ПРЕВЕНЦИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Слободан Суботић¹, Христо Анђелски², Јасмина Суботић³

PREVENTION OF PROSTATE CANCER

Slobodan Subotić, Hristo Andelski, Jasmina Subotić

Сажетак

Превенција је кључна компонента и најисплативија и дугорочна стратегија свих програма усмерених на снижавање учесталости (инциденције и преваленције) малигних тумора. Може се поделити у три нивоа здравствене заштите: примарна, секундарна и терцијарна превенција. Примарна превенција карцинома простате није ефикасна, па се најчешће користи секундарни ниво превенције. Она подразумева откривање карцинома у раној фази болести, када је још могуће куративно лечење. Скрининг подразумева испитивање асимптоматских мушкараца повишеног ризика. Рана детекција пружа рану дијагнозу и омогућава започињање ранијег лечења помоћу скрининг тестова – простата специфични антиген (ПСА тест) и смањење пропорције одмаклих карцинома при постављању дијагноза.

Кључне речи: превенција, карцином, простата, ПСА.

Summary

Prevention is a key component of the most cost-effective and long-term strategy of programs focused on reducing the incidence and prevalence of malignant tumors. There are three levels of health care: primary, secondary and tertiary. Primary prevention of prostate cancer is not efficient, and therefore the most commonly used is secondary level of prevention. It involves the detection of cancer at an early stage of the disease when it is still possible curative treatment. Screening includes testing the men who have no symptoms but who are in risk group. Early detection provides early diagnosis and provides earlier initiation of treatment by screening tests Prostate-specific antigen (PSA) test, and reduce the number of advanced cancer at diagnosis.

Keywords: prevention, cancer, prostate, PSA.

¹ Слободан Суботић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Црнотравска 27, Београд.

² Христо Анђелски, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Црнотравска 27, Београд.

³ Јасмина Суботић, дипл. менаџер у здравству, ВФГ.

УВОД

Превенција је кључна компонента и најисплативија и дугорочна стратегија свих програма усмерених на снижавање учесталости (инциденције и преваленције) малигних тумора. Добро осмишљеним и вођеним програмима за борбу против рака могуће је снижити инциденцију малигнома и побољшати квалитет живота оболелих, чак и у неразвијеним земљама.⁽¹⁾

На превентабилност малигних тумора у великом проценту указали су, пре више од две деценије, Doll и Peto.⁽²⁾ Као доказе за своју тврдњу навели су постојање великих разлика у учесталости појединих малигнома у различитим деловима света, велике разлике у стопама инциденције између досељеника и становника земаља из којих потичу, измене учесталости појединих врста малигних тумора у истом становништву током времена и пад оболевања од појединих малигних тумора после уклањања њихових познатих фактора ризика.⁽³⁾

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је утврђивање могућности спречавања настанка, као и рани скрининг рака простате у циљу смањивања броја инциденције и преваленције те болести.

ПРЕВЕНЦИЈА

Значај превенције

Аутопсијске студије показују да је хистолошки карцином простате веома чест и да сваки трећи мушкарац изнад 50 година има карцином простате, мада је 80% ових карцинома клинички безначајно. Добро осмишљеним и вођеним програмима за борбу против рака могуће је снижити инциденцију малигнома и побољшати квалитет живота оболелих, чак и у неразвијеним земљама.

Примарна превенција

Под примарном превенцијом подразумевају се мере и поступци који се предузимају пре појаве рака, како не би дошло до његовог настанка. Њен циљ је смањивање инциденције, што се постиже уклањањем фактора ризика. Код тумора простате то је адекватна исхрана и физичка активност, смањење уноса алкохола, сексуална активност, хормонски баланс и навике живота.⁽³⁾

Поред наведених фактора постоје и фактори, као што су раса, узраст, на које је теже деловати.

