno je niži u uzorcima seruma uzetih pacijentima sa karcinomom prostate, nego u uzorcima seruma pacijenata sa benignom hiperplazijom ili normalnom prostatom. To je poslužilo kao osnova za korišćenje odnosa F/T PSA u razlikovanju pacijenata sa karcinomom prostate od pacijenata sa BPH u sivoj zoni (PSA od 4,0 do 10,0 ng/ml). U sivoj zoni oko 25% pacijenata ima karcinom prostate. Stoga Catalonia navodi da se odnos F/T PSA može koristiti na dva načina: – kao pojedinačna granična vrednost-obavljanje biopsije za sve pacijente na ili ispod granice od 0,25 za F/T PSA, ili kao procena rizika pojedinog pacijenta (124).

Različiti autori daju različitu graničnu vrednost (*cutoff*) za odnos F/T PSA, ako se uzme za *cutoff* F/T PSA 0,20, on će redukovati broj nepotrebnih biopsija za 16% i promašiti će 7% karcinoma prostate (125). U rasponu PSA od 4,1-10,0 ng/ml i *cutoff* za F/T 0,155 dobiti će se senzitivnost 85% i specifičnost 56,5% i podići će se PPV sa 34% za PSA na 54% za F/T (126).

Rizik od pojave karcinoma prostate je bio visok, 55-56% kada je F/T PSA bio od 0-0,10. Rizik je opadao sa porastom F/T PSA, bio je 5-9% kada je F/T PSA bio 0,25 (124).

Iz navedenih podataka se vidi da još uvek ne postoji konsenzus po pitanju šta je granična vrednost za odnos F/T PSA kod karcinoma prostate. Uniformna *cutoff* vrednost za F/T PSA nije utvrđena, prema Brower-u i saradnicima, zbog razlika kod vrednosti F PSA između različitih testova što vodi ka različitim vrednostima F/T PSA (127, 128).

### 1.7.8. KOMPLEKS PSA

Vezani PSA (cPSA) je veći kod karcinoma prostate. Stoga pojedini autori smatraju da je odnos vezanog i ukupnog PSA (c/tPSA) bolji za razlikovanje bolesnika sa CaP i BPH. Dok drugi autori pokazuju da je odnos F/T bolji za razdvajanje ove dve grupe pacijenata (129).

U serumu 95% čini forma vezana za inhibitor proteaza, a samo oko 5% čini slobodna forma PSA. Ova slobodna forma je male molekulske težine i prolazi kroz bubrege. Slobodna forma se sastoji od tri vrste molekula: BPSA i ona je u korelaciji sa benignoim bolesti, inPSA (Intact PSA), još se ne zna jasna funkcija i pro PSA, od koje je najznačajniji /-2/pro PSA (130). Pro PSA bolje razdvaja bolesnike sa CaP od BPH i superiorniji je u odnosu na %FPSA i cPSA (131).



## **2. CILJ RADA**

1. Određivanje vrednosti (F/T)/PSAD i procena njegovog kliničkog značaja.
2. Poređenje vrednosti (F/T)/PSAD sa F/T PSA i PSAD.
3. Ispitivanje mogućnosti smanjenja broja nepotrebnih biopsija kod bolesnika koji imaju granične vrednosti PSA („siva zona“).

### 3. MATERIJAL I METODE:

Rađena je prospektivna studija u periodu od 2007. godine do 2015. godine. Obradeno je ukupno 150 pacijenata Klinike za urologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, prosečne starosti 69-72 godina, i to u intervalu od 51 do 87 godina (SD 6,71). Od ukupno 150 pacijenata, 59 pacijenata (39,3%) imalo je patohistološki verifikovan karcinom prostate, a njihova prosečna starost bila je 68,3 godina (SD 6,04) i 91 pacijenta (60,7%) sa patohistološki verifikovanom benignom prostatičnom hiperplazijom prosečne starosti 69,5 godina (SD 6,88). Kriterijum za odabir pacijenata bio je povišen nivo PSA preko 4,0 ng/ml, siva zona (PSA od 4,0-10,0 ng/ml).

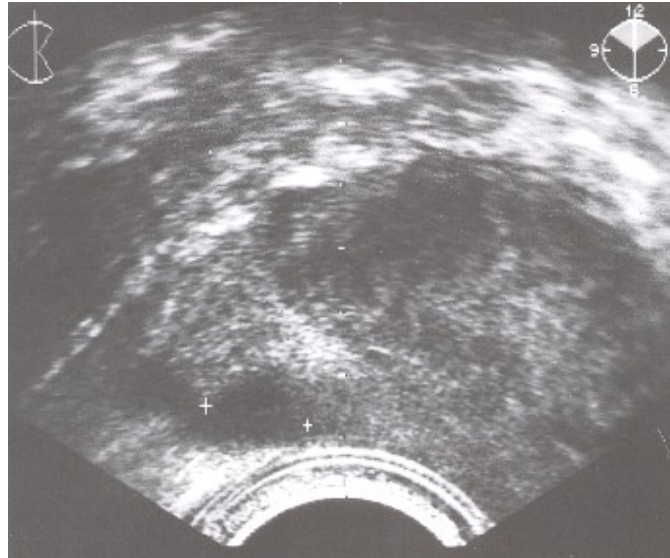
#### 3.1. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Serumski nivo PSA svih pacijenata određivan je pre rektalnog pregleda, cistoskopije, biopsije, ili kateterizacije. Krv za analizu PSA u serumu pacijenti su davali u laboratoriji Urološke klinike ili laboratorije u poliklinici Kliničkog centra Srbije. Kod svih pacijenata su urađena sledeća ispitivanja:

- lični podaci (ime i prezime, godina rođenja, adresa i telefon)
- anamneza
- postojanje drugih maligniteta
- iritativne tegobe (nokturija, imperativni nagon na mikciju, dnevna polakiurija)
- opstruktivne tegobe (čekanje na mlaz, slab mlaz, prekidanje mlaza, kapanje urina)
- postojanje retencije
- laboratorijske analize (broj eritrocita, broj leukocita hemoglobin, hematokrit, sedimentacija, šećer u krvi, urea, kreatinin, ukupni proteini, natrijum, kalijum hlor, alkalna fosfataza, kisela fosfataza, kisela prostatična fosfataza.)
- rektalni pregled – koji je izvođen u stojećem položaju pacijenta sa lako razmaknutim nogama i savijen u struku prema stolu na koji je naslonjen laktovima, da bi se opustio pri pregledu. Na sterilnu rukavicu se nanosi vazelin te se potom lakim pokretom kažiprsta desne ruke ulazi u rektum pri čemu se procenjuje stanje spoljnog sfinktera, postojanje hemoroida, polipa, fisura, apscesa ili tumora rektuma koji bi mogli uticati na mokrenje. Potom se počinje sa pregledom prostate, koja se palpira sa dorzalne strane koja je veličine oko 4 cm. Određuje se veličina prostate (veličina kestena –

normalna prostata, prostata veličine oraha – lako uvećana prostata ili prostata veličine mandarine – velika prostata), ograničenost, da li se prostata jasno ograničava od okoline ili ne. Između lobusa prostate palpira se žleb-sulkus, koji se može palpirati ili se ne palpira. Određuje se konzistencija – homogena, elastična, liči na konzistenciju mišića palca, može biti i mekana ili je tvrda, kao drvo što pobuđuje sumnju na karcinom prostate. Opisuje se površina koja je glatka, a može biti i neravna. Neravnine se moraju jasno opisati (gde se nalaze, koje su veličine). Pod pozitivnim rektalnim pregledom podrazumevali smo ukoliko je prostata tvrda, nejasno ograničena neravna ili se palpira tvrdina u lateralnom delu prostate – periferno.

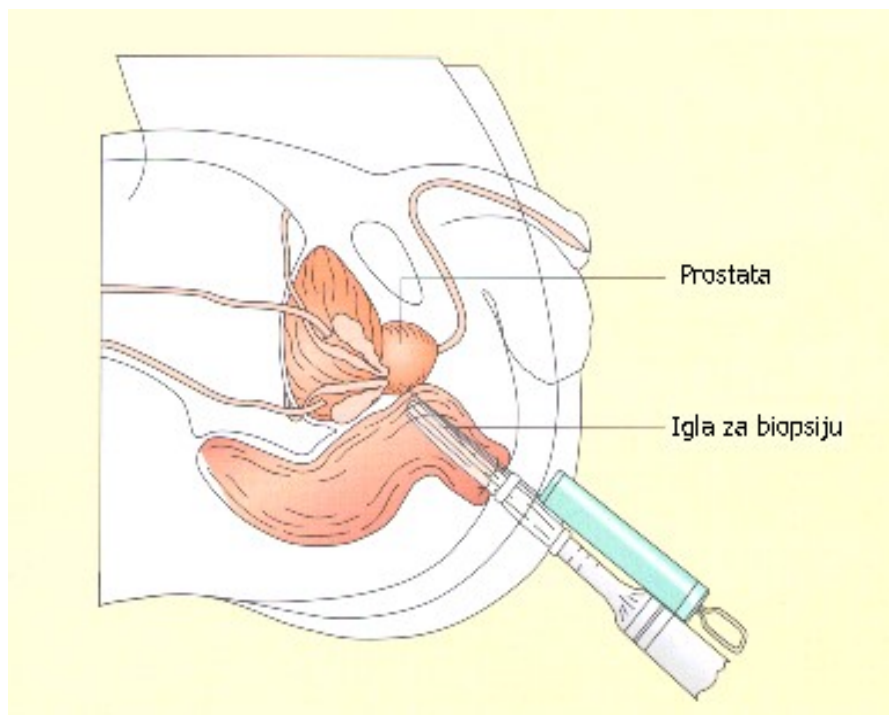
- EHO abdomena je rađen na aparatu "TOSHIBA XARIO SSA – 660 A" sa konveksnom sondom od 3,5 MHz. Prilikom ultrazvučnog pregleda pacijent je ležao na leđima sa rukama uz telo. Priprema za ultrazvučni pregled se sastojala u tome da pacijent dan pre pregleda pročisti creva, nekim laksantnim sredstvom (Dulcolax tbl) i da uveče ne večera, a ujutro da dođe sa punom mokraćnom bešikom. Vršio se pregled jetre, žučne kese, bubrega, pankreasa, slezine, retroperitonealnih limfnih žlezda, potom je gledana mokraćna bešika i kroz nju, kao prozor prostata, veličina, koja je izračunata po formuli za elipsu ( $a \times b \times c \times 0,52$ ), gledano je da li postoje hipo ili hiperehogena žarista, da li je kapsula očuvana, vezikule i zatim je određivan rezidualni urin. Kod pacijenata kod kojih je postojao ( $PSA > 4,0$  ng/ml rađen je i transrektalni ultrazvuk – TRUS). TRUS je rađen na istom ultrazvučnom aparatu sa transrektalnom sondom PVT-770 RT od 5 MHz. Pregled se izvodi na taj način što pacijent legne na bok, leđima okrenut lekaru u koleno-lakatni položaj. Sonda se zaštiti kondomom i namaže gelom, zbog bolje vizualizacije, potom se lagano uvede u rektum dok se na ekranu ne pokaže prostata.
- Odredi se veličina ( $a \times b \times c \times 0,52$ ), potom se gleda i uzdužnom i poprečnom preseku da li postoje mesta susp. na tumor (Slika 2 i 3) (hiper ili hipoehogena žarista) određuje se lokacija i veličina, potom da li je kapsula očuvana ili je došlo do proboja kapsule i infiltracije vezikula. Priprema za TRUS je ista kao i za abdominalni EHO.



Slika 2. TRUS karcinom prostate-hipoehogeno polje (Matthew D. Rifkin. Ultrasound of the prostatae. 2nd ed. New YorkLippincott-Raven, 1997:193 (Fig.13-1, Fig.13-3.). Imaging in the diagnosis and therapy of prostatic disease)



Slika 3. TRUS karcinom prostate-hipoehogeno polje - bela strelica (Matthew D. Rifkin. Ultrasound of the prostatae. 2nd ed. New YorkLippincott-Raven, 1997:193 (Fig.13-1, Fig.13-3.). Imaging in the diagnosis and therapy of prostatic disease)



**Slika 4. TRUS vođena biopsija prostate (Biopsija prostate - Marković S. Velibor. Karcinom prostate. Beograd: Velarta, 2007.)**

- Biopsija prostate – rađena je TRUS vođena biopsija (Slika 4). Ona se izvodi tako što pacijent legne na sto kako je napred opisano. U rektum se uvede transrektalna sonda koja na sebi ima otvor za iglu. Koristi se TRU-CUT igla 18 G, dužine 200 mm. Ona se uvede na otvor na sondi i pod kontrolom ultrazvuka uzima se uzorak sa sumnjivih mesta. Najčešće se uzima 12 uzoraka tkiva, po šest iz svakog lobusa. Priprema za ovu vrstu biopsije se sastoji u pročišćavanju debelog creva, dan ranije uzimanja antibiotika i dva sata pre biopsije pacijent dobije analgetika i sedativa. Patohistološki preparati su gledani od strane patologa na Urološkoj klinici. Svim patohistološkim preparatima određivan je nuklearni gradus, Gleason skor, limfovaskularna propagacija i zapremina tumora u bioptatu.

Određivanje serum PSA, rađeno je u laboratoriji Urološke klinike Kliničkog centra Srbije u Beogradu i laboratoriji poliklinike Kliničkog Centra Srbije, Abbott IMx testom. PSA iz uzorka seruma se vezuje za Anti-PSA obeležene mikropartikule, formirajući kompleks antigen-anitelo. Elikvot ovog kompleksa se prenosi na glas fiber matriks, za koji se mikropartikule ireverzibilno vezuju. Nevezani materijal se otklanja ispiranjem. Supstrat, 4-Metilumbeliferil fosfat se dodaje na matriks i formirani flurescentni kompleks se meri

pomoću MEIA optičkog sistema. Izmereni fluorescentni impulsi su proporcionalni koncentraciji PSA u serumu.

*Free* PSA, koji je takođe određivan u laboratoriji naše Klinike. Test se izvodi slično gore navedenom, samo se koristi Anti-*Free* PSA obeležene mikropartikule, koje formiraju kompleks anigen-antitelo. Dalje se ceo postupak izvodi na isti način kao gore navedeni.

### 3.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani u tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja u našem radu urađena je klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom, i medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

Distribucija numeričkih varijabli u našem radu proverena je testom po Kolmogorov Smirnovu, a testirana je normalna raspodela. Kod varijabli koje su zadovoljile ovaj kriterijum, odnosno imale normalnu raspodelu, u njihovoj daljoj analizi korišćene su parametarske metode, odnosno ako nisu neperametarske.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pirsonov hi kvadrat test, i to u obliku testova slaganja i tablica kontingencija, za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja.

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja upotrebili smo Studentov t test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je test sume rangova a kod zavisnih test ekvivalentnih parova.

Kod analize povezanosti naših karakteristika upotrebljene su metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija naravno u zavisnosti od raspodele podataka.

U identifikaciji prediktora maligniteta tumora prostate upotrebili smo *Receiver operating characteristic* (ROC) analizu za proveru dijagnostičkih kvaliteta analiziranih parametara kod naših bolesnika. Takođe, računali smo *Area under the curve* (AUC) površinu ispod krive kao i mere kvaliteta dijagnostičkih testova (senzitivnost, specifičnost, prediktivne vrednosti) za različite tačke odvajanja (*cutoff point*) u cilju definisanja najboljih prediktora maligne bolesti prostate.

Konačno, u cilju definitivne provere dijagnostičkih kvaliteta ispitivanih parametara primenjena je logistička regresiona analiza gde je ishod definisan kao maligna odnono benigna promena na prostati naših ispitanika.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Za pravljenje baze i obradu podataka upotrebljen je program SPSS 20.0 Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

## 4. REZULTATI RADA

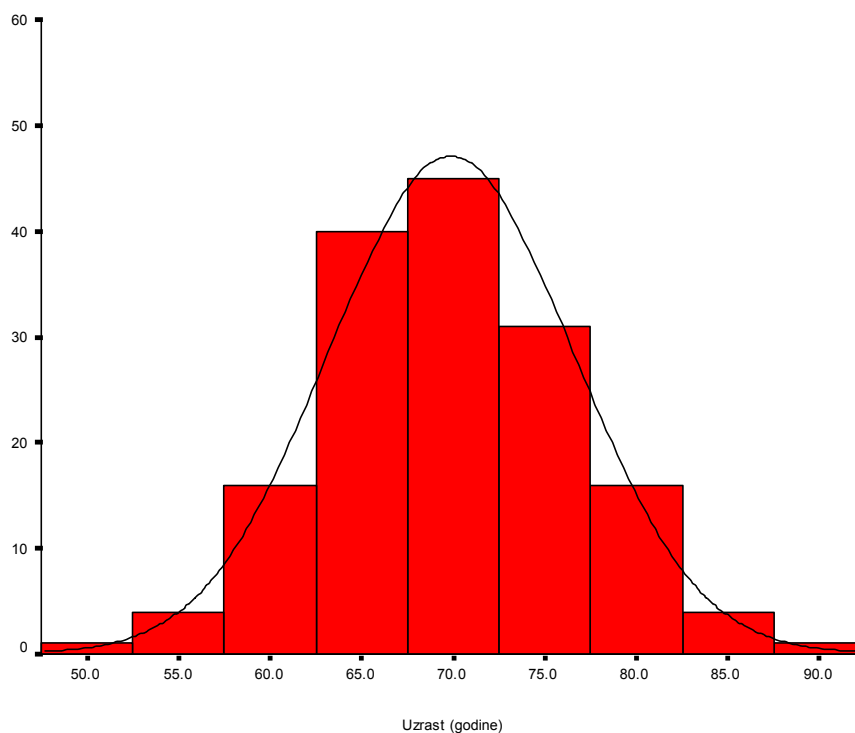
### 4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

U tabeli broj 2. prikazani su deskriptivni parametri numeričkih obeležja kod bolesnika u našem radu. U našem uzorku bilo je 150 bolesnika prosečne starosti oko 70 godina, svi su bili muškog pola, najmlađi bolesnik imao je 51 a najstariji 87 godina. Provera normalnosti raspodele praćenih numeričkih obeležja Kolmogorov-Smirnovljevim testom pokazala je da su sva obeležja osim Gleason skora i (F/T)/PSAD imala normalnu raspodelu, pa je kod njihove analize bilo moguće primeniti parametarske metode. Ipak, zbog relativno velikih vrednosti standradne devijacije (SD) svi dobijeni rezultati su proveravani i odgovarajućim neparametarskim metodama.

Tabela 2. Opšte karakteristike ispitanika u našem radu

Obeležje	Minimum	Maximum	Prosek	MED	SD
UZRAST	51,00	87,00	69,72	69,00	6,71
Ukupni PSA	4,00	10,00	7,12	7,30	1,74
Slobodni PSA	0,10	6,98	1,29	0,98	0,87
F/T	0,01	0,90	0,19	0,18	0,12
Velicina prostate	10,00	100,00	42,76	37,00	18,00
PSA density	0,06	0,74	0,20	0,22	0,09
F/T/PSAD	0,14	5,00	1,16	1,08	0,91
Gleason skor	3,00	9,00	5,72	7,00	1,18





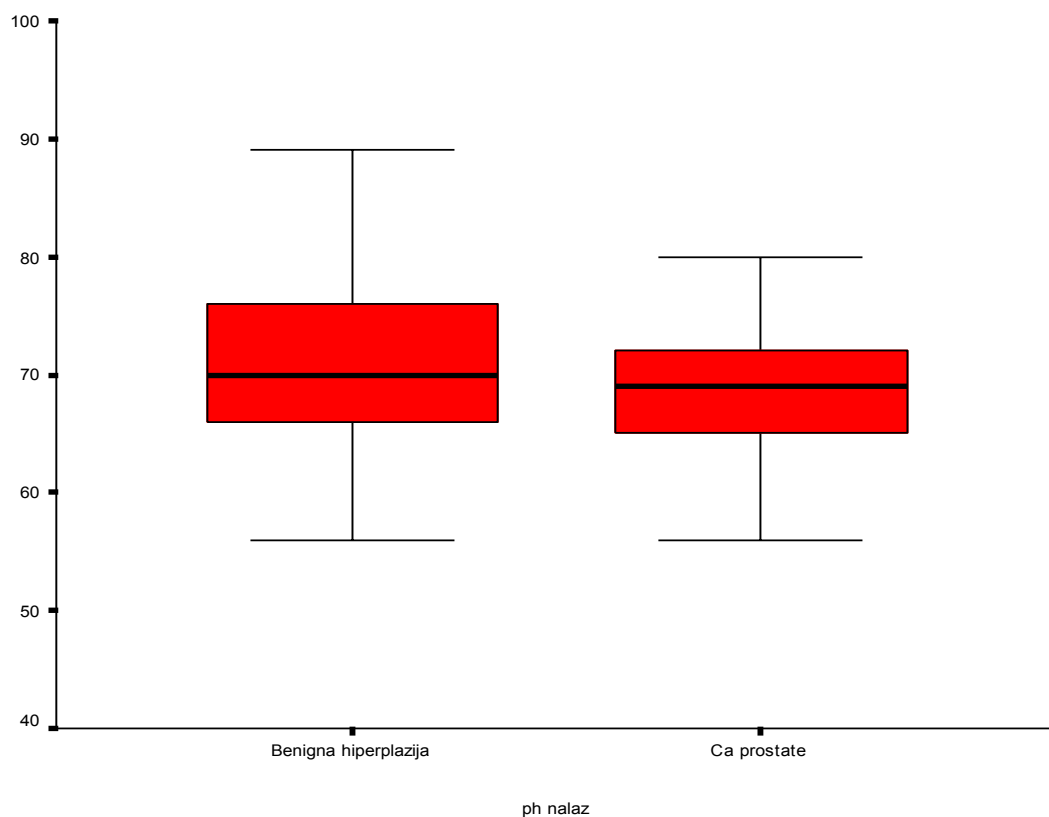
**Grafikon 1. Raspedela bolesnika prema uzrastu (godine starosti)**

Karcinom prostate se javlja posle 50. godine života, a najčešće između 65. i 74. godine života (31,5%-41,4%), u našem radu između 51 i 87 godina (1) (Grafikon 1).

Od ukupno 150 pacijenata, 59 pacijenata (39,3%) imalo je patohistološki verifikovan karcinom prostate od čega je 55 bolesnika imalo Gleason skor od 4-7 (Tabela 3, 4), a njihova prosečna starost bila je 68,3 godina (SD 6,04) i 91 pacijenta (60,7%) sa patohistološki verifikovanom benignom prostatičnom hiperplazijom prosečne starosti 69,5 godina (SD 6,88) (Tabela 3). Na grafikonu 2 prikazana je distribucija bolesnika prema godinama u odnosu na ph verifikaciju.

**Tabela 3. Učestalosti karcinoma prostate i benigne hiperplazije kod bolesnika u našem radu**

Obeležje		f	%
pH nalaz	Benigna hiperplazija	91	60,7
	Ca prostate	59	39,3
<b>Total</b>		<b>150</b>	<b>100,0</b>



**Grafikon 2. Odnos bolesnika sa karcinomom prostate i benignom hiperplazijom prema godinama starosti**

Bolesnici sa benignom hiperplazijom su u proseku bili godinu dana stariji od bolesnika sa karcinomom prostate. Između ove dve grupe nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,334$ ).

**Tabela 4. Patohistološka distribucija bolesnika-Gleason skor**

		f	%	Validni %
Gleason skor	3	1	0,7	1,7
	4	12	8,0	20,3
	5	8	5,3	13,6
	6	21	14,0	35,6
	7	14	9,3	23,7
	8	2	1,3	3,4
	9	1	0,7	1,7
	<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>39,3</b>	<b>100,0</b>
Missing	System	91	60,7	
<b>Total</b>		<b>150</b>	<b>100,0</b>	

#### 4.2. REKTALNI PREGLED I TRANSREKTALNI ULTRAZVUK KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PROSTATE I BENIGNOM HIPERPLAZIJOM

Kod svih pregledanih pacijenata koji su ušli u studiju rađen je rektalni pregled na način opisan u napred navedenom tekstu.

Takođe smo analizirali i broj nalaza rektalnog pregleda kod naših bolesnika, i ovde je broj negativnih nalaza bio identičan broju pozitivnih nalaza (po 50,0%) (Tabela 5).

Tabela 5. Učestalosti nalaza rektalnog pregleda kod bolesnika

Obeležje		f	%
Rektalni pregled	negativan	75	50,0
	pozitivan	75	50,0
<b>Total</b>		<b>150</b>	<b>100,0</b>

Međutim, kod analize broja nalaza na transrektalnom ultrazvučnom pregledu pokazalo se da je broj negativnih nalaza bio statistički značajno veći u odnosu na pozitivne nalaze (68,7 prema 31,3%;  $\chi^2 = 7,843$ ;  $p < 0,01$ ) (Tabela 6).

