

# SPECIFIČNOST I SENZITIVNOST PREOPERATIVNIH VREDNOSTI UKUPNOG SERUMSKOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOZI NAJČEŠĆIH PATOHISTOLOŠKIH PROMENA PROSTATE

## AUTORI

Mijović Milica<sup>1</sup>, Vukićević Danica<sup>1</sup>, Đerković Branislav<sup>1</sup>, Savić Slađana<sup>2</sup>, Vitković Leonida<sup>2</sup>, Nedeljković V.1

<sup>1</sup>Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup>Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

Određivanje preoperativnih vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) predstavlja primarnu proceduru u dijagnozi različitih patoloških promena u prostati (karcinoma prostate-KP, prostatične intraepitelne neoplazije-PIN i benigne hiperplazije prostate-BHP), nakon čega sledi digitorektalni pregled i biopsija prostate kao zlatni standard. Međutim, visoka senzitivnost i niska specifičnost PSA testa u dijagnozi karcinoma prostate (KP) predstavlja problem u kliničkoj praksi. Cilj rada je utvrditi dijagnostičke performanse serumskog PSA u dijagnozi KP, PIN i BHP. Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata podeljenih u tri grupe: 70 sa KP, 20 sa PIN i 10 sa BHP. Pacijenti sa PIN i BHP činili su kontrolnu grupu. Preoperativne vrednosti PSA određene su metodom Tandem-R, a na osnovu dobijenih rezultata pacijenti su podeljeni u grupe: 4-10, 11-20, 21-30, 31-40 i >40. Definitivna patohistološka dijagnoza postavljena je na rutinskim hematoksilin-eozin preparatima. Za svaku vrednost PSA kod KP određena je area ispod ROC krivulje, senzitivnost-SE i specifičnost-SP. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP (medijan-35,82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960,40 ng/ml) značajno su veće u odnosu na PIN (medijan-9,15 ng/ml, min-3,16 ng/ml, max-27,61 ng/ml) i BHP (medijan-8,68 ng/ml, min-0,80 ng/ml, max-31,20 ng/ml). Najbolje dijagnostičke karakteristike PSA pokazuju se pri graničnoj vrednosti koncentracije od 10 ng/ml (AUC=0,781; SE=92,9%; SP=63,3%; p<0,0001). Vrednost PSA je od velike pomoći u dijagnostici manifestnog, ali i početnih formi KP. Sve vrednosti PSA iznad 10 ng/ml svakako treba da pobude značajnu sumnju na postojanje karcinoma prostate, pre nego na bilo koju drugu patohistološku promenu.

Ključne reči: karcinom prostate, prostata specifični antigen, senzitivnost, specifičnost.

## UVOD

Prostata predstavlja složenu žlezdu muškog reproduktivnog sistema čiju stromu čini vezivno tkivo, a parenhim epitel, sastavljen od žlezdanih i skvamoznih ćelija [33]. Ona ima egzokrinu funkciju i proizvodi vodenasto-beličastu, blago kiselu, semenu tečnost, koja sadrži preko 100 proteina, od kojih su najzastupljeniji prostatična kiselina fosfatasa (eng. prostate acid phosphatase-PAP), prostata specifični antigen (eng. prostate specific antigen-PSA) i prostata vezujući protein (eng. prostate binding protein-PBP). Pored proteina, tečnost sadrži lipide, fruktozu, limunsku kiselinu, jone cinka i druge komponente [58]. Semena tečnost potpomaže kretanje spermatozoida i istovremeno ih štiti od kiselog okruženja ženskog polnog sistema [10]. Sekret prostate sadrži i materije koje štite reproduktivne i mokraćne puteve od infekcije.

Sa kliničkog aspekta, bolesti prostate mogu se svrstati u dve osnovne grupe, zapaljenske i tumorske. Tumori prostate dele se na benigne i maligne. Najučestalije bolesti prostate su prostatitisi, benigna hiperplazija prostate (BHP) i karcinom prostate (KP) [68]. Sa patohistološkog aspekta, prostatitis je čest pratilac tumorskih promena, i tada nije neophodno čak ni naglašavanje njegovog prisustva. Sve navedeno tumorskim promenama daje nesumnjivo veći značaj. Takođe, za potpuno razumevanje svih patohistoloških promena u prostati, neophodno je i poznavanje svih karakteristika premaligne lezije, tzv. prostatične intraepitelne neoplazije (PIN), kao prekursora karcinoma prostate.

Karcinom prostate je drugi najčešće dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u svetu, i šesti po broju smrtnih slučajeva [30]. Ovaj karcinom čini 9,7% svih karcinoma muškaraca (15,3% u razvijenim i 4,3% u zemljama u razvoju). Prema podacima Instituta za javno zdravlje Republike Srbije „Milan Jovanović Batut“, KP u Srbiji

## KORESPONDENT

MILICA MIJOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,  
Univerzitet u Prištini

✉ milicavancetovic@yahoo.com

pokazuje rastući trend novodijagnostikovanih slučajeva, od 662 u 1999. godini, do 1.673 u 2009. godini [11]. U Srbiji je karcinom prostate oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. U našoj zemlji od ovog maligniteta godišnje oboli oko 500 muškaraca.

To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina. Oko 75% KP dijagnostikuje se između 60-e i 80-e godine života. Svega 1% KP u SAD-u dijagnostikuje se kod muškaraca mlađih od 50 godina, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u dece i adolescenata [17]. Prevalenca ovog karcinoma u autopsijskim studijama progresivno raste sa godinama starosti i kreće se od manje od 10% kod muškaraca između 40-e i 50-e godine do između 30% i 50% kod muškaraca starijih od 80 godina, ali se tada radi o klinički neprepoznatljivim, tzv. latentnim karcinomima [31]. Visoka incidenca beleži se, osim u SAD-u, i u Australiji i Skandinaviji, što se objašnjava organizovanim skriningom [8], zatim delovima Južne Amerike (Brazilu), Karibima, delovima sub-Saharske Afrike. Najređe se javlja u Meksiku, Grčkoj i Japanu. Rasna distribucija karcinoma prostate najizraženija je u SAD-u, u kojima je incidenca među Crncima čak oko 70% veća nego u Belaca i Azijata [31]. Sličan odnos nalazi se i u Brazilu [7]. Incidenca u Evropi varira, ali pokazuje tendenciju porasta u severnim i zapadnim zemljama, dok je u istočnim i južnim evropskim zemljama relativno niska. Češće se javlja kod osoba čiji bliski srodnici imaju dijagnostikovan karcinom prostate [64].

