

KLINIČKO-MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PATOLOŠKIH PROMENA U PROSTATI

AUTORI

Ilić Aleksandra¹, Denović Dejan²

¹ Institut za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Odeljenje urologije, KBC Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

U najznačajnija oboljenja prostate spadaju benigna hiperplazija prostate (BHP), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i karcinom prostate (KP). Generalno, sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Sa svakom sledećom decenijom raste broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinje javljati najveći broj PIN i KP. Cilj ovog rada je ispitati neke od kliničkih, biohemijskih i patohistoloških karakteristika BHP, PIN i KP. Ispitivani uzorak činio je 169 muškaraca. Statistički najčešće je dijagnostikovana BHP u 77,5% slučajeva, a najređe PIN u 8,3% ($p < 0,001$). Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila $70,6 \pm 7,5$ godina (51-89) bez značajnosti između dijagnoza ($p = 0,415$). PIN i KP se značajno češće nalaze kod osoba iz gradske sredine ($p = 0,004$). U centralnim delovima prostate se značajno češće nalazi BHP u 88,5% ($p < 0,001$). Periferni delovi lobusa su značajno češće mesta lokalizacije PIN i KP ($p < 0,001$). Medijana serumskih vrednosti PSA je statistički najveća kod KP-87,2 ng/ml (12,7-372,5) ($p < 0,001$), naročito onima koji su pretežno lokalizovani u perifernim delovima prostate. Gleason skor je važan prognostički parametar, a njegova prosečna vrednost u ispitivanim KP je $7,32 \pm 1,4$ (5-10), sa značajno većim vrednostima kod difuznih KP. BHP je najčešća, a PIN najređa bolest prostate. Sve bolesti javile su se kod osoba starijih od 50 godina. U centralnim delovima se nalazi BHP, a u perifernim PIN i KP. Vrednosti PSA bile su najveće kod KP, što govori o njegovom značaju u ranoj detekciji ovog maligniteta.

Ključne reči: Prostate, bolesti, serumski PSA, Gleason skor

ENGLISH

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE PROSTATE

Ilić Aleksandra¹, Denović Dejan²

¹ Institute of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Department of Urology, KBC Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

The most significant prostate diseases (PD) are benign prostatic hyperplasia (BPH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer (PC). Generally, all PD are rare before the age of 50 with growing number of patients, primarily with BPH, with each next decade, but about decade later the highest number of PIN and PC began to report. The aim of this paper is to examine some of clinical, biochemical and histopathological characteristics of BPH, PIN and PC. Our sample consisted of 169 men. Statistically the most common PD was BPH-77.5%, and the rarest PIN-8.3% ($p < 0.001$). The average age of patients was 70.6 ± 7.5 years (51-89) with no significant differences between diagnosis ($p = 0.415$). PIN and PC are more often found in people from urban areas ($p = 0.004$). In the central prostate area BPH is significantly higher in 88.5% ($p < 0.001$). Peripheral parts are significantly more common places of PIN and PC ($p < 0.001$). Median serum PSA values is statistically highest in PC-87.2 ng/ml (12.7-372.5), ($p < 0,001$), especially those with predominantly peripheral parts localization. Gleason score is an important prognostic factor, with average value at PC is 7.32 ± 1.4 (5-10), with a significantly higher values for diffuse PC. BPH is the most common, and PIN rarest PD. All diseases have occurred in people older than 50 years. Usually, BPH is in central and PIN and PC in peripheral prostate parts. PSA values were highest at PC, which is a prove of its importance in malignancy early detection.

Key words: Prostate, disease, serum PSA, Gleason score

Anatomija i histologija prostate. Prostata (kestenjača) je najveća i neparna pomoćna žlezda muškog genitalnog trakta koja se nalazi u maloj karlici oko početnog dela uretre. Svojom bazom oslanja se na dno mokraćne bešike, dok okrenutim vrhom ka dole dopire do urogenitalne membrane. Mokraćna cev, kao i ductuli ejaculatorii dele žlezdano tkivo na četiri režnja: prednji, srednji i dva bočna. Parenhim prostate čine tubuloalveolarne žlezde različite veličine i lokalizacije, čiji se sekreti ulivaju u prostatični deo uretre^[7]. Prostatične žlezde su raspoređene u tri koncentrične zone nepravilnog oblika i mogu biti mukozne (najmanje su i nalaze se u centralnoj zoni), submukozne (nešto su veće i prisutne su u prelaznoj zoni) i glavne (najveće i najbrojnije su, lokalizovane u perifernoj zoni). Izgled i aktivnost opisanih žlezda u direktnoj je zavisnosti od testosterona. Epitel acinusa i duktusa je dvoredni i čine ga unutrašnje, luminalne, visoke cilindrične, sekretorne ćelije i spoljašnje, niske bazalne ćelije^[13]. Takođe, mogu biti prisutne i retke endokrine ćelije čiji hormoni lokalno deluju na glatku muskulaturu izvodnih kanala. Žlezdani epitel kontinuirano proizvodi sekret koji se nakuplja u lumenu i koji čini 30% volumena sperme, a sadrži lipide, fibrinolizin, cink, enzime, limunsku kiselinu kao i prostatične enzime - prostata specifični antigen (PSA) i prostatičnu kiselinu fosfatazu (PAP)^[35]. Zaostali sekret se ponekad kondenzuje oko deskvamovanih epitelnih ćelija u lumenu žlezdanih struktura formirajući prostatične kamence - corpora amylacea.

Patološke promene u prostati. U najznačajnija oboljenja prostate spadaju karcinom prostate (KP), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i benigna hiperplazija prostate (BHP). Generalno, sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Sa svakom decenijom koja sledi nakon tog perioda, raste broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinje javljati najveći broj PIN i KP^[25].