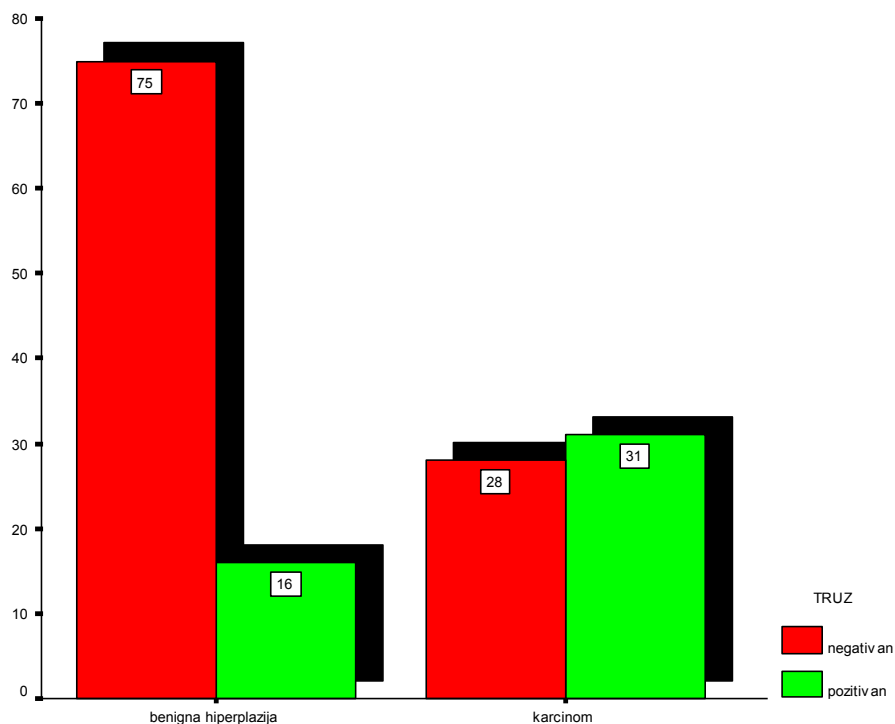
Tabela 6. Učestalosti nalaza transrektalnog ultrazvučnog pregleda kod bolesnika

Obeležje		f	%
Transrektalni UZ	negativan	103	68,7
	pozitivan	47	31,3
<b>Total</b>		<b>150</b>	<b>100,0</b>

U tabeli broj 7 prikazane su učestalosti atributivnih (opisnih) obeležja naših bolesnika koje su dobijene ukrštanjem pH nalaza naših bolesnika i rezultata dobijenih transrektalnim ultrazvukom. Analiza pH nalaza dobijenih transrektalnim ultrazvučnim pregledom pokazala je da je u našem uzorku bilo daleko više bolesnika sa karcinomom prostate kod kojih je ovaj nalaz bio pozitivan (52,5%) nego kod benigne hiperplazije (17,6%), pa je ova razlika bila statistički visoko značajna ( $\chi^2 = 18,417$ ;  $p < 0,01$ ) (Grafikon 3).

Tabela 7. Transrektalni ultrazvuk kod bolesnika sa karcinomom prostate i benignom hiperplazijom

Obeležje		Transrektalni UZ		Total
		negativan	pozitivan	
ph nalaz	Benigna hiperplazija	75	16	91
	Ca prostate	28	31	59
<b>Total</b>		<b>103</b>	<b>47</b>	<b>150</b>



**Grafikon 3. Nalaz na transrektalnom ultrazvuku kod bolesnika sa karcinomom prostate i benignom hiperplazijom**

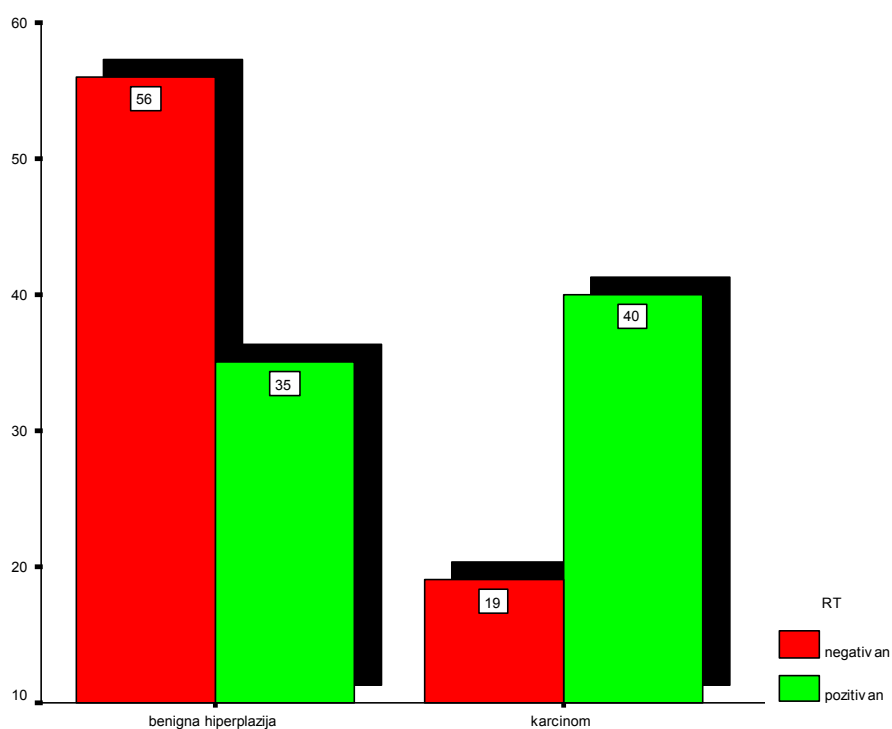
PPV (pozitivna prediktivna vrednost) za transrektalni ultrazvučni pregled bila je 65,9% a NPV (negativna prediktivna vrednost) 72,8%, pri čemu je RR (relativni rizik) bio 5,2 tj. ako je dobijen pozitivan nalaz na TRUS-u onda je šansa za karcinom kod takve muške osobe 5,2 puta veća nego ako je nalaz na TRUS-u bio negativan.

Takođe smo analizirali i broj pozitivnih nalaza kod rektalnog pregleda naših bolesnika, i ovde je broj pozitivnih nalaza bio nešto veći kod karcinoma (67,8%) u odnosu na benignu hiperplaziju (38,4%) pa je i ova razlika bila statistički visoko značajna ( $\chi^2 = 9,462$  ;  $p < 0,01$ ). Dobijeni rezultati pokazuju da je transrektalni ultrazvučni pregled bio nešto osetljiviji i senzitivniji za otkrivanje karcinoma prostate od rektalnog pregleda, mada je kod oba primenjena dijagnostička metoda bilo više nego dvostruko pozitivnih nalaza kod karcinoma u odnosu na benignu hiperplaziju (Tabela 8 i grafikon 4).

Tabela 8. Rektalni pregled kod bolesnika sa karcinomom prostate i benignom hiperplazijom

Obeležje		Rektalni pregled		Total
		negativan	pozitivan	
ph nalaz	Benigna hiperplazija	56	35	91
	Ca prostate	19	40	59
<b>Total</b>		<b>75</b>	<b>75</b>	<b>150</b>

PPV (pozitivna prediktivna vrednost) za rektalni pregled bila je 53,3% a NPV (negativna prediktivna vrednost) 74,7%, pri čemu je RR (relativni rizik) bio 3,4 tj. ako je dobijen pozitivan nalaz na rektalnom pregledu onda je šansa za karcinom kod takve muške osobe 3,4 puta veća nego ako je nalaz na RT-u bio negativan.

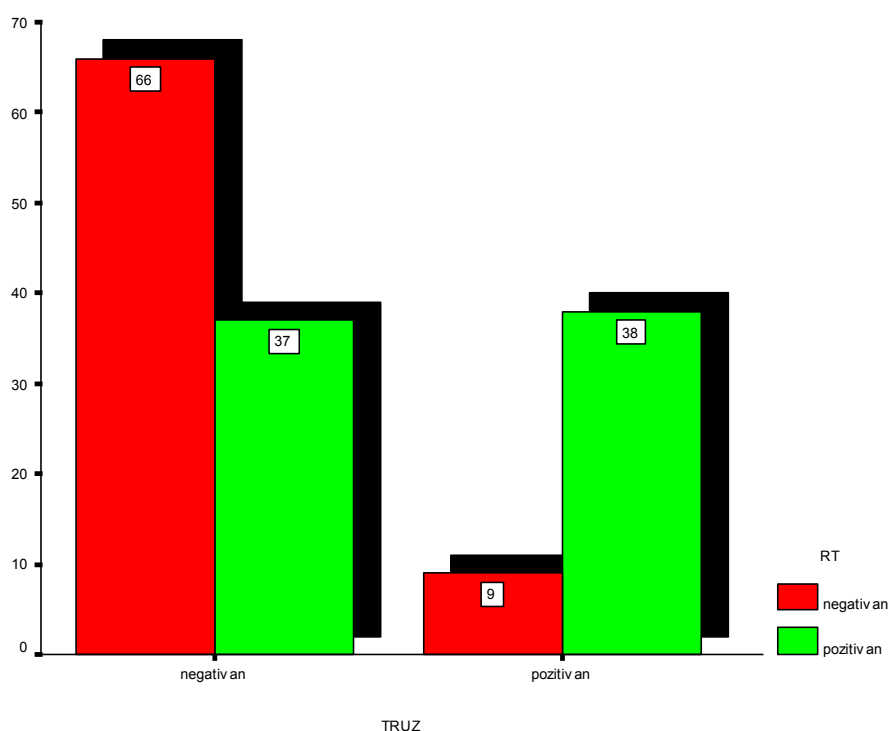


Grafikon 4. Rektalni pregled kod bolesnika sa karcinomom prostate i benignom hiperplazijom

Dalja analiza slaganja pH nalaza sa transrektalnim ultrazvučnim pregledom i rektalnim pregledom pokazala je da je kod ova dva metoda postojao visok stepen slaganja (kappa koeficijent = 0,387;  $p < 0,01$ ). Ipak, primetno je da transrektalni ultrazvuk otkriva više negativnih nalaza (Tabela 9 i grafikon 5).

**Tabela 9. Odnos transrektalnog ultrazvuka i rektalnog pregleda kod bolesnika u našem radu**

Obeležje		Rektalni pregled RT		Total
		negativan	pozitivan	
Transrektalni UZ	negativan	66	37	103
	pozitivan	9	38	47
<b>Total</b>		<b>75</b>	<b>75</b>	<b>150</b>



**Grafikon 5. Slaganje patohistološkog nalaza sa transrektalnim ultrazvukom rektalnim pregledom**

**Tabela 10. Poređenja uzrasta, ukunog PSA, slobodnog PSA, F/T PSA, volumena prostate, PSA density i (F/T)/PSAD u odnosu na patohistološkog nalaz naših bolesnika**

Obeležje	ph nalaz	n	Prosek	SD
Uzrast (godine)	Benigna hiperplazija	91	69,5	6,88
	Ca prostate	59	68,3	6,04
Ukupni PSA	Benigna hiperplazija	91	7,11	1,79
	Ca prostate	59	7,26	1,63
Slobodni PSA	Benigna hiperplazija	91	1,41	0,79
	Ca prostate	59	1,10	0,60
F/T PSA	Benigna hiperplazija	91	0,21	0,07
	Ca prostate	59	0,15	0,06
Volumen prostate	Benigna hiperplazija	91	46,64	14,61
	Ca prostate	59	36,76	15,06
PSA density	Benigna hiperplazija	91	0,17	0,06
	Ca prostate	59	0,21	0,07
F/T/PSAD	Benigna hiperplazija	91	1,42	0,79
	Ca prostate	59	0,75	0,54

Obeležje	t	df	p
Uzrast	0,724	148	0,334
Ukupni PSA	0,644	148	0,521
Slobodni PSA	2,904	148	0,029*
F/T	3,824	148	0,000**
Volumen prostate	2,437	148	0,016*
PSA density	3,814	148	0,000**
F/T/PSAD	4,166	148	0,000**

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01

Analiza prosečnih vrednosti numeričkih obeležja u našem radu u odnosu na pH nalaz tumora pokazala je da su bolesnici sa benignom hiperplazijom bili u proseku godinu dana stariji, dok im se vrednosti ukupnog PSA nisu značajno razlikovale. Međutim, vrednosti slobodnog PSA bile su statistički značajno veće kod bolesnika sa benignom hiperplazijom, kao i F/T odnos. Takođe, bolesnici sa benignom hiperplazijom su imali značajno veće volumene prostate i (F/T)/PSAD, dok su jedino vrednosti PSA density bile značajno veće kod osoba sa karcinomom prostate (Tabela 10).

**Tabela 11. Poređenje uzrasta, ukupnog PSA, slobodnog PSA, F/T PSA, volumena prostate, PSA density, (F/T)/PSAD i Gleason skora u odnosu na nalaz na transrektalnom ultrazvuku**

Obeležje	Transrektalni UZ	n	Prosek	SD
Uzrast	negativan	103	69,0	6,76
	pozitivan	47	68,9	6,36
Ukupni PSA	negativan	103	7,26	1,74
	pozitivan	47	6,97	1,68
Slobodni PSA	negativan	103	1,38	0,64
	pozitivan	47	1,08	0,94
F/T PSA	negativan	103	0,20	0,07
	pozitivan	47	0,15	0,08
Volumen prostate	negativan	103	46,48	15,60
	pozitivan	47	34,62	11,62
PSA density	negativan	103	0,18	0,06
	pozitivan	47	0,22	0,07
F/T/PSAD	negativan	103	1,32	0,74
	pozitivan	47	0,82	0,62
Gleason skor	negativan	27	5,63	1,32
	pozitivan	32	5,81	1,30

Obeležje	t	df	p
Uzrast	1,443	148	0,151
Ukupni PSA	0,385	148	0,701
Slobodni PSA	2,097	148	0,049*
F/T	2,184	148	0,030*
Volumen prostate	3,186	148	0,002**
PSA density	3,578	148	0,000**
F/T/PSAD	3,076	148	0,002**
Gleason skor	1,014	148	0,541

Analiza prosečnih vrednosti numeričkih obeležja u našem radu u odnosu na nalaz na transrektalnom ultrazvuku pokazala je da se bolesnici sa negativnim i pozitivnim UZ nalazom nisu značajno razlikovali po starosti, ukupnom PSA i Gleason skor. Međutim, vrednosti F/T, veličina prostate, slobodni PSA i (F/T)/PSAD bile su statistički značajno veće kod bolesnika sa negativnim nalazom na transrektalnom UZ, dok su jedino vrednosti PSA density bile značajno veće kod osoba sa pozitivnim UZ nalazom (Tabela 11).



Tabela 12. Poređenje uzrasta, ukupnog PSA, slobodnog PSA, F/T PSA veličine prostate, PSA density, (F/T)/PSAD i Gleason skora u odnosu na nalaz rektalnog pregleda

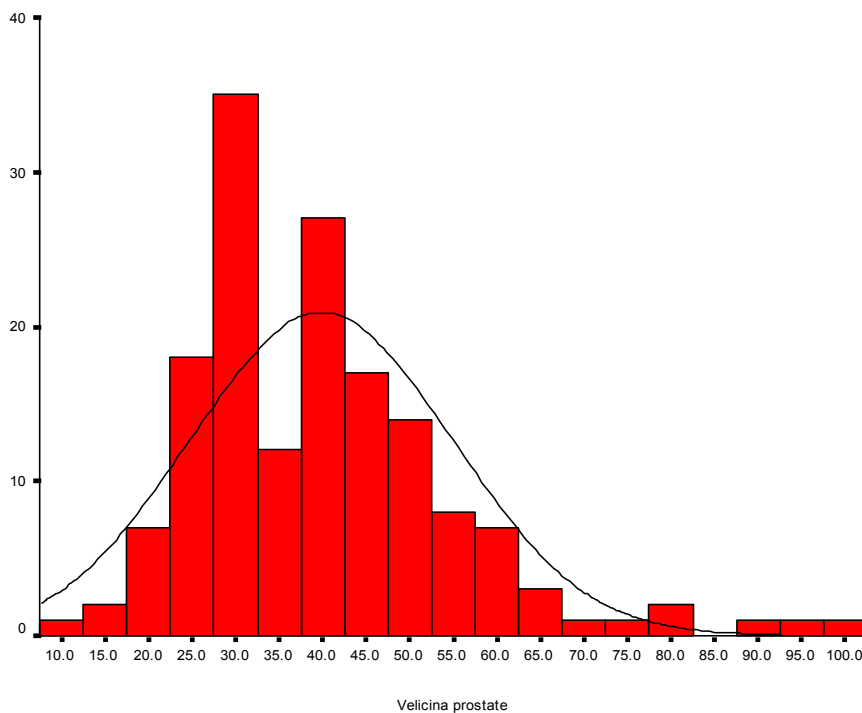
Obeležje	Rektalni pregled	n	Prosek	SD
Uzrast	negativan	75	68,7	6,60
	pozitivan	75	69,3	6,78
Ukupni PSA	negativan	75	7,37	1,82
	pozitivan	75	6,96	1,62
Slobodni PSA	negativan	75	1,45	0,82
	pozitivan	75	1,12	0,60
F/T	negativan	75	0,19	0,07
	pozitivan	75	0,17	0,07
Veličina prostate	negativan	75	49,44	14,96
	pozitivan	75	36,08	14,29
PSA density	negativan	75	0,17	0,06
	pozitivan	75	0,22	0,07
F/T/PSAD	negativan	75	1,36	0,78
	pozitivan	75	0,97	0,63
Gleason skor	negativan	18	5,50	1,12
	pozitivan	41	5,82	1,34

Obeležje	t	df	p
Uzrast	0,737	156	0,462
Ukupni PSA	0,308	156	0,759
Slobodni PSA	2,041	156	0,043*
F/T	0,780	156	0,381
Veličina prostate	3,051	156	0,003**
PSA density	3,145	156	0,002**
F/T/PSAD	2,647	156	0,009**
Gleason skor	0,706	63	0,521

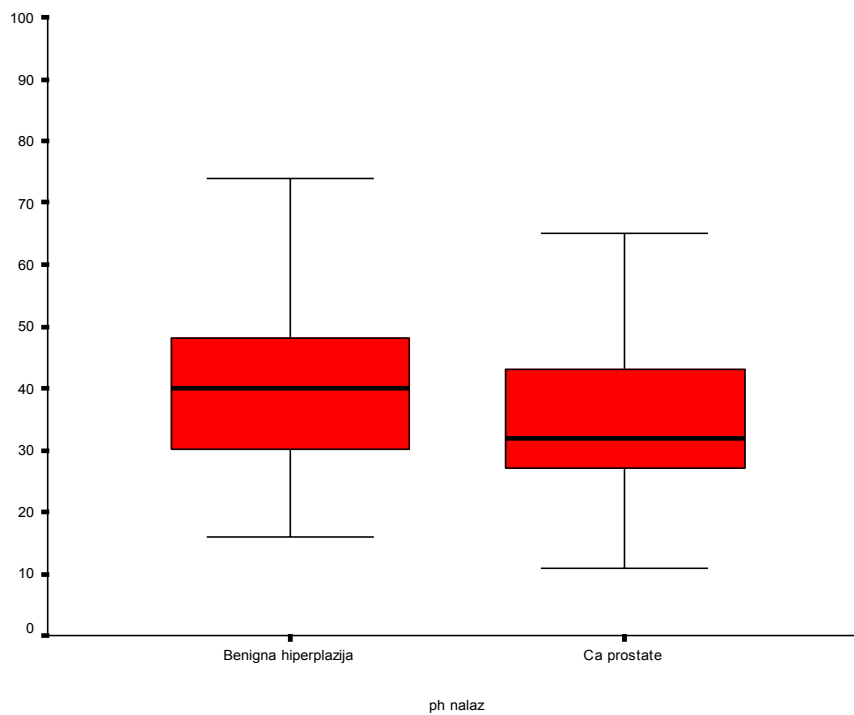
Analiza prosečnih vrednosti numeričkih obeležja u našem radu u odnosu na nalaz na rektalnom pregledu pokazala je da se bolesnici sa negativnim i pozitivnim nalazom nisu značajno razlikovali po starosti, vrednostima F/T, Glison skoru i ukupnom PSA. Međutim, vrednosti F PSA, veličina prostate i (F/T)/PSAD bile su statistički značajno veće kod bolesnika sa negativnim nalazom na rektalnom pregledu, dok su jedino vrednosti PSA density bile značajno veće kod osoba sa pozitivnim nalazom (Tabela 12).

### 4.3. VELIČINA PROSTATE KOD BOLESNIKA

Pacijentima je meren i volumen prostate koji se kretao od 10 – 100 cm<sup>3</sup> sa medijanom od 37 cm<sup>3</sup> (Tabela 2, grafikon 6). Kod pacijenata sa karcinomom prostate prosečni volumen prostate je 36,76 cm<sup>3</sup> (SD 15,06) i 46,64 cm<sup>3</sup> (SD 14,61) kod pacijenata sa benignom hiperplazijom ( $p < 0,05$ ) (Tabela 10).

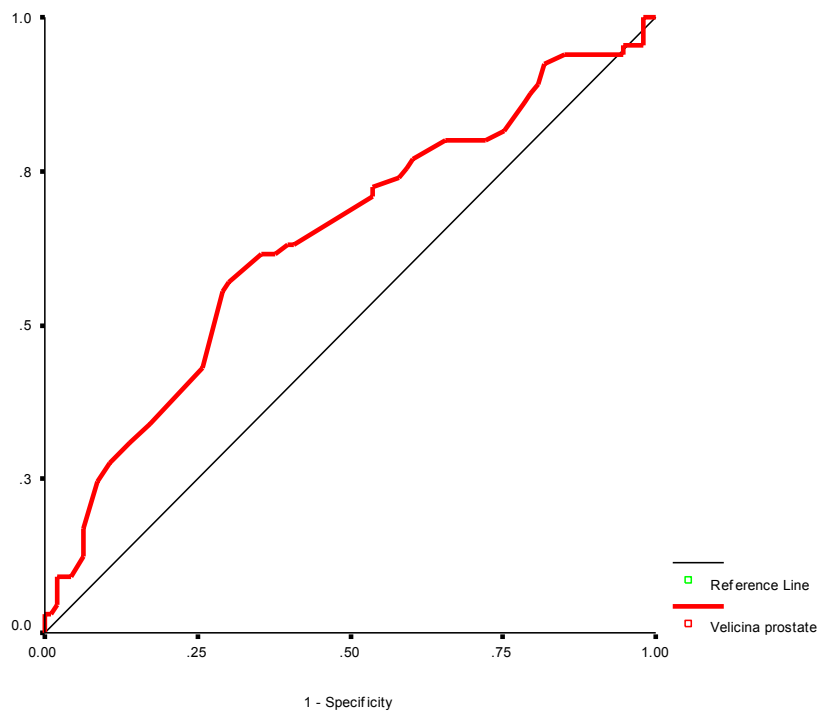


**Grafikon 6. Odnos veličine prostate kod naših bolesnika**



**Grafikon 7. Odnos veličine prostate kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

Bolesnici sa benignom hiperplazijom prostate imali su značajno veći volumen prostate u odnosu na bolesnike sa karcinomom prostate (Grafikon 7).

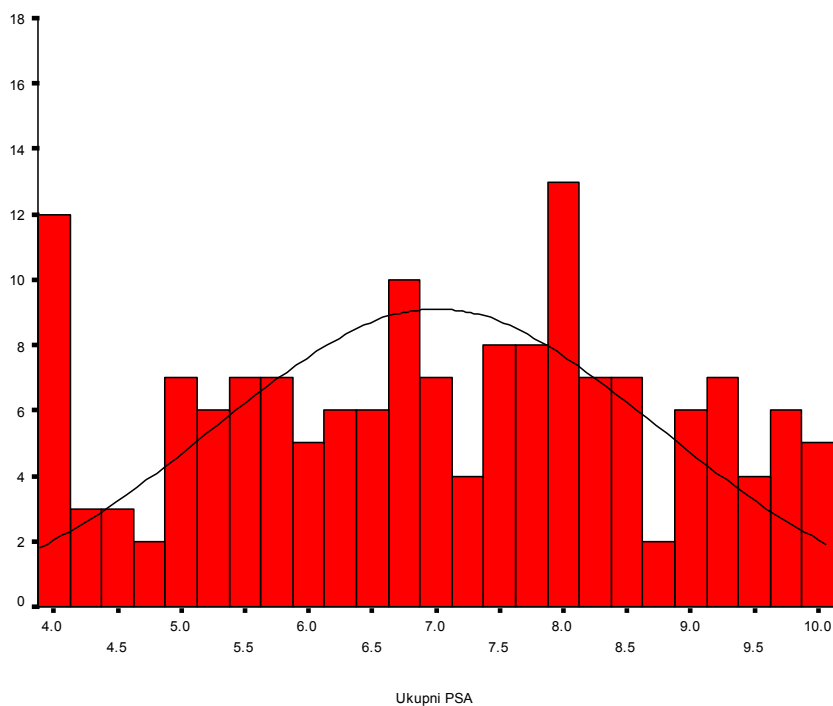


**Grafikon 8. Receiver operating characteristic (ROC) analiza za veličinu prostate**

Veličina prostate od 38,5 cm<sup>3</sup> daje senzitivnost od 65,8%, a specifičnost od 61,3% i AUC 0,657 (Grafikon 8).