Većina klinički palpabilnih KP potiče iz posteriornog režnja, tj. najčešće nastaje u perifernom delu prostate (75%), zatim u prelaznoj (tranzicionoj) zoni, a izuzetno retko u centralnim delovima prostate [25, 43, 44]. Mikroskopski, KP pokazuje različitu patohistološku sliku, koja je u direktnoj zavisnosti od stepena diferencijacije tumora, tj. od Gleason score-a (GS). Slika varira od pojedinačnih neoplastičnih žlezda međusobno sličnih oblika i veličine, raspoređenih u vidu nodulusa (GS: 2-4, dobro diferentovan), preko neoplastičnih žlezda različite veličine, manjih i angularnih sa infiltrativnim rastom (GS: 5-7, srednje diferentovan), sve do solidne forme rasta sa veoma retkim prisustvom lumena (GS: 8-10, slabo diferentovan).

Klinički, u početku razvoja karcinoma nema simptoma bolesti, a zatim se javljaju znaci koji su posledica uvećanja i promena u prostati ili su posledica metastaza. Kao pokazatelj ekstrakapsularnog širenja KP u novije vreme smatra se i povećanje serumskih vrednosti endotelina-1 (ET-1), koje se na tkivnim uzorcima može dokazati i imunohistohemijskim bojenjima [45]. Zato se u cilju terapije KP potencijalno mogu koristiti antagonisti ET-1, iako su dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije potrebne za verifikaciju terapijskih potencijala novih klasa lekova u onkologiji [62]. Najčešći rani simptomi bolesti su iritativni znaci, kao što su: polakiurija, nikturija, imperativne mikcije, osećaj punoće bešike, slab mokraćni mlaz koji se prekida pri mokrenju, inkompletna ili kompletna retencija urina [42]. Hematurija je ređa nego kod BHP, a posledica je dilatacije krvnih sudova na vratu bešike ili urastanja tumora u urinarni put. Ako se javi bol, on je načešće posledica zahvatanja pubokocigealnog ligamenta tumorom, a opstipacija i stolice sa tenezmima, kao i rektalno krvavljenje se sreću kod velikih tumora koji

obstruiraju rektum [60]. Simptomi metastaza se javljaju u vidu edema donjih ekstremiteta, genitalija, pojave tumefakcije u levom supraklavikularnom predelu kao posledica zahvatanja limfnog sistema, ili jaki koštani bolovi, patološke frakture kostiju, anemija, znaci insuficijencije jetre ili neurološki ispadi kod hematogenih metastaza ili kompresije usled patoloških fraktura [29]. Veoma retko metastaze u kostima mogu biti i asimptomatske [63].

Prostatična intraepitelna hiperplazija (PIN) predstavlja prisustvo displastičnih promena u sekretornom epitelu postojećih žlezda i duktusa prostate. Deli se na 2 gradusa: PIN lakog stepena (eng. low grade PIN, LG PIN) i PIN teškog stepena (eng. high grade PIN, HG PIN). Klinički je od većeg značaja HG PIN lezija jer se ona u prostati veoma često nalazi udružena sa karcinomom. LG PIN lezija ima ograničen praktični značaj, ali i pored toga ovakve pacijente treba klinički pratiti. Prostatična intraepitelna hiperplazija može da nastane u svim delovima prostate, ali se ipak najčešće nalazi u u perifernoj, ređe u prelaznoj, a najređe u centralnoj zoni prostate.

Mikroskopski u LG PIN nalazi se stratifikacija zadebljalog displastičnog epitela acinusa i duktusa, koji postaje bazofilan i hiperhromatičan zbog poremećenog nukleo-citoplazmatskog odnosa. Jedra su u ćelijama LG PIN lezija uvećana, duguljastog ili ovalnog oblika, različite veličine. Jedarca u ovim ćelijama nisu istaknuta ili se retko jasnije uočavaju. Sloj bazalnih ćelija u žlezdanim strukturama ovih lezija je intaktan. Bazalna membrana je, takođe, očuvana.

Mikroskopski u HG PIN jasno se uočava displastičan epitel, koji je hiperhromatičan i bazofilan. Arhitektonika displastičnih epitelnih ćelija je u HG PIN lezijama poremećena kao i kod LG PIN lezija, ali su zgomilavanje ćelija i njihova stratifikacija značajnije izraženi. Jedra u ćelijama HG PIN lezija uvećana su u većini ćelija, a postoje i manje varijacije u veličini i obliku. Hromatin u jedrima je više zgusnut, a naglašena je i jedarna atipija. Jedarca su u većini ćelija HG PIN lezija istaknuta i jasno vidljiva, prominentna, dok se kod pojedinih ćelija nalazi i po nekoliko jedaraca u jedrima. Bazalni ćelijski sloj je očuvan, ali njegov kontinuitet na pojedinim mestima može biti prekinut. Opisano je oko 15 različitik tipova, ali prema Bostwick-u postoje 4 histološka oblika HG PIN lezija: resičast (eng. tufting), mikropapilarni, kribri-formni i zaravnjen (eng. flat). Prva dva navedena oblika su češća od druga dva. Generalno u PIN lezijama nema arhitekturne, tj. histološke atipije, dok je citološka atipija evidentna.

Prostatična intraepitelna neoplazija je premaligna lezija koja predstavlja deo jednog kontinuiranog morfološkog procesa ćelijskih promena iz koga vremenom može da nastane invazivni KP, što ovoj promeni daje veliki klinički značaj. Do danas nije utvrđeno da li PIN lezije ostaju kao takve ili vremenom može da dođe do njihove regresije, kao i da li vremenom obavezno progrediraju u karcinom. Većina autora smatra da će PIN ako se ostavi bez kontrole, progredirati u karcinom u narednih 10 godina [20]. Ono što se sa sigurnošću zna je da se PIN lezije i KP veoma često javljaju udruženo, kao i to da je učestalost PIN lezija signifikantno češća u prostatama sa karcinomom, nego u onima bez njega, čak u 38 do 100% slučajeva [70]. I PIN lezije, kao i KP češće nastaju u perifernim zonama prostate. Ne dovodi uvek i obavezno do porasta serumskog PSA [2, 35, 58]

Benigna hiperplazija prostate (BHP) predstavlja nodularno uvećanje prostate, koje dovodi do suženja prostatičnog dela uretre. Javlja se veoma često posle 50-e godine života, dok je pre toga veoma retka. Učestalost se povećava sa starenjem, tako da se BHP nalazi kod oko 75% muškaraca srarosti od 70-80 godina, a na autopsiji u čak oko 90% muškaraca iste starosti. Kod Korejanaca i Japanaca BHP nije tako česta. Uzrok još uvek nije poznat, ali smatra se da nastaje kao rezultat hormonskog disbalansa, tj. kao posledica relativnog viška estrogena ili dejstva dihidrotosterona.

Makroskopski, prostata je uvećana, obično je 2 do 4 puta veća nego normalna. Obično je težine do 200 grama, a ređe može biti i teža. Opisan je slučaj prostate težine 820 grama. Uvećana prostata je srednje čvrste, gumaste konzistencije, nodularno i često mikrocistično i cistično izmenjena. Nodusi su prečnika od 0,5-1 cm, pri čemu su jasno međusobno odvojeni.