Секундарна превенција

Под секундарном превенцијом подразумева се отклањање болести у раном стадијуму, када је лечење успешније него што је то у уобичајно време при постављању дијагнозе. Рана детекција је део превентивне стратегије која укључује постављање дијагнозе, лечење и праћење тока болести.⁽³⁾

Терцијарна превенција

Терцијарна превенција има за циљ да у клиничкој фази болести смањи могућност настанка неспособности код оболелог. Подразумева примену терапије и процедура, ради довођења оболелог у оптимално стање.⁽³⁾

ПРЕВЕНЦИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Дуг период латенце, одмакле године старости код почетка болести, висока преваленција комбинована са изазовима ране детекције и лечења, дају убедљиве разлоге за стратегију превенције карцинома простате.⁽⁴⁾

У SELECT истраживању, рандомизираној плацебо-контролисаној студији, спроведеној на преко 35.000 особа, код којих су примењени селен, витамин Е или њихова комбинација, и који су праћени у току 5,5 година, није доказано да лекови самостално или у комбинацији смањују по-

јаву карцинома простате већ је уочена повећана инциденција у групи која је примала витамин Е.⁽⁵⁾

Ризик појаве карцинома простате повишен је код мушкарца са повишеним нивоом тестостерона у чији су метаболизам укључени 5-алфа редуктаза инхибитори (5-ARI) и андрогени рецептори.⁽⁶⁾ Постоје две врсте 5-ARI: тип I и тип II. Финастерид инхибира само тип II 5-ARI, док дутастерид инхибира и тип I и II. За комплетну дихидротестостерон (DHT) супресију неопходна је инхибиција оба типа коензима.⁽⁶⁾

У студијама у којима је примењен финастерид због аденома простате (PLESS, MTOPS),^(7, 8) уочена је нешто мања, али не и статистички значајно мања учесталост карцинома.

Рандомизирана студија Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) имала је за циљ да одговори да ли финастерид спречава појаву карцинома простате код мушкараца ниског ризика. Код око 24% мушкараца у плацебо групи дијагностикован је карцином простате, за разлику од 18% у финастерид групи, што је смањење за 25%, и сви су карциноми били у клинички локализованом курабилном стадијуму. Међутим, уочена је много већа појава високоградусних карцинома, у апсолутном (280 насупрот 237) и у процентуалном броју (37% насупрот 22%) у финастерид групи.

⁽⁹⁾ Са друге стране, у узорцима радикалних простатектомија није било значајне разлике у налазу високоградусних тумора. Хипотетичка објашњења резултата су у ефекту финастерида на волумен простате и селективној инхибицији нискоградусних тумора, који могу допринети повећаној учесталости високоградусних тумора код особа које су примале финастерид у PCPT. Мада се индукција високоградусних тумора не може искључити, финастерид доприноси раној детекцији високоградусних тумора у финастерид групи у односу на контролну.

⁽¹⁰⁾ Међутим, рационалност примене (цена лечења) указује да би применом финастерида на целу популацију продужили животни век за 0,8–3,7 месеци уз велику цену.⁽¹¹⁾

Истраживање названо REDUCE требало је да одговори на питање шта се дешава уколико мушкарце повишеног ризика лечимо леком ефективнијим од финастерида – дитастеридом, који, поред тога што блокира оба ензима 5-ARI, значајно више смањује DHT (90–95%) у односу на финастерид (70%), и има значајно дужи полуживот.⁽¹²⁾ Особе су праћене биопсијама након две и четири године. Показало се смањење ризика настанка карцинома простате за 23% код оних који су узимали дитастерид и није било повишеног ризика појаве агресивних (високоградусних) карцинома.⁽⁴⁾

Амерички центар за контролу и превенцију болести (CDC) сада не препоручује свеопшту употребу 5-ARI у спречавању карцинома простате, јер иако могу да спрече појаву неких карцинома простате нема доказа да смањују морталитет, а у неким студијама показана је већа учесталост високоградусних тумора и кардиоваскуларних компликација применом дутастерида. Идеални кандидати за хемопревенцију били би мушкарци од 55 година са волуменом простате > 40 ml, симптомима AUA скор >10, који су већ на алфа-блокери, мушкарци са факторима ризика за карцином простате (црнци, породично оптерећење), који имају повишен ПСА, претходно негативну биопсију, ћелави су и желе да спрече карцином простате.⁽¹³⁾

Опажање да стимулација естрогеног рецептора (ER) типа бета са естрогенима има антипролиферативни или диференцирајући ефекат и у бенижном и у малижном епителу, користи се у хемиопревенцији карцинома простате употребом продуката од соје. Верује се да су изофлавоноиди, естрогени соје названи и фитоестрогени, који се везују селективно за естроген рецептор бета, активне супстанце одговорне за смањену учесталост карцинома простате код мушкараца који се хране намирницама богатим сојом.