Karcinom prostate. KP se može manifestovati na različite načine, od male spororastuće neoplazije do tumora sa velikim metastazirajućim potencijalom. To je drugi po učestalosti epitelnog malignog tumora među muškarcima. Procenjeno je da je 2012. godine u svetu bio 1,1 milion obolelih, među kojima je oko 70% KP dijagnostikovano u razvijanim zemljama, Australiji, zapadnoj i severnoj Evropi. Ovi podaci nisu iznenađujući, s obzirom na to da je određivanje serumskog PSA u navedenim zemljama odavno postao standard^[16]. Prema podacima Instituta za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", u Srbiji je KP drugi vodeći uzrok morbiditeta i treći uzrok mortaliteta sa 1748 novootkrivenih slučajeva godišnje^[19]. Među svim oblicima KP adenokarcinom čini 98%. Kriterijumi za histopatološku dijagnozu karcinoma prostate utemeljeni su u arhitekturnim, citoplazmatskim, jedarnim i karakteristikama intraluminalnih struktura. Tri jedina sigurna znaka maligniteta, koja se nikada ne mogu videti u benignim promenama prostate, su perineuralna invazija, glomerulacija i mucinozna fibroplazija (kolagenozni mikronoduli)^[2]. U novijoj literaturi govori se o periacinarnim retrakcionim pukotinama (eng. periacinar retraction cleftings) kao nesigurnim malignim, ali karakteristikama koje mogu biti od velike pomoći^[21, 22], naročito kada je u pitanju diferencijalna dijagnoza KP u odnosu na PIN i BHP sa senzitivnošću od 92,9% i specifičnošću od 73,3% u KP u odnosu na druge patološke promene^[25]. Takođe, periacinarni pukotine se češće nalaze u KP koji su maligniji i koji imaju goru prognozu^[26]. Među svim prediktivnim i prognostičkim faktorima jedno od najznačajnijih

mesta zauzima histološki gradus, koji predstavlja stepen diferencijacije malignog tumora. Za određivanje histološkog gradusa tumora prostate predlagani su različiti histološki sistemi gradiranja. 1966. godine Donald Gleason predložio je i razvio sistem gradiranja i scoring sistem za KP. Ova klasifikacija prerađena 1974. godine, univerzalno je prihvaćena i svrstana u prvu kategoriju prognostičkih parametara udruženja američkih patologa. Gleason gradus (GG) sistem jedinstven je u patologiji malignih tumora kod kojih se definitivni gradus određuje iz dela tumora sa najslabijom diferencijacijom^[18]. Danas je u širokoj upotrebi od strane Internacionalnog društva za urološku patologiju (International Society of Urological Pathology - ISUP) 2005. godine modifikovana Gleason klasifikacija. Primarni gradus čini više od 50% histološki analiziranog uzorka, a drugi manje od 50%, ali više od 5% mase dijagnostičkog uzorka^[32]. Zbir dve histološke slike tumorskog rasta, označene kao prva dominantna i druga dominantna, kreće se od 2 do 10 i predstavlja zbirni GG ili Gleason score (GS)^[18, 12]. U poslednje vreme naročita pažnja posvećena je tzv. tercijarnom gradusu, koji se nalazi u manje od 5% mase dijagnostičkog uzorka i koji ne ulazi u zbirni GG ili GS, ali utiče na prognozu bolesti. Prema GG sistemu postoji pet histoloških oblika konvencionalnog adenokarcinoma prostate koji su označeni brojevima od 1 do 5 i koji podrazumevaju različite morfološke kriterijume za dijagnozu svakog oblika. Kod GG 1 žlezde su male, uniformne, dobro diferencijovane, sa stromom između, obložene ćelijama blede citoplazme i uniformnih jedara. Žlezde kod GG 2 su manje ujedinjene po veličini i obliku i više razdvojene stromom. GG 3 čine žlezde različite veličine i oblika sa papilarnim i kribriformnim strukturama (nalazi se u oko 70% iglenih biopsija). Karakteristika GG 4 su mase fuzionisanih žlezda nepravilnog oblika sa difuznom infiltracijom strome. U GG 5 nalaze se solidna polja sa tzv. komedo nekrozom, kao i pojedinačne atipične ćelije koje difuzno infiltrišu stromu. Osim opisanog GG, Koledž patologa Amerike (eng. The College of American Pathologists - CAP) podržan od strane SZO, je i sve druge prognostičke faktore svrstao u tri kategorije: 1. Faktori kategorije I - preoperativna vrednost serumskog PSA, Gleason score, klinički stadijum i status hirurških margina; 2. Faktori kategorije II - tumorski volumen, histološki tip i DNK-ploidija; 3. Faktori kategorije III - perineuralna invazija, neuroendokrini diferencijacija, gustina krvne mreže u tumoru, nuklearne karakteristike, proliferativni markeri i molekularni markeri kao što su onkogeni i tumor supresor geni^[5]. Među svim navedenim parametrima, jasno je da najkontroverznije mesto pripada fokalnoj neuroendokrinoj diferencijaciji (NED) u KP, koja je i dalje predmet brojnih istraživanja. Neki autori nalaze vezu između NED, tumorskog gradusa i loše prognoze, naročito nakon androgen supresivne terapije^[1]. Sa druge strane neki autori ne nalaze vezu između broja NED tumorskih ćelija i loše prognoze^[27, 30]. Međutim, fokalna NED se češće nalazi u KP sa gorom prognozom (Gleason score 7 (4+3) vs. 7 (3+4)) i smanjenom pozitivnošću na androgen^[28].

