

Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Факултет за медицински науки



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**ЕВАЛУАЦИЈА НА СТЕПЕНОТ НА РЕЛЕВАНТНОСТ НА
ТУМОРСКИТЕ БИОМАРКЕРИ КАКО СКРИНИНГ
ИНДИКАТОРИ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КАРЦИНОМОТ
НА ПРОСТАТИЧНАТА ЖЛЕЗДА**

Кандидат

Др. Игор Минев

Ментор

Проф. Д-р Јован Ивчев

Штип, 2025 год.

Членови на комисија:

1. Проф.д-р. Оливер Станков - председател
2. Проф.д-р. Јован Ивчев (интерен ментор) - член
3. Проф.д-р. Катерина Тошевска-Трајковска (екстерен ментор) - член
4. Проф.д-р. Сотир Ставридис - член
5. Проф.д-р. Јасмин Циривири - член

Лектор – Билјана Радевска

Датум на одбрана - 12.2025 год.

***Факултет за медицински науки
Универзитет Гоце Делчев - Штип***

За моите најблиски
Сузана, Александар и Никола
моите родители Глигор и Божана
и сестра ми Ирена

Овој труд го заокружува мојот досегашен професионален и личен развој

Посебна благодарност изразувам до мојот ментор, Проф. Др. Јован Ивчев, кој посветено го следеше секој чекор од изработката на трудов, за сите конструктивни совети и забелешки, за подришката и довербата на патот кон моето професионално созревање.

Голема благодарност изразувам до Проф. Др. Катерина Тошевска -Трајкоска и Проф. Др.Емилија Јаневиќ-Ивановска за одвоеното време и подришка.

Благодарност до колегите од Уролошкото одд. при ГОБ 8ми Септември Скопје за несебичната подришка.

Кратка содржина

Карциномот на простатата (CaP) останува еден од најчестите малигнитети и водечка причина за морбидитет и морталитет кај мажите низ светот. Прогнозата и третманот во голема мера зависат од агресивноста на туморот. Во трудот е даден опширен осврт на повеќето биомаркери, кои се испитуваат во светски рамки, со посебно внимание на биомаркерите кои се достапни и се испитуваат во нашата замја.

Овој труд го истражува предвидувањето на агресивноста на CaP врз основа на компаративна анализа на стандардни биомаркери и наодите од мултипараметарска MRI (вклучувајќи MRI спектроскопија) во споредба со пре- и постоперативните патохистолошки резултати. Преку испитување на тоа како овие дијагностички модалитети се комплементарни, се настојува подобро да се разбере нивниот заеднички потенцијал за подобрување на предвидувањето и третманот на агресивните форми на CaP.

Во текот на изработката на Докторскиот труд направени се две студии и тоа:

Студија бр.1 “PHI и MR спектроскопија како водичи за рана дијагноза и третман на Ca на простата кај пациенти во сива зона на PSA”

Резултатите од оваа студија сугерираат дека воведувањето на Prostate Health Index (PHI) и mpMRI со MR спектроскопија кај пациенти со PSA во сивата зона може значајно да ја подобри точноста на раната дијагноза на CaP и да помогне во носењето на одлуки за третман.

Студија бр.2 “Компаративна анализа на патохистолошките наоди од биопсија на простатата и радикална простатектомија: разлики, значење и прогностички импликации”

Науката за прогностичките фактори кај CaP постојано се продлабочува. Нашето истражување ги потврди класичните параметри (Глисон, PHI, ЛВИ, маргини) како значајни и го истакна јазот помеѓу првичната (биопсиската) и конечната (хируршката) слика на болеста.

Овој труд претставува обид за унапредување на дијагностичките и прогностичките пристапи во процената на CaP. Очекуваме добиените резултати да дадат значаен придонес во подобрувањето на клиничките одлуки и индивидуализацијата на терапевтските стратегии кај пациентите со CaP.

Клучни зборови - Prostate Health Index (PHI), Мултипараметарската магнетна резонанца (mpMRI), Спектроскопијата со магнетна резонанца (MRS, MRSI), патохистолошката анализа, периневралната инвазија (PNI), лимфните и васкуларните емболуси (LVI), ресекциони маргини.

Abstract

Prostate carcinoma (CaP) remains one of the most common malignancies and a leading cause of morbidity and mortality among men worldwide. Prognosis and treatment largely depend on tumour aggressiveness. This work provides an extensive overview of most biomarkers under investigation globally, with particular attention to those available and being studied in our country.

This study investigates the prediction of CaP aggressiveness through a comparative analysis of standard biomarkers and findings from multiparametric MRI (including MR spectroscopy), compared with pre- and post-operative histopathological results. By examining how these diagnostic modalities complement each other, we aim to better understand their combined potential to improve the prediction and treatment of aggressive forms of CaP.

In the course of this doctoral research, two studies were conducted:

Study 1: *“PHI and MR spectroscopy as guides for early diagnosis and treatment of prostate cancer in patients in the PSA grey zone.”*

The results suggest that the introduction of the Prostate Health Index (PHI) and mpMRI with MR spectroscopy for patients with PSA in the grey zone can significantly improve the accuracy of early prostate cancer diagnosis and aid in treatment decision-making.

Study 2: *“Comparative analysis of histopathological findings from prostate biopsy and radical prostatectomy: differences, significance, and prognostic implications.”*

The understanding of prognostic factors in CaP continues to deepen. Our research confirmed that classical parameters (Gleason score, perineural invasion [PNI], lymphovascular invasion [LVI], and surgical margins) remain significant prognostic

indicators, and highlighted the discrepancy between initial biopsy and final surgical pathology findings.

This work represents an attempt to advance diagnostic and prognostic approaches in the assessment of CaP. The findings are expected to contribute significantly to improving clinical decision-making and the individualisation of therapeutic strategies for patients with CaP.

Keywords: Prostate Health Index (PHI); multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI); magnetic resonance spectroscopy (MRS, MRSI); histopathological analysis; perineural invasion (PNI); lymphovascular invasion (LVI); resection margins.

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ (abbreviations)

1. Простатичниот здравствен индекс (англ.Prostate Health Index – PHI)
2. Простатичниот карцином или карцином на простата (англ.Prostate cancer-PCa)
3. Простата специфичен антиген (англ.Prostate Specific Antigen -PSA)
4. Вкупен простата специфичен антиген (англ.total Prostate specific antigen -tPSA)
5. Слободниот, неврзаниот простата специфичен антиген PSA (англ.free PSA-fPSA)
6. МРИ спектроскопија (англ.multiparametric Magnetic Resonance Imaging spectroscopy- mpMRI spectroscopy)
7. Глисонов скор (англ.Gleason Score-GS)
8. Prostate Imaging Reporting and Data System-(PI-RADS)
9. Дигито-ректален преглед (англ. Digito Rectal Examination-DRE)
10. Бенигната простатична хиперплазија (англ.Benign Prostatic Hyperplasia-BPH)
11. Симптоми на долен уринарен тракт (англ. Lower urinary tract symptoms LUTS)
12. Перинеурална инвазија (англ. perineural invasion PNI)
13. Лимфоваскуларна инвазија (англ. lymphovascular invasion LVI)
14. Андрогенски рецептор (AR)
15. Кастрационо-резистентен рак на простата (CRPC)
16. Имунохистохемиски маркери (IHC)
17. Инфекции на уринарен тракт (англ. UTI urinary tract infection)
18. Интраепителна неоплазија на простатата со висок степен (англ.High grade prostatic intraepithelial neoplasia HGPIN)
19. Метастатски кастрационо-резистентен канцер на простатата (Англ.Metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC)
20. T2-пондерирана слика (T2WI)
21. Дифузионно пондерирана слика (DWI)
22. Дифузионен коефициент (ADC)
23. Динамичка контрастна MRI (DCE-MRI)
24. Екстрапростатично ширење (англ. Extraprostatic extension EPE)
25. ДХТ – ДихидроТестостерон
26. ЕРЕ – Екстра- простатично ширење
27. SVI – Инвазија на семени везикули
28. Evs - Екстрацелуларните везикули