У анималним моделима показало се да дејство само андрогена не доводи до појаве карцинома простате већ само у комбинацији са естрогеном. Ово запажање указује на неопходни утицај естрогена у развоју и про-

гресији карцинома простате. Верује се да је овај утицај испољен стимулацијом строме простате, која продукује факторе раста и који имају стимулишући ефекат на епител и карциномске ћелије. Стимулација естроген рецептора типа алфа делује „убрзавајуће“ на прогресију карцинома простате док ЕР тип бета има супротан („кочећи“) ефекат. У фази два б клиничке студије показано је да примена ниских доза (20 mg) селективног модулятора естрогених рецептора (SERM), торемифена, селективног инхибитора алфа рецептора, лека одобреног у лечењу карцинома дојке, доводи до смањења кумулативне инциденције карцинома простате за 48,2% након 12 месеци примене. При малим дозама торемифен антагонизује алфа рецепторе (убрзавајући), а у већој дози оба (алфа и бета).⁽¹⁴⁾

Студије, у којима је примењена хемиопревенција флутамидом код особа са ХГПИН у току 12 месеци, показале су опречне резултате.⁽¹⁵⁾ Очекују се резултати неких студија са применом Л-селенијума (CWO 9917) које су у току.⁽¹⁶⁾

Постоје неки докази за смањење ризика карцинома простате са применом антиинфламаторних лекова, нарочито аспирина.⁽¹⁷⁾ Проспективне студије код којих је примењен сатинин говоре о смањењу ризика појаве узнапредовалог карцинома простате, али без ефеката на укупну појаву карцинома простате.⁽¹⁸⁾

Према прегледу Америчке администрације за храну и лекове (ФДА) за дијету и додатке, вежбањем и редукцијом тежине не смањује се ризик од оболевања.⁽¹⁹⁾

У вишегодишњим различитим студијама, мушкарци који су конзумирали намирнице са већом количином масти сваки дан, имали су повећан ризик од рака простате. Смањивање анималне масти (месо, маст и маслац) свакодневно превентивно делује на настанак рака простате, као и храна са биљним мастима, на пример, кувањем са маслиновим уљем уместо путера, посипањем ораха или семенки на салату уместо сира.⁽¹⁹⁾

СКРИНИНГ И РАНА ДЕТЕКЦИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Пошто није могућа ефикасна примена примарне превенције, преостаје могућност секундарне превенције. Она подразумева откривање карцинома у раној фази болести, када је још могуће куративно лечење. Скрининг подразумева испитивање асимптоматских мушкараца повишеног ризика. Рана детекција пружа рану дијагнозу и омогућава започињање ранијег лечења и смањење пропорције одмаклих карцинома при постављању дијагноза.

ПСА тест

Простата специфични антиген, или ПСА, је протеин који је произведен од стране ћелија простате. ПСА тест мери ниво ПСА у крви човека. За овај тест узорак крви се шаље у лабораторију на анализу.

Резултати се обично наводе као нанограми по милилитру ПСА (ng/ml) крви. Ниво ПСА у крви је често повишен код мушкараца са карциномом простате. Године 1986. ПСА тест је првобитно одобрен од стране ФДА, да прати напредовање рака простате код мушкараца који су већ били са дијагнозом болести. Године 1994. ФДА је одобрила употребу ПСА теста у комбинацији са дигиталним ректалним прегледом (ДРЕ) за тестирање асимптоматског рака простате.

Поред рака простате, бенигна (не канцерогена) хиперплазија може изазвати повишен ниво ПСА код човека. Најчешћи бенигни тумори простате који узрокују повећање ПСА нивоа су простатитис (запаљење простате) и бенигна хиперплазија простате (БПХ), проширење простате. Нема доказа да простатитис или БХП доводи до рака простате, али је могуће да поред изостанка ових промена на простати ипак дође до развоја карцинома простате.