Mikroskopski, umnožene su i žlezde i stroma prostate, pri čemu je hiperplazija žlezdanih elemenata dominantniji nalaz. Umnožene žlezde su okruglastog ili ovalnog oblika, mada mogu biti i nepravilne. Obložene su uvek dvorednim, nekada pseudostratifikovanim epitelom bez atipije. Pojedine žlezde mogu biti cistično proširene i ispunjene amorfnim sadržajem ili ćelijskim detritusom, a nekada i sa tipičnim papilarnim ekscencijama prema lumenu, pri čemu papilarni izdanci u svom središnjem delu uvek imaju stromu. Sekretorne epitelne ćelije koje se nalaze prema lumenu su PSA pozitivne, dok bazalni ćelijski sloj pokazuje imunoreaktivnost na keratin visoke molekularne mase. U lumenu umnoženih žlezda mogu se naći i corpora amylacea. Stroma je, takođe, umnožena i često prožeta mononuklearnim zapaljenskim infiltratima.

Klinički, komplikacije zbog postojanja BHP nastaju zbog suženja lumena prostatičnog dela uretre. Zbog navedenog, pražnjenje mokraćne bešike može biti i značajno otežano. Da bi se savladalo suženje uretre dolazi do hipertrofije glatkih mišićnih ćelija mokraćne bešike, koje je u početnoj fazi dovoljno da nadomesti suženje. Međutim, sa progresijom bolesti dolazi do dekompenzacije, odnosno insuficijencije ovako nastale hipertrofične muskulature, zbog čega se javlja osećaj nepotpuno isparžnjene mokraćne bešike sa retencijom urina, što dodatno stvara izvrstan medijum za razmnožavanje bakterija i urinarne infekcije. Povećan pritisak u mokraćnoj bešici prenosi se na uretere i bubrežne karlice i u njima, takođe, nastaje dilatacija. Retko hiperplazija prostate može biti praćena i hematurijom. Neophodno je naglasiti da BHP nije premaligna lezija i da ne postoji signifikantna povezanost sa KP.

Dijagnoza promena u prostati. Za dokazivanje bilo kakve patološke promene u prostati najznačajniji su: digitorektalni pregled prostate ili rektalni tuše, određivanje serumskog PSA, EHO pregled prostate, najbolje transrektalnim pristupom i biopsija prostate, koja se izvodi na kraju, na osnovu prethodno navedenih pregleda. Drugi pregledi, laboratorijski, radiografski, endoskopski, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca od pomoći su i primenjuju se po potrebi kao dopunska metoda, prvenstveno za određivanje kliničkog stadijuma KP.

Od svih biohemijskih analiza najznačajnija je preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA, čiji je prvi test za određivanje iz uzoraka priferne krvi muškaraca uveden u kliničku praksu osamdesetih godina prošlog veka [37], što je omogućilo da se KP dijagnostikuju u ranoj fazi bez obzira na starost bolesnika [36]. PSA je

glikoprotein veličine oko 33 kDa, koga sekretuju epitelne ćelije prostate. To je kalikreinu slična serinska proteaza i ima ulogu u utečnjavanju (likvefakciji) semene tečnosti [67], što je neophodan uslov za oslobađanje progresivno pokretljivih spermatozoida. Sastoji se od jednog lanca, a čine ga aminokiseline (93%) i ugljeni hidrati (7%). Gen koji kodira PSA je identifikovan u potpunosti i nalazi se na 19. hromozomu i ima 6 kilobaza [57]. U neposrednoj blizini, na istom ovom lokusu nalaze se i geni koji kodiraju pankreasni i žlezdani kalikrein. Gen koji kodira PSA pokazuje visoku homologiju sa genom za pankreasni kalikrein, čak 82%. Osnovna aktivnost PSA je proteolitička i usmerena je na glavne proteine koji formiraju gel u sveže ejakuliranoj spermi, a to su semenogelin I i II i fibronektin. Dejstvo PSA podseća na dejstvo tripsina i himotripsina. To je proteaza koja razdvaja jedan od faktora rasta (insulinu sličan faktor rasta 3) od njegovog proteinskog nosača u prostati.

Dakle, PSA je organ specifičan, a ne tumor specifičan i može biti povišen ne samo kod karcinoma prostate. Porast nivoa PSA u cirkulaciji posledica je oštećenja bazalnih membrana žlezda i povećane vaskularizacije tkiva prostate, te nije isključivo uslovljena povećanom aktivnošću sekretornih ćelija [14]. Sve ove promene za posledicu imaju pojavu PSA u vanćelijskom prostoru žlezdanog tkiva odakle putem limfe dospevaju u krvotok. Povišena serumska vrednost PSA predstavlja biohemijski pokazatelj kako trauma, tako i bolesti prostate (prostatitis, BPH, KP) [55]. Takođe, povišeni nivoi PSA u serumu detektovani su i kod retencije urina, nakon ejakulacije, prekomerne fizičke aktivnosti i stresa. U serumu se nalazi u vezanoj i slobodnoj formi [13, 39, 40, 65] što je važno jer se ovaj odnos menja kod karcinoma prostate. U serumu se nalazi vezan za  $\alpha$ -1-anti-himotripsin (AHT) ili za  $\alpha$ -2-makroglobulin (AMG). Glavna forma PSA u tkivu prostate je slobodni PSA, koji čini više od 98% ukupne količine PSA [32].

Fiziološke vrednosti ukupnog PSA u serumu menjaju se tokom života. Do 50-e godine one su do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [47]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [4, 16, 19, 21, 47, 51, 56]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti: za osobe mlađe od 50 godina-PSA<2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina-PSA<3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina-PSA<4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina-PSA<6,5 ng/ml. Ovakva raspodela vrednosti PSA u serumu prema godinama nije striktno prihvaćena te se više vrednosti PSA od 4 ng/ml za osobe između 50-e i 70-e godine smatraju indikativnim za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Međutim, čak i kod pacijenata sa PSA manjim od 4 ng/ml, može se nalaziti karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [12, 50]. Kod KP vrednosti PSA ne zavise od stadijuma maligniteta tumora, ali zavise od stadijuma patoanatomskog razvoja. Ipak kod izrazite dediferencijacije ćelija, kod najvišeg malignog potencijala i produkcija PSA je smanjena. U tom slučaju nalazi se jako agresivan tumor sa niskim vrednostima PSA u serumu. Mogu se javiti i lažno povišene vrednosti PSA (veliki adenomi, infarkt prostate, posle nekih dijagnostičkih procedura i terapijskih postupaka), ali i lažno negativni rezultati u oko 20% obolelih. Vrednosti PSA su utoliko veće, ukoliko

je više narušena arhitektonika tkiva. I pored toga što povećanje serumske vrednosti PSA nije specifična samo za KP, njegovo određivanje ima veliki značaj, pre svega u praćenju progresije KP [72].