Za dokazivanje primarnog KP opšte je prihvaćen niz procedura koji podrazumeva: digitorektalni pregled prostate ili rektalni tuše, određivanje serumskog PSA, EHO pregled prostate, najbolje transrektalnim pristupom i biopsiju prostate sa najmanje 10-12 tkivnih uzoraka^[33], koja se izvodi na kraju, na osnovu prethodno navedenih pregleda. U cilju rane dijagnostike, tj. ranog skrininga KP od nesumnjivo najvećeg značaja je određivanje serumskog PSA. Smatra se da su vrednosti PSA do 4 ng/ml u granicama referentnih vrednosti. Postoji i preporuka da PSA ima različite

normalne vrednosti u zavisnosti od životnog doba, ali nije široko prihvaćena. Najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml^[29]. 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 bolesti, tj. stadiranje^[30]. Precizno stadiranje KP je od nesumnjivog značaja za predikciju kliničkog ponašanja i adekvatan terapijski pristup. Tumor, nodalni i metastatski sistem stadiranja (TNM) za KP prvi put je uveden 1992. godine od strane Američkog zajedničkog komiteta za rak (eng. American Joint Committee on Cancer - AJCC) i Internacionalne unije protiv raka (eng. International Union Against Cancer - UICC)^[3]. Poslednje promene u stadiranju karcinoma prostate AJCC je uvela 2010. godine^[10]. Iako su kriterijumi za procenu kliničkog stadijuma jasno definisani još uvek postoje nedoumice u prevođenju ovih kriterijuma u rutinsku hiruršku patološku praksu nakon radikalne prostatektomije. Postoji neslaganje između kliničkog i patološkog stadiranja tumora (tabela 1) zbog nedovoljne preciznosti podataka dobijenih različitim dijagnostičkim procedurama. Samo u 36% slučajeva prisutna je podudarnost između kliničkog i patološkog stadijuma.

Tabela 1: Uporedni prikaz kliničke i patološke TNM klasifikacije iz 2010. godine (AJCC).

Klinička TNM klasifikacija		Patološka TNM klasifikacija	
Primarni tumor T		Primarni tumor rT	
TX	Primarni tumor se ne može oceniti	Tx	-
T0	Primarni tumor nije prisutan	pT0	Nema evidentiranog tumora u prostatektomiji
T1	Klinički inaparentan tumor nepalpabilan bez vizuelizacije imidžing metodama	pT1	Nije patološka T1 klasifikacija
T1a	Slučajaj histološki nalaz u ≤ 5% resektovanog tkiva	pT1a	-
T1b	Slučajaj histološki nalaz u > 5% resektovanog tkiva	pT1b	-
T1c	Tumor identifikovan u iglenoj biopsiji sa prisutnom elevacijom RSa	pT1c	-
T2	Tumor ograničen na prostatu	pT2	Tumor ograničen na organ
T2a	Tumor prisutan u ≤ 1/2 jednog lobusa	pT2a	Unilateralan, zahvata jednu 1/2 ili manje - najveći prečni tumor ≤ 5mm
T2b	Tumor prisutan u više od 1/2 jednog lobusa ali ne u oba	pT2b	Unilateralan, zahvata više od jedne 1/2 ali ne oba lobusa - > 5mm ≤ 16mm
T2c	Tumor prisutan u oba lobusa	pT2s	Bilateralan bolest ≤ 16mm
T3	Tumor probija kapsulu i širi se izvan nje	pT3	Ekstraprostatično širenje
T3a	Unilateralno i bilateralno ekstrakapsularno širenje tumora	pT3a	Ekstraprostatično širenje sa mikroskopskom invazijom vrata bešike
T3b	Tumor zahvata semene kesice	pT3b	Invazija semenih kesica
T3c	-	pT3c	-
T4	Zahvata i fiksira susedne strukture: semene kesice, spoljašnji sfinkter, rektum, mokraćnu bešiku, m. levator ani i ili pelvični zid	pT4	Invazija rektuma, m. levator ani i/ili zid karlice, mokraćne bešike i spoljašnjeg sfinktera
T4a	-	pT4a	-
T4b	-	pT4b	-
Regionalni limfni nodusi (NX)		Regionalni limfni nodusi (rNX)	
NX	Regionalni limfni nodusi nisu procenjeni	NX	Regionalni limfni nodusi nisu pronađeni
N0	Nisu prisutne metastaze u regionalnim limfnim nodusima	N0	Metastaze nisu prisutne u regionalnim limfnim nodusima
N1	Metastaze su prisutne u regionalnim limfnim nodusima	N1	Metastaze su prisutne u regionalnim limfnim nodusima
		N1a	Jedan pozitivan limfni nodus najvećeg prečnika ≤ 2mm
		N1b	Jedan pozitivan limfni nodus > 2mm u najvećem prečniku
N2	-	N2	≥ 2 pozitivna limfna nodusa
N3	-	N3	-
Udaljene metastaze		Udaljene metastaze	
MH	-	MX	-
M0	Nisu prisutne udaljene metastaze	M0	Nisu prisutne udaljene metastaze
M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim nodusima	M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim nodusima
M1b	U kostima	M1b	U kostima
M1s	Na drugim mestima sa ili bez zahvatanja kostiju	M1c	Na drugim mestima sa ili bez zahvatanja kostiju

Prekursori karcinoma prostate. Najznačajnije među prekursorima KP su prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i atipična sitno-acinusna proliferacija (ASAP).

PIN predstavlja ćelijsku proliferaciju u acinusima i duktusima sekretornog epitela sa citološkim i arhitektonskim promenama uz očuvanu histoarhitekturu^[6]. Incidenca