#### 4.4. UKUPAN PSA KOD BOLESNIKA

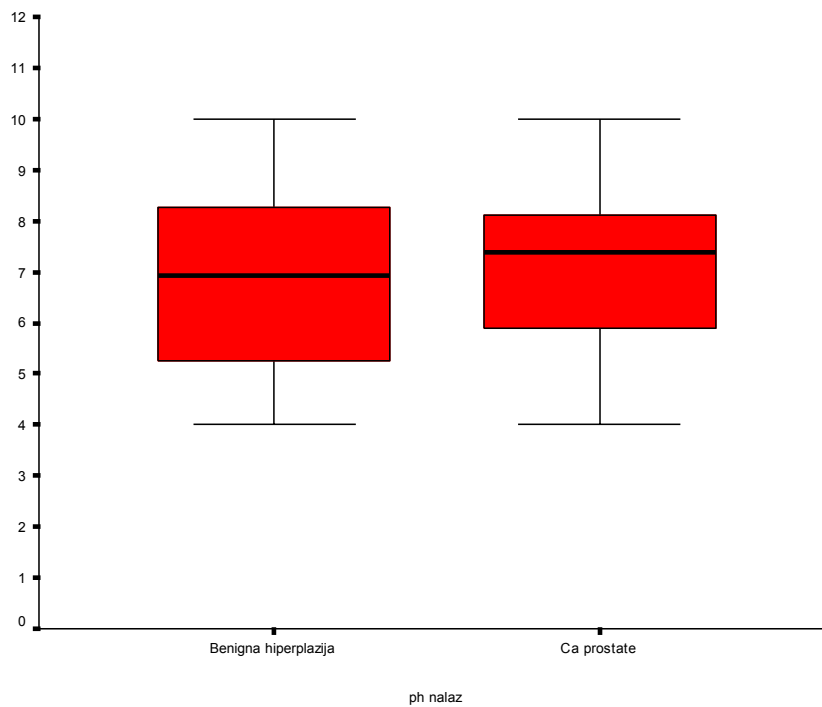
U grafikonu 9 prikazani su bolesnici čiji se ukupni PSA kretao od 4,0 ng/ml do 10,0 ng/ml.



**Grafikon 9. Kretanje nivoa ukupnog PSA kod naših bolesnika**

U grafikonu 10 prikazana je raspodela u odnosu na patohistološku verifikaciju, gde se vidi da je vrlo mala razlika u veličini PSA između grupe sa CaP i BPH.

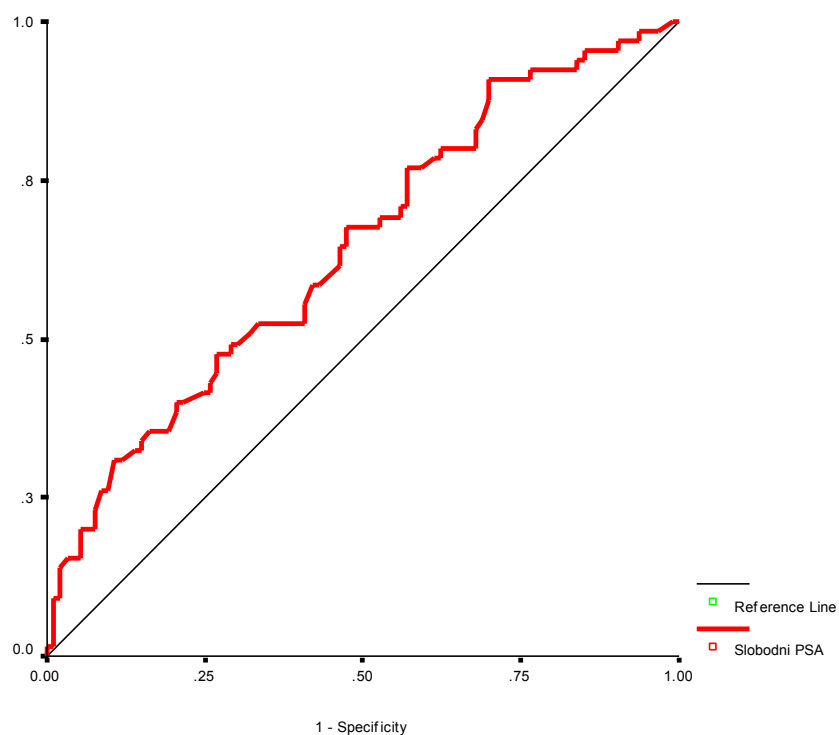
Prosečne vrednosti PSA u grupi pacijenata sa BPH iznosila je 7,11 ng/ml, a u grupi pacijenata sa karcinomom prostate 7,26 ng/ml. Između ove dve grupe bolesnika nije postojala statistička značajnost ( $p > 0,5$ ) (Tabela 10).



**Grafikon 10. Veličina ukupnog PSA kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

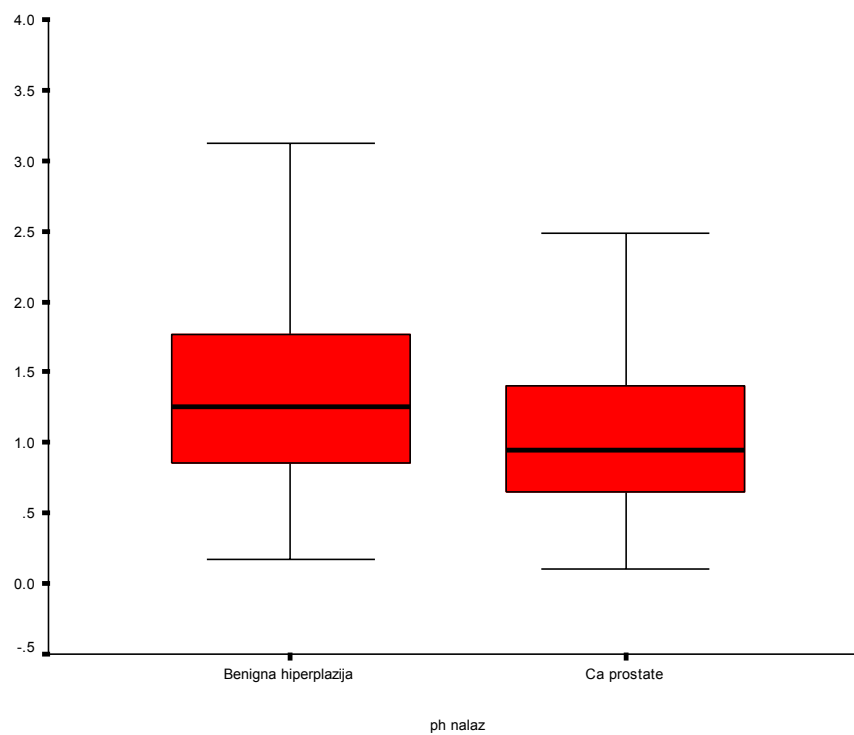
#### **4.5. RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) ANALIZA F PSA, F/T, PSAD, (F/T)/PSAD**

U toku ROC analize kao ishod je posmatran karcinom prostate pa su dobijene vrednosti prikazivale dijagnostički kvalitet određenih biohemijskih parametara merenih kod naših bolesnika u cilju postavljanja tačne dijagnoze. Pokazalo se da je najslabiji parametar za ovu proceduru bio ukupni PSA i njega ne bi trebalo koristiti za postavljanje diferencijalne dijagnoze karcinoma prostate odnosno benigne hiperplazije u sivoj zoni. Na donjim grafikonima prikazani su parametri koji su bili statistički značajni, a koji se nisu mnogo razlikovali među sobom mada je (F/T)/PSAD ipak, bio najbolji za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate kod bolesnika naše grupe.



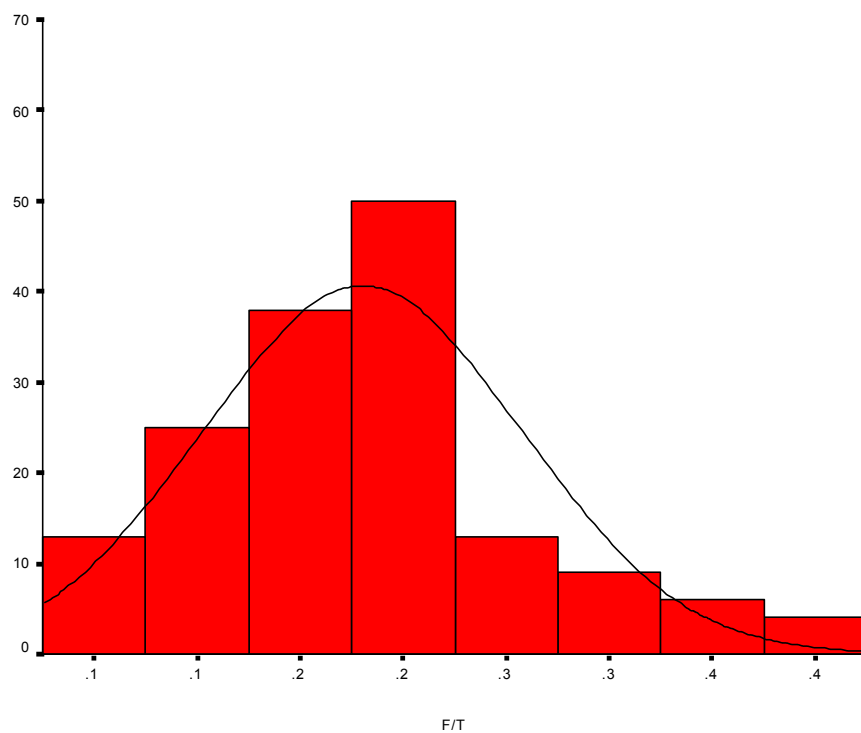
**Grafikon 11. Receiver operating characteristic ROC analiza slobodnog PSA**

Granična vrednost (*cutoff*) za F PSA uzeta je u tački 1,0 gde je senzitivnost 62,6%, a specifičnost 59,5%, AUC 0,652. F PSA se kretao u intervalu od 0,10 do 6,98, u proseku 1,29 (SD 0,87) (Grafikon 11). U odnosu na PH nalaz, u grupi bolesnika sa CaP F PSA je 1,10 (SD 0,60), a u grupi bolesnika sa BPH 1,41 (SD 0,79),  $p < 0,05$  (Tabela 2 i 10) (Grafikon 12).



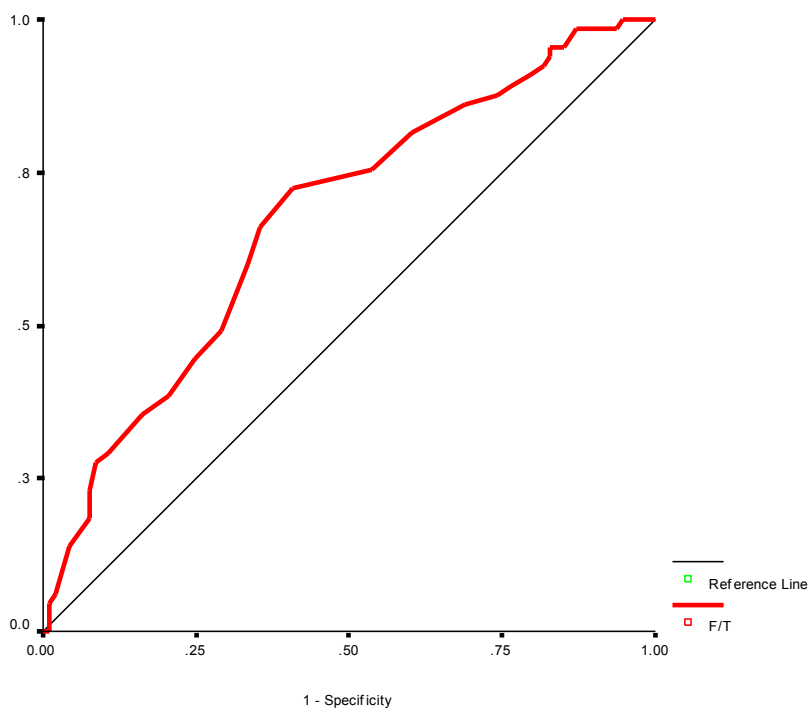
**Grafikon 12. Slobodan PSA kod bolesnike sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

Vrednost F/T PSA kretale su se od 0,01-0,90, prosečna vrednost 0,19 (SD 0,12) (Tabela 2 i grafikon 13).



**Grafikon 13. Vrednost F/T kod naših bolesnika**

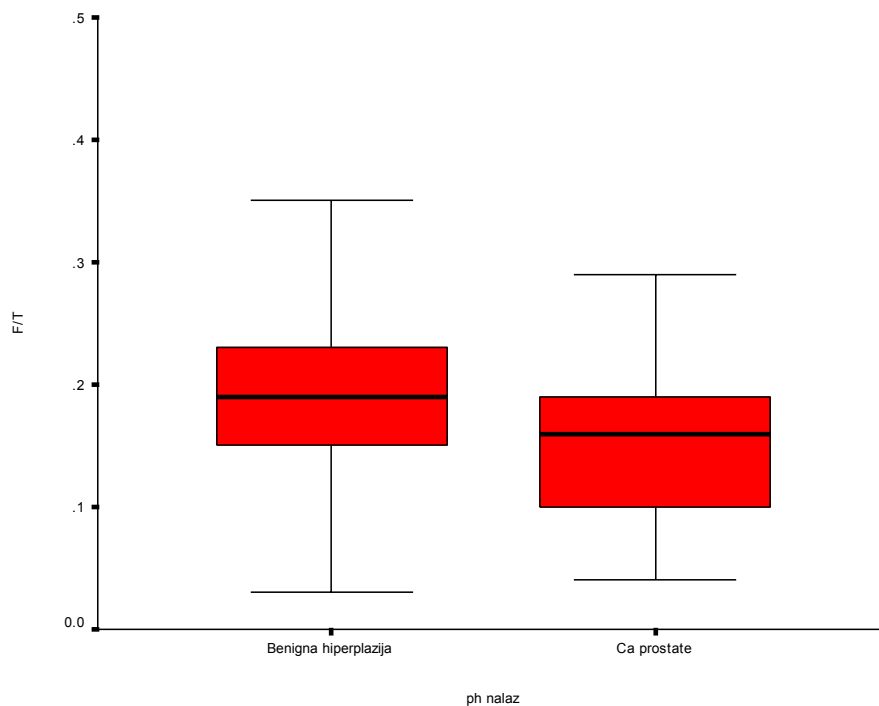
Na grafikonu 14 prikazan je odnos slobodnog i ukupnog PSA (F/T PSA). *Cutoff* je uzeta 0,145 sa senzitivnosti od 70,3% i specifičnosti od 60,3%, a AUC 0,671 ( $p < 0,01$ ).



**Grafikon 14. Receiver operating characteristic (ROC) kriva za F/T PSA.**

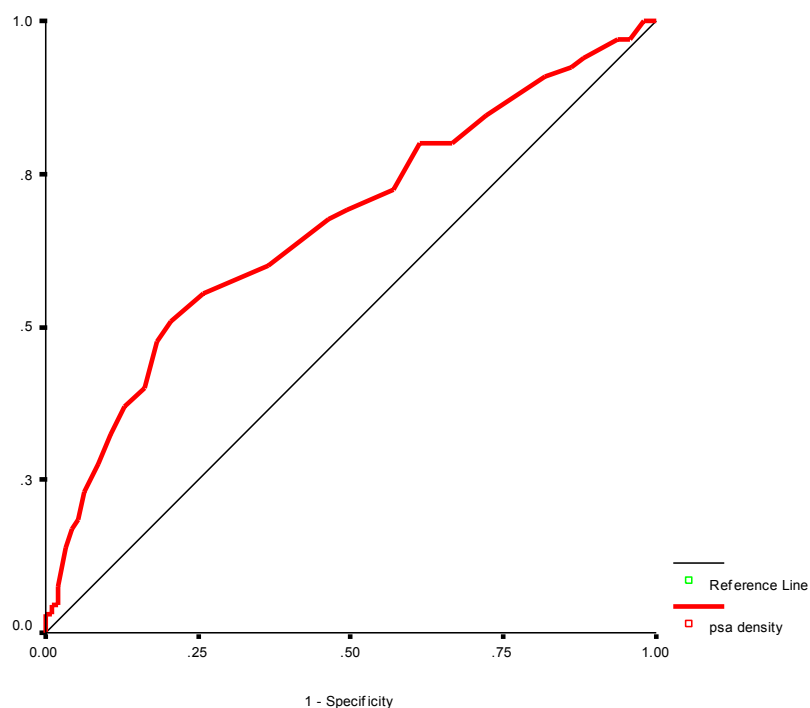


U grupi bolesnika sa BPH F/T je 0,21 (SD 0,07), a u grupi bolesnika sa CaP, F/T je 0,15 (SD 0,06)  $p < 0,01$  (Tabela 10) i (Grafikon 15). F/T PSA je statistički značajno niži kod bolesnika sa CaP u odnosu na one sa BPH i razdvaja ove dve grupe bolesnika.



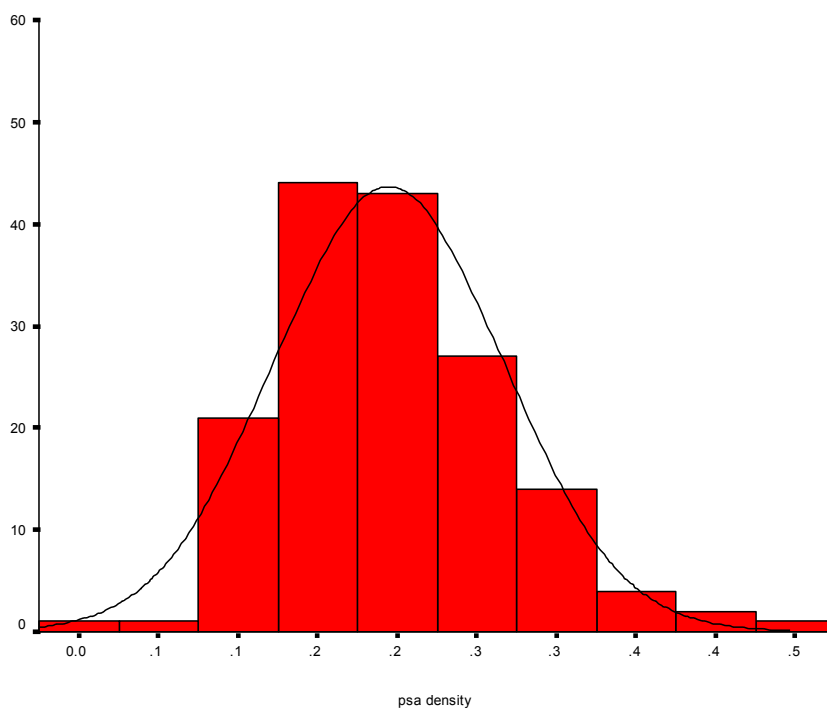
**Grafikon 15. Vrednost F/T kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

Grafikon 16 prikazuje PSA density, čija je *cutoff* 0,185 sa senzitivnosti 65,0% i specifičnosti 65,1%, AUC 0,683 ( $p < 0,01$ ).

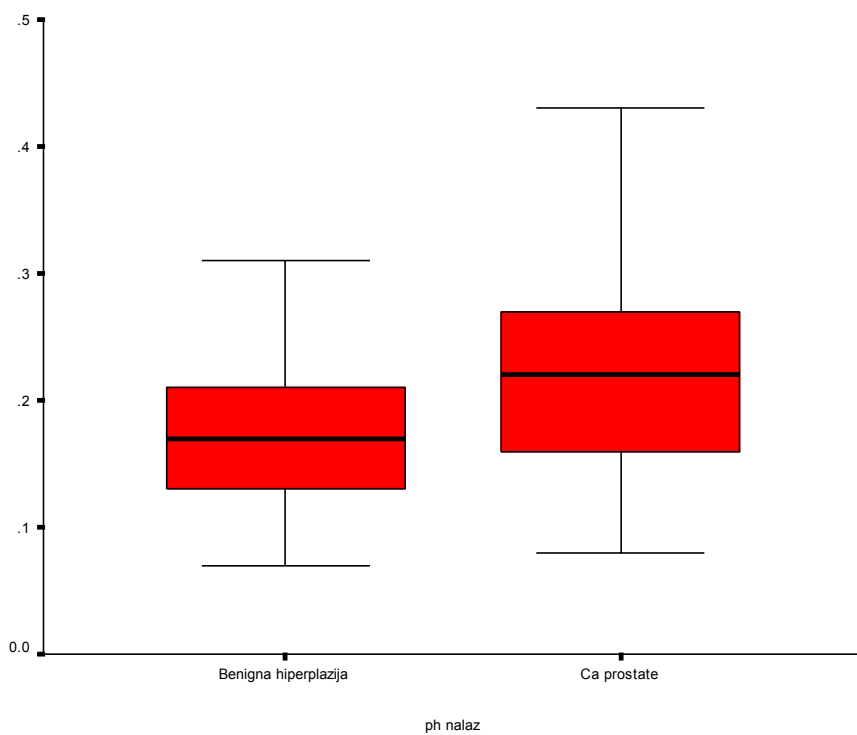


**Grafikon 16. Receiver operating characteristic (ROC) kriva za PSA density**

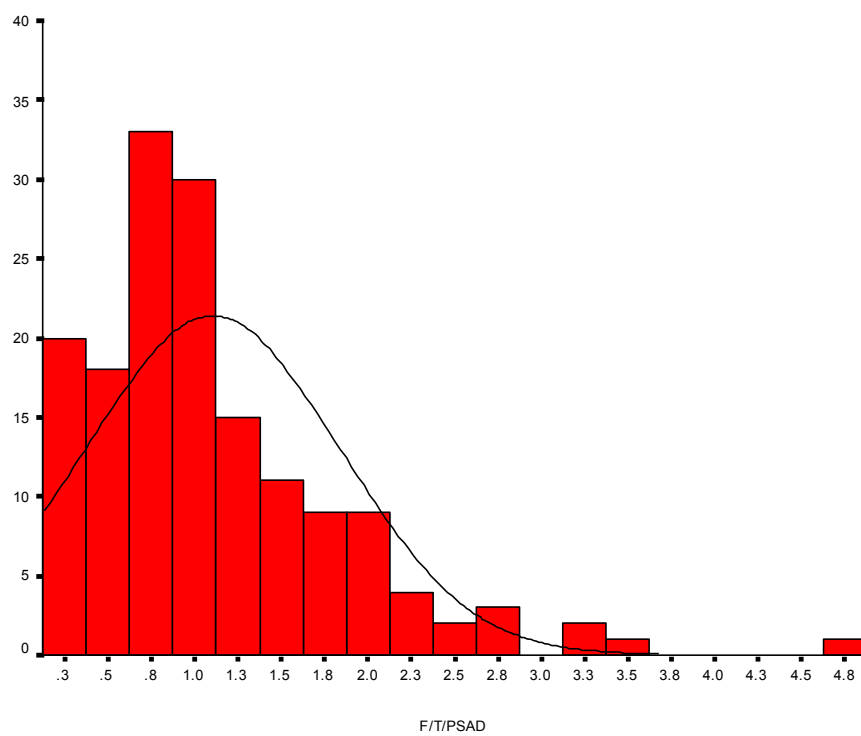
U tabeli 2 prikazano je da se vrednosti PSAD kreću od 0,06-0,74, medijana 0,22 (SD 0,09). U odnosu na patohistološki nalaz u grupi bolesnika sa BPH 0,17 (SD 0,06), a u grupi bolesnika sa CaP 0,21 (SD 0,07),  $p < 0,01$ . (Tabela 10) i (Grafikon 17 i 18). PSAD je statistički značajno viši kod bolesnika sa CaP nego kod bolesnika sa BPH.