U cilju povećanja specifičnosti, uvedene su modifikacije PSA testa koje uključuju određivanje koncentracije inaktivnih prekursora PSA i odnosa slobodnog i ukupnog PSA u serumu. Što je manja količina slobodnog PSA to je veća verovatnoća da je povećana serumska vrednost PSA biohemijski marker KP a ne neke druge bolesti prostate [54]. Pored toga, vrše se i merenja: brzine porasta koncentracije PSA i udvostručenja koncentracije PSA u serumu (PSAD), gustine PSA-PSAD (odnos količine PSA i volumena prostate) i gustine PSA u prelaznoj zoni (odnos količine PSA i volumena prelazne zone). Porast vrednosti PSAD smatra se važnim pokazateljem progresije KP [48], naročito onih sa GS do 7, dok slabija tumorska diferencijacija s aporastom GS značajno smanjuje prediktorsku vrednost PSAD [18]. Predlaže se i korišćenje dobnog prilagođenih graničnih vrednosti PSA [6, 34]. U novije vreme koristi se još jedan parametar: vreme za koje se PSA dvostruko uveća (eng. PSA doubling time, PSA<sub>dt</sub>).

Testovi za dokazivanje PSA u današnje vreme su brojni. Jedan od najčešćih je Tandem-R, po čijoj specifikaciji 100% zdravih ljudi mlađih od 40 godina i 97% zdravih ljudi starijih od 40 godina, imaju vrednost PSA do 4,0 ng/ml, a nijedan zdrav ispitanik stariji od 40 godina nema PSA veći od 10 ng/ml. Sličan je Tandem-E, sa istim opsegom vrednosti, ali se razlikuje u tome što umesto radioaktivno-obeženo antitela, upotrebljava enzim alkalnu fosfatazu [1]. Od najnovijih testova treba spomenuti Immulite DPD esej treće generacije. Testovi za dokazivanje slobodne i vezane forme PSA baziraju se na upotrebi različitih monoklonskih antitela, koja se razlikuju prema tome da li su specifična za slobodni molekul PSA, ili za kompleks PSA-AHT, a dele se na pet kategorija, prema epitopima [69].

## CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi karakteristike preoperativnih vrednosti ukupnog serumske PSA u različitim patohistološkim promenama prostate, sa posebnim osvrtom na utvrđivanje njegove specifičnosti i senzitivnosti u dijagnostici najčešćih prostatičnih promena.

## MATERIJAL I METODE

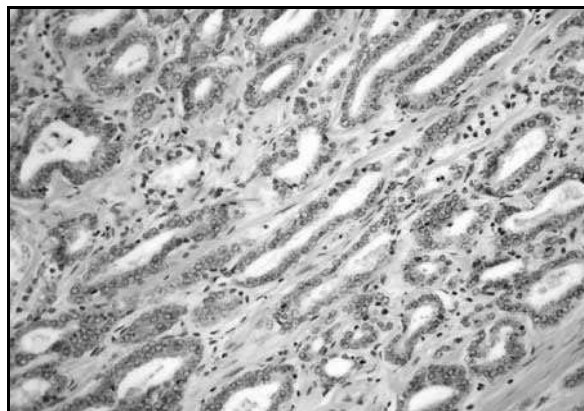
U istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini i Odeljenja za patologiju i sudsku medicinu KC Kragujevac, kao i klinički i biohemijski podaci Klinike za urologiju KBC Priština, Odeljenja za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinike za urologiju KC Kragujevac. Istraživanje je obuhvatilo 100 muškaraca lečenih i biopsiranih na Klinici za urologiju KBC Priština, Odeljenju za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinici za urologiju KC Kragujevac. Materijal za histopatološku analizu dobijen je iglenom biopsijom ili radikalnom prostatektomijom. Ispitanici su podeljeni u 3 grupe: sedamdeset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom karcinoma prostate, dvadeset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom prostatične intraepitelne neoplazije i deset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom benigne hiperplazije prostate.

Pacijenti sa PIN i BHP činili su kontrolnu grupu. Patohistološka dijagnoza KP, PIN i BHP postavljena je na rutinskim mikroskopskim preparatima. U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu, kalupljeno u parafinskim blokovima, rezano na mikrotomu u više preseka i bojeno metodom hematoksilin-eozin. Preoperativne vrednosti ukupnog serumske PSA određene su metodom Tandem-R. Svi dobijeni rezultati su statistički obrađeni metodom deskriptivne statistike (apsolutni brojevi, mere centralne tendencije - srednja vrednost, kao i mere varijabiliteta - standardna devijacija), univarijantnom statističkom analizom, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizom i testovima za statističko testiranje rezultata (Studentov t-test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney, Kruskal Wallis-test). Granica statističke značajnosti je na nivou  $p < 0,05$ .

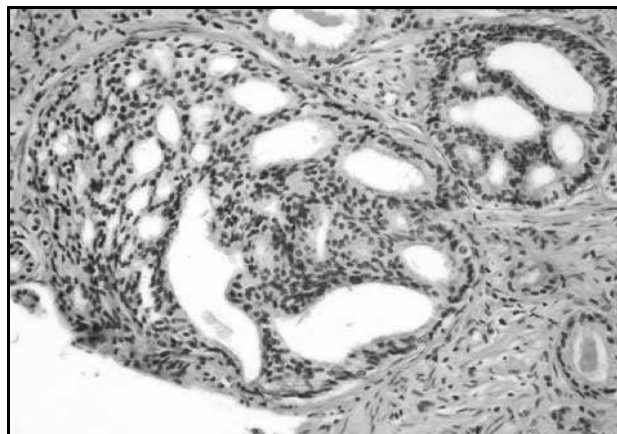
## REZULTATI

Svim ispitanicima su nakon klinički pobuđene sumnje na neku od promena u prostati određene preoperativne vrednosti ukupnog serumske PSA, nakon čega su podvrgnuti metodi iglene biopsije prostate ili radikalne prostatektomije. Nakon adekvatne pripreme patohistoloških preparata, dijagnoza je postavljena na tzv. rutinskim, odnosno HE preparatima, što je dokumentovano originalnim mikrofotografijama.

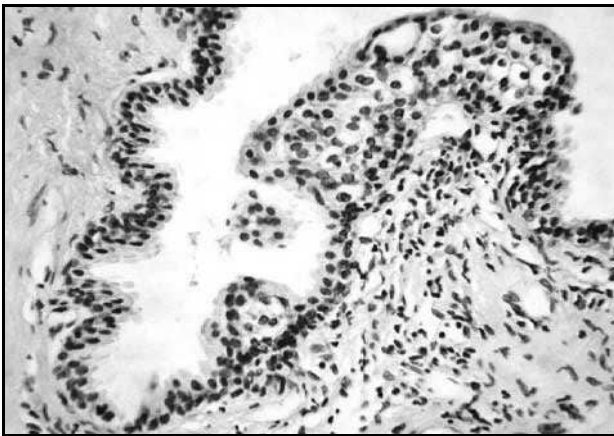
Dijagnoza KP (slike 1 i 2) postavljena je kod 70, PIN (slike 3 i 4) kod 20 i BHP (slika 5) kod 10 pacijenata. Ispitanici sa dijagnozama PIN i BHP činili su kontrolnu grupu.