PIN u biopsijama prostate je u proseku 9% (između 4-16%) što čini 115.000 novodijagnostikovanih slučajeva svake godine u SAD (na 1.300.000 biopsija 217.730 su karcinomi prostate)^[20]. Učestalost i obim PIN povećava se sa godinama pacijenta, prema respektivnim studijama prevalencije i vremenskim studijama sa razvojem karcinoma za od 5 do 10 godina^[38]. Geografski položaj i rasa, takođe, utiču na pojavu PIN^[39]. Crnci imaju veću prevalenciju PIN u starosnoj grupi između 50. i 60. godine od belaca, za razliku od Azija-ta, koji generalno imaju značajno nižu incidenciju PIN kao i stopu klinički otkrivenih karcinoma prostate u odnosu na mušku populaciju SAD-a^[38]. Učestalost HG PIN udruženog sa karcinomom prostate je značajno povećana (73%) u odnosu na zdravu populaciju muškaraca (32%). PIN je podeljen na: PIN lakog stepena (eng.: low grade PIN, LG PIN), prethodno označavan kao PIN gradus I i PIN teškog stepena (eng.: high grade PIN, HG PIN), prethodno označavan kao PIN gradus II i III. Klinički je od većeg značaja HG PIN lezija jer je veoma često udružena sa karcinomom. LG PIN lezija ima ograničen praktični značaj, ali ipak zahteva praćenje pacijenata^[30]. Prostatična intraepitelna neoplazija može da nastane u svim delovima prostate, ali se ipak najčešće nalazi u perifernoj, ređe u prelaznoj, a veoma retko u centralnoj zoni prostate. Glavne mikroskopske karakteristike obe lezije su displastični epitel sa poremećenim nukleo-citoplazmatskim odnosom i uvećanim jedrima, očuvan bazalni ćelijski sloj (koji kod HG PIN može biti fokalno prekinut), kao i intaktna bazalna membrana (tabela 2). Kod LG PIN epitel je umereno displastičan, zadebljan i pseudostratifikovani. Značajnija displazija uočava se kod HG PIN. Opisano je oko 15 različitih tipova, ali prema Bostwick-u postoje 4 histološka oblika HG PIN lezija: resičast (eng.: tufting), mikropapilarni, kribriformni i zaravnjen (eng.: flat)^[4]. Druga dva podtipa se retko dijagnostikuju.

Tabela 2: Dijagnostički kriterijumi za različite oblike PIN-a.

	LG PIN	HG PIN
Arhitekturni izgled	Epitelne ćelije zgomilane i stratifikovane sa iregularnim rasporedom	Slično kao LG PIN sa prisutna četiri histološka oblika
Citološke karakteristike: jedra	Uvećana sa varijacijama u veličini	Uvećana sa varijacijama u veličini i obliku
Hromatin	Normalan	Povećane gustine, zgusnut i zgomilan
Nukleolusi	Retko prominentni (10%)	Prominentni
Sloj bazalnih ćelija	Intaktan	Moguć prekid kontinuiteta
Bazalna membrana	Intaktna	Intaktna

U svrhu detektovanja bazalnog ćelijskog sloja koristi se imunohistoheмиjsko bojenje na citokeratin - 34 B E 12. Uz pomoć ovog antitela dokazano je da je povećanje gradusa PIN lezija u direktnoj vezi sa progresivnim prekidom kontinuiteta bazalnog ćelijskog sloja. Takođe, koriste se i HMWCK za citoplazmatsku ekspresiju i p63 za jedarnu ekspresiju. PIN je udružen sa izraženim promenama fenotipa i genotipa između benignog epitela i karcinoma uz značajno oštećenje ćelijske diferencijacije i kontrolnih mehanizama sa napredovanjem faza karcinogeneze. Indikatori ovih promena su bcl-2 onkoprotein, c-erbB-2, članovi porodice faktora rasta, C-myc i transkripcioni faktor regulacije ćelijske proliferacije. Nakon postavljanja dijagnoze PIN na iglenoj biopsiji klinički je preporučeno ponavljanje biopsije za jednu godinu. Međutim, ako je uz PIN postavljena dijagnoza i atipične sitnoacinusne proliferacije (ASAP) period za ponovljenu biopsiju skraćuje se na 3 do 6 meseci uz praćenje vrednosti serumskog PSA^[6].

ASAP je još jedna diferencijalno dijagnostička zamka koja se karakteriše brojnim sitnim, atipičnim acinusima u iglenim biopsijama prostate koji pokazuju samo neke patohistološke karakteristike KP, ali nedovoljne za njegovu dijagnozu. Osnovne morfološke karakteristike ASAP-a su: veliki broj acinusa u uzorku tkiva, infiltrativni rast, mitotske figure, prominentni nukleolusi u oko 10% acinusnih ćelija, hiperhromazija i uvećanje nukleusa i intraluminalna sekrecija mucina^[12, 14]. Neka istraživanja ukazuju na značajno veću učestalost PIN i ASAP, kao i na njihovu udruženost sa KP koja se kreće od 25-70%, što direktno utiče na potrebu ponavljanja biopsije^[31].

Benigna hiperplazija prostate se karakteriše uvećanjem prostate sa stvaranjem tipičnih nodularnih formacija. Sve to rezultuje suženjem prostatične uretre, što je uzrok prvih kliničkih simptoma u vidu otežanog mokrenja, koji su retki pre 50. godine života, dok se broj obolelih osoba progresivno povećava sa svakom sledećom decenijom. Na autopsiji se nalazi u čak oko 90% muškaraca starosti od 70 do 80 godina. Pretpostavlja se da nastaje kao posledica hormonskog disbalansa, odnosno relativnog viška estrogena ili dejstva dihidrotestosterona. Prostata sa benignom hiperplazijom je gumaste konzistencije, sa nodusima prečnika do 1 cm, i mikrocistično izmenjena. Nodusi su građeni od umnoženih žlezda i strome, pri čemu su žlezde obložene urednim dvorednim epitelom bez atipije. Pojedine žlezde mogu biti cistično proširene i ispunjene amorfnim sadržajem, često sa intraluminalnim papilarnim projekcijama. Najbitniji klinički značaj BHP ogleda se u činjenici da se ne radi ni o kakvoj premalignoj leziji.

CILJ RADA

Opšti cilj rada je ispitati neke od kliničkih, biohemijskih i patohistoloških karakteristika karcinoma prostate, prostatične intraepitelne neoplazije i benigne hiperplazije prostate. Iz navedenih opštih, izdvojeni su sledeći konkretni ciljevi: odrediti prosečnu starost pacijenata, ispitati demografske karakteristike u smislu mesta stanovanja i stepena stručne spreme, ispitati vrednosti serumskog PSA, lokalizaciju promene u prostati svih pacijenata, kao i Gleason skor kod karcinoma prostate.