**Grafikon 17. Odnos PSA density kod naših bolesnika**

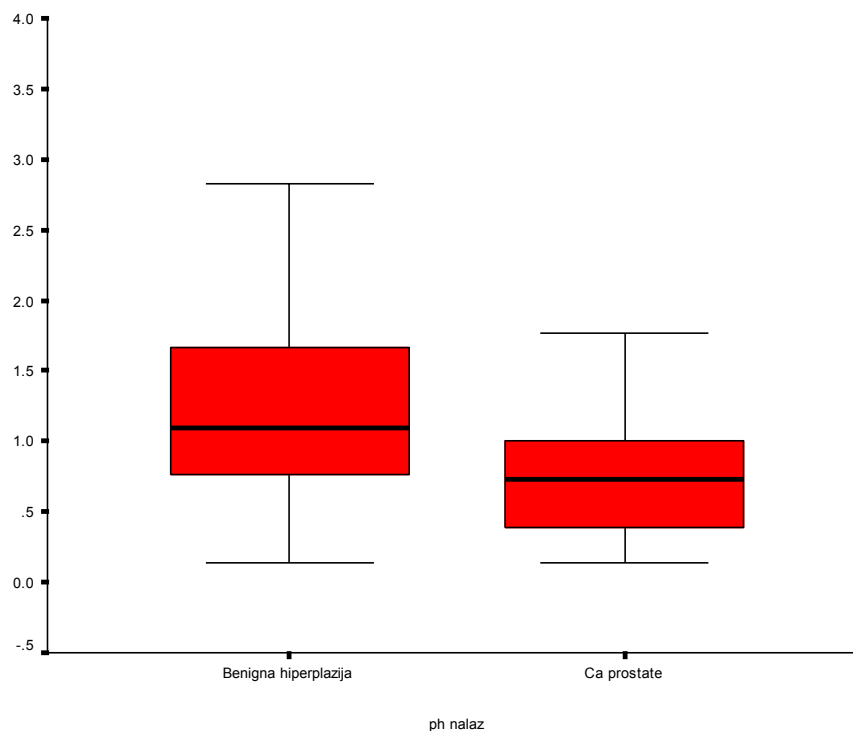


**Grafikon 18. Vrednosti PSA density kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**



**Grafikon 19. Vrednost (F/T)/PSAD kod naših bolesnika**

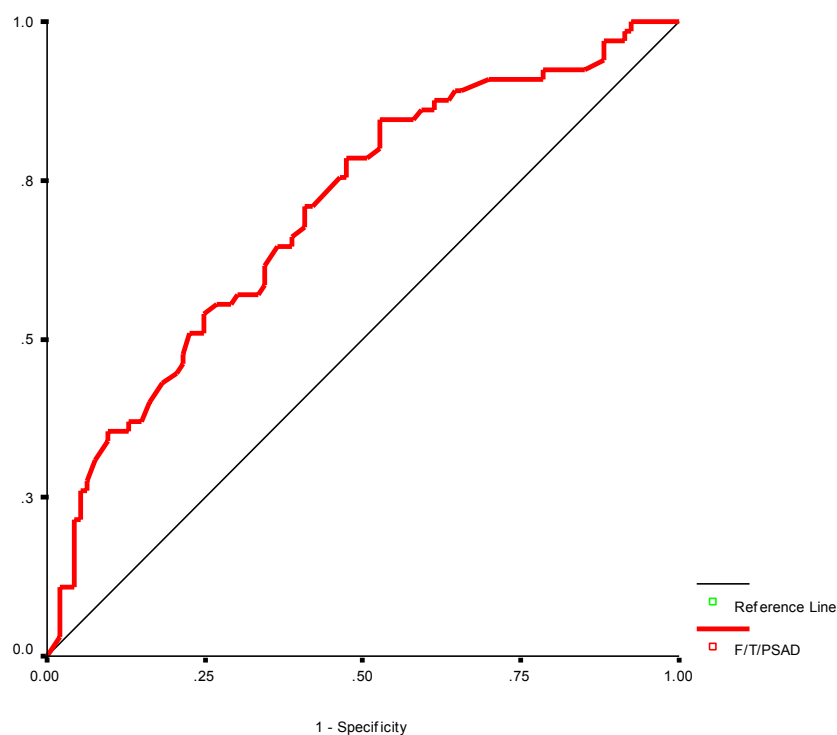
(F/T)/PSAD se kretao kod naših bolesnika od 0,14-5,00, u proseku 1,16 i medijana 1,08 (SD 0,91) (Grafikon 19 i tabela 2).



**Grafikon 20. Vrednost (F/T)/PSAD kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

(F/T)/PSAD u grupi bolesnika sa BPH iznosio je 1,42 (SD 0,79), a u grupi bolesnika sa CaP 0,75 (SD 0,54) ( $p < 0,01$ ) (Tabela 10 i grafikon 20).

Bolesnici sa BPH imali su statistički značajno veće vrednosti (F/T)/PSAD, nego bolesnici sa CaP (Grafikon 20).



**Grafikon 21. Receiver operating characteristic (ROC) za (F/T)/PSAD**

*Cutoff* za (F/T)/PSAD je 0,85 sa senzitivnosti 68,6% i specifičnosti 66,0%, AUC 0,725 ( $p < 0,01$ ) (Grafikon 21).

**Tabela 13. Granične vrednosti (*cutoff*) za slobodni PSA, F/T PSA, volume prostate, PSA density i (F/T)/PSAD**

Obeležje	cutoff	senzitivnost (%)	specifičnost (%)
slobodni PSA	1,000	62,6	59,5
F/T PSA	0,145	70,3	60,3
volumen prostate	38,50	65,8	61,3
PSA density	0,185	65,0	65,1
F/T/PSAD	0,850	68,6	66,0

U tabeli 13 prikazane su granične vrednosti za PSA, F, F/T, volume prostate, PSAD i (F/T)/PSAD sa pripadajućim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti.

#### 4.6. LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA

Tabela 14. Logistička regresiona analiza

Obeležja	B	SE	Wald	df	p	OR	95,0% CI za OR	
							Donja	Gornja
Uzrast	-,055	,030	3,465	1	,049*	,946	,893	1,003
Ukupan PSA	-,236	,264	,798	1	,372	,790	,471	1,325
Slobodan PSA	-,494	,573	,743	1	,389	,610	,199	1,876
F/T PSA	2,205	7,862	4,579	1	,007**	3,075	2,014	4,805
Volumen	,051	,038	1,820	1	,177	1,053	,977	1,134
PSAD	12,938	6,636	3,801	1	,050*	4,030	,934	8,120
F/T/PSAD	-,802	,971	14,683	1	,004**	6,548	2,967	11,006
Constant	1,647	2,434	,458	1	,498	5,193		

**OR** – odds ratio odnos šansi; **CI** – interval poverenja; **B** – regresijski koeficijent;

**SE** – standardna greška; **Wald** – koeficijent logističke regresije

U toku logističke regresione analize kao ishod je posmatran karcinom prostate pa su dobijene vrednosti prikazivale dijagnostički kvalitet određenih biohemijskih parametara merenih kod naših bolesnika, u cilju postavljanja što tačnije dijagnoze, i izdvojili su se redom (F/T)/PSAD, zatim F/T, pa uzrast bolesnika i na kraju PSAD. Dobijeni rezultati pokazuju da mlađe osobe, sa nižim F/T, manjim vrednostima (F/T)/PSAD i većim PSAD češće dobijaju karcinome prostate, i obrnuto da starije osobe sa većim F/T i (F/T)/PSAD, a manjim PSAD češće imaju benignu hiperplaziju. Ako je F/T ispod granične vrednosti od 0,145, šanse da bolesnik ima karcinom prostate su tri puta veće. Ako je PSAD iznad granične vrednosti od 0,185, šanasa da bolesnik ima karcinom prostate je četiri puta veća, a ako je (F/T)/PSAD ispod 0,85, šanse da bolesnik ima karcinom prostate su 6,5 puta veće.

#### 4.7. ISPITIVANJE POVEZANOSTI U NAŠEM RADU

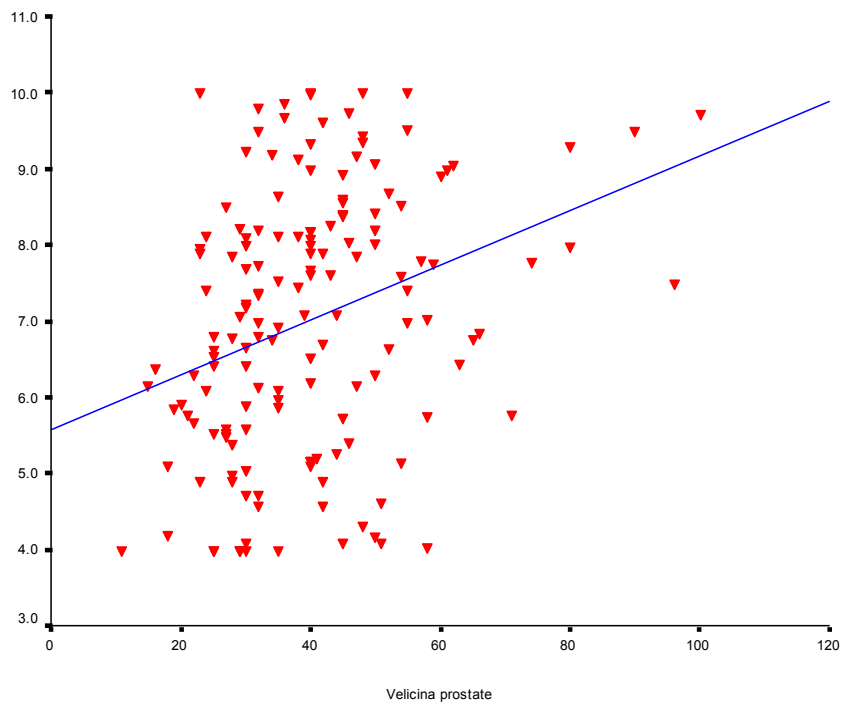
Tabela 15. Ispitivanje povezanosti ukupnog PSA, slobodnog PSA, F/T PSA, volumena prostate, PSA density, Gleason skor, (F/T)/PSAD i uzrasta u našem radu

	Sta. pa.	F/T	Volumen prostate	PSA density	Gleason skor	F/T/PSAD	Uzrast
Ukupni PSA	r	-,019	,313(**)	,328(**)	,217	-,252(**)	,076
	p	,818	,000	,000	,083	,001	,344
	N	150	150	150	59	150	150
Slobodni PSA	r	,757(**)	,281(**)	-,067	-,039	,451(**)	,161(*)
	p	,000	,000	,405	,757	,000	,044
	N	150	150	150	59	150	150
F/T PSA	r		,234(**)	-,307(**)	-,236	,777(**)	,224(**)
	p		,003	,000	,058	,000	,005
	N		150	150	59	150	150
Volumen prostate	r	,234(**)		-,687(**)	-,109	,564(**)	,238(**)
	p	,003		,000	,386	,000	,003
	N	150		150	59	150	150
PSA density	r	-,307(**)	-,687(**)		,205	-,693(**)	-,192(*)
	p	,000	,000		,101	,000	,016
	N	150	150		59	150	150
Gleason skor	r	-,236	-,109	,205		-,266(*)	-,350(**)
	p	,058	,386	,101		,032	,004
	N	59	59	59		59	59
F/T/PSAD	r	,777(**)	,564(**)	-,693(**)	-,266(*)		,214(**)
	p	,000	,000	,000	,032		,007
	N	150	150	150	59		150

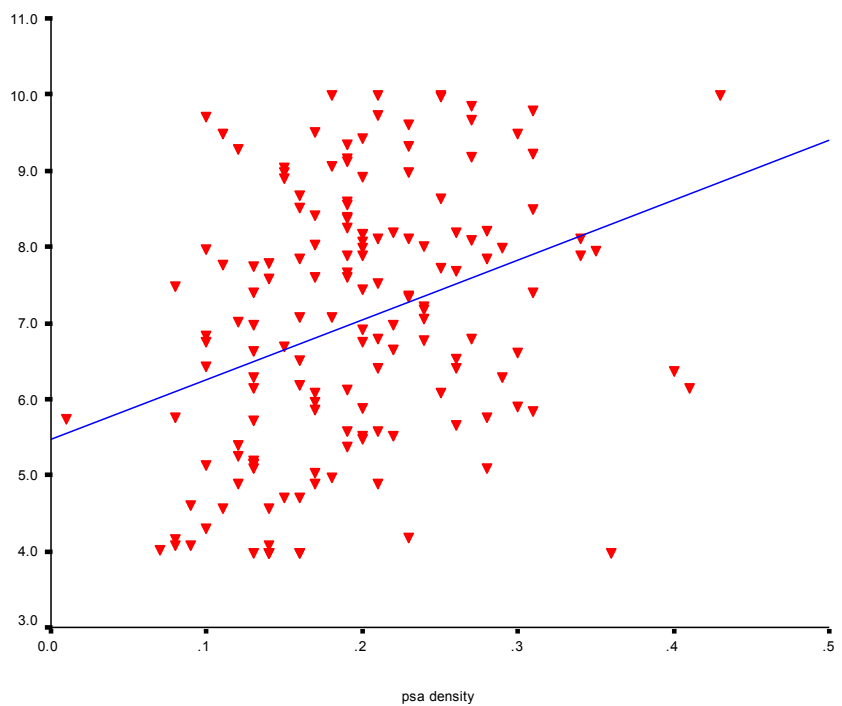
\* p < 0,05      \*\* p < 0,01

Analiza povezanosti vrednosti numeričkih obeležja u našem radu pokazala je da su vrednosti ukupnog PSA statistički značajno pozitivno povezane sa volumenom prostate (regresiona jednačina ukupni PSA = 5,573 + 0,036 × volumen prostate) (Grafikon 22) i PSA density (regresiona jednačina ukupni PSA = 5,472 + 7,871 × PSA density, videti grafikon 23), odnosno negativno sa vrednostima F/T/PSAD (povećanje ukupnog PSA vodi do smanjenja (F/T)/PSAD, regresiona jednačina ukupni PSA = 7,658 - 0,591 × (F/T)/PSAD (Grafikon 24).

Ukupni PSA nije bio značajno povezan sa F/T i uzrastom bolesnika

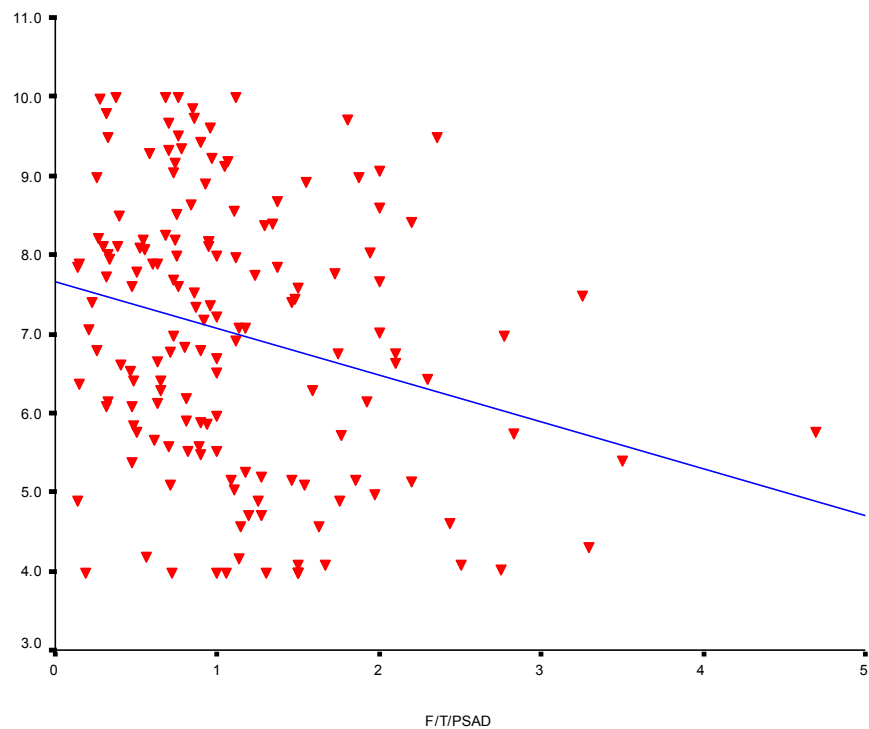


**Grafikon 22. Povezanost PSA – veličine prostate**



**Grafikon 23. Povezanost ukupnog PSA-PSA density**

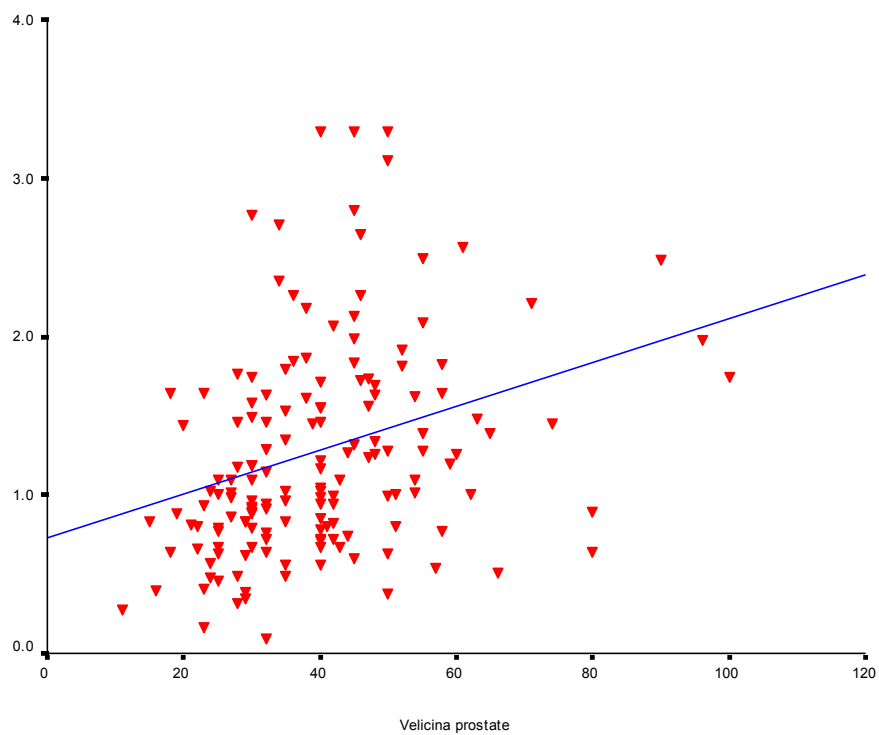




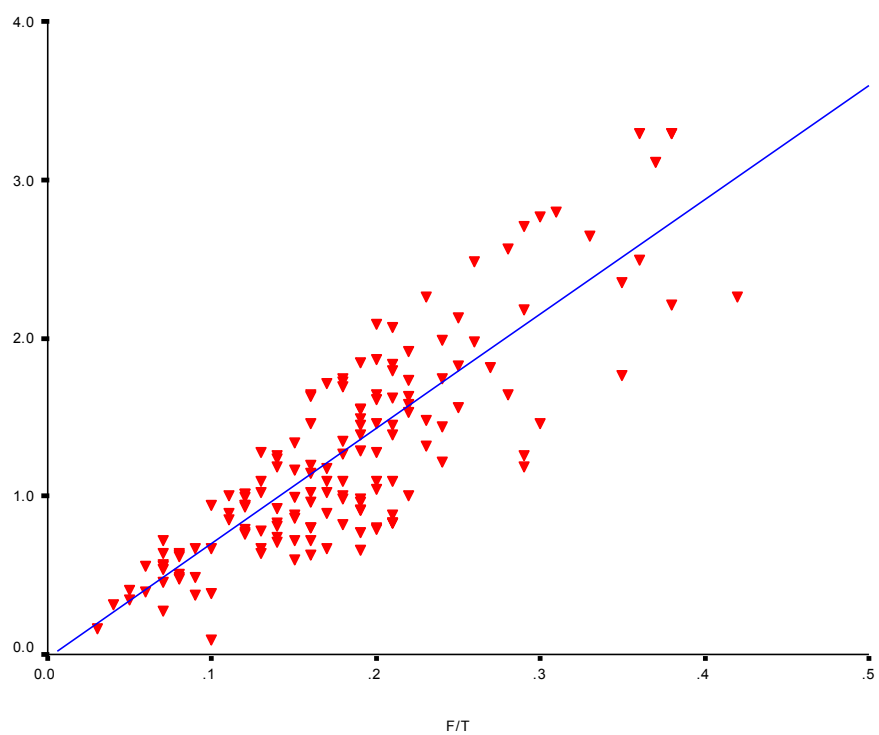
**Grafikon 24. Povezanost ukupnog PSA-(F/T)/PSAD**

Dalja analiza povezanosti vrednosti numeričkih obeležja u našem radu pokazala je da su vrednosti slobodnog PSA statistički značajno pozitivno povezane sa volumenom prostate (veličinom prostate) (regresiona jednačina slobodni PSA =  $0,732 + 0,014 \times$  veličina prostate (Grafikon 25), vrednostima F/T (regresiona jednačina slobodni PSA =  $-0,022 + 7,239 \times$  F/T (Grafikon 26), (F/T)/PSAD (povećanje slobodnog PSA vodi do povećanja (F/T)/PSAD, (regresiona jednačina slobodni PSA =  $0,781 + 0,454 \times$  F/T/PSAD (Grafikon 27) i uzrastom (regresiona jednačina slobodni PSA =  $0,039 + 0,018 \times$  uzrast bolesnika (Grafikon 28).

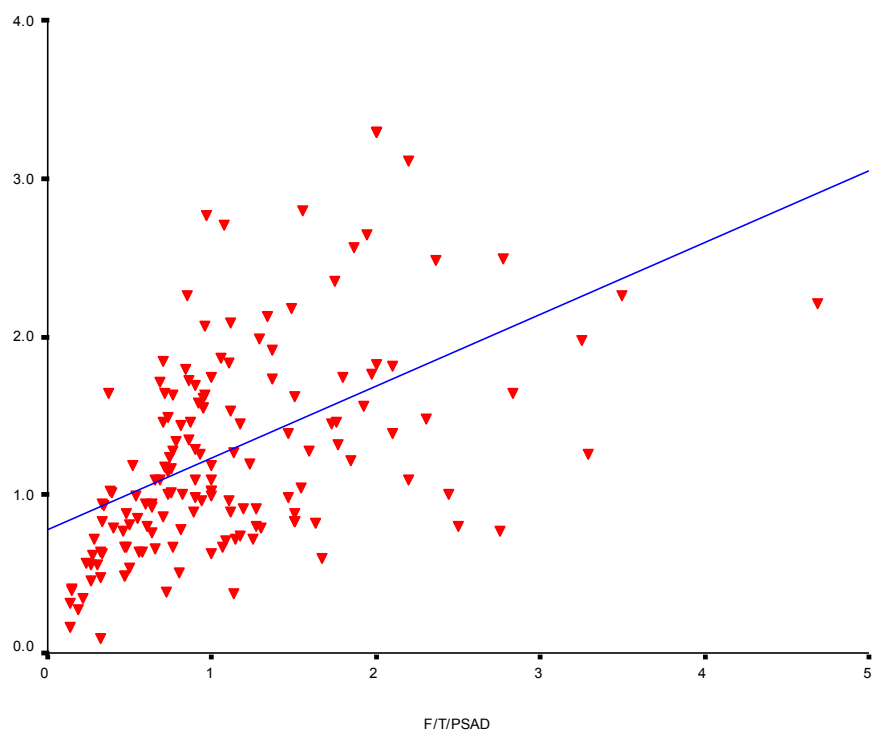
Slobodni PSA nije bio značajno povezan sa PSA density i Gleason skorom bolesnika.