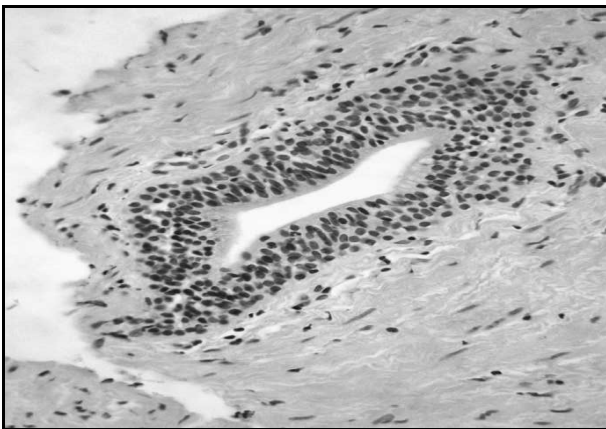
Slika 1. Karcinom prostate, Gleason gradus 3 (HE, 200x).



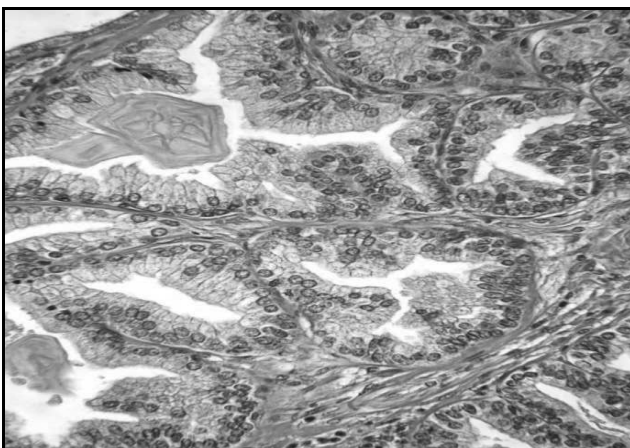
Slika 2. Karcinom prostate, Gleason gradus 4 (HE, 200x).



Slika 3. LG PIN (HE, 400x).



Slika 4. HG PIN (flat tip) (HE, 400x).

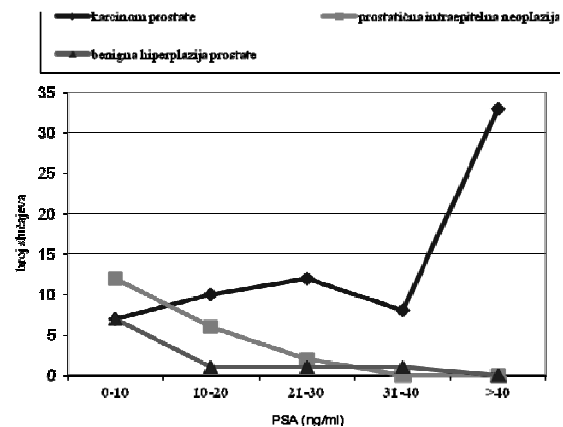


Slika 5. Benigna hiperplazija prostate (HE, 400x).

Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA. Kao jedna od primarnih dijagnostičkih procedura, kod svih ispitivanih pacijenata pre iglene biopsije ili prostatektomije, određena je preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA (ng/ml). Raspodela pacijenata u ispitivanim grupama po intervalnim vrednostima PSA prikazana je na tabeli 1 i grafikonu 1. Testiranjem značajnosti razlika utvrđuje se da se raspodele preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA razlikuju između grupa

(Kruskal Wallis test,  $p < 0,0001$ ). Njegova raspodela kod pacijenata sa KP bila je značajno različita u odnosu na grupu sa PIN i grupu sa BHP. Međutim, kada se uporede raspodele između poslednje dve grupe utvrđuje se da razlike nema. Sličnost raspodela potiče od približno jednake i značajne učestalosti broja pacijenata sa vrednostima PSA do 10 ng/ml, u grupi sa PIN (12 slučajeva ili 60%) i grupi sa BHP (7 pacijenata ili 70%, Mann-Whitney U test,  $U=96,00$ ;  $r=0,880$ ).

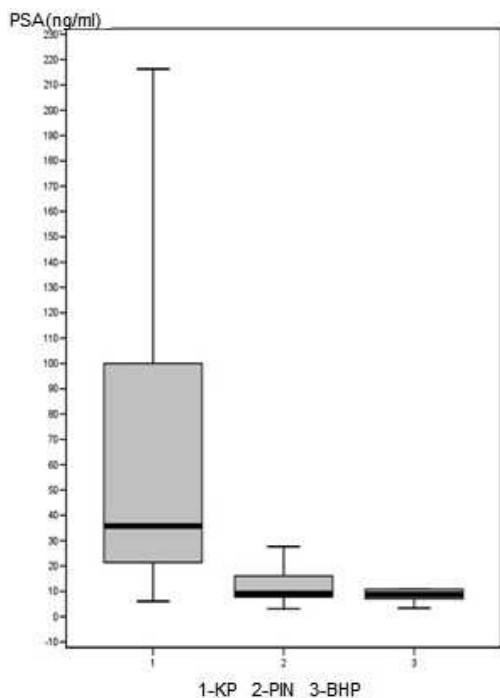
Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA u okviru grupe sa KP pokazuje da je vrednost do 10 ng/ml zastupljena u 10% slučajeva, i približno jednako u svakom sledećem desetojediničnom intervalu do 40 ng/ml vrednosti serumskog PSA. Skoro jedna polovina pacijenata sa KP (47,1%) imala je vrednost serumskog PSA >40 ng/ml, što se ne razlikuje značajno u odnosu na broj pacijenata u ostalim intervalnim grupama (Studentov t-test,  $t=0,49$ ;  $r=0,314$ ). Zbog toga se ova raspodela značajno razlikuje i u odnosu na pacijente sa PIN i pacijente sa BHP. U ovim grupama sa signifikantnom verovatnoćom vrednosti koncentracija PSA su od 0-10 i 11-20 u odnosu na ostale intervale (Studentov t-test,  $t=5,96$ ;  $r < 0,001$ ).



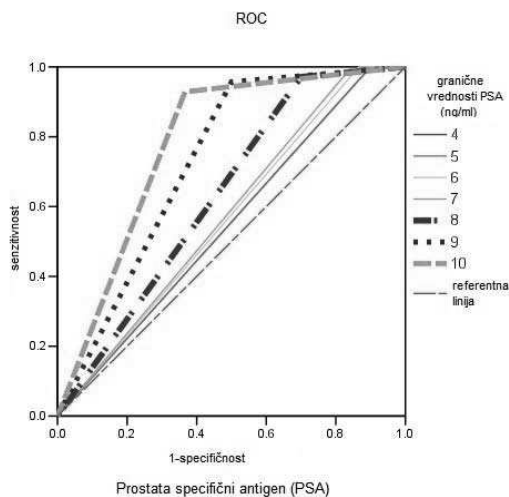
Grafikon 1. Raspodela preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml).