MATERIJAL I METODE

U retrospektivnom istraživanju su korišćeni klinički i biohemijski podaci 169 pacijenata lečenih na Odeljenju za urologiju KBC Kosovska Mitrovica, kao i rezultati histopatološke obrade operativnog ili biopsijskog materijala sa Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici u periodu od 1. januara 2008. do 31. decembra 2017. godine. Serumski nivo ukupnog PSA svih pacijenata određivan je Abbott IMx testom pre rektalnog pregleda, cistoskopije, biopsije, ili kateterizacije. Lokalizacija promena određena je ili ultrazvučnim pregledom (EHO) abdomena ili transrektalnim ultrazvučnim pregledom (TRUS). Nakon ovih analiza, rađena je TRUS vođena biopsija prostate (6 do 12 uzoraka) ili radi-

kalna prostatektomija, a definitivna dijagnoza postavljena je patohistološki.

Za statističku obradu podataka, korišćene su deskriptivne i analitičke metode. Numeričke varijable su prikazane kao aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost a učestalosti kategorijalnih varijabli su prikazane apsolutnim i relativnim brojevima. Od analitičkih metoda za testiranje razlike srednjih vrednosti numeričkih varijabli korišćena je jednofaktorska analiza varijanse- ANOVA sa Tukey posthoc testom, Kruskal-Wallis-ov test i Mann-Whitney U test- test sume rangova. Za testiranje učestalosti kategorijalnih varijabli korišćen je hi-kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 22.

REZULTATI

Posmatrani uzorak čini 169 ispitanika muškog pola koji su se lekaru javili zbog problema sa prostatom u periodu od početka 2008. do kraja 2017. godine. Na tabeli 3. prikazana je distribucija BHP, PIN i KP po ispitivanim godinama.

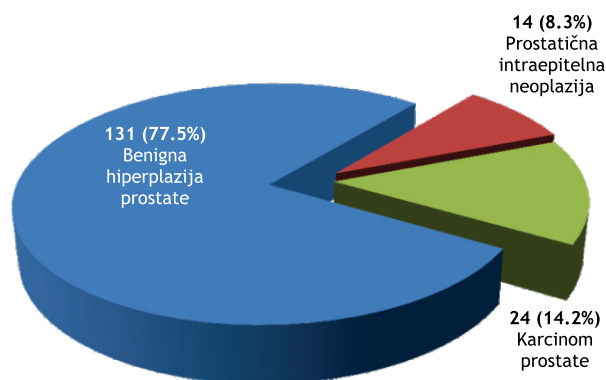
Tabela 3. Učestalost pacijenata sa prostatičnim promenama u posmatranom periodu.

Dijagnoza	Godina											Ukupno
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.		
BHP	23	11	23	12	14	16	8	10	3	11	131	
PIN	2	1	1	2	1	/	/	1	1	5	14	
KP	6	1	1	/	4	9	1	2	/	/	24	
Ukupno	31	13	25	14	19	25	9	13	4	16	169	

Najveća učestalost prostatičnih promena je bila u 2008. (18,3%), 2010. (14,8%), 2012. (11,2%) i 2013. godini (14,8%), dok je u ostalim godinama učestalost bila manja od 10%.

Među svim ispitanicima, BHP je imala najveću učestalost, kod 77,5% pacijenata, svaki sedmi pacijent je imao KP, a PIN je bila dijagnostikovana kod 8% pacijenata (grafikon 1). Učestalosti dijagnoza prostate se statistički značajno razlikuju (hi-kvadrat=149,5; $p < 0,001$).

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema dijagnozi



Na tabeli 4. prikazane su sociodemografske karakteristike pacijenata sa ispitivanim bolestima prostate.

Tabela 4. Sociodemografske karakteristike ispitanika prema dijagnozi

Varijable	Dijagnoza			p
	Benigna hiperplazija prostate	Prostatična intraepitelna neoplazija	Karcinom prostate	
Ukupan broj n (%)	131 (77.5)	14 (8.3)	24 (14.2)	
Starost (godine), AS±SD	70.3±7.3	70.0±6.5	72.5±9.2	0.415
Mesto stanovanja				
Selo n (%)	77 (58.8)	3 (21.4)	8 (33.3)	0.50
Grad n (%)	54 (41.2)	11 (78.6)	16 (66.7)	
Stručna sprema				
Nekvalifikovani n (%)	26 (19.8)	2 (14.3)	4 (16.7)	0.958
Srednja stručna sprema n (%)	96 (73.3)	11 (78.6)	19 (79.2)	
Visoka stručna sprema n (%)	9 (6.9)	1 (7.1)	1 (4.2)	

AS- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila 70,6±7,5 godina, Min-Max (51-89). Srednja vrednost godina starosti pacijenata sa BHP iznosi 70,3±7,3, pacijenata sa PIN 70,0±6,5 a kod pacijenata sa KP 72,5±9,2. Starosna dob pacijenata se ne razlikuje statistički značajno prema dijagnozi (F=0,884; p=0,415).

Kod pacijenata koji su imali BHP učestalost gradskog stanovništva je bila 41,2%, dok su učestalosti muškaraca iz grada znatno veće kod PIN, 78,6% i kod KP, gde dve trećine pacijenata živi u gradu. Mesto stanovanja je statistički značajno povezano sa dijagnozom prostatičnih promena (hi-kvadrat= 11,005; p=0,004).

Stručna sprema pacijenata nije statistički značajno povezana sa dijagnozom prostatičnih promena (hi-kvadrat= 0,647; p=0,958).

Metodom ultrazvučne dijagnostike patoloških promena u prostati, kao i makroskopskim pregledom u celosti otklonjene prostate, određena je i njihova lokalizacija, a dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 5.