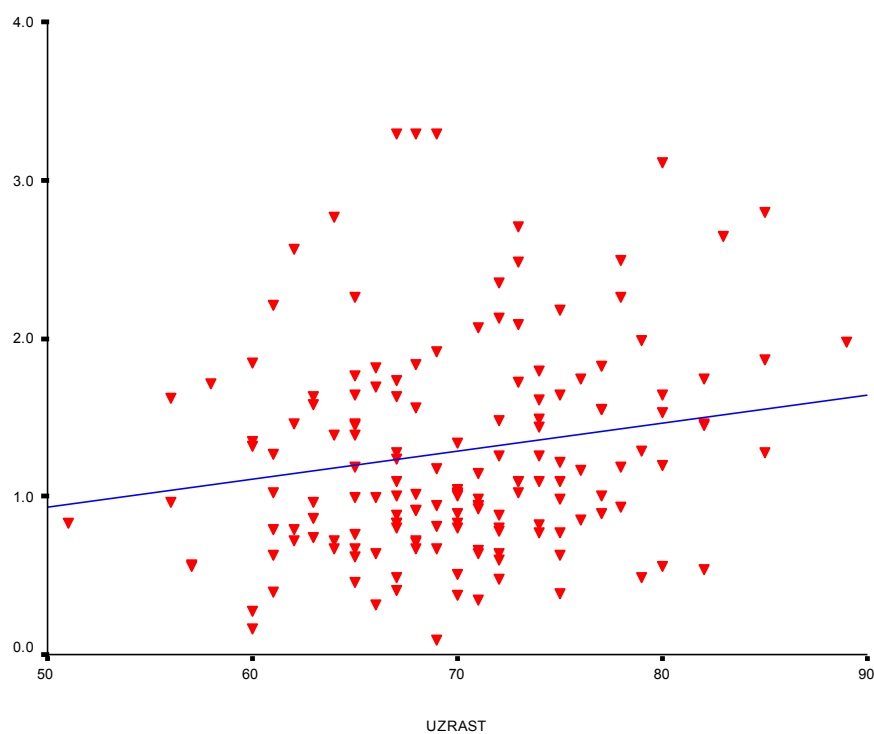
**Grafikon 25. Povezanost slobodnog PSA – veličine prostate**



**Grafikon 26. Povezanost slobodnog PSA-F/T PSA**



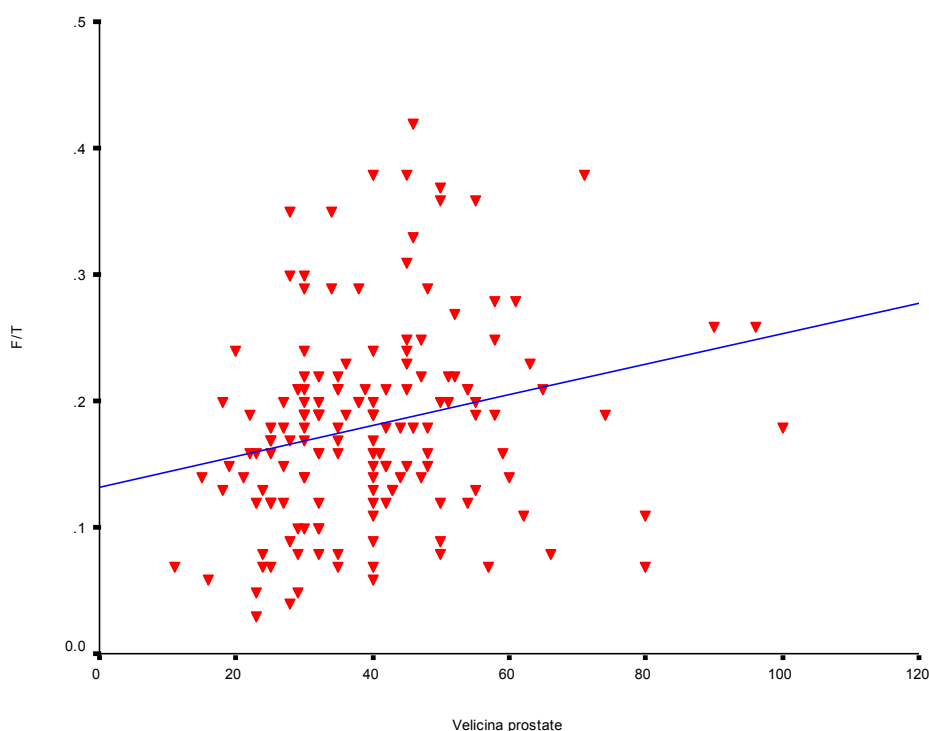
**Grafikon 27. Povezanost slobodnog PSA-(F/T)/PSAD**



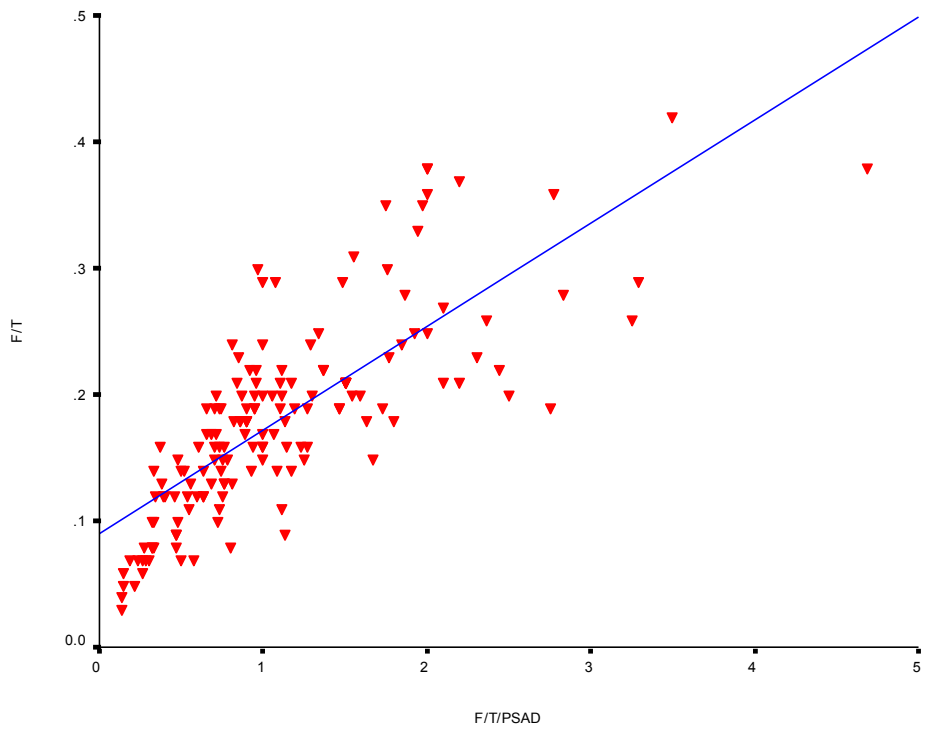
**Grafikon 28. Povezanost slobodnog PSA –uzrasta**

Dalja analiza povezanosti vrednosti numeričkih obeležja u našem radu pokazala je da su vrednosti F/T statistički značajno pozitivno povezane sa volumenom prostate (regresiona jednačina  $F/T = 0,132 + 0,001 \times \text{Volumen (veličina) prostate}$  (Grafikon 29), vrednostima (F/T)/PSAD (povećanje F/T vodi do povećanja (F/T)/PSAD, regresiona jednačina  $F/T = 0,090 + 0,082 \times (F/T)/PSAD$  (Grafikon 30), i uzrastom (regresiona jednačina  $F/T = -0,001 + 0,003 \times \text{uzrast bolesnika}$  (Grafikon 31). Vrednosti F/T su bile značajno negativno povezane sa PSA density (povećanje F/T vodi ka smanjenju PSA density, regresiona jednačina  $F/T = 0,244 - 0,329 \times \text{PSA density}$  (Grafikon 32).

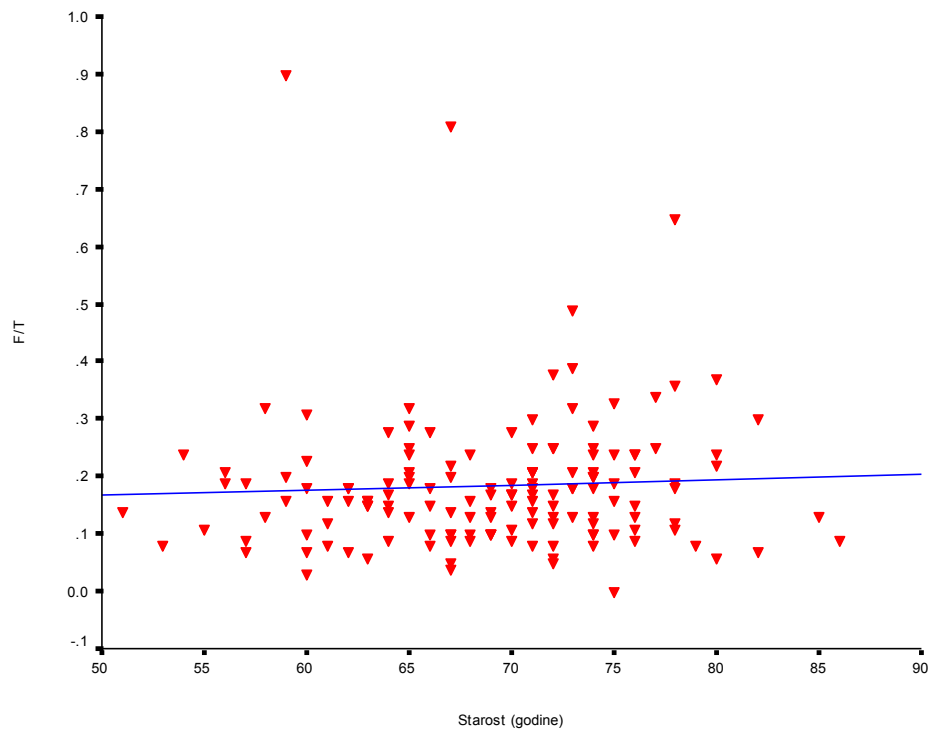
F/T nije bio značajno povezan sa Gleason skorom bolesnika.



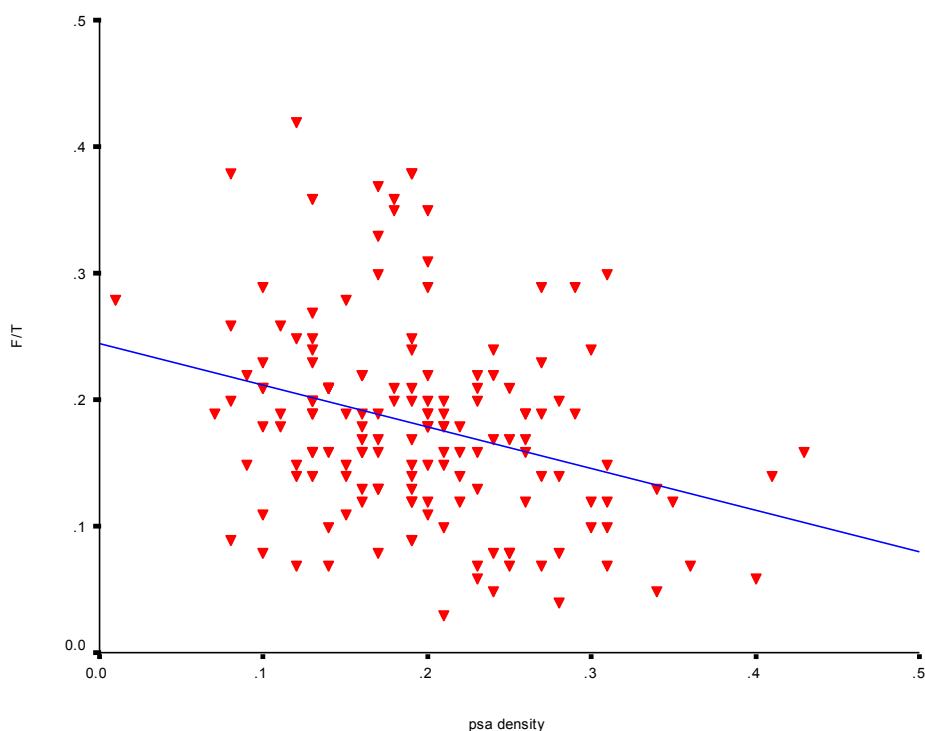
**Grafikon 29. Povezanost F/T- veličina prostate**



**Grafikon 30. Povezanost F/T-(F/T)/PSAD**



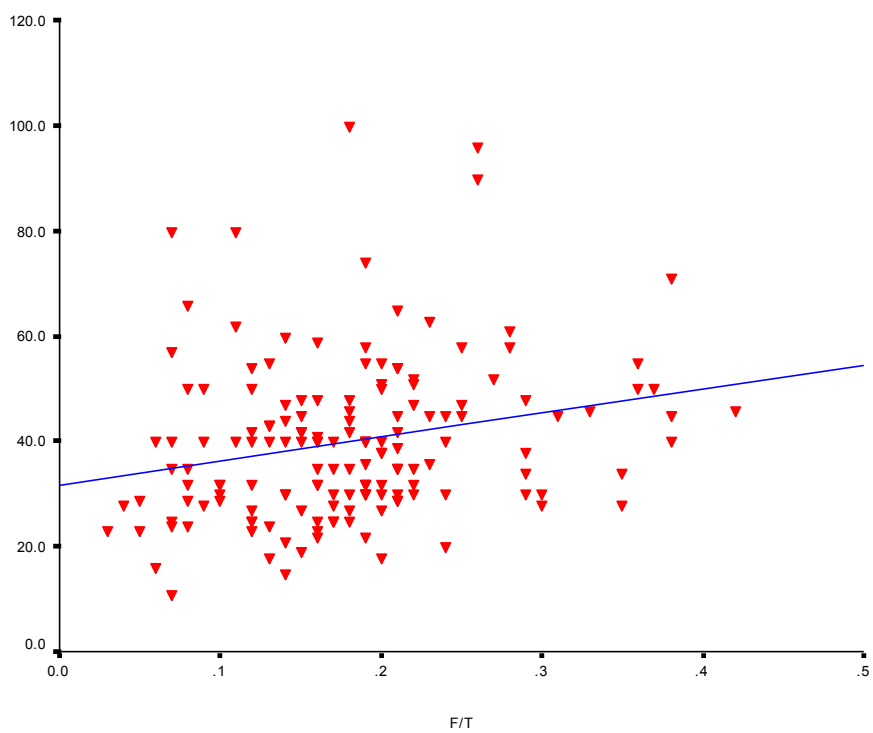
**Grafikon 31. Povezanata F/T PSA sa uzrastom (godine) pacijenata**



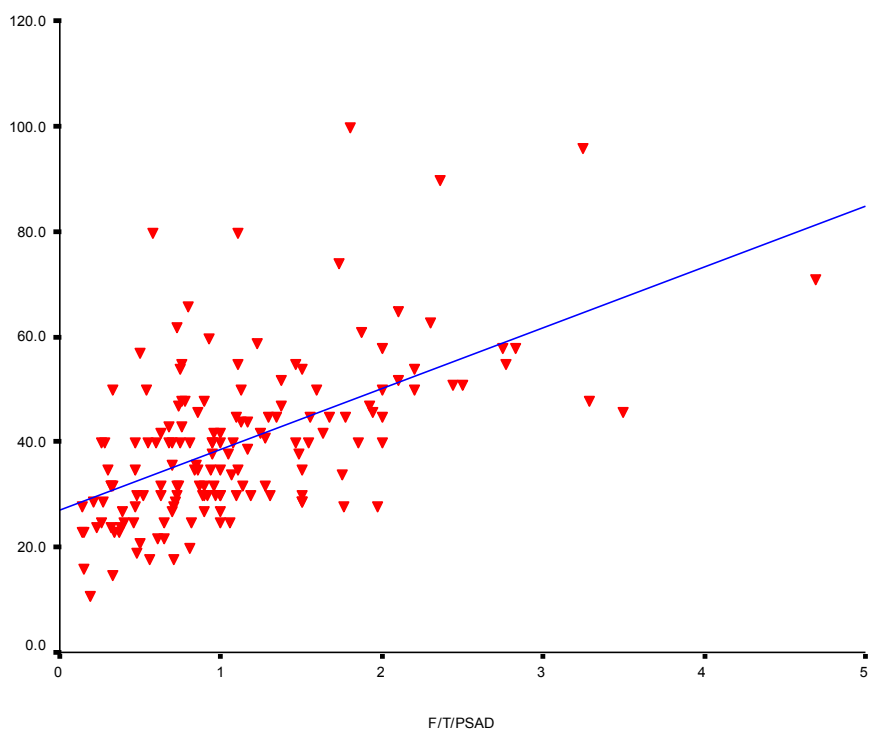
**Grafikon 32. Povezanost F/T-PSA density**

U sledećem koraku analize povezanosti vrednosti numeričkih obeležja u našem radu pokazala je da su vrednosti veličine prostate statistički značajno pozitivno povezane sa vrednostima (F/T)/PSAD (povećanje veličine prostate vodi do povećanja (F/T)/PSAD, regresiona jednačina veličina prostate =  $27,101 + 11,530 \times \text{F/T/PSAD}$  (Grafikon 34), F/T (regresiona jednačina veličina prostate =  $31,648 + 45,490 \times \text{F/T}$  (Grafikon 33), i uzrastom (regresiona jednačina veličina prostate =  $2,437 + 0,535 \times \text{uzrast bolesnika}$  (Grafikon 35). Veličina prostate je bila negativno povezana sa PSA density (povećanje prostate vodi ka smanjenju PSA density) (Grafikon 36).

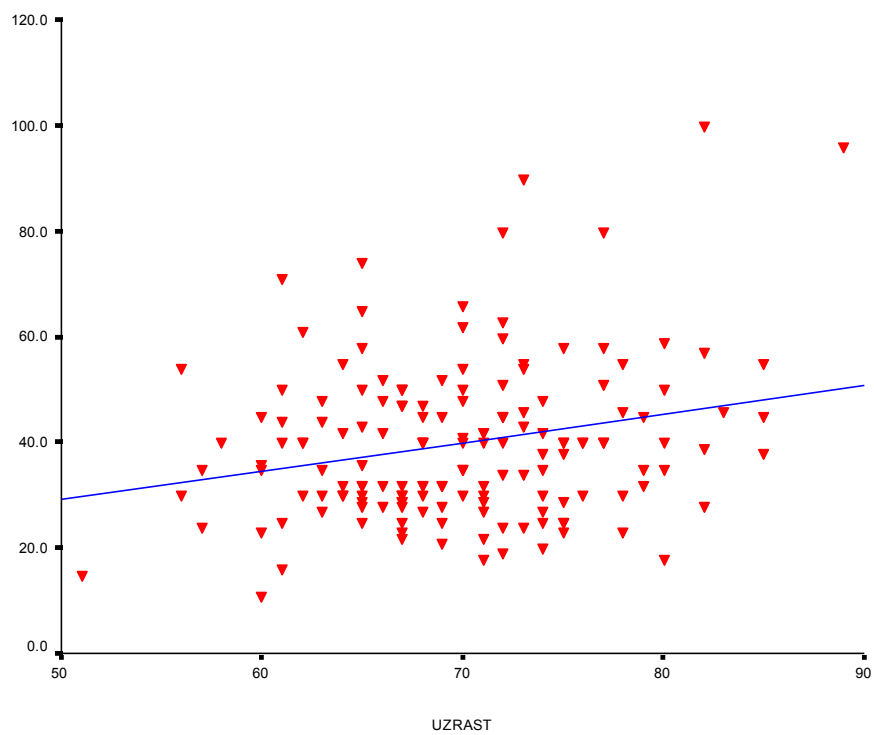
Veličina prostate nije bila značajno povezana sa Gleason skorom bolesnika.



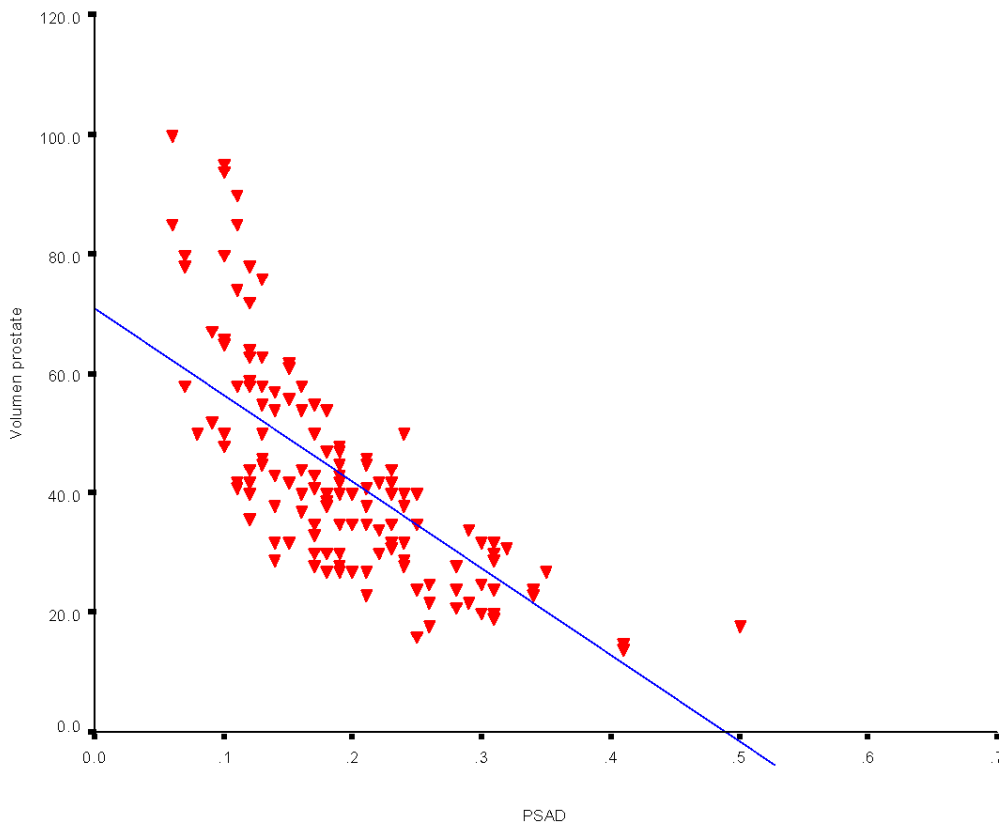
Grafikon 33. Povezanost veličina prostate-F/T



Grafikon 34. Povezanost veličina prostate-(F/T)/PSAD

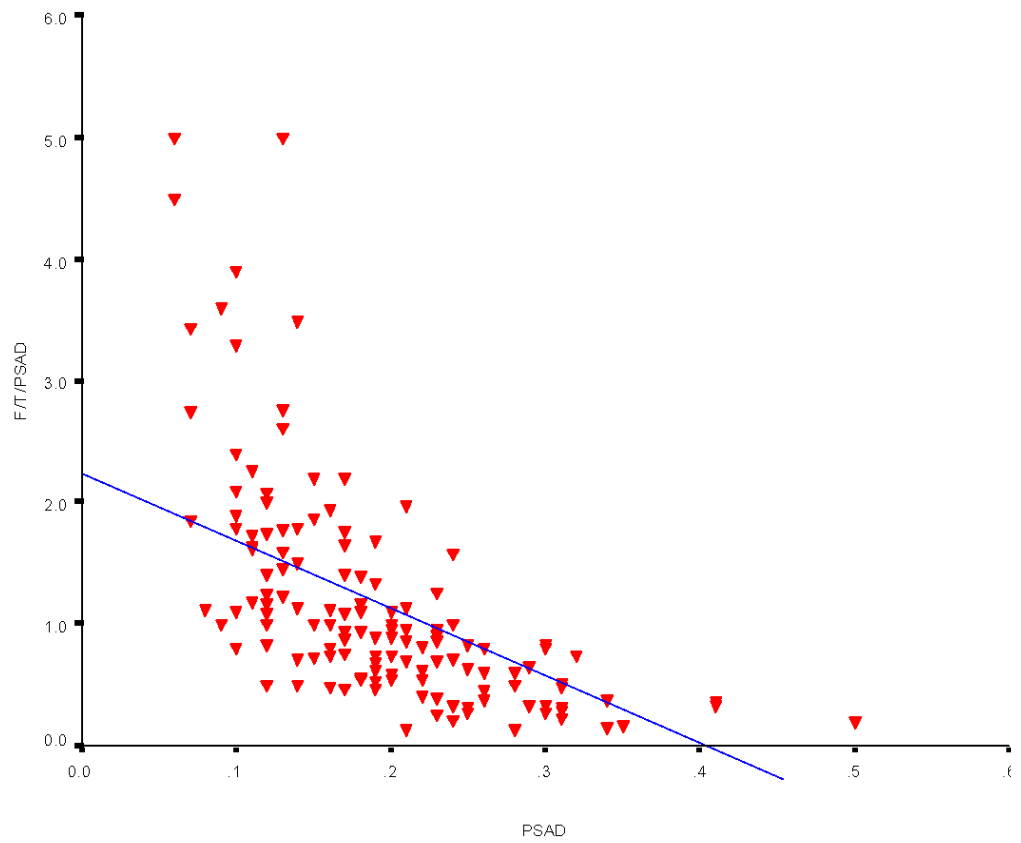


**Grafikon 35. Povezanost veličine prostate-uzrast**



**Grafikon 36. Povezanost volumena (veličina) prostate-PSAD**

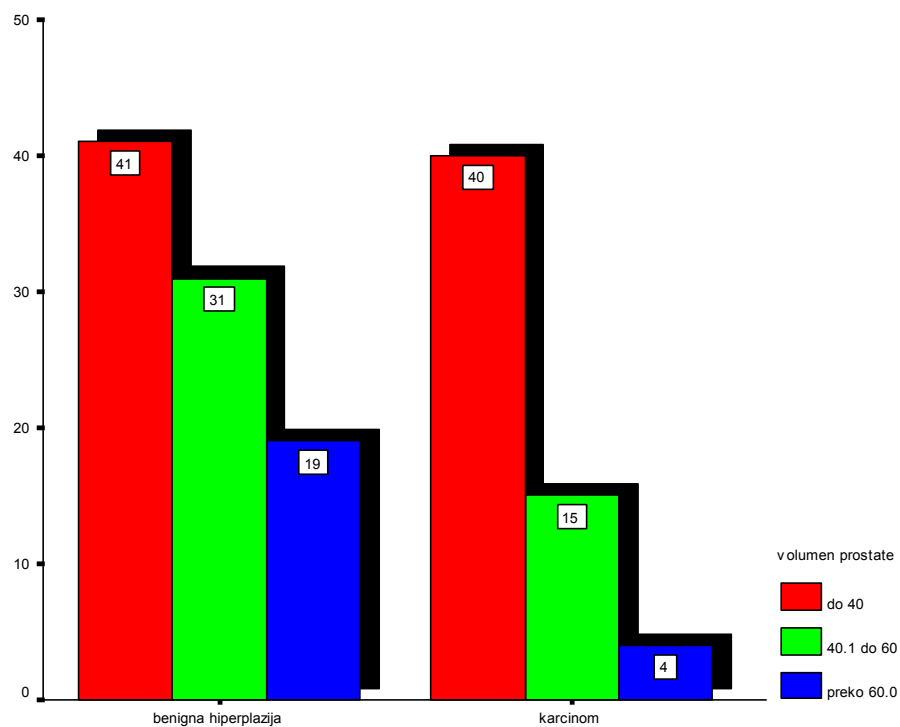




**Grafikon 37. Povezanost (F/T)/PSAD-PSAD**

Na grafikonu 37 prikazan je odnos (F/T)/PSAD i PSAD. Sa porastom (F/T)/PSAD dolazi do pada PSAD i obrnuto