Содржина

1	Вовед	9
2	Простатична жлезда: анатомија, хистологија, физиологија и клиничка релевантност	10
2.1	Анатомија на простатата	10
2.2	Хистологија на простатата.....	13
2.3	Физиологија на простатата	17
2.4	Клиничка релевантност (чести заболувања на простатата и нивната основа).....	20
3	Карцином на простата	23
3.1	Епидемиологија	23
3.2	Етиологија и ризик фактори.....	26
3.3	Патофизиологија	28
3.4	Прогресија на туморот и метастази	32
3.5	Генетска предиспозиција	34
3.6	Дијагноза и скрининг	36
3.7	Стратегии за превенција.....	40
3.8	Најнови истражувања и напредок	42
4	Биомаркери за предвидување на агресивноста на карциномот на простата: Сеопфатен преглед.....	45
4.1	Конвенционални клинички биомаркери	45
4.2	Молекуларни и генетски -биомаркери	49
4.3	Нови биомаркери и неодамнешни напредоци	53
4.4	Клиничка важност и примена на биомаркерите	55
4.5	Предвидувачка точност на биомаркерите	55
4.6	Насочување на терапијата со помош на биомаркери.....	56
4.7	Споредбена ефикасност на различни биомаркери	57
4.8	Идни насоки во истражувањето на биомаркерите.....	60
5	Процена на агресивноста на CaP со индексот на здравјето на простатата (PHI).....	61
5.1	Преглед на PHI	61
5.2	Интерпретација на PHI:.....	61
5.3	Клиничко значење на PHI	62
5.4	Клучни студии и клинички испитувања за PHI.....	63
5.5	PHI и прогноза на канцерот	66

5.6	Ограничувања и предизвици на PHI	66
5.7	Идни насоки и нови истражувања	69
6	Улогата на мултипараметрична магнетна резонанца (mpMRI) во дијагноза и оценка на агресивноста на карциномот на простатата	70
6.1	Преглед на mpMRI во карцином на простата	70
6.2	ПИ-РАДС (PI-RADS) Класификација и Дијагностичка Точност	73
6.3	Дијагностичка точност на mpMRI	74
6.4	Специфичност на mpMRI	75
6.5	Биопсија водена со МПИ и таргетирано земање примероци	76
6.6	Стадирање и стратификација на ризик со mpMRI	80
6.7	Сензитивност и специфичност на mpMRI	80
6.8	Улога на mpMRI во стратификација на ризик	82
6.9	Улога на mpMRI во планирањето и следењето на третманот	82
6.10	Интеграција со PSMA PET сликање	85
6.11	Клучни студии и упатства	86
7	MRI спектроскопија во предвидување на агресивноста на карцином на простатата	89
7.1	Преглед на MRI спектроскопија	89
7.2	Клинички примени во дијагноза CaP	91
7.3	Најнови истражувачки наоди	92
7.4	Споредба со други дијагностички методи	94
7.5	Ограничувања и предизвици на MRS кај CaP	97
7.6	Идни перспективи и напредок	100
8	Комбинирани мултимодални пристапи и значајни студии	102
8.1	Стандардни биомаркери (ПСА и поврзани фактори)	102
8.2	Наоди од MRI Спектроскопија (Метаболичко снимање)	104
8.3	Клинички и проспективни студии	105
8.4	Прехируршка и постхируршка патохистолошка анализа	106
8.5	Комбинирани мултимодални пристапи и значајни студии	108
8.6	Истражувања на нови биомаркери	109
8.7	Клинички испитувања и проспективни студии	110
9	Патохистолошка анализа во предвидување на агресивноста на карциномот на простата	110
9.1	Преглед на патохистолошката анализа	110
9.2	Глисонов систем за градација	112
9.3	Имунохистохемиски (IHC) маркери	114

9.4	Молекуларни и генетски маркери	116
9.5	Најнови истражувачки наоди	118
9.6	Ефикасност на хистопатологијата наспроти нови методи	119
9.7	Нови биомаркери и предиктивни алатки	120
9.8	Споредба со други дијагностички методи	120
9.9	Клинички примени на патохистолошките наоди	123
9.10	Ограничувања и предизвици во патохистолошката процена	125
10	Студии.....	128
10.1	Студија бр.1 “PHI и MR спектроскопија како водичи за рана дијагноза и третман на Са на простата кај пациенти во сива зона на PSA“	128
10.1.3	Статистичка анализа	133
10.1.4	Дијаграмски прикази	133
10.1.5	Демографија.....	133
10.1.6	PSA профил во двете групи.....	134
10.1.7	Дигитален ректален преглед (DRE) во контролна група.....	135
10.1.8	Наоди од mpMRI/MRS (PI-RADS) во испитуваната група	136
10.1.9	PHI резултати во испитуваната група	137
10.1.10	Резултати од биопсијата.....	138
10.1.11	Корелација PHI/MRI со патохистологија	139
10.1.12	Дијагностички перформанси	140
10.1.13	Дискусија	141
10.1.14	Значење на PHI во сивата PSA зона.....	141
10.1.15	Придонес на mpMRI и MR спектроскопијата	141
10.1.16	Комбинирање на PHI и mpMRI/MRS	142
10.1.17	Споредба со други студии	143
10.1.18	Ограничувања на студијата	143
10.1.19	Клинички импликации.....	144
10.1.20	Заклучок	145
10.2	Студија бр.2 Компаративна анализа на патохистолошките наоди од биопсија на простатата и радикална простатектомија: разлики, значење и прогностички импликации.....	146
10.2.1	Цел на студијата	147
10.2.2	Материјали и методи (испитување бр.1).....	148
10.2.3	Резултати (испитување бр.1)	151
10.2.4	Дискусија(испитување бр.1).....	153
10.2.5	Дијагностичка и клиничка значајност.....	155

10.2.6	Ограничувања на испитувањето.....	156
10.2.7	Материјали и методи (испитување бр.2).....	157
10.2.8	Собирање на податоци	158
10.2.9	Статистичка анализа(испитување бр.2).....	159
10.2.10	Резултати(испитување бр.2).....	159
10.2.11	Дискусија (испитување бр.2).....	166
10.2.12	Ограничувања на студијата	170
10.2.13	Клиничко значење (испитување бр.2)	170
10.2.14	Заклучок	171
11	Генерален заклучок	173
12	Литература	175

1 Вовед

Карциномот на простата (CaP) останува еден од водечките причини за морбидитет и морталитет кај мажите низ светот. Прогнозата и лечењето на пациентите со (CaP) се зависни од агресивноста на туморот. Карциномот на простата е хетерогена болест со различни степени на биолошко однесување, кои варираат од индиферентни тумори што растат многу бавно и можеби никогаш нема да влијаат на здравјето на пациентот до агресивни форми кои метастазираат брзо и бараат итна интервенција.[4] Затоа, точното предвидување на агресивноста на карциномот на простата е од суштинско значење за определување на најсоодветниот третман и подобрување на прогнозата на пациентите.

Традиционалните методи - дигитален ректален преглед (DRE), тестирање на простата специфичен антиген (PSA) и биопсија, остануваат важни за дијагностицирање и стејџинг на карциномот на простата. Меѓутоа, овие методи имаат ограничувања, како што се неточноста во откривањето на агресивни форми на CaP или потценувањето на степенот на туморот. Во последните години, техниките за снимање како што е спектроскопијата со магнетна резонанца (MRI) привлекоа внимание како моќни додатни алатки за дијагностицирање на CaP. Освен тоа, патохистолошката анализа, како предоперативна така и постоперативна, е клучна во процената на агресивноста на CaP преку хистолошко рангирање, како што е Gleason скалата, која обезбедува вредни прогностички информации.

Овој труд го истражува предвидувањето на агресивноста на карциномот на простатата врз основа на компаративна анализа на стандардни биомаркери, наоди од MRI спектроскопија и пре- и постоперативни патохистолошки резултати. Преку испитување на тоа како овие дијагностички модалитети се комплементираат едни со други, ние се стремиме да го разбереме нивниот заеднички потенцијал за подобрување на предвидувањето и управувањето со агресивниот CaP.

2 Простатична жлезда: анатомија, хистологија, физиологија и клиничка релевантност

2.1 Анатомија на простатата

➤ Големина, форма и локација

Простатата е мала егзокрина жлезда на машкиот репродуктивен систем, со големина на орев кај возрасни мажи. Обично, тежи околу 11 грама и е лоцирана длабоко во карлицата, под мочниот меур и над урогениталната дијафрагма. Жлездата го опкружува проксималниот дел од уретрата – сегментот што минува низ неа се нарекува простатична уретра. По форма, простатата наликува на превртен конус или пирамида со широка база кај вратот на мочниот меур и врв што почива на карличниот под. Таа е опкружена со тенка фибромускулна капсула (простатична фасција) што се спојува со сврзното ткиво на карлицата.[154,144]