До недавно многи лекари и професионалне организације препоручивали су ПСА тест као скрининг методу рака простате код мушкараца животне доби веће од 50 година. Неке организације препоручиле су да мушкарци који су под већим ризиком од рака простате, укључујући мушкарце

Афроамериканце, чији су отац или брат имали рак простате, почињу са скринингом од четрдесете године живота.

Не постоји посебан нормалан или абнормалан ниво ПСА у крви. Већина лекара сматра да је оптимална вредност нивоа ПСА до 4,0 ng/ml.

Дакле, ако човек има ПСА ниво изнад 4,0 ng/ml, лекари ће често препоручити биопсију простате ради утврђивања дијагнозе рака простате.

Међутим, новије студије су показале да су неки људи са нивоом ПСА испод 4,0 ng/ml имали рак простате, као и обратно.⁽²⁰⁾ Поред тога, разни фактори могу да изазову повећан ниво ПСА у крви. На пример, ниво ПСА често расте ако пацијент има простатитис или инфекције уринарног тракта. Биопсија и операције простате, такође, могу повећати ниво ПСА. Лекови као што су Finasteride и Dutasteride, који се користе у лечењу БХП, по мишљењу неких лекара смањују ниво ПСА.

Други фактор који компликује тумачење нивоа ПСА је да су се студије за утврђивање оптималног нивоа ПСА првенствено спроводиле код популације белих мушкараца. Иако се стручна мишљења разликују, не постоји јасан консензус у погледу оптималног нивоа ПСА код којег се препоручује биопсија простате код мушкараца. У целини, међутим, виши ниво ПСА даје и већу вероватноћу да мушкарац има рак простате. Штавише, континуирано повећање нивоа ПСА током времена може бити симптом рака простате.

Повишен ниво ПСА

Ако човек који нема симптоме рака простате одлучи да се подвргне скринингу рака простате и буде утврђено да има повишен ниво ПСА, лекар може препоручити неки други ПСА тест да потврди првобитни налаз. Ако је ПСА ниво и даље висок, лекар може препоручити да се настави са ПСА тестовима и у редовним интервалима како би се пазило на било какве промене током

времена. Ако ПСА ниво наставља да расте, лекар може препоручити додатни тест да се утврди природа проблема. Поред наведеног, могу се препоручити тестови као што су трансректални ултразвук, снимање кс-зрацима или цистоскопијом.

Ако се сумња на рак простате, лекар ће препоручити биопсију простате. Током овог поступка, више узорака ткива простате се прикупља убацивањем шупље игле у простату. Најчешће игла се убаци кроз зид ректума (трансректална биопсија), али се исто тако може узорак узети кроз кожу између скротума и ануса (трансперинеална биопсија). Патолог затим испитује прикупљена ткива под микроскопом. Лекар може да користи ултразвук простате током биопсије, али ултразвук се не може сам користити за дијагнозу рака простате.

Ограничења ПСА теста

Рано откривање рака простате не може смањити шансе умирања од овог рака. Када се користи у скринингу, ПСА тест може помоћи у откривању малих тумора који не изазивају симптоме. Проналажење малог тумора, међутим, не мора нужно смањити шансе човека од умирања од рака простате. Неки тумори пронађени преко ПСА теста расту тако споро да ће они вероватно угрозити живот човека. Откривање тумора који нису опасни по живот се зове „overdiagnosis“, а лечење ових тумора се зове „overtreatment“.

„Overtreatment“ непотребно излаже људе потенцијалним компликацијама и штетним споредним ефектима лечења раног рака простате, укључујући операције и радијационе терапије. Нежељени ефекти ових третмана укључују уринарне инконтиненције (немогућност да се контролише проток урина), проблеме са функцијом црева, еректилну дисфункцију (губитак ерекције, или која је неадекватна за сексуални однос), и инфекцију.

Поред тога, рано проналажење рака не може да помогне човеку који има агресивни

тумор који се можда проширио и на друге делове тела пре него што је откривен.⁽²⁰⁾

ПСА тест може дати лажно позитивни или лажно негативни резултат. Лажно позитиван тест резултат се јавља када је ниво ПСА повишен, али рак заправо није присутан. Лажно позитиван тест може да створи напетост за човека и његову породицу и да доведе до додатних медицинских процедура, као што је биопсија простате. Могући нежељени ефекти укључују озбиљне инфекције због биопсија, бол и крварење. Код већине људи са повишеним нивоом ПСА се испостави да немају рак простате, само око 25% мушкараца који имају биопсију простате због повишеног нивоа ПСА заправо имају рак простате.⁽²¹⁾

Лажно негативан резултат теста се јавља када је ниво ПСА низак, иако човек заправо има рак простате. Лажно негативни резултати тестова могу дати пацијенту, његовој породици и његовом лекару лажну гаранцију да он нема рак, када он у ствари може имати рак који захтева лечење.