Prethodno utvrđena različitost raspodela vrednosti PSA u odnosu na prisustvo KP potvrđena je i preko ostalih statističkih pokazatelja prikazanih na tabeli 2 i grafikonu 2. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP, po svim pokazateljima, značajno su veće u odnosu na PIN i BHP (medijan 35,82 ng/ml). Medijani preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA slični su u grupi sa PIN (9,15 ng/ml) i BHP (8,68 ng/ml).

Performanse serumskog PSA. U cilju utvrđivanja dijagnostičke vrednosti i tačnosti primenjenog testa (vrednosti serumskog PSA) određivane su performanse za različite granične vrednosti. Na grafikonu 3 dat je prikaz ROC krive koja predstavlja odnos senzitivnosti i specifičnosti za različite granične vrednosti (cut off) dijagnostičkog testa. Što je linija za različite granične vrednosti bliža gornjem levom uglu, test ima bolju dijagnostičku tačnost, odnosno tada se senzitivnost približava jedinici, a stopa lažno pozitivnih rezultata je bliža nuli. Povećanje senzitivnosti praćeno je padom specifičnosti testa pa je kriterijum testa blaži i obrnuto: ako kriterijum na testu postaje strožiji, raste specifičnost, a smanjuje se senzitivnost testa odnosno vrh linije pomera se nadole i uljevo.



Grafikon 2. Prostata specifični antigen - medijan (tamna linija u okviru pravougaonika), 25.-ti kvartil i 75.-kvartil (ili 50% podataka) donja i gornja stranica pravougaonika i ekstremi po ispitivanim grupama (KP-karcinom prostate, PIN-prostatična intraepitelna neoplazija, BHP- benigna hiperplazija prostate).



Grafikon 3. ROC kriva.

Konačnu karakteristiku vrednosti dijagnostičkog testa pružaju numerički pokazatelji sa tabele 3. Posebnu vrednost u efikasnosti primene dijagnostičkog testa ima veličina površine ispod ROC krive - AUC (area under curve) koja se odnosi na verovatnoću predikcije na osnovu optimalne kombinacije senzitivnosti i specifičnosti testa. Statistička signifikantnost veličine ove površine, kao što se vidi sa tabele, utvrđuje se već pri graničnoj

vrednosti testa od 8 ng/ml, ali se dalje poboljšanje karakteristika testa dobija sa višim vrednostima cut off-a. Najbolje dijagnostičke karakteristike PSA pokazuju se pri graničnoj vrednosti koncentracije od 10 ng/ml, što se vidi i sa prethodnog grafičkog prikaza (AUC=0,781;  $p < 0,0001$ ).

## DISKUSIJA

Kod svih pacijenata koji su učestvovali u ovom istraživanju, određene su preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA. Njegove normalne vrednosti menjaju se tokom života. Do 50-e godine iznose do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [47]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [4, 16, 19, 21, 47, 51, 56]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti. Tako je predloženo da normalne vrednosti ukupnog serumskog PSA za osobe mlađe od 50 godina iznose <2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina: <3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina: <4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina: <6,5 ng/ml. Osim toga, navode se i podaci da su vrednosti serumskog PSA uvek više kod Crnaca nego Belaca iste starosti [52]. Ovakva raspodela vrednosti PSA u serumu prema godinama nije striktno prihvaćena te se više vrednosti serumskog PSA od 4 ng/ml za osobe od 50-70. godine smatraju indikativne za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Upravo ta granična vrednost bila je naše opredeljenje za sumnju na karcinom prostate. Međutim, čak i kod pacijenata sa serumskim PSA manjim od 4 ng/ml, nalazi se karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da serumski PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [12, 50].

U našem istraživanju prosečna preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA kod osoba sa KP bila je 97,49 ng/ml (maks=960,4 ng/ml; min=6 ng/ml), kod osoba sa PIN bila je 10,65 ng/ml (maks=27,61 ng/ml; min=3,16 ng/ml) i kod osoba sa BHP bila je 11,65 ng/ml (maks=31,2 ng/ml; min=0,8 ng/ml). Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od KP u ovom istraživanju u skladu su sa podacima iz literature [53]. Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od PIN-a znatno su niže od prethodnih, što je, takođe, u skladu sa podacima iz literature, koji navode da PIN, kada postoji samostalno, ne dovodi do značajnog uvećanja vrednosti serumskog PSA [2, 35, 58]. Testiranjem značajnosti razlika utvrđuje se da se raspodele vrednosti PSA razlikuju između grupa (Kruskal Wallis test,  $p < 0,0001$ ). Dobijeni rezultati iz ovog istraživanja govore da se određivanje preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA, može smatrati vrlo indikativnom biohemijskom analizom, koja ukazuje na postojanje karcinoma u prostati. Pojedini autori [66] navode da vrednosti serumskog PSA imaju ograničenu vrednost kada su u pitanju tzv. „mali” karcinomi prostate. Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP je različita u odnosu na grupu sa PIN i grupu sa BHP, što je svakako bilo u domenu očekivanog i što je u skladu sa literaturnim podacima [3, 5, 15, 24, 26, 27, 28, 49, 59, 61, 71].

Tabela 1. Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml).

PSA (ng/ml)	Karcinom prostate		Prostatična intraepitelna neoplazija		Benigna hiperplazija prostate	
	N	%	N	%	N	%
4-10	7	10,0	12	60,0	7	70,0
11-20	10	14,3	6	30,0	1	10,0
21-30	12	17,1	2	10,0	1	10,0
31-40	8	11,4	-	-	1	10,0
>40	33	47,1	-	-	-	-
<b>UKUPNO</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

Tabela 2. Karakteristike preoperativnih vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) u ng/ml.

Histopatološka dijagnoza	N	min.	maks.	medijan	Percentil	
					10.	90.
karcinom prostate	70	6,00	960,40	35,82	10,54	266,97
prostatična intraepitelna neoplazija	20	3,16	27,61	9,15	5,44	20,80
benigna hiperplazija prostate	10	0,80	31,20	8,68	1,05	30,90

Tabela 3. Performanse vrednosti serumskog PSA za različite granične vrednosti u dijagnostici karcinoma prostate.