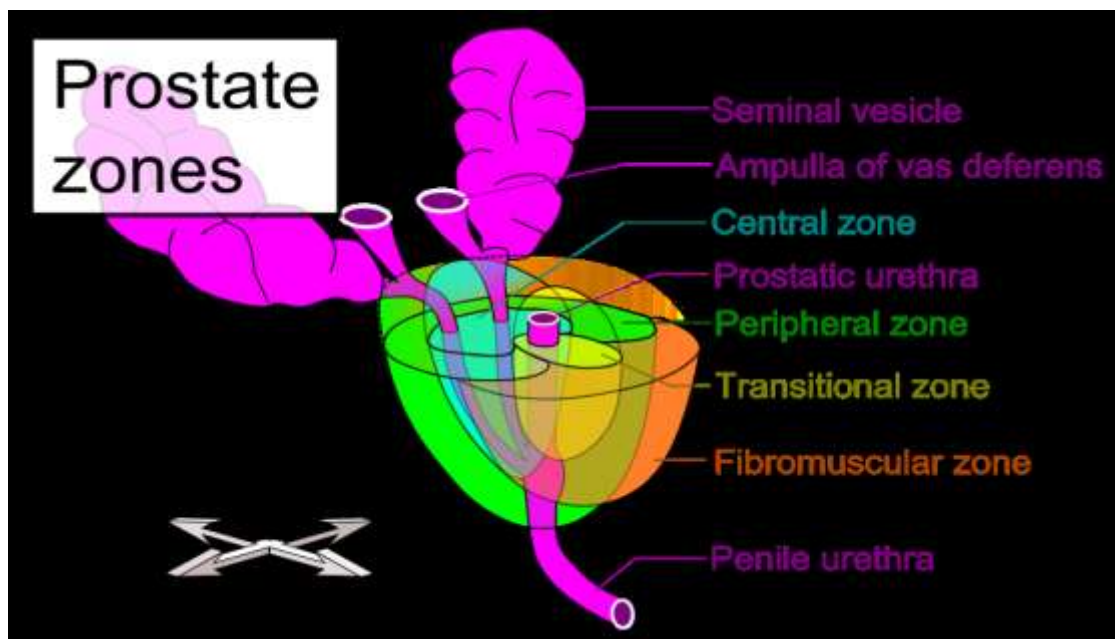
➤ Анатомски делови: лобуси и зони

Традиционално, простатата се опишува според лобуси – како што се преден, заден, среден и два странични лобуси. Сепак, модерните описи се фокусираат на зоналната анатомија, која подобро кореспондира со функцијата и болестите. Жлездата е поделена на жлездени зони и антериорна фибромускулна строма:

- **Периферна зона (PZ):** ова е најголемата зона, сочинувајќи околу 65–70% од волуменот на простатата. Се наоѓа кон задните и страничните делови, под капсулата. Оваа зона ја опкружува дисталната простатична уретра и претставува местото каде што се развиваат 70–80% од карциномите на простатата. Задната периферна зона е палпабилна преку ректумот, што овозможува откривање на тумори при дигитален ректален преглед (ДРП).
- **Централна зона (CZ):** оваа зона опфаќа околу 20–25% од простатата и ги опкружува ејакулаторните канали во близина на основата (до мочниот меур). Карциномите ретко потекнуваат од централната зона (само околу 2–5% од случаите), но кога се јавуваат, може да бидат поагресивни и да ги зафатат семените везикули.
- **Транзиторна зона (TZ):** најмалата зона (околу 5–10% од волуменот на нормалната простата) се наоѓа околу проксималната уретра, веднаш под мочниот меур. Ова е единствената област на простатата која продолжува да расте во текот на животот на мажот и претставува извор на бенигна

простатична хиперплазија (БПХ) кај постарите лица. Околу 10–20% од карциномите на простатата исто така се јавуваат во транзиторната зона.

- **Антериорна фибромускулна строма:** овој преден дел на простатата не содржи жлезни структури, туку се состои од густо мазно мускулно и сврзно ткиво. Таа претставува околу една третина од простатата и продолжува со детрузорниот мускул на мочниот меур. Нејзината функција е да обезбеди структурна поддршка и да учествува во контракциите за време на ејакулацијата.[81,82,61]



Wikimedia Commons – https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prostate_zones.png

Слика 1. Зони на простатичната жлезда.

Figure 1. Prostate Gland zones.

Простатата е поделена на различни зони: периферната зона (зелена) ја сочинува најголемата маса на жлездата (се наоѓа постериорно), централната зона (портокалова) ги опкружува ејакулаторните канали, транзиторната зона (жолта) ја опкружува уретрата во централниот дел, а антеро-фибромускуларната строма (розова) се наоѓа антериорно. Оваа зонска анатомија има клиничко значење: бенигната хиперплазија на простатата (BPH) обично се развива во транзиторната зона (околу уретрата), додека CaP најчесто потекнува од периферната зона. [81,82]

➤ **Крвоснабдување, венски одлив и лимфна дренажа**

Простатата е крвоснабдена од гранките на внатрешните илијачни артерии. Главниот извор на артериска крв е инфериорната везикална артерија, со дополнителни придонеси од внатрешната пудендална и средната ректална

артерија. Овие артерии влегуваат во простатата кај основата и се шират кон врвот, обезбедувајќи гранки за уретрата и капсулата.

Венската дренажа се одвива преку простатскиот венски плексус (плексус на Санторини), кој е мрежа на вени околу капсулата на простатата, особено на предната страна. Овој плексус се поврзува со длабоката дорзална вена на пенисот и се влева во внатрешните илијачни вени. Важно е што преку врски со внатрешниот вертебрален венски плексус (Батсонов плексус), карциномот на простатата може да се прошири по венски пат до 'рбетот, што може да доведе до коскени метастази.

Лимфната дренажа на простатата се одвива кон карличните лимфни јазли. Примарните одводни лимфни јазли се внатрешните илијачни (хипогастрични) лимфни јазли. Некои лимфни садови, особено од задниот и латералниот дел на простатата, исто така се одведуваат кон обтураторните, сакралните и надворешните илијачни лимфни јазли. Овој пат на лимфна дренажа е важен при стадирањето на ракот на простатата, бидејќи малигните клетки можат да метастазираат во овие лимфни групи.[154,144]

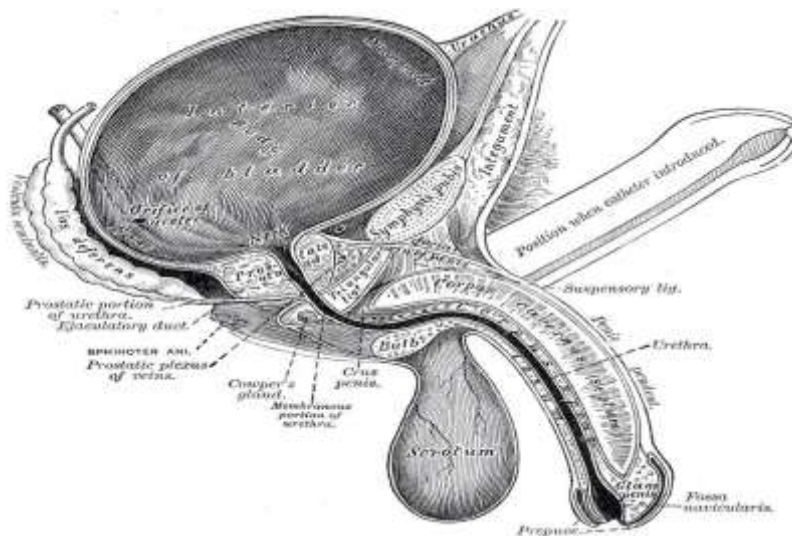
➤ **Нервна инервација и функција**

Простатата е богато инервирана од автономниот нервен систем преку инфериорниот хипогастричен плексус (карличен плексус). Симпатичките влакна (од T10–L2) го инервираат мазното мускулно ткиво на простатата и предизвикуваат контракција за време на ејакулацијата. Парасимпатичките влакна (од S2–S4) исто така ја достигнуваат простатата и можат да ја регулираат секрецијата и мускулниот тонус.

Покрај тоа, на секоја постеролатерална страна на простатата поминуваат неуроваскуларните снопови, кои носат кавернозни нерви за ерекција и крвни садови. Овие снопови се наоѓаат веднаш надвор од простатската фасција, во позиции 5 и 7 часот во однос на жлездата. Очувувањето на овие неуроваскуларни снопови за време на хируршка интервенција (радикална простатектомија) е критично за одржување на еректилната функција – нивното оштетување може да доведе до еректилна дисфункција.

➤ Однос со околните структури

Простатата е централно лоцирана во машката карлица и е опкружена со важни анатомски структури. Антериорно, се наоѓа зад пубичната симфиза, одделена со масно ткиво во ретропубичниот простор (простор на Рециус). Постериорно, непосредно пред ректумот, се одделува само со тенка сврзна ткивна преграда (Денонвилиерова фасција), што овозможува палпација на простатата при дигитален ректален преглед (ДРП). Супериорно, основата на простатата е во директен континуитет со вратот на мочниот меур. Инфериорно, врвот на простатата почива врз урогениталната дијафрагма, а латерално е опкружена со мускулите на карличниот под (леватор ани).[154,144]



Илустрација од Gray's Anatomy (20-то издание).
Слика 2. Сагитален пресек на машката карлица.
Figure 2. Sagittal Section of the Male Pelvis

Простатата се наоѓа под мочниот меур и пред ректумот, опкружувајќи го уретралниот канал. Таа лежи непосредно над урогениталната дијафрагма (карличното дно) и зад пубичната симфиза (не е прикажана на овој средишен пресек). Блиската врска со мочниот меур и уретрата објаснува како зголемувањето на простатата може да влијае врз протокот на урина, а близината до ректумот овозможува преглед на простатата преку аналниот канал.