Сprovedено је неколико рандомизираних студија скрининга рака простате. Једна од највећих је студија простате, плућа, дебелог црева и јајника (PLCO), коју је водила NCI да одреди да ли неки скрининг тестови могу помоћи да се смањи број смртних случајева од горе наведених канцера.

У PLCO истражитељи су открили да су мушкарци који су прошли годишњи скрининг рака простате имали већу учесталост рака простате од мушкараца у контролној групи, али и исту стопу смртности од ове болести.⁽²²⁾ Резултати указују на то да многи људи не би били лечени од рака простате да није откривен скринингом. Сходно томе, они су непотребно изложени потенцијалним штетним последицама лечења.

Друга велика студија, *Европска рандомизирана студија скрининга за рак простате* (ERSPC), као и у PLCO студији, указује да су мушкарци у ERSPC, који су филтрирани за рак простате, имали већу учесталост ове болести него мушкарци контролне групе.

За разлику од PLCO, међутим, мушкарци који су филтрирани су имали нижу стопу смртности од рака простате.⁽²³⁾

Радна група превентивних услуга Сједињених Држава је анализирала податке из PLCO, ERSPC и других студија и оценила је да се на сваких 1.000 мушкараца старости од 55 до 69 година, који се проверавају на период од 1 до 4 године може избећи смртност од рака простате.

Сто до 120 људи је имало лажно позитиван резултат теста који води до биопсије, а око 110 људи је било са дијагнозом рака простате. Око 50 од тих људи би имали компликације од лечења, укључујући и еректилне дисфункције код 29 мушкараца, уринарне инконтиненције код 18 мушкараца, озбиљне кардиоваскуларне проблеме код два мушкарца, дубоке венске тромбозе или плућне емболије код једног човека, и смрт због третмана мање од једног човека.⁽²⁴⁾

ПСА тест у току лечења рака простате

ПСА тест се користи за праћење пацијента који имају историју рака простате да би се утврдило да ли се њихов рак вратио (recurred). Ако ПСА ниво почиње да расте после лечења рака простате, то може бити први знак рецидива. Такав „биохемијски рецидив“ се обично појављује неколико месеци или година пре других клиничких знакова и симптома рака простате.

Међутим, једно мерење које показује повишен ниво ПСА пацијента који има историју рака простате не значи увек да се рак вратио. Човек који је лечен од рака простате требало би да разговара о повишеном нивоу ПСА са својим лекаром. Лекар може препоручити да се понови ПСА тест или да се обаве други тестови за проверу доказа о рецидивима. Лекар може тражити тренд пораста нивоа ПСА током времена уместо анализе само једног мерења ПСА.⁽²⁵⁾

Новија истраживања у примени ПСА теста

Научници су истраживали начине да се побољша ПСА тест како би се докторима олакшала могућност бољег разликовања канцерогених од бенигнух тумора и спорастућих тумора од брзорастућих, потенцијално смртоносних канцера.

Про-ПСА се односи на неколико различитих неактивних прекурсора за ПСА. Постоје неки докази да је про-ПСА више снажно повезан са раком простате него са бенигну хиперплазијом простате (БПХ). Недавно је одобрен тест комбинујућег мерења у виду про-ПСА са мерењима ПСА и слободног ПСА. Резултат „Индекс здравља простате“ може да се користи за човека са нивоом ПСА између 4 и 10 ng/ml како би се одлучило да ли је потребно да се ради биопсија.