Tabela 5. Distribucija lokalizacije prostatičnih promena prema dijagnozi

Varijable	Dijagnoza			Ukupno
	Benigna hiperplazija prostate n (%)	Prostatična intraepitelna neoplazija n (%)	Karcinom prostate n (%)	
Periferni delovi lobusa	0 (0)	13 (92.9)	20 (83.3)	33 (19.5)
Centralni deo prostate	116 (88.5)	1 (7.1)	0 (0)	117 (69.2)
Difuzno	15 (11.5)	0 (0)	4 (16.7)	19 (11.2)
Ukupno	131 (100.0)	14 (100.0)	24 (100.0)	169 (100.0)

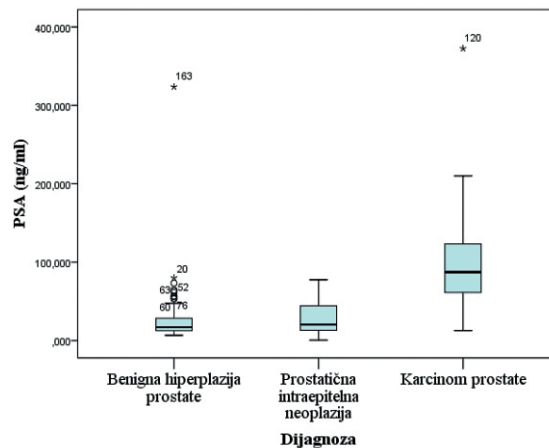
Učestalost lokalizacija promena prostate se statistički značajno razlikuje prema dijagnozi prostatičnih promena (hi-kvadrat=147,854; p<0,001). U centralnim delovima prostate se nalazi 116 (88,5%) svih BHP sa statistički značajnom razlikom (hi-kvadrat=102,08; p<0,001), dok su u 15 (11,5%) slučajeva promene difuznog karaktera. Periferni delovi lobusa su statistički značajno češće zahvaćeni promenama kod PIN i KP (hi-kvadrat=135,895; p<0,001). Naime, 13 (92,9%) PIN i 20 (83,3%) KP bilo je lokalizovano u perifernim delovima prostate. U 4 (16,7%) slučajeva, KP zahvatao je skoro celu prostatu i tada se radilo o uznapredovalim karcinomima.

Kod svih pacijenata sa patološkim promenama u prostati, pre bilo koje dijagnostičke ili operativne procedure, određene su i vrednosti ukupnog serumskog PSA, a dobijeni rezultati prikazani su na grafikonu 2.

Medijana serumskih vrednosti PSA kod pacijenata sa BHP iznosi 17,0 ng/ml (opseg 6,7-323,6), kod pacijenata sa PIN iznosi 20,4 ng/ml (opseg 0,4-77,6) i kod KP 87,2 ng/ml (opseg 12,7-372,5). Medijana vrednosti PSA se statistički

značajno razlikuje prema dijagnozi prostatičnih promena (hi-kvadrat=46,933; p<0,001). Razlika PSA je statistički značajna između BHP i KP (p<0,001), kao i između PIN i KP (p<0,001), ali nije statistički značajna između BHP i PIN (p=0,476).

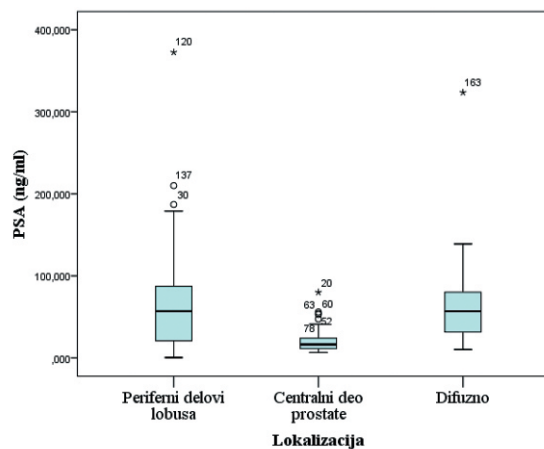
Grafikon 2. Vrednosti PSA prema dijagnozi prostatičnih promena



Vrednosti serumskog PSA razmatrane su i sa aspekta lokalizacije patoloških promena, a dobijeni rezultati prikazani su na grafikonu 3.

Medijana vrednosti PSA kod pacijenata sa promenama u perifernim delovima lobusa prostate iznosi 57,0 ng/ml (opseg 0,4-372,5), kod pacijenata sa promenama u centralnom delu prostate iznosi 16,3 ng/ml (opseg 6,7-80,0) i kod difuznih promena prostate 56,9 ng/ml (opseg 10,2-323,6). Medijana vrednosti PSA se statistički značajno razlikuje prema lokalizaciji prostatičnih promena (hi-kvadrat=47,096; p<0,001). Razlika PSA je statistički značajna između perifernih delova lobusa i centralnog dela prostate (p<0,001), kao i između centralnog dela prostate i difuznih promena (p<0,001), ali nije statistički značajna između perifernih delova lobusa i difuznih promena (p=0,894).

Grafikon 3. Vrednosti ukupnog serumskog PSA prema lokalizaciji prostatičnih promena



Određivanje Gleason skora je važan prognostički parametar, a njegova prosečna vrednost u ispitivanim karcinomima prostate je 7,32±1,4, Min-Max (5-10). Rezultati njegovih vrednosti prema lokalizaciji KP prikazani su na tabeli 6.

Tabela 6. Vrednosti Gleason skora prema lokalizaciji prostatičnih promena.

Lokalizacija prostatičnih promena	Broj	Aritmetička sredina	SD	Medijana	Min	Max
Periferni delovi lobusa	19	7,1	1,3	7,0	5,0	10,0
Difuzno	3	8,7	0,6	9,0	8,0	9,0
Ukupno	22	7,3	1,4	7,0	5,0	10,0

Medijana Gleason skora kod pacijenata sa KP u perifernim delovima lobusa prostate iznosi 7,0 (opseg 5,0-10,0) a kod difuznog KP 9,0 (opseg 8,0-9,0). Medijana vrednosti Gleason skora je statistički značajno veća kod pacijenata koji su imali difuzni KP u odnosu na pacijente sa lokalizacijom KP u perifernim delovima lobusa ($U=8,50$; $p=0,046$).