2.2 Хистологија на простатата

➤ Клеточен состав и жлезна архитектура

Хистолошки, простатата е составена од жлездено епително ткиво и поддржувачка фибромускулна строма. Приближно две третини од волуменот на простатата се жлездено ткиво (бројни секреторни ацини), додека преостанатата

третина е фибромускулна строма. Жлездата се состои од 30–50 сложени тубулоалвеоларни жлезди, организирани во лобули, кои преку 12–20 канали се отвораат во простатичната уретра. [61,113,18]

Секој ацинарен дел (жлезда) во простатата е обложен со двослоен епител:

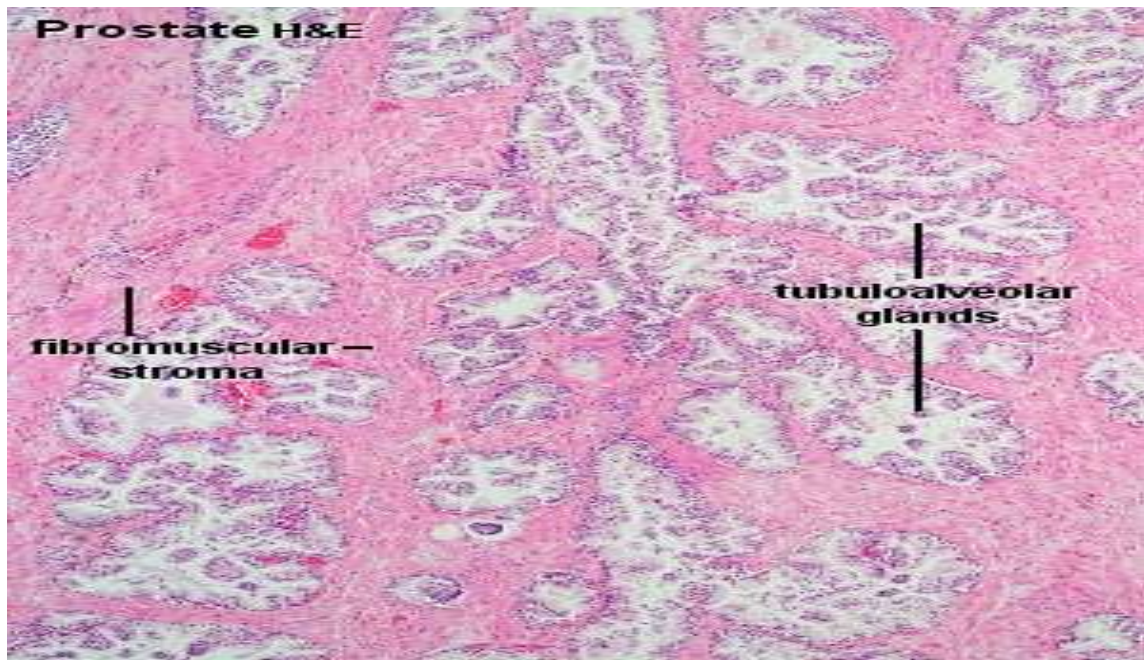
- **Внатрешен слој** – колонести секреторни (луминални) клетки, кои произведуваат простатични секрети (вклучувајќи ензими како ПСА).
- **Надворешен дисконтинуиран слој** – базални клетки, кои се прилепени до базалната мембрана и служат како матични клетки за регенерација на епителот.

Во епителот се присутни и расфрлани неуроендокрини клетки, иако тие се ретки. Во поголемите простатични канали (покрај уретрата), епителот постепено преминува во транзитoren уротелиум, приспособувајќи се на уретралната обвивка.

➤ **Жлездена и стромална организација**

Жлезденото ткиво на простатата е организирано во лобули, одделени со сврзоткивни септи. Во секој лобул, бројни ацини се одводени преку мали канали, кои се спојуваат во поголеми канали и конечно во уретрата. Фибромускулната строма е распространета низ целата жлезда, опкружувајќи ги ацините и каналите. Мазните мускулни влакна во стромата се неправилно распоредени и се продолжуваат со мускулот на мочниот меур кај основата на простатата.

При ејакулација, овие мазни мускулни влакна се контрахираат под дејство на симпатичкиот нервен систем, исфрлајќи ги секретите од жлездите во уретрата. Балансот помеѓу жлездениот и стромалниот дел е клинички значаен – во бенигна простатична хиперплазија (БПХ), и жлездениот епител и стромата хиперпластично се зголемуваат, често формирајќи нодули со различен состав. Нормално, простатата има однос жлезда-строма од 2:1, но овој сооднос може да се промени со возраста и заболувањата. [61]



Retrieved from

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Prostate_histology_01.jpg

Слика 3. Хистологија на простата.

Figure 3. Prostate histology

Хистологија на нормална простата (H&E бојење). Простатичните жлезди се неправилно обликувани ацинуси обложени со двослоен епител – луминални секреторни клетки (со бледо розова цитоплазма, формирајќи го внатрешниот слој) и слој на базални клетки на периферијата на секоја жлезда (тешко видливи на оваа зголемување). Околу жлездите се наоѓа фибромускуларна строма (розово сврзно ткиво и мазна мускулатура) кој го исполнува просторот помеѓу жлездите. Стромата содржи снопови на мазна мускулатура (стимулирана за време на ејакулација) и колагени влакна, кои обезбедуваат поддршка и можат да се контрахираат за да помогнат во исфрлањето на простатната течност. На оваа слика, жлездените структури се кружни до разгранети, а во некои жлезди може да се забележат двата слоја клетки (луминален слој од повисоки клетки и тенок раб од јадра на базалните клетки во основата).

➤ Функција на базалните и луминалните клетки

Двата вида епителни клетки имаат различни улоги:

- **Луминалните клетки** се секреторни – тие ги произведуваат компонентите на простатичната течност (вклучувајќи простатно-специфичен антиген [ПСА], простатична кисела фосфатаза, цитрат и други супстанции) и ги ослободуваат во лумените на жлездите. Овие клетки се колонести, зависни од андрогени (богати со андрогени рецептори, кои реагираат на дихидротестостерон/тестостерон), и ја формираат функционалната секреторна обвивка.

- **Базалните клетки** се мали, сплескани клетки кои не секретираат, но функционираат како матични клетки за обнова и поправка на епителот. Тие изразуваат различни цитокератини (на пр. цитокератини со висока молекуларна тежина, p63) и помагаат во одржување на структурниот интегритет на жлездите.

Присуството на базалниот слој во нормалните жлезди е значаен хистолошки белег – кај инвазивниот простатичен аденокарцином, обично недостигаат базални клетки, што служи како дијагностички показател. Базалните клетки исто така обезбедуваат структурна поддршка за епителот и веројатно ја регулираат функцијата на луминалните клетки преку меѓуклеточна сигнализација. [61,113,18]

➤ **Возрасно-зависни хистолошки промени**

Со текот на годините, простатата поминува низ карактеристични микроскопски промени. Една од најчестите промени кај постарите мажи е акумулацијата на **corpora amylacea** – концентрични, еозинофилни протеински секреции кои се таложат и калцифицираат во лумените на жлездите. Овие ламеларни тела се зголемуваат со возраста и се сметаат за нормална возраст-зависна појава.

Дополнително, кај мажи во средни години, жлездите во транзиторната зона често почнуваат да покажуваат хиперплазија, која може да доведе до формирање на нодули на бенигна простатична хиперплазија (БПХ). Микроскопски жаришта на БПХ може да се појават кај мажи и под 40-годишна возраст, но тие, обично, се зголемуваат и предизвикуваат симптоми подоцна во животот. Со стареењето и промените во хормоналните нивоа, простатата исто така може да покаже области на жлездена атрофија (намалување на жлездените структури со ослабена секреторна активност) и лесни хронични воспалителни инфилтрати. И покрај овие промени, простатата останува функционална. Сепак, зголемувањето на стромалниот дел и потенцијалното проширување може да ја наруши нејзината физиологија, на пример, со намалување на количеството на простатичен секрет или со предизвикување уринарна опструкција.

Хормон-зависната природа на простатата е очигледна во тоа што кастрација или антиандрогена терапија кај постари мажи доведува до намалување и атрофија на жлездите, што ја нагласува клучната улога на андрогените во одржувањето на структурата на простатата.[113,18]

2.3 Физиологија на простатата

➤ Улога во продукцијата на сперма и одржување на подвижноста на сперматозоидите

Примарната физиолошка улога на простатата е да придонесе во продукцијата на семенска течност. Простатата произведува благо алкален, млечен секрет кој сочинува околу **20–30% од волуменот на спермата**. За време на ејакулацијата, простатичната течност се меша со сперматозоидите (од тестисите) и со течноста од семените везикули во уретрата.