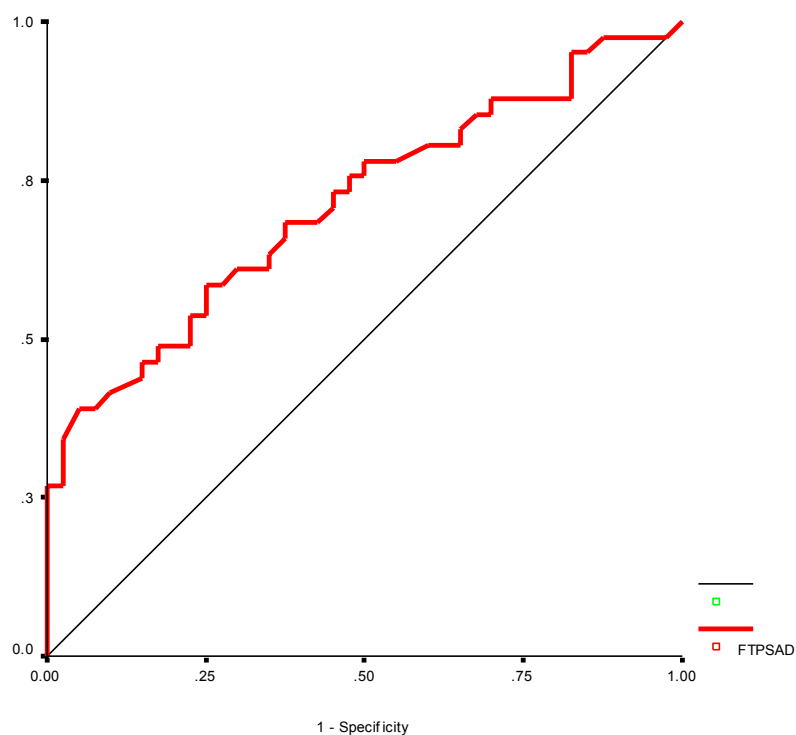
#### 4.8. POREĐENJE (F/T)/PSAD SA VOLUMENOM PROSTATE, GODINAMA, F/T I PSAD



**Grafikon 38. Veličina (volume) prostate kod bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate i karcinomom prostate**

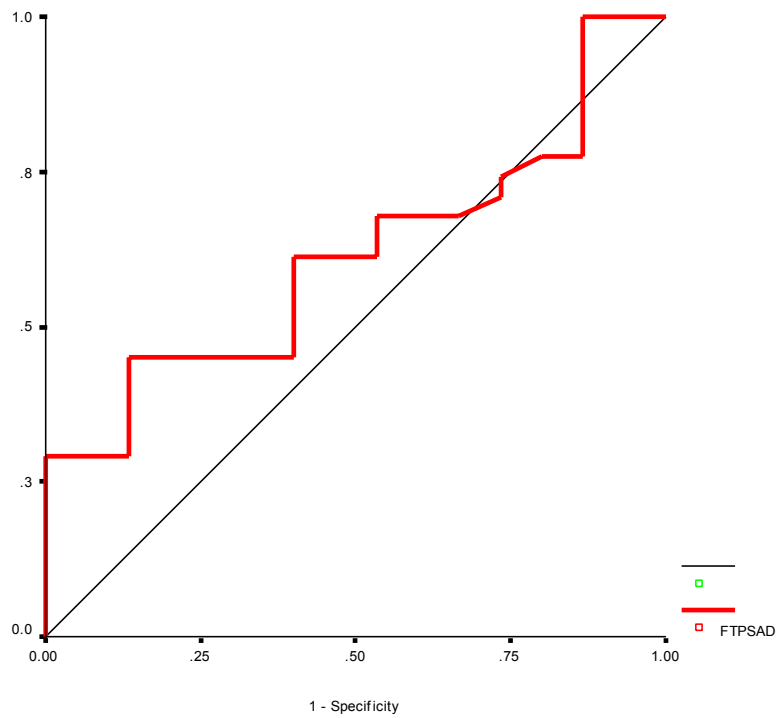
U toku analize podelili smo bolesnike u tri grupe na osnovu nalaza volumena prostate. U prvoj grupi bili su bolesnici sa volumenom prostate do 40,0 cm<sup>3</sup> (bilo ih je 81, od toga 41 sa benignom hiperplazijom a 40 sa karcinomom prostate), u drugoj sa volumenima od 40,1 do 60,0 mm<sup>3</sup> (31 sa benignom hiperplazijom i 15 sa karcinomom prostate) i u trećoj bolesnici sa volumenom prostate preko 61,0 mm<sup>3</sup> (19 sa benignom hiperplazijom i 4 sa karcinomom prostate) (Grafikon 38).

Za svaku grupu urađena je ROC analiza za vrednosti (F/T)/PSAD, koji se pokazao u dosadašnjoj proceduri kao najbolji parametar za postavljanje dijagnoze i razlikovanje benignih od malignih promena prostate.



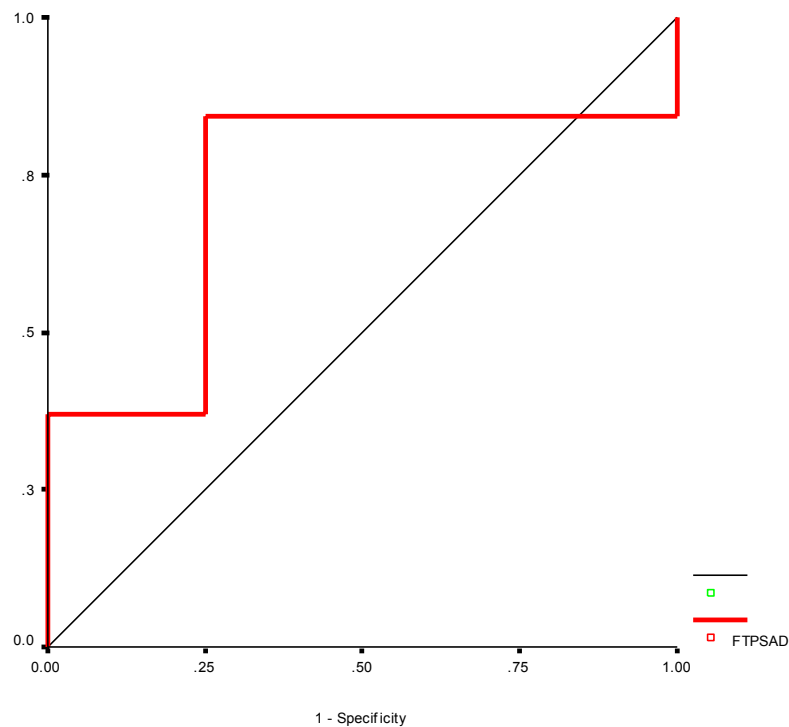
**Grafikon 39. Receiver operating characteristic (ROC) za volume prostate do 40 cm<sup>3</sup>**

Površina ispod ROC krive u grupi bolesnika sa veličinom (volumenom) prostate manjim od 40 cm<sup>3</sup> (AUC) bila je 0,713 ( $p < 0,01$ ), dok je senzitivnost bila 69,2% odnosno specifičnost 60,3% za izabranu tačku odvajanja (*cutoff*) od 0,64, za (F/T)/PSAD (Grafikon 39).



**Grafikon 40. Receiver operating characteristic (ROC) za volume prostate od 40-60 cm<sup>3</sup>**

Površina ispod ROC krive u grupi bolesnika sa volumenom prostate između 40 i 60 cm<sup>3</sup> (AUC) bila je 0,601 ( $p > 0,05$ ), dok je senzitivnost bila 61,3% odnosno specifičnost 60,0% za izabranu tačku odvajanja (*cutoff*) od 1,15, za (F/T)/PSAD (Grafikon 40).



**Grafikon 41. Receiver operating characteristic (ROC) za volume prostate preko 60 cm<sup>3</sup>**

Površina ispod ROC krive u grupi bolesnika sa volumenom prostate preko 61 cm<sup>3</sup> (AUC) bila je 0,634 ( $p > 0,05$ ), dok je senzitivnost bila 84,2% odnosno specifičnost 75,0% za izabranu tačku odvajanja (*cutoff*) od 1,30, za (F/T)/PSAD (Grafikon 41). U gore navedenim grafikonima vidi se da sa porastom volumena raste i *cutoff*. U tabeli 15 dobili smo da je veličina prostate statistički značajno pozitivno povezana sa (F/T)/PSAD, što znači sa porastom volumena raste i (F/T)/PSAD.

Takođe u tabeli 10 se vidi da u grupi bolesnika sa BPH (F/T)/PSAD iznosi 1,42, i u grupi bolesnika sa CaP 0,75, između ove dve grupe postoji statistička značajnost ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 16. Odnos volume prostate-*cutoff*, senzitivnost, specifičnost i *area under the curve* (AUC)**

Volumen	Senzitiv.	Specif.	AUC	Cutoff
40 cm <sup>3</sup> <	69,2%	60,3%	0,713	0,64
41-60 cm <sup>3</sup>	61,3%	60,0%	0,601	1,15
61 cm <sup>3</sup> >	84,2%	75,0%	0,634	1,30

U tabeli 16 se vidi da je *cutoff* za (F/T)/PSAD rastao od 0,64 do 1,30 sa porastom volumena prostate.

**Tabela 17. Odnos godina bolesnika-*cutoff*, senzitivnost, specifičnost, *area under the curve* (AUC)**

Broj pac.	Godine	Senzitiv.	Specif.	p	AUC	Cutoff
14	50-59	75%	90%	0,157	0,750	0,865
54	60-69	70%	54%	0,088	0,630	0,980
78	70 i više	80%	57%	000*	0,763	0,945

U tabeli 17 vidi se da sa porastom godina od 50-59 i 60-69 nema statističke značajnosti, ona se javlja tek preko 70 godina. U tabeli 15 se vidi da (F/T)/PSAD je statistički značajno povezan sa godinama bolesnika. Sa porastom godina raste i (F/T)/PSAD. Vrednosti *cutoff* za (F/T)/PSAD blago raste sa porastom godina, zato smatramo da godine nemaju značajniji uticaj na graničnu vrednost.

PSA je u negativnoj vezi u odnosu na (F/T)/PSAD (Tabela15), što znači da sa porastom PSA dolazi do pada (F/T)/PSAD (Grafikon 24).

U našem radu smo ispitivali sivu zonu, PSA 4-10 ng/ml i mišljenja smo da je mali raspon PSA i da uticaj PSA nije dovoljno jak da bi uticao na graničnu vrednost za (F/T)/PSAD.

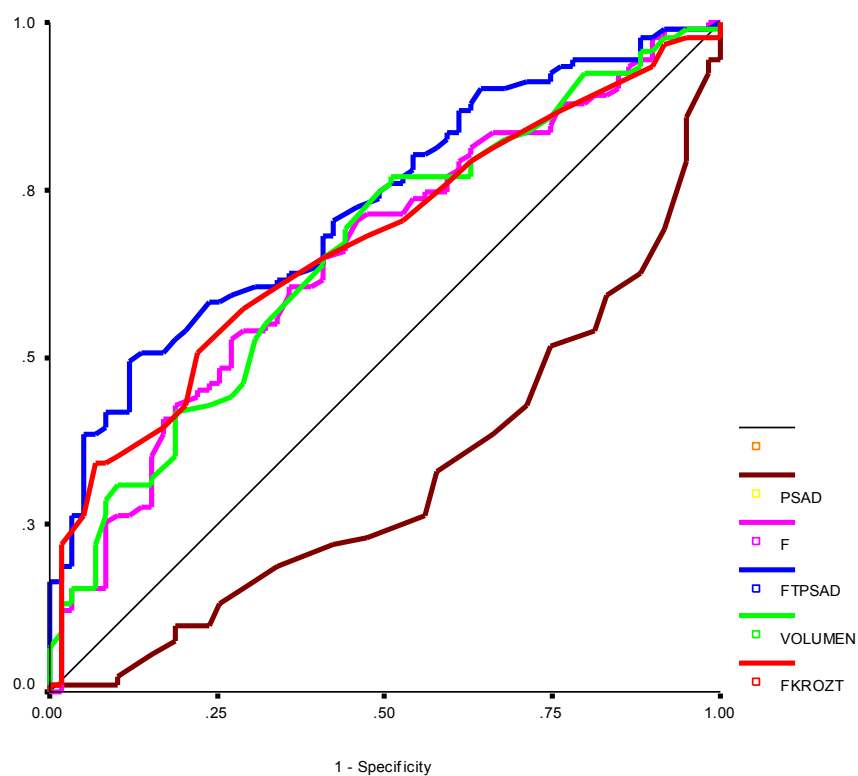
Na osnovu slabog uticaja godina i PSA te jakog uticaja volumena prostate na (F/T)/PSAD predlažemo *cutoff* 1,4. Time su obuhvaćene sve starosne grupe i volumen prostate.

**Tabela 18. Area under the curve (AUC) za ukupan PSA, slobodni PSA, F/T PSA, veličinu prostate, PSA density i (F/T)/PSAD**

Obeležje	AUC	SE	p	95% CI	
				Donja	Gornja
Ukupni PSA	0,526	,046	0,585	,435	,616
Slobodni PSA	0,652	,045	0,002**	,555	,729
F/T PSA	0,671	,043	0,000**	,589	,759
Veličinu prostate	0,657	,045	0,001**	,549	,727
PSA density	0,683	,045	0,000**	,579	,754
F/T/PSAD	0,725	,042	0,000**	,619	,784

Da bismo poredili ova tri parametra: F/T, PSAD i (F/T)/PSAD mi smo uporedili vrednosti površine ispod krive (AUC) (Tabela 18 i grafikon 42). Najveću AUC 0,725 ima (F/T)/PSAD, potom PSAD i onda F/T. Takođe smo dobili da (F/T)/PSAD smanjuje broj nepotrebnih biopsija za oko 25%.

U toku ROC analize kao ishod je posmatran karcinom prostate pa su dobijene vrednosti prikazivale dijagnostički kvalitet određenih biohemijskih parametara merenih kod prostata naših bolesnika u cilju postavljanja tačne dijagnoze, odnosno razlikovanja benignih od malignih promena kod istih. Pokazalo se da je najslabiji parametar za ovu proceduru bio ukupni PSA i njega ne bi trebalo koristiti za postavljanje diferencijalne dijagnoze karcinoma prostate odnosno benigne hiperplazije u sivoj zoni. Na donjim grafikonima (42) prikazani su parametri koji su bili statistički značajni, a koji se nisu mnogo razlikovali među sobom mada je (F/T)/PSAD ipak, bio najbolji za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate kod bolesnika u našoj grupi.



**Grafikon 42. Receiver operating characteristic(ROC) analiza, PSAD, F PSA, F/T PSA, volumena prostate i (F/T)/PSAD**

Na gornjem grafikonu (42), plava linija pokazuje (F/T)/PSAD, kao najviša. Odmah ispod nje crvena linija za F/T i potom obrnutog smeru braon linija za PSAD.

## 5. DISKUSIJA

PSA je doveo do revolucije u dijagnostici karcinoma prostate, svojom primenom od 1980. godine (19). Već se mnogo godina zna da PSA nije karcinom specifičan marker, stoga na inicijalnoj biopsiji kod 65% muškaraca sa PSA 4,0 ng/ml neće biti otkriven karcinom. Takođe, mnoge studije pokazuju da muškarci mogu imati karcinom prostate i ako imaju normalan PSA (8). U sivoj zoni, PSA od 4,0 – 10,0 ng/ml i dalje postoji problem kako odvojiti bolesnike koji imaju karcinom prostate od onih koji nemaju karcinom. Postoje dve mogućnosti, a to su: da se svim pacijentima koji imaju PSA 4,0 ng/ml i preko toga radi biopsija prostate ili da se pokušaju odvojiti pacijenti kojima će se raditi biopsija prostate (19).

I pored različitih parametara koji su uvedeni (F/T PSA, PSAD, PSAV, PSATZ itd.) i dalje postoji problem korektnog klasifikovanja pacijenata kojima je/nije potrebna biopsija prostate. Na to ukazuje i činjenica da se u „sivoj zoni“ superponiraju bolesnici koji imaju karcinom prostate sa onima koji nemaju, a sam PSA nije u stanju da razdvoji te dve grupe bolesnika. Dosadašnjim istraživanjima je pokazano da u „sivoj zoni“ 25% bolesnika ima karcinom prostate.

Ispitivanje novog parametra, odnos indeksa slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena prema gustini prostata specifičnog antigena (F/T)/PSAD, trebalo bi da doprinese korektnijem klasifikovanju bolesnika sa karcinomom prostate u odnosu na one koji bolest nemaju, a prema vrednostima markera nalaze se u „sivoj zoni“.

Biopsija prostate je invazivna metoda skopčana sa komplikacijama kao što je: hemospermia 37,4%, krvarenje 14,5%, urinarna infekcija 0,8%, septična stanja 0,3%, urinarna retencija 0,2%, prostatitis 1,0% i vrlo retko smrtni ishod (16).

U našem radu ispitivali smo ukupno 150 bolesnika muškog pola čiji se ukupni PSA kretao u rasponu od 4,0-10,0 ng/ml, sivoj zoni, to je bio uslov za dalju dijagnostiku.

Kod 67,8% naših bolesnika sa karcinomom prostate dobijen je pozitivan rektalni pregled, dok kod 38,4% bolesnika sa benignom prostatičnim hiperplazijom rektalni pregled je bio pozitivan.

Obort je u svom radu opisao da kod muškaraca sa karcinomom prostate čiji je nivo PSA manji od 4 ng /ml, nalaz normalnog RT su bili u 4% do 9%, dok su u 10% do 20% RT nalazi bili pozitivni. Kada je nivo PSA >4 ng/ml negativni RT rezultati su pronađeni



kod 12% do 32% pacijenata, dok su pozitivni RT rezultati bili prisutni kod 42% do 72% (132).

PPV za RT u rasponu PSA od 0-1,0 je 5%, 1,1-2,5 ng/ml je 14% i za PSA od 2,6-4,0 ng/ml je 30% (133). Dok su drugi autori dali da je PPV za RT iznosila 4-11% kada je PSA od 0-2,9 ng/ml i povećava se na 33%-83% kod bolesnika sa PSA od 3,0-9,9 ng/ml (134). Za PSA od 0-3,9 ng/ml PPV, senzitivnost RT, volumen tumora i gradus tumora zavise od nivoa PSA (134).

PSA otkriva značajno više CaP nego RT u svim starosnim grupama, PSA otkriva 45% CaP, a RT 18%. Zajedno PSA i RT imaju visok nivo otkrivanja karcinoma prostate u svim starosnim grupama (135). U Multicentričnom kliničkom trajalu na 6630 ispitanika Catalona i saradnici su dobili da je PSA otkrio više tumora nego rektalni pregled. Dobili su da je *detection rate* za RT iznosio 3,2%, za PSA 4,6%, a za oba zajedno 5,8% pri čemu je PPV 32% za PSA i PPV 21% za RT (1).

PSA je u jakoj korelaciji sa biopsijom prostate, dok RT sam nije bio u korelaciji sa pozitivnom biopsijom prostate bez obzira na godine, PSA ili TRUS. RT sam nije prediktor biopsije, promašiće veliki broj CaP, stoga treba koristiti algoritam (136). Kod negativnog RT za muškarce sa rasponom PSA od 6,1-15,0 ng/ml biće nizak nivo otkrivanja (*detection rate*) od svega 3% (137). *Detection rate* za RT sam iznosi svega oko 0,8-1,4%. Veći stepen detekcije dobije se ako se pored RT koristi PSA i TRUS (37).

Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) za RT u našem radu iznosila je 53,3%, a negativna prediktivna vrednost (NPV) 74,7%. Pri čemu je relativni rizik (RR) bio 3,4. To znači da osobe kod kojih je dobijen pozitivan RT, šansa da imaju karcinom prostate je 3,4 puta veća nego ako je RT bio negativan.

Analiza pH nalaza dobijenih transrektalnim ultrazvučnim pregledom pokazala je da je u našem uzorku bilo daleko više bolesnika sa karcinomom prostate kod kojih je ovaj nalaz bio pozitivan (52,5%) nego kod benigne hiperplazije (17,6%), pa je ova razlika bila statistički visoko značajna ( $\chi^2 = 18,417$ ;  $p < 0,01$ ).

PPV (pozitivna prediktivna vrednost) za transrektalni ultrazvučni pregled u našem radu bila je 65,9%, a NPV (negativna prediktivna vrednost) 72,8%, pri čemu je RR (relativni rizik) bio 5,2 tj., ako je dobijen pozitivan nalaz na TRUS-u onda je šansa za karcinom kod takve muške osobe 5,2 puta veća nego ako je nalaz na TRUS-u bio negativan.

Dalja analiza slaganja pH nalaza dobijenih transrektalnim ultrazvučnim pregledom i

rektalnim pregledom pokazala je da je kod ova dva metoda postojao visok stepen slaganja ( $\kappa$  koeficijent = 0,387;  $p < 0,01$ ). Ipak, primetno je da transrektalni ultrazvuk otkriva više negativnih nalaza.

Mettlin i saradnici su dobili PPV 28% za RT i PPV 15,2% za TRUS i veću senzitivnost TRUS-a u poređenju sa RT. Sa porastom PSA dolazi i do porasta PPV za TRUS i RT. (138, 135).

Senzitivnost PSA je 72,1%, specifičnost 93,2%, a za RT senzitivnost je 53,2%, a specifičnost 83,6%. Dok je za PSA dobijena PPV 25,1%, a za RT 17,8% (139).

Kod muškaraca sa suspektim RT na biopsiji prostate su velike šanse za karcinom prostate u poređenju sa onima koji imaju normalan RT, u kombinaciji sa PSA mnogo više otkriva krcinom prostate sa Gleason skor-om preko 7 (140). Ako bolesnik ima abnormalan PSA i RT šansa za karcinom prostate je 1 na 4-5, a kada su PSA i RT normalni šansa da se promaši karcinom je oko 10% (139).