Cut off PSA(ng/ml)	AUC	p	SE	SP
7	0,576	0,229		
8	0,636	0,032*	97,1%	30,0%
9	0,729	0,000*	95,7%	50,0%
10	0,781	0,000*	92,9%	63,3%

SE - senzitivnost, SP-specifičnost Cut off - granična vrednost testa, AUC-površina ispod krive, \*p<0.05 - signifikantna površina

U ispitivanih pacijenata sa KP najniža preoperativna vrednost serumskog PSA bila je 6 ng/ml i u tom slučaju dijagnostikovao je Gleason score 4 (2+2), što nije u skladu sa podacima iz literature [46]. I kod ostalih KP sa nižim vrednostima serumskog PSA dijagnostikovao je Gleason score nižih vrednosti. Ovi podaci nisu u skladu sa podacima iz literature [22, 23, 46], prema kojima je produkcija PSA smanjena kod KP čije ćelije pokazuju veću dediferencijaciju, tj. kod onih tumora koji imaju veći maligni potencijal, odnosno veći Gleason score. Međutim, kada se uporede raspodele vrednosti serumskog PSA između PIN i BHP, razlike nema. Sličnost raspodela potiče od približno jednake i značajne učestalosti broja pacijenata sa vrednostima PSA do 10 ng/ml, u grupi sa PIN (12 slučajeva ili 60%) i grupi sa BHP (7 pacijenata ili 70%, Mann-Whitney U test, U=96,00; r=0,880). Raspodela koncentracija serumskog PSA u okviru grupe sa KP pokazuje da je koncentracija do 10 ng/ml zastupljena u 10% slučajeva, i približno jednako u svakom sledećem desetojediničnom intervalu do 40 ng/ml koncentracija serumskog prostata specifičnog antigena. Skoro jedna polovina pacijenata sa KP (47,1%) ima vrednost ukupnog serumskog PSA>40 ng/ml. Zbog toga se ova raspodela značajno razlikuje i u odnosu na pacijente sa PIN i pacijente sa BHP. Koncentracija serumskog PSA kod pacijenata sa KP, po svim pokazateljima, značajno je veća u odnosu na PIN i BHP (medijan 35,82 ng/ml). Medijani preoperativnih koncentracija serumskog PSA su slični u grupi sa PIN (9,15 ng/ml) i BHP (8,68 ng/ml). Svaki visok nivo PSA u

serumu, uz odsustvo nalaza na UZ, treba da pobudi sumnju na lokaciju tumora u centralnoj zoni [9].

Nakon svih dobijenih rezultata određena je i specifičnost i senzitivnost graničnih vrednosti serumskog PSA. Obzirom na širok dijapazon preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA kod KP, ispitivanje njihove specifičnosti i senzitivnosti pokazalo je da se za KP kao granična vrednost najbolje pokazala vrednost PSA od 10 ng/ml. Sve vrednosti PSA iznad ove vrednosti sa velikom verovatnoćom ukazuju na postojanje karcinoma, pre nego vrednosti ispod 10 ng/ml. Ovo svakako treba da pobudu sumnju na postojanje maligniteta, ali je zlatni standard u postavljanju dijagnoze KP i dalje njena biopsija. Drugi autori navode da je šansa da se postavi dijagnoza KP mnogo veća ako su vrednosti PSA iznad 20 ng/ml [41]

## ZAKLJUČAK

1. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP (medijan-35,82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960,40 ng/ml) značajno su veće u odnosu na PIN (medijan-9,15 ng/ml, min-3,16 ng/ml, max-27,61 ng/ml) i BHP (medijan-8,68 ng/ml, min-0,80 ng/ml, max-31,20 ng/ml). Zato bi se dodatno moglo zaključiti da je ova biohemijska analiza od velike pomoći u dijagnostici manifestnog, ali i početnih formi KP.

2. Najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml.

## LITERATURA

---

1. Abbou CC, Lobel B: Prostate specific antigen in the management of prostate cancer. Rousesel Uclaf Romainville 1993, 12.
2. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 693-698.
3. Amling CL, Blute ML, Lerner SE, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Zincke H: Influence of prostate-specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. *Mayo Clin Proc* 1998, May; 73(5): 401-6.
4. Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995, 46: 54-57.
5. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Erbersdobler A: Characterisation of biomolecular profiles in primary high-grade prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003, Nov;129(11): 662-8.
6. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl* 2009; 11(1):74-80.
7. Bouchardy C, Mirra AP, Khlal M, Parkin DM, de Souza JM, Gotlieb SL: Ethnicity and cancer risk in Sao Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991, 1: 21-27.
8. Brawley OW: Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. *Cancer* 1997, 80: 1857-1863.
9. Brendler ChB: Advances in research, diagnosis and treatment of cancer of the prostate. *The Prostate* 1995, suppl 5.3, 4:50-60.
10. Burden HP, Holmes CH, Persad R, Whittington K. Prostatosomes-their effects on human male reproduction and fertility. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (3):283-92.
11. Cancer Registry of Central Serbia, Institute of Public Health of the Republic of Serbia 1999-2009. Available at: <http://www.batut.org.rs/> Accessed: March 2, 2012.
12. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995, 274, 1214-20.
13. Catalona WJ: Clinical utility of measurements of free and total PSA: a review. In: First International Consultation on Prostate Cancer, G Murphy, L Denis, C Chatelain, K Griffiths, S Khoury, AT Cockett, eds. Scientific Communication International Ltd: London, pp. 104-111, 1997.
14. Cerović S. Parametri agresivnosti karcinoma prostate. In: Cerović S, Brajušković G, Vukotić V, eds. Premaligne Lezije i Karcinom Prostate. Beograd: IP Beograd d.o.o.; 2009. pp. 8-22.
15. Chan LW, Stamey TA: Calculating prostate cancer volume preoperatively: the D'Amico equation and some other observations. *J Urol* 1998 Jun;159 (6):1998-2003.
16. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M: Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993, 71: 445-450.
17. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA: A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112.
18. Corcoran NM, Casey RG, Hong MK, Pedersen J, Connolly S, Peters J, Harewood L, Gleave ME, Costello AJ, Hovens CM, Goldenberg SL: The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU Int*. 2012 Jul;110(1): 36-42.
19. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993, 150: 1837-1839.
20. David G. Bostwick and Junqi Qian: High - grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology* (2004) 17, 360-379.
21. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, Staggers F, Stone NN: Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996, 48: 234-239.
22. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC: Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994, 151: 1587-1592.
23. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB.: Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2001, 166: 1688-1691.
24. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ: Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004, Oct;64(4):723-8.
25. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT: Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis. *Br J Urol* 1991, 68: 499-509.



26. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR: Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):157-63.
27. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA: Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJU Int* 2006 Jan;97(1):51-5.
28. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M: Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003 Jun 15;56(1):23-9.
29. Huddart RA, Rajan B, Law M, Meyer L, Dearnaley DP: Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1997, 44: 229-236.
30. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8):1893-907.
31. Juan Rosai MD: *Ackerman's Surgical Pathology*, eight edition, Mosby St. Louis Baltimore, Boston, Philadelphia, 1996, 1221-1256.
32. Jung K, Brux B, Lein M, Rudolph B, Kristiansen G, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA, Sinha P: Molecular forms of prostate specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 2000, 46: 1; 47-54.
33. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. In: Šamija M ed. *Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor*. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010. pp.1-20.
34. Katz A, Katz A. The top 13: what family physicians should know about prostate cancer. *Can Fam Physician* 2008; 54 (2):198-203.
35. Kilic S, Kukul E, Danisman A, et al. Ratio of free to total prostate-specific antigen in patients with prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1998; 34: 176-180.
36. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Kavoussi LR, Novic AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders; 2007. pp.2854-73.
37. Kouriefs C, Sahoyl M, Grange P, Muir G. Prostate specific antigen through the years. *Arch Ital Urol Androl*. 2009; 81(4):195-8.
38. Li R, Guo Y, Han BM, Yan X, Utleig AG, Li W, Tu LC, Wang J, Hood L, Xia S, Lin B. Proteomics cataloging analysis of human expressed prostatic secretions reveals rich source of biomarker candidates. *Proteomics Clin Appl*. 2008; 2 (4):543-55.
39. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993, 20: 681-686.
40. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991, 37: 1618-1625.
41. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C: Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int*. 2014 Sep; 2(3): 133-139.
42. Mai KT, Isotalo PA, Green J, Perkins DG, Morash C, Collins JP: Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124: 1454-1456.
43. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988, 139: 61-65.
44. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 897-906.
45. Menard J, Durlach A, Barbe C, Joseph K, Lorenzato M, Azemar MD, Perez T, Birembault P, Staerman F. Endothelin-1: a predictor of extracapsular extension in clinically localized prostate cancer? *BJU Int*. 2011 Jul;108(2 Pt 2):E104-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09879.x. Epub 2010 Nov 23.
46. Nikolić J, Mičić S: *Tumori urogenitalnih organa*, Radunić, Beograd, 2005, 3-140.
47. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993, 270: 860-864.
48. Oh JJ, Hong SK, Lee JK, Lee BK, Lee S, Kwon OS, Byun SS, Lee SE: Prostate-specific antigen vs prostate-specific antigen density as a predictor of upgrading in men diagnosed with Gleason 6 prostate cancer by contemporary multicore prostate biopsy. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B): E494-9.
49. Ou YC, Chen JT, Yang CR, Cheng CL, Ho HC, Kao YL, Ko JL, Hsieh YS: Preoperative prediction of extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy in Taiwanese patients with T1c prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002 May; 32(5):172-6.
50. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997, 277: 1445-51.
51. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996, 155: 1336-1339.
52. Pettaway CA, Troncoso P, Ramirez EI, Johnston DA, Steelhammer L, Babaian RJ: Prostate specific antigen and pathological features of prostate cancer in black and white patients: a comparative study based on radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1998 Aug; 160(2):437-42.

53. Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ: The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 1999, 162: 1587-1590.
54. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Colleselli K, Höttl L, Bartsch G. Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology*. 1996; 48 (6A):62-6. 116.
55. Reljić A. Klinička slika i dijagnostika raka prostate In: Šamija M. ed. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010. pp 69-74.
56. Richardson TD, Oesterling JE: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997, 24: 339-351.
57. Robel P: Prostate-specific antigen: present and future. In: *Local Prostatic Carcinoma*, M Bolla, JJ Rambeaud, F Vincent, eds. Karger: Basel, 1994, pp. 46-56.
58. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, et al. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* 1993; 150: 386-389.
59. San Francisco IF, Regan MM, Olumi AF, DeWolf WC: Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1492-9.
60. Scott RJr, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR: Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969, 101: 602-607.
61. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000 Jan; 163(1):174-8.
62. Smiljić S, Radović D, Nestorović V, Milanović Z, Biševac B. Endotelini kao medijatori u modulaciji srčanih performansi. *Praxis medica*, vol. 43, br. 4, str. 79-84, 2014
63. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavelin B, Damber JE: Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer. *Eur Urol* 1997, 32: 404-409.
64. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990, 17: 337-347.
65. 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 patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991, 51: 222-226.
66. Thomas J, Gupta M, Grasso Y, Reddy CA, Heston WD, Zippe C, Dreicer R, Kupelian PA, Brainard J, Levin HS, Klein EA: Preoperative combined nested reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen does not correlate with pathologic stage or biochemical failure in patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002 Aug 1; 20(15): 3213-8.
67. Tosoian J, Loeb S. PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 1919-31.
68. Vukotić V. Dijagnostičkih proces premalignih lezija i karcinoma prostate. In: Cerović S, Brajušković G, Vukotić V eds. Premaligne lezije i karcinom prostate. Beograd: IP Beograd doo. 2009. pp. 103-23.
69. Wang TJ, Hill T, Norton K, Sokoloff R: Specific immunoassay for free PSA and its clinical relevance. *J Urol* 153; 4 (suppl): 295a, 1995.
70. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI: Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997, 49: 692-696.
71. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prostate cancer and radiation therapy--the message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, Aug 30; 33(1): 23-35.
72. Zhang HF, Wang HL, Xu N, Li SW, Ji GY, Li XM, Pan YZ, Zhang L, Zhao XJ, Gao HW. Mass screening of 12,027 elderly men for prostate carcinoma by measuring serum prostate specific antigen. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117(1): 67-70.

## ENGLISH

### PECIFICITY AND SENSITIVITY OF PREOPERATIVE TOTAL SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN DIAGNOSIS MOST COMMON HISTOPATHOLOGICAL CHANGE OF PROSTATE

Mijovic M.1, Vukicevic D.1, Djerkovic B.1, Savic S.2, Vitkovic L.2, Nedeljkovic V.1

1 Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

2 Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

#### SUMMARY

Determination of preoperative prostate-specific antigen (PSA) value is primary procedure in diagnosis of different pathological prostate changes (prostate cancer-PC, prostatic intraepithelial neoplasia-PIN and benign prostatic hyperplasia-BPH), followed by digital rectal examination and prostate biopsy as gold standard. Disadvantage of high sensitivity and low specificity of PSA testing in diagnosis of PC is a problem in clinical practice. Aim was to determine the diagnostic performance of PSA in diagnosis of PC, PIN and BPH. The study included 100 patients divided into three groups: 70 with PC, 20 with a PIN and 10 with BPH. Patients with PIN and BPH were control group. Preoperative PSA values were determined by Tandem-R, The patients were divided into subgroups by baseline PSA level as follows: 4-10, 11-20, 21-30, 31-40 and > 40. The definitive histopathological diagnosis was made on routine hematoxylin-eosin slides. The area under the receiver operating characteristic curve (ROC), sensitivity-SE and specificity-SP of each PSA level were evaluated for PC. Preoperative serum PSA levels in patients with PC (median-35.82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960.40 ng/ml) were significantly higher than with PIN (median-9.15 ng/ml, min-3.16 ng/ml, max-27.61 ng/ml) and BPH (median-8.68 ng/ml, min-0.80 ng/ml, max-31.20 ng/ml). The best diagnostic characteristics of the PSA are on limit value 10 ng/ml (AUC=0.781, SE=92.9%; SP=63.3%;  $p < 0,0001$ ). PSA is of great help in diagnosis of advanced and initial form of PC. The chance of PC diagnosis was greater than that for other pathological changes when PSA level was higher than 10 ng/ml.

Keywords: Prostate cancer, Prostate specific antigen, Sensitivity, Specificity.

---