- **Алкалноста на простатичните секрети** помага во неутрализирање на киселата средина на вагината, со што ги заштитува сперматозоидите и го продолжува нивниот животен век по сексуалниот однос.
- **Простатичната течност се исфрла во првиот дел од ејакулатот**, заедно со најголемиот број сперматозоиди, благодарение на контракцијата на мазните мускули на простатата. Сперматозоидите во овој првичен дел од ејакулатот покажуваат подобра подвижност и подолг животен век. Наспроти тоа, подоцнежниот дел од ејакулатот (богат со течност од семените везикули) содржи помалку сперматозоиди и е повискозен. Ензимите од простатата го разредуваат овој дел, што дополнително ја подобрува подвижноста на сперматозоидите во репродуктивниот тракт на жената.

Со ова, простатата игра клучна улога во одржувањето на функцијата на сперматозоидите – таа обезбедува хранлив медиум, ја подобрува подвижноста на сперматозоидите и ја штити нивната генетска стабилност, намалувајќи го оксидативниот и киселинскиот стрес. Без простатична течност, волуменот на спермата би бил значително намален, а сперматозоидите би биле изложени на неповолна средина, што би ја намалило плодноста. [113,18]

➤ Секреторни продукти на простатата

Простатичниот епител лачи различни супстанции во семенската течност, кои ги поддржуваат сперматозоидите и репродуктивната функција:

- **Простата-специфичен антиген (PSA)** – серин-протеаза (30 kDa) која ја разредува спермата по ејакулација, разградувајќи ги протеините семиногелини од семените везикули. Ова ја зголемува подвижноста на

сперматозоидите. PSA исто така е биомаркер во крвта за дијагноза на простатични заболувања.

- **Простатична кисела фосфатаза (PAP)** – ензим со улога во метаболизмот на сперматозоидите, некогаш користен како форензички маркер.
- **Цитрат** – присутен во висока концентрација, делува како бафер и енергетски извор за сперматозоидите.
- **Цинк** – го стабилизира хроматинот во сперматозоидите и има антибактериски својства, штитејќи ги репродуктивните патишта.
- **Спермине и семинален плазмин** – полиамини кои и даваат карактеристичен мирис на спермата и помагаат во одржување на сперматозоидите. Семиналниот плазмин има антибактериска улога и може да спречи уринарни инфекции кај мажите.
- **Простагландини** – иако најмногу доаѓаат од семените везикули, некои се присутни и во простатичната течност и помагаат во контракцијата на матката, олеснувајќи го движењето на сперматозоидите. [113,18]

➤ **Хормонална регулација (Тестостерон и ДХТ)**

Растот, одржувањето и функцијата на простатата зависат од андрогени хормони:

- **Тестостеронот**, произведен од Лајдиговите клетки во тестисите, циркулира до простатата и се конвертира во дихидротестостерон (DHT) со ензимот 5 α -редуктаза.
- **ДХТ** е многу посилен андроген од тестостеронот и се врзува за андрогенските рецептори во јадрата на простатичните клетки, регулирајќи ја генската експресија.
- Во пубертетот, ДХТ ја стимулира зрелоста и растот на простатата. Во зрелоста, тој ја одржува секреторната функција и интегритетот на жлездата.
- Ако андрогените се блокираат (на пр. при терапија за рак на простатата), простатата влегува во апоптоза и атрофија поради губење на стимулативните сигнали.
- Кај БПХ, хроничната стимулација од ДХТ во транзиторната зона е главен фактор за хиперплазија.

5 α -редуктазни инхибитори (финстерид, дутастерид) ја блокираат конверзијата на тестостерон во ДХТ, што со тек на време ја намалува големината на простатата и ги подобрува симптомите на БПХ. [113,18]

➤ **Механизам на ејакулација и контракција на простатата**

За време на **сексуален оргазам**, простатата игра **активна механичка улога**.

- **Фазата на емисија** (првиот дел од ејакулацијата) е под контрола на симпатичкиот нервен систем (преку хипогастричниот нерв), што предизвикува контракција на мазната мускулатура на стромата и капсулата на простатата.
- Оваа контракција ја исфрла простатичната течност во уретрата.
- Истовремено, симпатичките нерви го затвораат внатрешниот уретрален сфинктер (вратот на мочниот меур), спречувајќи ретрограден тек на спермата во мочниот меур.
- Семето се исфрла преку ритмични контракции на мускулите на карличниот под (инервирани од пудендалниот нерв).
- **Алфа-1 адренергичните рецептори** во мазниот мускул на простатата ја контролираат оваа контракција (затоа алфа-блокаторите како тамсулозин го релаксираат овој мускул и го подобруваат протокот на урина кај БПХ).

Ако се наруши овој механизам (на пр. при простатична хирургија), може да дојде до **ретроградна ејакулација** или намалена сила на ејакулатот.[18]

➤ **Физиолошки промени со стареењето**

Со возраста, простатата претрпува неколку физиолошки промени:

- Најчеста промена е зголемувањето на простатата (бенигна простатична хиперплазија – БПХ), особено во транзиторната зона.
- Кај многу мажи над 50-годишна возраст, простатата се зголемува и може да доведе до уринарни симптоми.
- Секреторната функција на простатата може да опадне, со намалување на нивото на ПСА во спермата (иако може да биде зголемено во крвта поради истекување од жлездата).
- Зголемената фиброза, хронични воспалителни инфилтрати и натрупување на corpora amylacea (калцифицирани секрети) се чести.

- Хормоналниот пад (андрогенска редукција) може да предизвика атрофија на простатата во многу доцна возраст.

Овие промени објаснуваат зошто БПХ и ракот на простатата се болести поврзани со стареењето, бидејќи долготрајната хормонална стимулација и акумулираните клеточни промени влијаат врз простатичната физиологија.[113,18]

2.4 Клиничка релевантност (чести заболувања на простатата и нивната основа)

➤ Бенигна простатична хиперплазија (БПХ)

Бенигната простатична хиперплазија (БПХ) е **неканцерозно зголемување на простатата**, кое најчесто се јавува кај постари мажи. БПХ настанува поради нодуларна хиперплазија на стромалните и епителните клетки во транзиторната зона (околу уретрата) на простатата. Со растот на овие нодули, тие ја притискаат простатичната уретра, што доведува до опструкција на уринарниот проток.

Симптоми на БПХ (наречени **симптоми на долниот уринарен тракт – LUTS**) вклучуваат:

- Тешкотии при започнување на мокрењето.
- Слаб млаз на урина, капење на крајот.
- Чувство на нецелосно празнење на мочниот меур.
- Често или итно мокрење, особено ноќе (**ноктурија**).

При дигитален ректален преглед (ДРП), простатата во случај на БПХ е мазна, цврста и зголемена, често опишана како „гума“та“. Хистолошки, БПХ нодули можат да бидат претежно жлездени или фибромускулни, што објаснува зошто некои пациенти подобро реагираат на 5-АРИ лекови (кои ја намалуваат жлездената компонента), а други на алфа-блокатори (кои ја релаксираат мускулатурата).

БПХ е **многу честа** – до 60-годишна возраст, поголемиот дел од мажите имаат микроскопска БПХ, а значителен дел развиваат симптоми. Иако БПХ не предизвикува рак, двете состојби можат да коегзистираат. Во тежок облик, БПХ може да предизвика уринарна ретенција, повторливи инфекции на уринарниот тракт (UTI) или оштетување на мочниот меур и бубрезите поради хронична опструкција.

➤ Третман на Бенигна простатична хиперплазија (БПХ)

- Блага БПХ: Ако симптомите се лесни и подносливи, се препорачува внимателно следење (watchful waiting) без веднаш да се применува терапија.
- Умерени симптоми: Првата линија на терапија обично е медикаментозна:
 - Алфа-1 адренергични блокатори (тамсулозин, алфузозин) – го релаксираат мазниот мускул во простатата и вратот на мочниот меур, што го подобрува протокот на урина.
 - 5-алфа-редуктазни инхибитори (финастерид, дутастерид) – ја намалуваат големината на простатата за околу 20%, со намалување на нивото на ДХТ (дихидротестостерон), што ја намалува опструкцијата.
 - Антихолинергици – кај пациенти со симптоми на хиперактивен мочен меур.
- Тешка БПХ или неуспех на медикаментозната терапија: се зема предвид хируршки третман:
 - Златен стандард: Трансуретрална ресекција на простатата (TURP) – се внесува ресектоскоп преку уретрата, а внатрешните делови на простатата се отстрануваат за создавање поширок канал за урина.
 - Алтернативни минимално инвазивни техники: Ласерска аблација, микробранова терапија, импланти за лифтинг на простатичната уретра.