TRUS i RT imaju ograničenu tačnost u otkrivanju lokalizovanog CaP. TRUS sam je ograničenog potencijala za otkrivanje CaP zbog učestale multifokalnosti CaP, visokog procenta izoehogениh promena te siromašnog izgleda fokalnih ultrazvučnih abnormalnosti (141, 142). Izoehogene lezije čine 49%, hipoehogene 41,5%, a hiperehogene oko 9,5% (143). Hipoehogene lezije mogu biti markeri za klinički signifikantan CaP. Bolesnici sa hipoehogenim lezijama u prostati na TRUS-u imaju agresivniji tumor prostate nego oni bez lezije (144). Samo korišćenje TRUS-a nije dovoljno jer se neki karcinomi ne vide na TRUS-u zbog izoehogenosti. TRUS je ograničen u dujagnostici CaP u grupi pacijenata sa PSA < 20 ng/ml, stoga se predlaže sistematska biopsija ili alternativne imidžing metode (27). Kolor Doppler ultrasonografija i elastografija koje će promeniti ultrazvučnu dijagnostiku CaP (145).

Ako je PSA eleviran i ako nedostaju anomalije na RT i TRUS-u, potrebna je sistemska biopsija prostate (145).

Kombinacija PSA i RT je mnogo specifičnija za otkrivanje karcinoma prostate nego TRUS sam. TRUS i PSA otkrivaju 73% više karcinoma prostate nego RT sam, TRUS otkriva i više CaP nego RT (85% vs 64%) (104). Stoga se predlaže da se u algoritmu dijagnostike radi PSA, RT, potom ako je neki od predhodnih nalaza abnormalan uraditi TRUS (146).

U koliko je PSA preko 4,0 ng/ml ili pozitivan RT i ako izostaje abnormalnost na TRUS nalazu predloženo je da se uradi biopsija prostate (14, 148). Kod muškaraca sa PSA

4-10 ng/ml Men i saradnici predlažu ukoliko je TRUS ili RT abnormalan da se uradi biopsija prostate (147). Visok *sensitivity rate* će se postići (96%) kada bude indikovana biopsija induracijom prostate na RT ili PSA>4,0 ng/ml ili suspektim nalazom na TRUS, a visoka dijagnostička tačnost se postiže, sa specifičnosti od 96% u pacijenata sa PSA > 10 ng/ml, pozitivnim RT i TRUS-om (149).

PSA density se pokazao kao značajan parametar u razlikovanju bolesnika sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom prostatičnom hiperplazijom u zoni umereno povišenih vrednosti PSA, od 4-10 ng/ml (150,151, 152).

Kod pacijenata sa normalnim RT i/ili normalnim TRUS nalazom PSAD ne može da se koristi u određivanju kome je potrebna biopsija (153).

Granična vrednost za PSAD=0,15, gde je senzitivnost bila 100%, a specifičnost 12%, pri čemu se zaključuje da ukoliko se radi o bolesnicima sa abnormalnim RT i/ili PSAD>0,20 u zoni PSA 4,1-20,0 ng/ml, preporučuje se biopsija prostate (154).

PSAD se u našem radu kretao od 0,06-0,74. Zavisno od patohistološkog nalaza kod BPH 0,17, a kod CaP 0,21. Između ove dve grupe postoji visoka statistička značajnost ( $p<0,01$ ).

Takođe dobili smo da je vrednost PSA statistički značajno pozitivno povezana sa veličinom prostate i sa PSAD. Volumen prostate nije uvek u korelaciji sa PSA zbog varijacije koja proističe iz odnosa epitel-stroma. PSA se stvara u epitelnim ćelijama tranzicione zone prostate (TZ). PSA je značajno korelisao sa veličinom prostate samo u velikim prostatama, ali je bio značajno udružen sa volumenom tumora u malim, srednjim i velikim prostatama. PSA je bolji marker za tumor volumen nego za veličinu prostate (155).

Češći su karcinomi prostate kod malih prostata (115). Bolesnici u našem radu sa BPH imali su značajno veće prostate.

PSAD je pokazao visoku specifičnost u grupi bolesnika sa volumenom prostate manjim od 40 cm<sup>3</sup> (115). Granična vrednost za PSAD 0,126 daje senzitivnost 90,2% i specifičnost 28,5% u rasponu PSA 2-20 ng/ml. (115).

U našem radu smo dobili graničnu vrednost za PSAD: 0,185 koja daje senzitivnost 65%, specifičnost 65,1% i AUC 0,683. Maeda sa saradnicima je dobio PSAD: 0,19 sa senzitivnosti od 81% i specifičnosti od 82%, u radu je pokazano da je PSAD superioran u odnosu na PSA(156). U koliko se uzme *cutoff* za PSAD 0,15, biće promašeno 50% karcinoma (18). Referentne vrednosti za PSA, F/T PSA i PSAD moraju biti promenjene s obzirom na volumen da bi se sačuvala dijagnostička senzitivnost karcinoma prostate (115).

Merenje F/T i PSAD povećava specifičnost diferencijalne dijagnoze BPH i CaP (157). *Cutoff* za PSAD od 0,15 daje senzitivnost: 85,5% i specifičnost: 37,7%, a *cutoff* za F/T od 0,25 daje senzitivnost: 91,8%, a specifičnost: 20,1%. Kada se uzmu oba markera zajedno dobije se senzitivnost: 100% i specifičnost: 46,5% (158). PSAD u kombinaciji sa F/T PSA može biti odličan indikator biopsije (158).

Iz nepoznatog razloga odnos F/T PSA je niži u uzorku seruma uzetih od bolesnika sa CaP nego u uzorcima bolesnika sa BPH i može biti koristan u razdvajanju bolesnika sa CaP i BPH u sivoj zoni (PSA 4-10,0 ng/ml) (159).

F/T signifikantno razdvaja bolesnike sa CaP od bolesnika sa BPH u rasponu T PSA 4-10 ng/ml (160, 161). Kod bolesnika sa PSA 4-10 ng/ml i prisutnog nalaza RT i TRUS, F/T može pomoći u porastu otkrivanja bolesnika sa CaP i redukovanju nepotrebnih biopsija (162). Takođe je viđeno da F/T zavisi od volumena prostate i da se najbolji rezultati dobiju kod volumena prostate do 40 cm<sup>3</sup> (163, 164).

Nizak odnos F/T je dobar indikator CaP, ali selekcija graničnih veličina za upotrebu u kliničkoj praksi je komplikovana zbog delimične ovisnosti F/T PSA od starosti bolesnika, veličine prostate i nivoa ukupnog (T) PSA (16, 163, 165).

Uočen je obrnuti odnos između F/T PSA i T PSA ( $r=0,14$ ,  $p<0,001$ ) i direktan odnos između F/T PSA i starosti pacijenta ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ). Smatra se da prva korelacija nije dovoljno snažna da bi uticala na graničnu vrednost u opsegu T PSA od 4 do 10 ng/ml, dok druga korelacija ima značajan uticaj na izbor granične vrednosti. Zbog ovog rastućeg trenda sa starošću granične vrednosti bi se mogle podešavati na gore kako raste starost, kako bi se dobila konstantna osetljivost od 95% u svakoj starosnoj dekadi (166).

S obzirom da postoji veza F/T sa godinama bolesnika, predložen je *cutoff* za F/T bolesnika preko 70 godina 16%, a bolesnika ispod 70 godina 20%. (125).

Catalona daje jedinstvenu graničnu vrednost od 25%, iznad koje će svega 5% bolesnika imati karcinom i to će biti stariji bolesnici sa većim prostatama, a ako je F/T < 10%, verovatnoća da bolesnik ima karcinom je 55-56%, što je niži nivo F/T PSA ne samo da je veći rizik otkrivanja karcinoma nego i otkrivanja agresivnijih formi (16, 167). Mi u našem radu nismo dobili statistički značajnu vezu Gleason scor-a F/T PSA.

Alternativno, uzeta je granična vrednost za F/T PSA 0,25. U tom slučaju 5% pacijenata sa CaP će biti svrstano u pogrešnu grupu (16). Pojedini autori smatraju da je F/T nepromenjen u odnosu na godine i volumen prostate (168). Upotrebom F/T PSA u zoni T PSA 4-10 ng/ml i negativnom nalazu na RT ne samo da će se razdvajati bolesnici sa CaP

od onih sa BPH nego će se redukovati nepotreban broj biopsija (125). U našem radu dobili smo pozitivnu vezu između F/T PSA i volumena, što znači da sa porastom volumena prostate raste i F/T, takođe je i pozitivna veza F/T i godina starosti bolesnika, dok je veza između F/T i T PSA nije dobijena, jer je mali raspona T PSA 4-10 ng/ml. Granična vrednos za F/T 0,145 daje senzitivnost 70,3%, specifičnost 60,3% i AUC:0,671.

U našem radu nismo dobili statistički značajnu vezu između F/T i Gleason skora. Stephan i saradnici nisu dobili značajnu korelaciju između F/T PSA, stejdžinga i gradusa tumora (169).

Ukoliko se koristi F/T (*cutoff* 0,12-0,16, daje senzitivnost 85% i specifičnost 67%), PSA, RT i TRUS u kombinaciji, može se povećati senzitivnost i smanjiti broj nepotrebnih biopsija. (170).

Odnos F/T će povećati specifičnost u otkrivanju karcinoma prostate u bolesnika sa PSA 4-10 ng/ml, negativnim RT i rezultirati će sa redukcijom nepotrebnih biopsija, ali F/T nemože biti preporučen u skriningu. Može biti koristan u prikazivanju stadijuma T1c tumora i smanjenju nepotrebnih biopsija (171).

Upotrebom PSA u otkrivanju karcinoma prostate je ograničena njegovom niskom specifičnosti. U sivoj zoni u našem radu PSA nije pokazao statističku značajnost u razdvajanju bolesnika sa CaP i BPH, te stoga nije sam preporučljiv u razdvajanju bolesnika sa CaP i BPH u sivoj zoni (PSA 4-10 ng/ml).

Da bi se poboljšala specifičnost PSA u otkrivanju karcinoma prostate uvedeni su gore navedeni parametri (F/T, PSAD), koji se češće koriste u praksi. Sada se uvodi novi parametar, odnos (F/T)/PSAD.

(F/T)/PSAD je novi parametar dobijen kombinacijom odnosa F/T i PSAD i ako je Baltaci koristio odnos F/T i volumena prostate (40).

Dobili smo u našem radu da 67,80% bolesnika sa CaP ima volumen prostate jednak ili manji od 40 cm<sup>3</sup>, a Veneziano je dobio da 69,4% bolesnika sa karcinomom prostate ima takođe volumen prostate manji od 40 cm<sup>3</sup>. Ovi podaci pokazuju da se karcinom prostate učestalije javlja kod bolesnika sa malom prostatom.

U gornjem tekstu se vidi da su i T PSA, F/T kao i PSAD zavisili od volumena prostate.

Naše smo bolesnike podelili u tri grupe zavisno od volumena. Poređenjem površina ispod krive (AUC) pokazalo se da je najveća površina AUC 0,713 za volumen prostate do 40 cm<sup>3</sup>. Takođe smo dobili da sa porastom volumena prostate raste i *cutoff* za (F/T)/PSAD.

Kod prostate manjih od 40 cm<sup>3</sup> *cutoff* od 0,64, povećao se do 1,30 kod volumena prostate većih od 61 cm<sup>3</sup>, što znači da sa porastom volumena raste i *cutoff*.

Pokazalo se da je odnos (F/T)/PSAD statistički značajno niži kod bolesnika sa CaP nego kod bolesnika sa BPH (41). U našem radu bolesnici sa CaP imali su (F/T)/PSAD: 0,75, a bolesnici sa BPH, (F/T)/PSAD: 1,42 i između ove dve grupe postojala je statistička značajnost ( $p < 0,01$ ).

Analiza povezanosti numeričkih obeležja u našem radu pokazala je da su vrednosti PSA statistički značajno povezani sa odnosom (F/T)/PSAD i to negativnog smera, što znači da sa porastom PSA dolazi do pada odnosa (F/T)/PSAD i obrnuto.

Različiti nivoi ukupnog PSA vode do raznih *cutoff* vrednosti za (F/T)/PSAD (20).

Han G. je pokazao da ako je PSA do 4,0 ng/ml tada je *cutoff* za (F/T)/PSAD: 2,5, ukoliko je PSA: 4-20 ng/ml *cutoff* za (F/T)/PSAD: 0,8, a ako je PSA > 20 ng/ml *cutoff* za (F/T)/PSAD je 0,5 (20). Što znači da sa porastom nivoa PSA pada *cutoff* za (F/T)/PSAD i obrnuto.

Mi smo u našem radu razmatrali sivu zonu, PSA 4-10 ng/ml i mišljenja smo da zbog malog raspona PSA u sivoj zoni, PSA nije dovoljno snažan da utiče na graničnu vrednost, *cutoff* za (F/T)/PSAD.

Gleason skor nije pokazao statistički značajnu vezu ni sa jednim parametrom.

Analizirali smo i uticaj godina na odnos (F/T)/PSAD, (F/T)/PSAD je statistički značajno povezan sa godinama bolesnika, što znači da sa porastom godina raste i granična vrednost za (F/T)/PSAD. U tabeli 17 vidimo da u rasponu godina od 50-59 i 60-69 nema statističke značajnosti. Statistička se značajnost javlja tek preko 70 godina. Stoga možemo reći da je slaba veza godina i (F/T)/PSAD ispod 70 godina.

Pokazalo se da je najslabiji parametar za razlikovanje bolesnika sa CaP od bolesnika sa BPH u rasponu PSA 4-10 bio ukupni PSA (AUC: 0,526) i njega ne bi trebalo koristiti za postavljanje diferencijalne dijagnoze karcinoma prostate odnosno benigne hiperplazije u zoni PSA 4-10 ng/ml. U tabeli 18 AUC prikazani su parametri koji su bili statistički značajni, a koji se nisu mnogo razlikovali među sobom mada je (F/T)/PSAD ipak, bio najbolji, (Grafikon 39, plava linija) za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate kod bolesnika u našoj grupi.

(F/T)/PSA-AUC: 0,725, PSAD-AUC: 0,683 i F/T-AUC: 0,671. Granična vrednost (*cutoff*) za (F/T)/PSAD: 0,85 daje senzitivnost: 68,6% i specifičnost 66%, a površina ispod krive (AUC: 0,785). Za volumen 40 cm<sup>3</sup> i manje *cutoff* za (F/T)/PSAD je 0,64 i daje

senzitivnost: 69,2%, specifičnost: 60,3% i AUC: 0,713. Analizirajući površine ispod krive, dobili smo da je (F/T)/PSAD pokazao bolje karakteristike od F/T i PSAD.

Han G. je takođe u svom radu pokazao da je (F/T)/PSAD bolji parameter u razdvajanju bolesnika sa CaP od bolesnika sa BPH nego F/T i PSAD (20).

U radu Baltaci i saradnika AUC za (F/T)/PSAD je 0,771, a za PSAD 0,750 i između ove dve grupe ne postoji statistička značajnost ( $p=0,778$ ), dok je AUC za %F PSA 0,604 i postoji statistička značajnost ( $p=0,021$ ). Od ova tri parametra najbolju specifičnost je pokazao (F/T)/PSAD (172).

Veneziano je pokazao da ako se porede površine ispod krive, AUC svih ispitanih bolesnika najveću površinu ima (F/T)/PSAD:0,849, a F/T ima AUC:0,681, isto se dobije i ako je raspon PSA 4-10 ng/ml (F/T)/PSAD-AUC:0,768, a za F/T-AUC:0,610). U tački za (F/T)/PSAD:0,65, dobijena je specifičnost: 92,9% i senzitivnost: 43,0% i predložena je *cutoff* za (F/T)/PSAD: 1,5 (173).

U predhodnom radu smo za (F/T)/PSAD dobili *cutoff*: 1,12 koji daje senzitivnost: 67,0% i specifičnost: 60,0%, a AUC: 0,701, dok za volume 40 cm<sup>3</sup> (F/T)/PSAD daje *cutoff*: 0,82 koji daje senzitivnost 77,0% i specifičnost: 68,0%, a AUC 0,732. Predložili smo *cutoff*: 1,49 (174).

U toku logističke regresione analize kao ishod je posmatran karcinom prostate pa su dobijene vrednosti prikazivale dijagnostički kvalitet određenih biohemijskih parametara merenih kod naših bolesnika, u cilju postavljanja što tačnije dijagnoze, i izdvojili su se redom (F/T)/PSAD, zatim F/T, pa uzrast bolesnika i na kraju PSAD. Dobijeni rezultati pokazuju da mlađe osobe, sa nižim F/T, manjim vrednostima (F/T)/PSAD i većim PSAD češće dobijaju karcinome prostate, i obrnuto da starije osobe sa većim F/T i (F/T)/PSAD a manjim PSAD češće imaju benignu hiperplaziju iste.

Na osnovu gore navedenih analiza predlažemo jedinstveni *cutoff* za (F/T)/PSAD: 1,40 u rasponu PSA 4-10 ng/ml. (F/T)/PSAD će redukovati broj nepotrebnih biopsija za oko 25%.

Na osnovu sprovedenog istraživanja došli smo do ovih zasključaka:

## 6. ZAKLJUČCI:

1. (F/T)/PSAD je statistički značajno niži kod pacijenata sa karcinomom prostate nego kod pacijenata koji nemaju karcinom prostate ( $p < 0,01$ ).
2. (F/T)/PSAD razdvaja bolesnike sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom hiperplazijom u zoni PSA 4-10ng/ml ( $p < 0,01$ ).
3. *Cutoff* od 1,40 za (F/T)/PSAD se može preporučiti za pacijente sa ukupnim PSA od 4 do 10,0 ng/ml.
4. (F/T)/PSAD je statistički značajno zavisao od volumena prostate ( $p < 0,01$ ).
5. Za volumen prostate, manji od 40 cm<sup>3</sup> (F/T)/PSAD je pokazao značajno veću površinu ispod krive (0,713) u odnosu na veće volumene prostate (41-60 cm<sup>3</sup> i 61 cm<sup>3</sup> >) (0,601 i 0,634) ( $p < 0,01$ ).
6. (F/T)/PSAD je bolji parametar od F/T i PSAD u rasponu T PSA 4-10 ng/ml, na osnovu poređenja površine ispod krive (AUC).
7. (F/T)/PSAD će redukovati nepotrebne biopsije za oko 25%.
8. Osobe sa nižim F/T (<0,145) i manjim vrednostima (F/T)/PSAD (<0,85) i većim PSAD (>0,185) češće dobiju karcinom prostate (3 puta, 6,5 puta i 4 puta).
9. Značajan prediktor karcinoma prostate je (F/T)/PSAD, PSAD i F/T. Stoga predlažemo pacijentima sa (F/T)/PSAD nižim od 1,4, PSAD: 0,185 i F/T : 0,145 da se uradi biopsija prostate.



## 7. LITERATURA:

1. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P. A. : Cancer statistic, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
3. GLOBOCAN, 2002: Cancer Incidence, Prevalence, Mortality, Worldwide. URL 2004;4.
4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
5. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostatea nutritional disease? *Urology* 1997;50:840-8.
6. Claude C. Schulman, John B. Anderson, Chris H. Bangma, Michael J. Marberger. Prevention and Screening European *Urology* 2002;(1): 3-9.
7. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Registar za rak centralne Srbije. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", izveštaj 14, 2014:46.
8. Marković V. Karcinom prostate.Beograd: Biblioteka "Savremena medicina" 2007:13-14.
9. Steinberg GD, Carter BS, Beatz TH, Childs B, Walsh PC. Family history and risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47.
10. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77(1):138-43.
11. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J. Urol.*2010 Feb;183(2):433-40.
12. Caplan A, Kratz A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 2002 Jun;117(Suppl:S):104-8.
13. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostata specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol.* 2013;15(3):97-107.
14. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal

- examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostatic specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
  16. Babain RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad as a guide when to perform biopsy. *Cancer*. 1991 Nov 1;68(9):2060-3.
  17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.2007. Page: PROSD-A,3.
  18. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Wiley-Liss: New York, 2002.
  19. Nativ O, E. Sabo, A. Lonir, M. Wald, B. Moskowitz, I. Leibovitz, G. Raiv, and J. Ramon. Percent free PSA: a new variable for better differentiation of prostate cancer for benign prostate enlargement. *BJU*. 2000;86(3):101-103.
  20. Han G, Gao JP, Cao XL, Hong BF, Tang J: The usefulness of percentage of free prostate specific antigen/prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer *China* 2006; 15:44(6):378-81.
  21. Šljivić B. Muški polni organi. Prostata. Sistemska i topografska anatomija abdomena i karlice. Beograd: Naučna knjiga, 1984:192-5.
  22. Pejčić T., Hadži-Đokić J., Bašić D. Prostata. Beograd: Elit-Medica, 2014:27-30.
  23. Mc Neal: The prostate and prostatic urethra. A morphologic synthesis. *J Urol*. 1972;(107):1008-16.
  24. Mc Neal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17(3 suppl):11-15.
  25. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol*. 1991;20(4):261-8.
  26. Mc Neal JE. The zonal anatomy of prostate. *Prostata*. 1981;2(1):35-39.
  27. Higgins JRA, Gosling JA. Studies on the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate: *The Prostate* 1989:5-6.
  28. Kobayashi S et al. Autoradiographic localization of alpha 1 adrenoreceptors in human prostate: special reference to zonal difference. *J Urol*. 1991;146:887-90.
  29. Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg*. 1940;112:138-49.

30. Huggins C, Hodges CV : Studies on prostatic cancer. The effects of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*1941;1:293-97.
31. Bruchovsky N, Lesser B, Van Doorn E, Craven S. Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitam Horm.* 1975;33:61-102.
32. Kaufman JM. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005 Oct;26(6):833-76.
33. De Lignieres B. Transdermal dihydrotestosterone treatment of andropause. *Ann Med.* 1993 Jun;25(3):235-41.
34. Jenkins EP, Andersson S, Imperato-Mc Ginly J, Wilson JD, Russell DW. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha reductase. *J Clin Invest.* 1992 Jan;89(1):293-300.
35. Thiqpen AE, Davis DL, Milatovich A, Mendonca BB, Imperato-Ma Ginley J, Griffin JE, Francke U, Wilson Je, Russell DW. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest.*1992 Sept;90(3):799-809.
36. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thiqpen AE, Russell DW, Mc Connell JD. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol.* 1994 Aug;152(2Pt1):433-7.
37. Akgun S, Ertel NH, Imperato-Mc Ginley J, Sayli BS, Shackleton C. Familial male pseudohermaphroditism due to 5-alpha –reductase deficiency in a Turk village. *Am J Med.* 1986 Aug;81(2):267-74.
38. Swerdloff RS, Wang C. Dihydrotestosterone: a rationale for its use as a non-aromatizable androgen replacement therapeutic agent. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;12(3):501-6.
39. Jin B, Conway AJ, Handelsman DJ. Effects of androgen deficiency and replacement on prostate zonal volumes. *Clin Endocrinol (Oxf).*2001 Apr;54(4):437-45.
40. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dorr HG, Hauss H, Heinrich U, Hemminghous M, Hoepffner W, Holder M, Schnabel D, Kruse K. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to 5-alpha reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet.* 1996 May 3;63(1):223-30.
41. Chan Ch, Prince DK, Till C, Goodman PJ, Chen X, Leach RJ, Johnson-Pais TL, Hising AW, Hogue A, Tangen CM, Chu L, Parnes HL, Schenk JM, Reichardt JK, Thompson IM, Figg WD. Finasteride concentrations and prostate cancer risk:

- resultants from the Prostate Cancer Prevention Trial. *PLoS One* 2015 May 8;10(5):e0126672.
42. Scordis N, Patsalis PC, Bacopoulon I, Sismani C, Sultan C, Limbroso S. 5-alpha-reductase gen mutations in three unrelated of Greek Cypriot origin: identification of an ancestral founder effect. *J. Pediatr Endocrinol Matab.* 2005 mar;18(3):241-6.
  43. Habib FK: The biology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *The prostate* 1995. 5. 3. 4,9-22.
  44. Iwamura M, Abrahamsson PA, Benning CH, Cockett AT, di San Agnese PA. Androgen receptor immunostaining and its tissue distribution in formalin-fixed, paraffin – embedded after microwave treatment. *J Histochem Cytochem* 1994,Jun;42(6):783-8.
  45. Bankhoff H, Remberger K. New aspects in hystogenesis of hyperplasia and cancer of the prostate. *Verh. Dtsch Ges Pathol.* 1993;77:31-9.
  46. Bankhoff H, Remberger K. Differentistion pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a steam cell model. *Prostate.* 1996 Feb;28(2):98-106.
  47. Nikolić J., Mičić S. *Tumori urogenitalnih organa.* Beograd: Radunić, 2005:67-75.
  48. Đokić Milan. *Karcinom prostate.* Priština, Pergament 1996:25-37.
  49. Mc Neal J. E, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec;12(12):897-906.
  50. Mc Neal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoima in the prostate: relation ship to local and distant spread. *Hum Parhol.* 1992 Mar;23(3):258-66.
  51. Lee JJ, Thomas IC, Nolley R, Ferrari M, Brooks JD, Leppert JT. Biologic differences between peripheral and transition zone prostate cancer. *Prostate.* 2015 Feb;75(2):183-190.
  52. Onder AU, Yaycioghu O, Atans S, Gul U, Demirkesen O, Yalcin V, Solok V. Transition zone biopsy and prediction of extraprostatic extension ar radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2003 Jun;10(6):302-6.
  53. King CR, Ferrari M, Brooks JD. Prognostic significance of prostate cancer originating from the transition zone. *Urol Oncol.* 2009 Nov-Dec;27(6):592-7.
  54. Brendler ChB. Advances in research, diagnosis and treatment of cancer of the prostate. *The prostate.* 1995,suppl5.3;4;50-68.