ПСА брзина је стопа промене у нивоу ПСА човека током времена, изражене као ng/ml годишње. ПСА удвостручавање времена је период током којег се ниво ПСА код човека дуплира. Неки докази указују на то да ће стопа пораста нивоа ПСА човека бити од помоћи у предвиђању присуства рака простате.⁽²⁵⁾

ДИСКУСИЈА

Постоје опречна мишљења о скринингу (методи раног откривања) рака простате, што подразумева редовну и систематску

контролу здравих мушких особа. Помоћу различитих тестова рак простате се често проналази у почетној фази, када мушкарац још нема никаквих симптома болести. У том стадијуму избор у погледу метода лечења је много већи и тада се болест у великом проценту може успешно лечити и излечити. Са скрининг тестовима би требало почети око четрдесет пете године живота. Мушкараци који имају високи ризик од настанка рака простате (они са породичном историјом, тј. чији су отац, стриц или брат имали рак простате, или ако се у породици јављао рак дојке по мајчиној линији) треба да почну са обављањем тестова на рак простате око своје четрдесете године. У превенцији рака простате једини битан фактор на који се заиста може утицати јесу медикаменти, правилна исхрана, као и физичка активност.

ЗАКЉУЧАК

Превенција карцинома простате има велики јавно-здравствени потенцијал и представља ефикаснији приступ контроли малигне болести. На више од 80% свих карцинома простате могуће је утицати спречавањем или модификовањем фактора ризика, тј. спречавањем почетка болести. Уколико до болести ипак дође, њен исход је могуће побољшати раним откривањем, терапијом и рехабилитацијом уз одговарајуће палијативно збрињавање.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. National cancer control programs: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl cancer inst 1981; 66: 1191–308.

3. Радовановић З. Најчешће болести и повреде: епидемиологија, етиологија и превенција. ЦИБИД, Београд, 2004.
4. Илић М. Малигни тумори, одабрана поглавља; Медицински факултет универзитета у Крагујевцу 2012; стр 370–387.
5. Lippman S, Klein Ea Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on

- risk of cancer prostate and other cancers: the Selenijum and Vitamin E ,Cancer Preventiva Trial (SELECT). JAMA 2009; 301(1): 39–51.
6. Gannam PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospektive studio of sex hormone level and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88(16): 1118–28.
7. Roehbrong CG, Bojle P ,Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA 3001 ARIA 3002 and ARIA 3003 Study Investigators. Efficacy and Safety of dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 I 2 (dutasteride) in man with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60(3): 434–41.
8. Buntista OM, Kusek JW, Nymberg LM, et al. Study desing of the Medical Therapy of Prostatic Simptoms(MTOPS). Control Clin Trials 2003; 24(2): 224–43.
9. Thompson IM, Goodman PJ, Tanager CM, et al. The Influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349(3): 215–24.
10. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99(18): 1375–83.
11. Svatek RS, Lee JJ, Roehbron CG, Lippman SL, Lotan Y. The cost prostate cancer chemoprevention: adecision analysis model. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1485–9.
12. Andriole G, Bostwich D, Brawley O, et al. REDUCE Stady Group. Chemoprevention of prostate cancer in man high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. J Urol 2004; 172(4 Pt 1): 1314–7.
13. Kramer B, Hagerty K, Justaman S, et al. Use of 5-alfa reductase infibitors for prostate cancer hemoprevention: America Society of Clinical Onkology/American Urological Association 2008. Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2009; 27: 1502–1516.
14. Taneja SS. Drug therapies for eradicating high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prevention of cancer prostate. Rev Urol 2005; 7 Suppl 3: S19–29.
15. Alberts SR, Novotny PJ, Sloan JA, et al. Flutamide in men with prostatic intraepithelial neoplasia: a randomized, placebo-controlled chemoprevention trial. Am J Ther 2006; 13(4): 291–7.
16. Marshal JR, Sakr W, WOOD D, et.al. Design and progress af a trial of selenium to prevent prostate cancer among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(8): 1479–84.
17. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. J Natl Cancer Inst 2005; 97(13): 975–80.
18. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98(24): 1819–25.
19. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drugs Administrations evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene and cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(14): 1074–85.
20. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(22): 2239–2246.
21. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(18): 1373–1377.
22. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and

Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104(2): 125–132.

23. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(11): 981–990.

24. Moyer VA on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157(2): 120–134.

25. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/PSA>

Контакт: Слободан Суботић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Црнотравска 27, Београд, e-mail: slobasubotic@yahoo.com