Ризици од хируршки третман: крварење, структура на уретрата, ретроградна ејакулација, а во ретки случаи и еректилна дисфункција (поради оштетување на нервите или сфинктерите).[113,18]

➤ Простатитис

Простатитисот претставува **воспаление на простатата** и може да биде:

- **Акутен бактериски простатитис** – често резултат на уринарна инфекција (најчесто E. coli).
 - Симптоми: треска, студени нозе, болка во карлицата, болно мокрење.
 - При ДРП, простатата е екстремно чувствителна и отечена.

- Терапија: антибиотици (флуорокинолони) со долг период на примена.
- **Хроничен простатитис (бактериски или небактериски)** – хронична карлична болка, болна ејакулација, променливи уринарни симптоми.
 - Небактерискиот простатитис често има непозната етиологија и е тешко излечив.
 - Терапија: антиинфламаторни лекови, алфа-блокатори, физиотерапија.
- **Третман на Простатитис**
 - **Акутен бактериски простатитис:** се лекува со долготрајни антибиотици (флуорокинолони или триметоприм-сулфаметоксазол).
 - Во тешки случаи: потребна е хоспитализација со интравенски антибиотици.
 - Дополнителни терапии: лекови против болка, алфа-блокатори за подобрување на уринарниот проток.
 - **Хроничен бактериски простатитис:** бара долготрајна антибиотска терапија, но може да биде упорен поради бактериите што се кријат во простатичните калцификации.
 - **Хроничен небактериски простатитис (синдром на хронична карлична болка):**
 - Антиинфламаторни лекови, алфа-блокатори, физиотерапија на мускулите на карличниот под.
 - Топли бањи, намалување на стресот, промена на исхрана.

Тековните истражувања се насочени кон подобрување на третманите за хроничниот простатитис. [113,18,41]

➤ **Корелација со карциномот на простата**

Современите научни докази (последните 5–10 години) укажуваат дека БПХ и хроничниот простатитис се поврзани со умерено зголемен ризик од карцином на простатата. Кај БПХ, ризикот е зголемен отприлика 1,6 до 3 пати според обсервациските студии, иако дел од овој ефект може да се должи на почестото откривање на CaP кај пациенти кои се веќе под интензивно уролошко следење. Хроничниот простатитис/воспаление носи поскромно зголемување на ризикот (~1,5 пати), што е во согласност со хипотезата дека воспалителното оштетување може да промовира малигни промени. Наспроти тоа, кај изолираниот акутен

простатитис нема убедливи докази дека долгорочно го зголемува ризикот за карцином.

Важно е да се истакне дека корелацијата не значи директна причинско-последична врска; овие состојби може да коегзистираат со карциномот поради заеднички предиспонирачки фактори (возраст, хормони, генетика) или поради почесто клиничко следење, а не нужно да го предизвикаат самиот СаР. Затоа, БПХ и хроничниот простатитис може да се сметаат за фактори на ризик, поврзани со поголема инциденција на карцином на простатата, но без цврсти докази дека директно предизвикуваат малигна трансформација. Свкупниот заклучок од повеќето истражувања е внимателен: присуството на БПХ или хронично воспаление на простатата корелира со зголемена инциденција на карцином на простатата, но потребни се понатамошни студии за целосно разјаснување на природата и механизмот на оваа поврзаност. [113,18,41]

3 Карцином на простата

Карциномот на простата (СаР) е еден од најчестите малигни заболувања кај мажите низ светот. Тој е вториот најчесто дијагностициран рак кај машката популација (по ракот на белите дробови) и претставува значајна причина за смртност поврзана со карцином. Глобално, СаР сочинува приближно 1,4–1,5 милиони нови случаи годишно и стотици илјади смртни случаи. Повеќето случаи се јавуваат кај постари мажи, што укажува на силното влијание на возраста врз појавата на болеста. Клинички, СаР може да варира од инертни, бавно растечки тумори до агресивна метастатска болест. Следните делови даваат детален преглед на епидемиологијата, етиологијата и факторите на ризик, патофизиологијата, генетската предиспозиција, дијагнозата и скринингот, стратегиите за превенција и најновите истражувања во врска со СаР, со фокус на тековните сознанија. [16,19,28,15,7,115,55,103,62,114]

3.1 Епидемиологија

➤ Глобална и регионална распространетост

Карциномот на простата е водечка дијагноза за карцином кај мажите во многу региони. Во 2020 година беа регистрирани околу 1,41 милион нови случаи на СаР на простата низ светот, што го прави најчестиот дијагностициран карцином

кај мажите во 112 земји. Тој е вториот најчест карцином кај мажите глобално (по карциномот на белите дробови) и петта водечка причина за смртност од карцином кај мажите. Преваленцијата е силно поврзана со возраста – болеста е ретка кај мажи под 50-годишна возраст, а нејзината зачестеност нагло се зголемува кај мажи над 65-годишна возраст. Како што старее населението и расте животниот век, глобалниот товар од CaP та дополнително ќе се зголеми.

- **Стапки на инциденција и географски варијации**

Постои забележлива географска варијабилност во инциденцијата на CaP, со повеќе од 50-кратно варирање помеѓу регионите со најнизок и највисок ризик. Во делови од Азија (на пр. Јемен, Бутан) и Северна Африка, годишните стапки на инциденција се пониски од 3 случаи на 100.000 мажи, додека во одредени западни популации (на пр. Гвадалупе, Скандинавија и делови од Карибите), инциденцијата надминува 100 случаи на 100.000 мажи. Развиените региони, како Северна Америка, Европа и Австралија/Нов Зеланд, генерално, имаат највисока инциденција. Овој тренд делумно се припишува на широката употреба на тестирањето за простата специфичен антиген (PSA) во тие региони, што доведува до зголемено откривање клинички значајни и индолентни канцери.

Во спротивност, многу азиски земји историски имале пониска инциденција, иако стапките се зголемуваат поради западнизација на исхраната и почесто спроведување на PSA скринингот. Забележително е дека во карибските нации и субсахарска Африка, инциденцијата, исто така, е висока, и покрај помалата достапност на PSA скрининг, што е поврзано со поголема генетска предиспозиција кај мажите со западноафриканско потекло. Генерално, CaP е најчестиот карцином кај мажите во повеќето земји во светот (118 од 185 земји во 2022 година). [103,62,114]

- **Стапки на смртност**

Во 2020 година, CaP беше одговорен за околу 375.000 смртни случаи низ светот. Тој е петта водечка причина за смртност од карцином кај мажите, но неговата распределба според смртноста не секогаш се совпаѓа со инциденцата. Региони со највисока инциденца не секогаш имаат и највисока смртност, што се должи на разликите во пристапот до рана дијагностика и третман. На пример, во

Северна Америка и Западна Европа, распространетиот скрининг и подобрената терапија доведоа до намалување на стапките на смртност од 1990 год.

Од друга страна, во делови од субсахарска Африка и Карибите, каде што често недостигаат систематски скрининг и адекватни третмански ресурси, се забележува непропорционално висока смртност. СаР е водечка причина за смртност од рак во 52 земји, главно во Централна Америка и субсахарска Африка. Во Чад (Централна Африка), стапката на смртност од СаР е највисока глобално, со околу 49 смртни случаи на 100.000 мажи. [103,62,114]

- **Трендови**

Воведувањето на PSA-базиран скрининг во доцните '80 и '90 години на 20 век предизвика зголемување на инциденцата во многу развиени земји, по што следеше пад или стабилизација на стапките по стабилизирањето на практиките за скрининг. Истовремено, смртноста во овие земји почна да опаѓа од средината на 1990, веројатно поради пораното откривање и подобрените третмани.

На пример, во САД, Канада и Велика Британија, стапките на смртност од СаР значително опаднаа по раните '90. Меѓутоа, во последно време, падот на смртноста се стабилизира во одредени региони. Промените во упатствата за скрининг – како што е препораката на Американската работна група за превентивни услуги (USPSTF) од 2012 година против рутински PSA скрининг – доведоа до намалено користење на скринингот и зголемена појава на болеста во подоцнежни стадиуми. По ревизијата на упатствата во 2018 година, кога USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) предложи индивидуализирано одлучување за скрининг кај мажи од 55 до 69-годишна возраст, останува да се види како овие промени ќе влијаат врз инциденцата и смртноста.