55. McLanghlin AP, Saltzstein SL, MaCullough DL, Gittes RF. Prostatic carcinoma :incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol.* 1976 Jan;115(1):89-94.
56. Rinsho K, Ishikawa S, NemataR, Koiso K, Takeshima H, Uchida K. Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate. *Hinyokika Kyo.* 1985 Sep;31(9):1583-7.
57. Batra V, Gautam G, Jaipuria J, Suryavanshi M, Khera R, Ahlawat R. Predictive factors for lympho node positivity in patients undergoinig extended pelvic lymphadenectomy during robot assisted radical prostatectomy. *Indian J Urol.*2015 Jul-Sep;31(3):217-22.
58. Heidenreich A, Ohlamann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.*2007 Jul;52(1):29-37.
59. Kazzazi A, Djavan B. Currnet status of pelvic lympho node dissection in prostate cancer: the New York PLND nomogram. *Can J Urol.* 2011 Apr;18(2):5585-91.
60. Geldoff AA. Models for cancer skeletal metastasis: a reappraisal of Batson's plexus. *Anticancer Res.*1997 May-Jun;17(3A):1535-9.
61. Lang SH, Miller WR, Duncan W, Habib FK. Production and response of human prostate cancer cell lines to granulocyte macrophage - colony stimulating factor. *Int J Cancer.* 1994 Oct15;59 (2):235-241.
62. Uemura Y, Kobayashi M, Nakata H, Harada R, Kubata T, Tayuchi H. Effect of serum deprivation on constitutive production of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte macrophage – colony stimulating factor in lung cancer cells. *Int J Cancer.* 2004 May 10;109(6):826-32.
63. Mahadevia PS, Ramaswamy A, Greenwald ES, Wollner DI, Markham D. Hypercalcemia in prostatic carcinoma. Report of eight cases. *Arch Intern Med.* 1983 July;143(7):1339-42.
64. Van Dijk JM. Hypercalcemia in prostate carcinoma. Case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 1993 Aug;16(4):329-31.
65. Kuban DA, el-Mahdi AM, Sigfred SV, Schellhammer PF, Babb TJ. Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of prostate. *Urology.* 1986 Nov;28(5):364-9.

66. Tremont-Lukats IW, Bobustue G, Lagos GK, Lalos K, Kyritsis AP, Puduvalli VK. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):363-8.
67. Nzokon A, Magro E, Guilbert F, Fournier JY, Bojanowski MW. Subdural Metastasis of Prostate Cancer. *J Neurol Surg Rep*. 2015 Jul;76(1):e123-7.
68. Flanders WD, Review: prostate cancer epidemiology. *Prostate*. 1984;5(6):621-9.
69. Đokić M. Vrednosti hormonalne i zračne terapije kod malignih tumora prostate. Beograd: Medicinski fakultet ,Magistarski rad.1981.
70. Adami HO, Norlen BJ, Malaker B, Meirik O. Long-term survival in prostatic carcinoma with special reference to age as a prognostic factor. A nation-wide study. *Scand J Urol Nephrol*. 1986;20(2):107-12.
71. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate*. 1983;4(4):333-44.
72. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol*. 1991;30(2):133-40.
73. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer*. 2005 Apr;41(6):834-45.
74. Faskas A, Marcella S, Rhoads GG. Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. *Ethn Dis*. 2000 Winter;10(1):69-75.
75. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childe B, Walsh PC. Family history of the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337-47.
76. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta - analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*.2003 Jun;91(9):789-94.
77. Vincent M, Dennert G, Grepsi CM, Zwahlen M, Briukman M, Zeegers MP, Horneberg M, D'Amico R, Del Giovane C. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 30;3.
78. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock ER. Vitamin, mineral and multivitamin supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 17;159(12):824-34.
79. Checkoway H, Diferdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical life-style and occupational factors for prostate cancer. *Prostate*. 1987;10(1):79-88.

80. Ragin C, Daris-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, Ferguson TS, Patrick AL, Tulloch-Reid MK, Taioli E. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Helth*. 2013 Mar;7(2):102-9.
81. Clark LC, Dalkan B, Krongrad A, Combs Gf Jr, Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter D, Borossoc C, Falk S, Rounder J. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double –blind cancer prevention trial. *Br J Urol*. 1998 May;81(5):730-4.
82. Adami HO, Kuper H, Andersson SO, Bergstrom R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Sep;12(9):872-5.
83. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algoba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, Weidner W. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):733-7.
84. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Brake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson Wg. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256-69.
85. Rosneblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2001 Jun15;153(12):1152-8.
86. Kesarwani P, Singh R, Mittal RD. Association of GSTM3 into 6 variant with cigarette smoking, tobacco chewing and alcohol as modifier factor for prostate cancer risk. *Arch Toxicol*. 2009 Apr;83(4):351-6.
87. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar;23(3):273-9.
88. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5-10.
89. Sensabaugh GF, Blake ET. Seminal plasma protein p 30 : simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Dec;144(6):1523-6.
90. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate specific antigen. A discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):253-9.
91. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol*. 2007;9:207-213.

92. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct;317(15):909-16.
93. Wang MC, Papsidero LD, Kuryama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2(1):89-96.
94. Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(13):1918-26.
95. Hong SK. Kallikreins as biomarkers for prostate cancer. *Biomed Res Int*. 2014.
96. Lilja H. Role of hK2, free PSA and complex PSA measurements in the very early detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2001;39(4):47-48.
97. Denmeade SR, Sokoll LJ, Chan DW, Khan SR, Isaacs JT. Concentration of enzymatically active prostate specific antigen (PSA) in the extracellular fluid of primary human prostate cancer and human prostate cancer xenograft models. *Prostate*. 2001 Jun 15;48(1):1-6.
98. Haese A, Graefen M, Pallaar J, Huland E, Huland H. Serum marker for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future marker. *Urologe A*. 2003 Sep;42(9):1172-87.
99. Lilja H, Cockett AT, Abrahamsson PA. Prostate specific antigen predominantly forms a complex with alpha 1 antichymotrypsin in blood. Implications for procedures to measure prostate specific antigen in serum. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1suppl):230-4.
100. Mikdaicezyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL, Gasior CL, Linton HJ, Carpenter P, Rittenhouse HG. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001 Sep 15;61(18):6958-63.
101. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate -specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate - specific antigen in serum of patient with prostate carcinoma: assay of the complex improves clinical sensitivity for carcinoma. *Cancer Res*. 1991 Jan 1;51(1):222-6.
102. Osterling JE, Rice DE, Glenski WJ, Bergetrah EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Sep;42(3):276-82.



103. Metlin C. The status of prostate cancer early detection. *Cancer*. 1993 Aug 1;72(3 Suppl):1050-5.
104. Lee F, Littrup PJ. The role of digital rectal examination, transrectal ultrasound, and prostate specific antigen for the detection of confined and clinically relevant prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1992;16H:69-73.
105. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6Pt1):2037-42.
106. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GE, Yan Y. Lowering prostate specific antigen cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*. 2000 Jun;55(6):791-5.
107. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Krause R. Prostate specific antigen based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology*. 2001 Jan;57(1):83-90.
108. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikoljezyk SD, Blair Shamel L, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Rev. Urol*. 2007 Summer;9(3):113-23.
109. Tremblay J, Frenette G, Tremblay RR, Dupont A, Thabet M, Dube JY. Excretion of three major prostatic secretory proteins in the urine of normal men and patients with benign prostatic hypertrophy or prostate cancer. *Prostate*. 1987;10(3):235-43.
110. Irani J, Millet C, Levillain P, Dore B, Begon F, Aubert J. Serum-to-urinary prostate specific antigen ratio: its impact in distinguishing prostate cancer when serum prostate specific antigen levels is 4 to 10 ng/ml. *J Urol*. 1997 Jan;157(1):185-8.
111. Iwaki J, Granbois K, Wehner N, Graves HC, Stamey T. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*. 1993 Apr;149(4):783-6.
112. Pejcić TP, Tulić CDz, Lalić NV, Glisic BD, Ljgnjatovic SD, Markovic BB, Hadzi-Đokic JB. Urinary prostate specific antigen: predictor of benign prostate hyperplasia progression? *Can J Urol*. 2013 Apr;20(2):6707-13.
113. Benson MC, Whang IS, Pentuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner VH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147(3Pt2):815-816.

114. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Braver MK, Flangan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age - specific PSA cutoff for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.
115. Kuriyama M, Uno H, Watanabe H, Yamanaka H, Saito Y, Shida K. Determination values for total PSA, F/T and PSAD according to prostate volume in Japanese prostate cancer patients with slightly elevated serum PSA levels. *Jpn J Clin Oncol*. 1999 Dec;29(12):617-22.
116. D' Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):125-35.
117. Liorente C, de la Morena JM, Ardura MA. PSA doubling time as a new diagnostic and prognostic method for prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2006 Dec;59(10):1083-7.
118. Schmid HP, Prikler L, Sturgeon CM, Semjonow A. Diagnosis of prostate cancer-the clinical use of prostate-specific antigen. *EAU Update Series* 1, 2003:3-8.
119. Carter HB, Pearson JD, Metter ES, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate - specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr;267(16):2215-20.
120. Shimbo M, Tomioka S, Sasaki M, Shima T, Suzuki N, Murakami S, Nakatsu H, Shimasaki J. PSA doubling time as a predictive factor on repeat biopsy for detection of prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Nov;39(11):727-31.
121. Vikers AJ, Thompson IM, Klein E, Carroll PR, Scardino PT. A commentary on PSA velocity and doubling time for clinical decisions in prostate cancer. *Urology*. 2014 Mar;83(3):592-6.
122. Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, Marberger M. Prostate specific antigen density of transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):411-8.
123. Takan N, Fujimoto K, Chihava Y, Toimoto M, Hirao Y, Komisahi N, Saito I. Prostatic volume and volume-adjusted, prostate specific antigen as predictive parameters for prostate cancer patients with intermediate PSA levels. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10(3):274-8.
124. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Braver MK, Flanagan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior

- GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7.
125. Lumboldt J Hans, Swoboda Andreas, Husing Johannes et al: Clinical usefulness of Free PSA in Early Detection of Prostate Cancer. *EU* 2000;37(2):122-125.
  126. Kuriyama M, Kawada Y, Arai Y, Meada H, Egawa S, Koshihara K, Imai K, Yamanaka H. Significance of free to total PSA ratio in men with slightly elevated serum PSA levels: a cooperative study. *Jpn J Clin Oncol.* 1998 Nov;28(11):661-5.
  127. Brower M.K.: The ratio of free to total PSA levels:clinical implications. *Recent advances in Prostate Carcinoma and BPH.* 1996:199-206.
  128. Wolff JM, Borderes H, Haubeck H, Jakes G. The Free to Total PSA ratio: Critical aspects. *Eur Urol.*1998;33(1):1-191.
  129. Lein M, Jung K, Elgeti U, Brux B, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. Ratio of alpha 1-antichymotrypsin prostate specific antigen to total prostate specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D):4997-5001.
  130. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse G. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.*2002 Jun;59(6):797-802.
  131. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun;52(2):86-91.
  132. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol.* 2013;15(3):97-107.
  133. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DS, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at PSA of 4,0 ng/ml or less. *J Urol.* 1999Mar;161(3):835-9.
  134. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Dec 2;90(23):1817-23.
  135. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson Ma, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL et al. Effect of patients age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993 Oct;42(4):365-74.

136. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, de Keriman JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol.* 1994 Nov;152(5P1):1506-9.
137. Heman-Ackah CA, Festenstein JB, Hibbert P, Harvey DJ, Bunce CJ, Gehister JS. Experience with an assay for prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography in diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol.* 1997 Mar;79(3):439-44.
138. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings and the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991 Jun 15;67(12):2949-58.
139. Mistry K, Cabel G. Meta-analysis of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *J Am Board Fam Pract.* 2003 Mar-Apr;16(2):95-101.
140. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC) Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep; 54(3):581-8.
141. Lemaitre L, Villers A, Mouton D, Puech P. Transrectal ultrasound and biopsy of the prostate. *J Radiol.* 2006 Feb;87(2Pt2):201-9.
142. Clements R. The role of transrectal ultrasound in diagnosing prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2002 Jun;3(3):194-200.
143. Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology.* 2007 Oct;70(4):734-7.
144. Noh TI, Shin YS, Shim JS, Yoon JH, Bae JH, Moon du G, Park JY. Are hypoechoic lesions on transrectal ultrasonography a marker for clinically significant prostate cancer? *Korean J urol.* 2013 Oct;54(10):666-70.
145. Pallwein L, Mitterberger M, Pelzer A, Bartsch G, Strasser H, Pinggera GM, Aginer F, Gradl J, Zur Nedden D, Frauscher F. Ultrasound of prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol.* 2008 Apr;18(4):707-15.
146. Mettlin C. The status of prostate cancer early detection. *Cancer.* 1993 Aug 1;72(3 Suppl):1050-5.

147. Men S, Cakar B, Conkbayir I, Hekimoglu B. Detection of prostate carcinoma: the role of transrectal ultrasonography, transrectal ultrasound guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. *J Exp Clin Cancer Res.* 2001 Dec;20(4):473-80.
148. Hammerer P, Huland H. Status of PSA determination for early detection of prostate carcinoma. *Versicherungsmedizin* 1995 Jun 1;47(3):83-6.
149. Rodriguez Rodriguez R, Mayayo Dehesa T, Galbis Sanjuan F, Jimenez Cidre M, Burgos Revilla FJ, Gomez dos Santos V, Garcia Gonzalez R. Clinical utility of available diadnostic tests in prostatic carcinoma. Results of 500 biopsies II.Rectal palpation, PSA and transrectal echography. *Arch Esp Urol.* 1997 May;50(4):339-45.
150. Veneziano S, Pavlica P, Quereze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F. Corelation between prostate – specific antigen and prostate volume, evaluated by TRUS: Usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 1990;18(2):112-6.
151. Benson MD, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density : a means of distinguishing benign prostate hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar;147(3Pt2):815-6.
152. Bretton PR, Evans WP, Broden JD, Castellanos RD. The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma. *Cancer.*1994 Dec 1;74(11):2991-5.
153. Presti JC Jr, Hovey R, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1C carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1996 Nov;156(5):1685-90.
154. Yu HJ, Lai MK. The usefulness of prostate specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA levels in a country with low incidence of prostate cancer. *Urology.* 1998 May;51(5A Suppl):125-30.
155. Carvalhal GF, Daudi SN, Kan D, Mondo D, Roehl KA, Loeb S, Catalona WJ. Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. *Urology.* 2010 Nov;76(5):1072-6.
156. Maeda H, Arai Y, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Maekawa S. Value of the free to total prostate specific antigen ratio and prostate specific antigen density for detecting prostate cancer in Japanese patients. *Int J Urol.* 1998 Jul;5(4):343-8.
157. Kochanska-Dziurawicz AA, Mielniczuk MR, Stojko A, Kaletka J. The clinical utility of measurement free-to-total prostate specific antigen (PSA) ratio and PSA density in

- differentiating between benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Br J Urol.* 1998 Jun;81(6):834-8.
158. Kawai M, Okajima K, Kobayashi K, Moriyama M. Combined use of PSA density and free to total PSA ratio for cancer detection from patients with PSA elevation. *Hinyokika Kyo.* 2006 Feb;52(2):113-7.
  159. Ravery V, Boccon-Gibod L. Free/total prostate-specific antigen ratio-hope and contraversis. *Eur Urol.* 1997;31(4):385-8.
  160. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodriguez A, Carretero P, Ballesta M. Free and total PSA in diagnosis of prostate cancer. *Tumour Biol.* 1997;18(6):332-10.
  161. Wolff JM, Borchers H, Boeckmann W, Habib FK, Jakse G. Improved discrimination between prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia by determination of free prostate-specific antigen percentage. *Urologe A.* 1997 May;36(3):255-8.
  162. Avizatos G, Deliveliotis C, Mitropoulos D, Louras G, Karayiannis A, Becopoulos T, Dimopoulos AM. Does free to total ratio of prostate-specific antigen alter decision-making an prostatic biopsy? *Urology.* 1996 Dec;48(6A Suppl):71-5.
  163. Chen ZD, Wei SM, Cai SL. Significance and limitations of f/t PSA in differential diagnosis of prostate cancer with t PSA levels between 4 and 10 ng/ml. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2004 May22;42(10):593-5.
  164. Nativ O, Sabo E, Wald M, Haladimis S, Moskovitz B. Relation ship between prostate size and percent free-prostate-specific antigen in patients with operable prostate cancer. *Isr Med Assoc J.* 2000 Dec;2(12):889-91.
  165. Carlson GD, Calvanese CB, Partin AW. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA) and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology.* 1998 Sep;52(3):445-61.
  166. Martinez – Pineiro L, Taberner A, Contreras T, Madero R, Lozano D, Lopez-Tello J, Alonso-Dorrego JM, Picazo ML, Gonzalez Gancedo P, Martinez-Pineiro JA, de La Pena JJ. Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal digital rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *Eur Urol.* 2000 Mar;37(3):289-96.
  167. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for cancer detection:

- Influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology*. 1996 Dec;48(6Asuppl):55-61.
168. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*. 1999 Nov;54(5):846-52.
  169. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan1;79(1):104-9.
  170. Thakur V, Siugh PP, Talwar M, Mukherjee U. Utility of free/total prostate specific antigen (F/T PSA) ratio in diagnosis of prostate carcinoma. *Dis markers*. 2003-2004;19(6):287-92.
  171. De La Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Ricordel I. The incidence of the variability of the free PSA/total PSA ratio on early diagnosis of prostate cancer. *Prog. Urol*. 1997 Jun;7(3):455-63.
  172. Baltaci S, Aksoy H, Turkolmey K, Elhan A, Ozden E, Gogus O. Use of free prostate-specific antigen density to improve the specificity for detecting prostate cancer in patient with normal digital rectal examination and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urol Int*. 2003;70:36-41.
  173. Veneziano S, Pavlica, Compagnone G, Martorana G. Usefulness of the (F/T)/PSA density ratio to detect prostate cancer. *Urol Int*. 2005;74(1):13-8.
  174. Milković B, Džamić Z, Pejčić T, Kajmaković B, Nikolić D, Čirović D, Knežević T, Džamić D, Hadži-Đokić J. Evaluation of free-to-total prostate specific antigen (F/T PSA), prostate specific antigen density (PSAD) and (F/T)/PSAD sensitivity on reduction of unnecessary prostate biopsies for patients with PSA in gray zone. *Ann. Ital. Chir*. 2014 Sep-Oct;85(5):448-53.

## SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

AR	– androgen receptor
ACTH	– adrenokortikotropni hormon
ASD	– androstenedion
AR-T	– androgen receptor-testosteron
AR-DHT	– DHT androgen receptor-dihidrotosteron
AUC	– površina ispod krive (area under the curve)
B PSA	– benigni prostata specifičan antigen
B	– refresioni koeficijent
BPH	– benigna prostatična hiperplazija
CaP	– karcinom prostate
CT	– kompjuterizovana tomografija
CBG	– cortizol binding globulin
Ca	– kalcijum
cPSA	– complex PSA
CI	– interval poverenja
DHEA	– dehidroepiandrosteron
DHT	– dihidrotosteron
df	– stepen slobode
EGF	– epidermalni faktor rasta
EHO	– ultrasonografija (ultrazvuk)
F PSA	– slobodan PSA (free)
F/T	– slobodan/totalni (free/total)
FSH	– folikulostimulirajući hormon
F	– frekvenca
(F/T)/PSAD	– (slobodan/ukupni)/PSA gustina
GnRH	– gonadotropin rilizing hormon
GM-CSF	– granulocitni makrofagni stimilirajući faktor
HAS	– humani serumski albumin
hK2	– humani kalikrein 2
hK4	– humani kalikrein 4
IGF	– insulinu sličan faktor



iPSA	– inaktivni PSA
KGF	– keratocitni faktor rasta
KCS	– Klinički Centar Srbije
LDH	– laktat dehidrogenaza
LH	– luteotropni hormon
LTH	– prolaktin
LHRH	– luteinizirajući rilizing hormon
MR	– magnetna rezonanca
mRNK	– mesenger ribonukleinska kiselina
Mg	– magnezijum
MED	– medijana
NADP	– nikotinamid-adenin dinukleotid fosfataza
NPV	– negativna prediktivna vrednost
N	– broj
OR	– odnos šansi (odds ratio)
PSA	– prostata specifičan antigen
PSAD	– PSA density – PSA gustina
PSAV	– PSA velocity – brzina stvaranja PSA
PSA-ACT	– PSA-alfa 1 antihimotripsin
PSA-AMG	– PSA-alfa 2 makroglobulin
pro PSA	– pro PSA
PSATZ	– PSA tranzicione zone
PSAdT	– PSA (doubling time) vreme za koje se PSA dvostruko uveća
5aR	– pet alfa reduktaza
pH	– patohistološki nalaz
PPV	– pozitivna prediktivna vrednost
RT	– rektalni pregled (tuše)
ROC	– receiver operating characteristic
RR	– relativni rizik
SRD5A2	– 5 alpha steroid reductase type 2 gene
SAD	– Sjedinjene Američke Države
SD	– standardna devijacija
SE	– standardna greška

t	– vrednost t testa
TGF	– transformirajući faktor rasta
TeBG	– testosteron-estrogen vezujući globulin
TNM	– T tumor, N limfne žlezde, M metastaze
TRUS	– transrektalni ultrazvuk
u PSA	– urinarni PSA
UZ	– ultrazvuk
Wald	– koeficijent logističke regresije

## BIOGRAFIJA

Mr sci dr Borivoj Milković rođen u Virovitici, 1959. godine, gde je završio osnovnu i srednju školu – gimnaziju sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu upisao je 1978. godine. Diplomirao je 20. 11 1984. godine sa prosečnom ocenom 8.06.

Specijalizaciju iz urologije proveo je na Urološkoj klinici u Beogradu, gde je 01. 11 1995. godine položio specijalistički ispit sa odličnim uspehom.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranio je magistarski rad pod naslovom "Značaj odnosa slobodan / ukupan prostata specifičan antigen u dijagnostici karcinoma prostate", 01. 04 2002. godine.

Sudelovao je na više Kongresa u inostranstvu i kod nas. Napisao je nekoliko radova vezanih za karcinom prostate, a u više radova bio koautor.

Zaposlen je i radi na Urološkoj klinici Kliničkog centra Srbije od 1996. godine.

Član je Udruženja urologa Srbije, Svetskog udruženja urologa kao i Evropskog udruženja urologa.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a BORIVOJ MILKOVIĆ

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

ZNAČAJ ODNOSA INDEKSA SLOBODNOG I UKUPNOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA PREMA GUSTINI PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PROSTATE U "SIVOJ ZONI"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14. 04 2016.

Borivoj Milković

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora BORIVOJ MILKOVIĆ  
Broj upisa \_\_\_\_\_  
Studijski program UROLOGIJA - HRURGIJA  
Naslov rada ZNAČAJ ODNOSA INDEKSA SLOBODNOG I UKUPNOG PROSTATA SPECIFIČNOG  
ANTIGENA PREMA GUSTINI PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U  
DIJAGNOSTICI KARCINOMA PROSTATE U "SIVOJ ZONI"  
Mentor Prof. Dr sci med ZORAN DŽAMIC

Potpisani \_\_\_\_\_  


izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 14.04 2016.

Borivoj Milković

**Prilog 3.**

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ZNAČAJ ODNOSA INDEKSA SLOBODNOG I UKUPNOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA PREMA GUSTINI PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIAGNOSTICI KARCINOMA PROSTATE U „SIVOJ ZONI“  
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 14.04 2016.

**Potpis doktoranda**

Borivoj Milković



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.