DISKUSIJA

Među svim bolestima prostate najznačajnije mesto pripada BHP, PIN i KP, koji je nesumnjivo najznačajnija patološka promena u prostati i predstavlja drugi po učestalosti maligni epitelni tumor u muškaraca. Svake godine se beleži porast dijagnostikovanih KP, kako u svetu, tako i kod nas^[16,19]. U ispitivanom materijalu od početka 2008. do kraja 2017. godine obrađeno je 169 različitih prostatičnih promena. Njihova najveća učestalost zabeležena je u 2008. (18,3%), 2010. (14,8%), 2012. (11,2%) i 2013. godini (14,8%), dok je u ostalim godinama učestalost bila manja od 10%. generalno, ne postoji značajni porast obolelih ni od jedne ispitivane bolesti prostate, što nije u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Međutim, činjenice da je među svim ispitanicima, BHP imala statistički najveću učestalost od 77,5% pacijenata ($p<0,001$), dok je svaki sedmi pacijent imao KP, a PIN bila dijagnostikovana kod samo 8% pacijenata su u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Incidenca PIN u biopsijama prostate je u proseku 9% (između 4-16%)^[20]. Sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Prosečna starosna dob svih naših ispitanika je bila 70,6±7,5 godina, bez statistički značajne razlike između ispitivanih patoloških promena ($p=0,415$). Najmlađi pacijent imao je 51, a najstariji 89 godina. Srednja vrednost godina starosti pacijenata sa BHP iznosi 70,3±7,3, pacijenata sa PIN 70,0±6,5 a kod pacijenata sa KP 72,5±9,2. Nije bilo pacijenata mlađih od 50 godina, što je u skladu sa literaturnim podacima, prema kojima svega 1% KP u SAD-u se dijagnostikuje se u tom periodu, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u dece i adolescenata^[9]. Sa svakom sledećom decenijom povećava se broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinju PIN i KP^[38,25]. I u našem ispitivanom uzorku, KP se javlja kod starijih pacijenata u odnosu na starosnu dob obolelih, naročito od BHP. Kod pacijenata koji su imali BHP učestalost gradskog stanovništva je bila 41,2%, dok su učestalosti muškaraca iz grada statistički znatno veće kod PIN, 78,6% i kod KP, gde dve trećine pacijenata živi u gradu ($p=0,004$). Mijović nalazi da 60% ispitivanih muškaraca živi na selu [30]. Dobijeni podaci su ohrabrujući, jer mogu da se tumače sve većom zdravstvenom prosvetnošću stanovnika kako gradskih, tako i ruralnih oblasti. Među svim ispitanicima, najveći broj je bio srednjeg obrazovanja, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,958$), što je u skladu sa nalazima drugih autora^[30].

Metodom ultrazvučne dijagnostike i makroskopskim pregledom u celosti otklonjene prostate, određena je lokalizacija BHP, PIN i KP. Najveći broj BHP i to 88,5% se statistički značajno češće ($p<0,001$) nalazi u centralnim delovima prostate, dok su PIN i KP značajno češće lokalizovani u perifernim delovima prostate ($p<0,001$). Čak 83,3% KP nalazi se u perifernom delu prostate, što je u skladu sa nalazima drugih autora koji navode da najčešće nastaje u perifernom delu prostate (75%), zatim u prelaznoj zoni, a izuzetno retko u centralnim delovima prostate^[17,23,24]. Mijović nalazi KP u perifernim delovima u 84,3% slučajeva^[30]. Kod svih pacijenata sa patološkim promenama u prostati, pre bilo koje dijagnostičke ili operativne procedure, određene su i vrednosti ukupnog serumskog PSA. Normalne vrednosti iznose 4 ng/ml i ne zavise os starosne dobi ispitivane osobe. 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^[8,34]. U obrađenom materijalu prosečna vrednost serumskog PSA kod BHP iznosi 17,0 ng/ml (6,7-323,6), kod pacijenata sa PIN iznosi 20,4 ng/ml (0,4-77,6) i kod KP 87,2 ng/ml (12,7-372,5) sa statistički značajnom razlikom između BHP i KP, kao i između PIN i KP ($p<0,001$). Dobijeni podaci za KP su u skladu sa podacima iz literature^[36]. Prosečne vrednosti serumskog PSA kod PIN 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^[37]. Mijović nalazi vrednosti serumskog PSA kod KP 97,49 ng/ml (6-960,4 ng/ml), kod PIN 10,65 ng/ml (3,16-27,61 ng/ml) i kod BHP 11,65 ng/ml (0,8- 31,2 ng/ml)^[30]. U skladu sa navedenim su i rezultati serumskog PSA obrađeni sa aspekta lokalizacije patološke promene u prostati. Medijana vrednosti PSA kod pacijenata sa promenama u perifernim delovima iznosi 57,0 ng/ml (0,4-372,5), kod pacijenata sa promenama u centralnom delu iznosi 16,3 ng/ml (6,7-80,0) i kod difuznih promena prostate 56,9 ng/ml (10,2-323,6). Na osnovu ovakve distribucije pokazano je da se statistički značajno češće veće vrednosti serumskog PSA nalaze ako su promene lokalizovane u perifernim delovima prostate ($p<0,001$), što je još jedan od dokaza da KP, koji je kako je i u ovom istraživanju pokazano najčešće lokalizovan u perifernim delovima prostate, u većini slučajeva dovodi do značajnog porasta vrednosti serumskog PSA. Mijović nalazi da najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml^[29]. Među svim prediktivnim i prognostičkim faktorima kada je KP u pitanju, jedno od najznačajnijih mesta zauzima zbirni histološki gradus, odnosno Gleason skor koji je predstavlja stepen diferencijacije malignog tumora i može iznositi od 2-10. U našem istraživanju njegova prosečna vrednost je 7,32±1,4, Min-Max (5-10), što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora^[15,11,12,18]. Mijović nalazi KP Gleason score-a 7, i to kod skoro jedne polovine (47,14%) pacijenata^[30]. U našem istraživanju veći Gleason skor dijagnostikovani su kod KP koji su imali difuzni oblik sa medijanom od 9,0 (opseg 8,0-9,0) i statistički značajnom razlikom ($p=0,046$). ovaj nalaz se može objasniti činjenicom da su difuzni tumori većeg volumena, duže traju i vremenom postaju maligniji, to sve rezultuje i većim Gleason skorom.