Во многу средно и слабо развиени земји, инциденцата и смртноста постепено растат, што се должи на стареењето на популацијата и евентуално на зголемената дијагностика. Генерално, епидемиологијата на СаР се карактеризира со висока распространетост кај постарите мажи, изразени расни и регионални разлики и променливи трендови под влијание на скрининг практиките. [103,62,114]

3.2 Етиологија и ризик фактори

- **Мултифакторска етиологија**

Развојот на карциномот на простата е мултифакторски процес што вклучува сложена интеракција меѓу генетските, хормоналните и еколошките фактори. Возраста е најзначајниот ризичен фактор – болеста претежно ги зафаќа постарите мажи, а ризикот експоненцијално се зголемува со стареењето. СаР е исклучително редок пред 40 година, невообичаен пред 50, а најголем број случаи се јавуваат по 60 година. Хормоналната средина (доживотно изложување на андрогени) се смета дека придонесува за канцерогенеза на простатата, што е потврдено со отсуството на СаР кај мажи кои биле кастрирани пред пубертетот. Меѓутоа, геномската нестабилност поврзана со возраста и подолго изложување на потенцијални канцерогени исто така играат клучна улога кај постарите мажи. [136,104,51]

- **Воспоставени ризик фактори (немодифицирачки)**

- **Возраст:** Како што е наведено, напредната возраст е примарен ризичен фактор. Просечната годишна возраст при дијагноза е околу 66–70, а околу 60% од случаите се јавуваат кај мажи постари од 65-годишна возраст.
- **Раса/етничка припадност:** Добро документирано се расните разлики во инциденцата и исходите на СаР. Мажите со африканско потекло имаат највисок ризик. Во САД, Афроамериканците имаат околу 64% повисока инциденца на СаР во споредба со белците (не-Хиспаноамериканци), а нивната стапка на смртност од овој карцином е околу 2,3 пати повисока. Тие исто така имаат тенденција да развиваат СаР на помлада возраст и со поагресивни тумори. Слично високи ризици се забележани во карибските нации кај мажите со африканско потекло. Наспроти тоа, азиските мажи (на пр. Кина, Јапонија) историски имаат најниски стапки на инциденца и смртност. Забележливо е дека ризикот од СаР кај азиските мажи се зголемува кога мигрираат во западните земји, што укажува дека покрај генетските фактори, и животната средина има значајна улога.
- **Семејна историја:** Позитивната семејна историја на СаР претставува значаен ризик фактор. Истражувањата покажуваат дека маж кој има татко или брат со СаР има двојно или тројно поголем ризик за развој на болеста. Овој ризик е повисок ако повеќе членови на семејството се погодени или

ако роднините биле дијагностицирани на помлада возраст. Се проценува дека 5–10% од случаите на CaP се резултат на високопенетрантни наследни фактори.

- **Генетска predisпозиција:** Покрај општата семејна историја, одредени наследни генетски мутации можат значително да го зголемат ризикот. На пример, мутациите на генот **BRCA2** значително го зголемуваат ризикот, честопати со порано појавување и поголема агресивност на болеста. Дополнително, ретката варијанта на генот **HOXB13 (G84E)** е поврзана со фамилијарен CaP, со зголемен ризик од 3 до 20 пати кај носителите. [51]

➤ **Начин на живот и еколошки фактори (модифицирачки фактори)**

- **Исхрана:** Географските разлики во стапките на CaP долго време сугерираат улога на исхраната во неговата инциденција. Високата консумација на животински масти и црвено месо е поврзана со зголемен ризик во некои студии, додека исхрана богата со зеленчук и овошје (особено оние со **ликопен**, како што се доматиите) може да има заштитен ефект. Сепак, доказите се неконзистентни. Доколку внесот на млечни производи и **калциум** е прекумерен, може да постои малку зголемен ризик, но нормалниот внес е неопходен за здравјето. Големи студии како **SELECT** покажале дека **витамин Е** ја зголемува инциденцијата на CaP, додека **селенот** нема превентивна корист.
- **Дебелина и телесна тежина:** Дебелината генерално не го зголемува ризикот за развој на CaP, но е поврзана со повисок ризик за агресивен и напреднат облик на болеста. Ова може да биде резултат на промени во хормоналните нивоа (инсулин, адипокини, тестостерон), потешкотии во откривањето на болеста кај мажи со голем волумен на простата и други коморбидитети.
- **Физичка активност:** Редовната физичка активност е поврзана со намален ризик од фатален CaP, иако ефектот врз вкупната инциденца е нејасен. Вежбањето може да го подобри имунолошкиот надзор и да ја намали инфламацијата.
- **Пушење:** Пушењето не е значаен ризичен фактор за појава на CaP, но пушачите имаат поголем ризик за агресивен облик и повисока смртност.

Тешките пушачи имаат речиси двојно поголем ризик од смрт поради CaP во споредба со непушачите.

- **Инфламација и инфекции:** Хроничното воспаление на простатата (простатитис) може да предизвика клеточно оштетување и да создаде про-туморска средина. Истражувани се одредени сексуално преносливи инфекции, како **гонореја**, како можни ризични фактори, но резултатите се неконзистентни.
- **Еколошки изложености:** Одредени професионални и еколошки фактори, како што се пестициди, индустриски хемикалии и токсични хербициди (на пр. Agent Orange), се испитувани како можни предизвикувачи на CaP. Кај воените ветерани изложени на Agent Orange, ризикот за CaP, особено за агресивни тумори е зголемен.
- **Хормонални фактори:** Иако тестостеронот е клучен за функцијата на простатата, не постои јасна поврзаност меѓу циркулирачките нивоа на тестостерон и ризикот од CaP. Сепак, мажи со хипогонадизам (низок тестостерон) имаат многу ниски стапки на CaP. [104,51]

Најдобро утврдените ризик фактори за CaP се возраста, изложеноста на андрогени, африканското потекло и семејната историја/генетската предиспозиција. Иако бројни фактори на животната средина и начинот на живот се испитувани, нивното влијание останува нецелосно разјаснето. Етиологијата на CaP е најдобро опишана како мултифакторска, што произлегува од комбинацијата на наследна предиспозиција и доживотна изложеност на различни фактори.

3.3 Патофизиологија

➤ Клеточно потекло и развој на тумор

Поголемиот дел (>95%) од карциномите на простатата се аденокарциноми, кои потекнуваат од жлездените епителни клетки на простатата. Овие аденокарциноми најчесто се развиваат во периферната зона на простатата (надворешниот дел што може да се палпира при дигитален ректален преглед), иако може да се појават и во транзиторната зона, особено кај мажи со истовремена бенигна хиперплазија на простатата (BPH). Добро познат прекурсор на инвазивниот аденокарцином е **интраепителната неоплазија на простатата со висок степен (HGPIN)**. Оваа лезија се состои од пролиферација

на атипични епителни клетки со нуклеарни абнормалности, но со зачувана базална мембрана. HGPIN се смета за предмалигна промена, а нејзиното присуство во биопсија е поврзано со голема веројатност за идентификација на аденокарцином при подоцнежни анализи.

Со текот на времето, овие неопластични клетки можат да стекнат способност да ја пробијат базалната мембрана, навлегувајќи во стромата на простатата и формирајќи инфилтративен карцином. **Раните инвазивни канцери често се мултифокални**, што значи дека различни туморски жаришта во простатата можат да имаат независно клонално потекло. Карциногенезата е придружена со постепено натрупување на генетски и епигенетски промени, како што се:

- Активирање на онкогени
- Губење на тумор-супресорни гени
- Нарушување на нормалната клеточна диференцијација

Значајно е дека развојот на CaP е силно зависен од андрогени. Сигнализацијата преку андрогениот рецептор (AR) ја поттикнува пролиферацијата и преживувањето на клетките на простатата, како бенигни, така и малигни.

Класичното откритие на **Хагинс и Хоџис (1941)** покажа дека:

- Кастрацијата или
- Администрацијата на естрогени (кои го неутрализираат дејството на андрогените) предизвикува регресија на метастатски CaP, што ја нагласува централната улога на андрогените во патогенезата на болеста.

Дури и во раните фази на микроскопскиот карцином, активноста на андрогенскиот рецептор (AR) е клучен промотор на клеточната пролиферација. Од друга страна, продолжената андрогенска депривација (како кај мажи со хипогонадизам) е заштитен фактор против развој на CaP.[113,18,80,136]

➤ **Молекуларна патогенеза**

На молекуларно ниво, CaP е хетероген тумор, но постојат повторливи генетски промени кои ја поттикнуваат неговата иницијација и прогресија.

• **Фузија на TMPRSS2–ERG и ETS онкогени**

Еден од најраните настани во многу карциноми на простатата е **генската фузија** помеѓу андроген-регулираниот ген TMPRSS2 и членовите на ETS семејството на транскрипциски фактори, најчесто ERG.

- Оваа фузија (TMPRSS2–ERG) го става онкогенот ERG под контрола на андроген-регулирачките елементи на TMPRSS2, што доведува до прекумерна експресија на ERG во клетките на простатата.
- TMPRSS2–ERG и слични ETS фузии се присутни во околу 50% од аденокарциномите на простатата во западните популации, но се поретки кај азиските популации, што укажува на етнички генетски разлики.
- Иако ETS фузиите сами по себе не се доволни за иницирање на карцином, се верува дека тие го олеснуваат онкогеното претворање во присуство на други генетски мутации.