ZAKLJUČAK

U ispitivanom uzorku najčešće je dijagnostikovana BHP u 77,5% slučajeva, a najređe PIN u 8,3%. Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila 70,6±7,5 godina (51-89) bez značajne razlike između dijagnoza. PIN i KP su značajno češće dijagnostikovani kod osoba iz gradske sredine. U centralnim delovima prostate se značajno češće nalazi BHP u

88,5%, dok su periferni delovi prostate značajno češće mesta lokalizacije PIN i KP. Medijana serumskih vrednosti PSA je statistički najveća kod KP-87,2 ng/ml (12,7-372,5), naročito onima koji su pretežno lokalizovani u perifernim

delovima prostate - 57,0 ng/ml (0,4-372,5). Prosečna vrednost Gleason skora u KP je $7,32 \pm 1,4$ (5-10), sa značajno većim vrednostima kod difuznih KP-9,0 (8,0-9,0).

LITERATURA

1. Abrahamsson PA, Falkner S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an 'endocrinemarker'. *Pathol Res Pract* 1989; 185:3 73-80.
2. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI: Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999, 23: 918-924.
3. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RP, Kennedy BJ. American Joint Committee on Cancer staging manual for staging of cancer, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, 1992.
4. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*, 1993; 24: 298-310.
5. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Go-spodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Strigley JR, Yarbrow JW: Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124: 995-1000.
6. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*, 2004; 17: 360-379.
7. Bumbaširević V, Lačković V, Milićević NM, Milićević Ž, Mujović S, Obradović M, Pantić SB, Stefanović BD, Tripac D. *Histologija Medicinski fakultet, Beograd* 2005.
8. 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.
9. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA: A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer staging manual, 7th edn. New York: Springer, 2010.
10. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer staging manual, 7th edn. New York: Springer, 2010.
11. Epstein JI and Murphy WM: Diseases of the prostate gland and seminal vesicles. In Murphy WM, editor. *Urological Pathology*, second edition, WB Saunders, Philadelphia, 1997, pp 148-241.
12. Epstein JA, Jang XI: Prostate biopsy interpretation. Biopsy Interpretation series, third edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Company, 2002.
13. Gartner I.P, Hiaatt J.L. Color textbook of Histology. WB Saunders Company, Philadelphia-Tokio, 2006.
14. Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, Nc Neill SA: Trends in Reporting Gleason Score 1991 to 2001: Changes in the Pathologist's Practise. *Eur Urol* 2005, 45(2):196-201.
15. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Path* 1992, 3:273-279.
16. Globocan 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (7/11/2016) Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>.
17. 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.
18. Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, *Mod Pathol* 2004; 17(3):292-306.
19. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut": Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2012, Registar za rak u Centralnoj Srbiji izveštaj br. 14 Beograd, 2014. Available from: www.batut.org.rs/download/publikacije/2012IncidencijaI mortalitetOdRaka 1.pdf.
20. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011; 60: 277-300.
21. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Čupić H, Belicza M, Kraus O, Mikuz G: Periacinar clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?. *Virchows Archiv* 2003, 443, 4: 524-527.
22. Krušlin B, Tomas D, Čviko A, Čupić H, Odak LJ, Belicza M: Periacinar clefting and P63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathology&Oncology Research* 2006, vol 12, 4: 205-209.
23. 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.
24. 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.
25. Mijović M, Vukićević D, Mitić N, Knežević M, Đerković B: Periacinarne pukotine u adenokarcinomu prostate, prostaticnoj intraepitelnoj neoplaziji i benignoj hiperplaziji prostate. *Praxis Medica* 2010; 38 (3-4), 1-7.
26. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Nedeljković V, Vitković L: Značaj periacinusnih pukotina kao pomoćnog dijagnostičkog kriterijuma u dijagnozi adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) i njihov odnos prema parametrima od prediktivnog značaja. *Praxis Medica* 2014; 43 (4), 59-69.

-
27. Mijović M, Ćorac A, Smiljić S, Savić S, Mandić P, Vitković L, Leštarević S, Janićijević Hudomal S: Correlation of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer with parameters of predictive value. *Vojnosanitetski pregled* 2018 (M23) (Vojnosanitetski pregled, 2018 OnLine-First (00):19-19 Details Full text (1268 KB) <https://doi.org/10.2298/VSP170930019M> je dostupan na strani <http://doiserbia.nb.rs/issue.aspx?issueid=3045>) (u štampi)
 28. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Nedeljković V, Vitković L: Prognostički značaj Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) u adenokarcinomu prostate u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen neuroendokrine diferencijacije. *Praxis Medica* 2014; 43 (1), 1-12.
 29. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Savić S, Vitković L, Nedeljković V: Specifičnost i senzitivnost preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena u dijagnostici najčešćih patohistoloških promena prostate. *Praxis Medica*, 2017; 46 (1-2), 7-19.
 30. Mijović M. Fokalna neuroendokrina diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska Mitrovica.
 31. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM: Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173(1):70-2.
 32. O Dowd GJ, Veltri RW, Craig Miller M, Strum SB: The Gleason score: a significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. *PCRInsights* 2001; No 4, Vol. 1.
 33. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 69-77.
 34. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localised prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997, 277: 1445-51.
 35. Popov I, Radošević Jelić Lj, Prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis and treatment of prostate carcinoma, advances and controversies. *Srp Arh Celok lek*, 2001; 129(5-6):159-162.
 36. 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.
 37. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* 1993, 150: 386-389.
 38. Sakr WA, Billis A, Bostwick DG, Ekman P, Wilt T. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol*, 2000; 205: 11-18.
 39. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate*, 2006; 66: 1319-1328.