➤ **Загуба на PTEN – активирање на PI3K–АКТ патеката**

Друга честа молекуларна промена во карциномот на простатата е **губење на тумор-супресорот PTEN** (фосфатаза и тенсин хомолог).

- PTEN е изгубен кај 20–30% од примарните канцери и до 40–60% од метастатските кастрационо-резистентни канцери на простатата (mCRPC).
- Губењето на PTEN ја активира PI3K–АКТ сигналната патека, што доведува до неконтролирана пролиферација и преживување на клетките.

➤ **TP53 и RB1 мутации – агресивна болест**

- Мутации во TP53 (тумор-супресор p53) и делеции на RB1 (ретинобластома генот) се ретки кај локализиран CaP, но чести во напреднат и хормоно-резистентен карцином.
- TP53 и RB1 загуби се идентификувани кај значителен дел од mCRPC и се поврзани со висока агресивност и лоша прогноза.

- **Геномски анализи – молекуларни подтипови**- Големи геномски студии, како **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**, дефинираа **молекуларни подтипови** на карциномот на простатата. Во оваа студија, 74% од туморите беа класифицирани во седум молекуларни подгрупи врз основа на специфични генетски двигатели:

- ETS-позитивни фузии → ERG фузија кај ~46% од случаите, други ETS фузии (ETV1/4, FLI1) во помал процент.
- Мутации специфични за подтипови:
 - SPOP мутации (~11%)
 - FOXA1 мутации (~3%)
 - IDH1 мутации (~1%)

Пример: SPOP-мутираните канцери имаат уникатен молекуларен профил – тие немаат ETS фузии, но често имаат CHD1 загуба и промени во ДНК метилацијата. Карциномот на простатата не е униформна болест, туку збир на молекуларно дефинирани подгрупи, секоја со различни клинички карактеристики и терапевтски одговори. Познавањето на овие молекуларни механизми е клучно за подобрување на персонализираните третмани и дијагностички стратегии.

➤ **Сигнализација преку андрогенски рецептор (AR)**

Една од главните карактеристики на повеќето карциноми на простатата е нивната зависност од сигнализацијата преку андрогенскиот рецептор (AR).

AR е нуклеарен хормонски рецептор и транскрипциски фактор што се активира при врзување на дихидротестостерон (DHT) и тестостерон.

- Во нормалниот епител на простатата, AR сигнализацијата ја регулира диференцијацијата и преживувањето на клетките.
- Кај канцерозните клетки на простатата, AR го поттикнува пролиферативниот капацитет и експресијата на гени за преживување, често на абнормален начин.

➤ **Кастрационо-резистентен CaP (CRPC)**

Лекување со андрогена депривација (преку хируршка кастрација или GnRH аналози) води до регресија на хормоно-сензитивниот карцином, бидејќи клетките влегуваат во апоптоза или престануваат да растат без AR активација. Сепак, речиси сите напреднати карциноми со текот на времето напредуваат во кастрационо-резистентен рак на простата (CRPC), кој расте и покрај ниските нивоа на циркулирачки андрогени.

➤ **Механизми на реактивација на AR во CRPC**

Клетките на CRPC развиваат механизми за одржување на AR активноста во андроген-дефицитна средина, вклучувајќи:

- Амплификација на AR генот → зголемен број копии доведува до прекумерна експресија на AR.
- Точкести мутации во AR → проширан спектар на лиганди што го активираат.
- Конститутивно активни AR слајс варијанти (на пр. AR-V7) → рецептор што функционира без врзување на андрогени.

- Интратуморална синтеза на андрогени → самите туморски клетки произведуваат тестостерон.

Овие механизми покажуваат дека кај CRPC, андрогенската оска останува доминантен фактор за раст, што укажува на „андрогенска зависност“ дури и во напредната болест.

Мал процент на напреднати тумори добиваат **AR-независни фенотипови**, како што е невроендокрина трансдиференцијација во малоклеточен карцином, но ова се ретки случаи. Постојаната улога на AR сигнализацијата низ целиот тек на болеста ја прави клучна цел за терапевтски интервенции.

На патофизиолошко ниво, AR сигнализацијата комуницира со PI3K/AKT патеката, регулаторите на клеточниот циклус и губитокот на тумор-супресори како RB, што ја засилува AR активността. Оваа интеракција помеѓу AR-доминантната експресија и геномската нестабилност води до клонирање и еволуција на туморот, особено под терапевтски притисок. [113,18,80]

3.4 Прогресија на туморот и метастази

Во раните фази, аденокарциномот на простатата е локализиран во простатната жлезда.

Како што **напредува**, туморот има тенденција за:

- **Локално ширење:**
Често ги инфилтрира семените везикули.
Може да навлезе во капсулата на простатата, проширувајќи се во базата на мочниот меур или карличниот сид.
- **Метастазира преку лимфниот систем:**
 - Први погодени лимфни јазли → карлични (обтураторни, интерни илијачни).
 - Понатамошна прогресија → пара-аортни лимфни јазли.
- **Хематогени метастази (преку крвта):**
 - Коските се најчесто зафатено место.
- **Коскени метастази – уникатна карактеристика на CaP**

Карциномот на простатата има силен афинитет кон коските и метастази во коските се присутни кај поголемиот дел од пациентите во терминална фаза. За разлика од другите карциноми, метастазите на простатата се остеобластични, што значи дека предизвикуваат формирање нова коска.

- На имагинг, овие метастази изгледаат како склеротични (густо коскени) лезии, за разлика од литичките (деструктивни) лезии, кои се типични за повеќето други метастатски канцери.
- Факторите што ја стимулираат остеобластичната активност вклучуваат: Коскени морфогенетски протеини (BMPs) , Ендотелин-1

Иако се **остеобластични**, овие метастази се **патолошки и нестабилни**, што доведува до:

- Болка во коските
- Зголемен ризик од фрактури
- Компресија на рбетниот мозок

Други можни оддалечени метастази се во **црниот дроб, белите дробови**, и **поретко во мозокот**, но овие се многу поретки во споредба со коскените метастази.

➤ **Молекуларни промени во метастатската и CRPC фаза**

Со напредување на туморот во метастатска и кастрационо-резистентна фаза, се акумулираат дополнителни молекуларни мутации, како што се:

- Дефекти во механизмите за поправка на ДНК:
 - Биалелична инактивација на BRCA2
 - Хомологна рекомбинациска неуспешност
 - Овие промени создаваат зголемена геномска нестабилност и поголема осетливост на PARP-инхибитори.

Туморската микроокружување (стромални фибробласти, имунолошки клетки) може да го поддржи растот на туморот и е предмет на активни истражувања како потенцијална терапевтска цел. [113,18,80,54,10]

- Патофизиологијата на CaP вклучува:
 - **Трансформација на нормални епителни клетки** (често преку прекурсорни лезии како HGPIN) во **малиген аденокарцином**.
 - **Силна зависност од андрогенска сигнализација**, што го прави AR главен двигател на болеста.
 - **Чести молекуларни промени** (ETS фузии, PTEN загуба, мутации на TP53, RB1, BRCA2).
 - **Предвидлив модел на проширување** (локална инвазија → лимфни јазли → коски).

- **Остеобластични коскени метастази** – уникатна карактеристика на оваа болест.

- **Еволуција во кастрационо-резистентна форма**, со адаптација на туморот преку генетски и епигенетски механизми.

Разбирањето на овие механизми е од суштинско значење за подобрување на дијагнозата, прогнозата и персонализираните третмани за CaP.

3.5 Генетска predisпозиција

Иако поголемиот дел од случаите на CaP се спорадични, значителен дел има наследна компонента.

- **Епидемиолошките студии** покажуваат дека 5–15% од случаите можат да се припишат на наследни фактори на подложност, особено кај мажи со силна семејна историја на болеста. Напредокот во геномските истражувања идентификуваше специфични генетски мутации што значително го зголемуваат ризикот од CaP

Овие наследни мутации можат да бидат:

- Високопенетрантни (ретки, но со големо влијание).
- Полигенски комбинации на ниско ризични варијанти што заеднички го зголемуваат ризикот.

➤ Главни генетски фактори поврзани со predisпозиција за CaP

- **BRCA1 и BRCA2-** Мутациите во BRCA2, кои првенствено се поврзуваат со карцином на дојка и јајници, исто така значително го зголемуваат ризикот од CaP кај мажите. Носителите на патогена BRCA2 мутација имаат двократно до шесткратно зголемен ризик за развој на CaP во споредба со останатите мажи. BRCA2-поврзаните карциноми обично се поагресивни, се појавуваат на помлада возраст и се со висок Глисон скор. BRCA1 мутациите имаат послаба поврзаност со ризикот од CaP – некои студии покажуваат зголемен ризик, но помалку изразен отколку кај BRCA2. Поради зголемениот ризик, клиничките упатства препорачуваат рана и почеста проверка за мажи со BRCA2 (и во некои случаи BRCA1) мутации.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) препорачува мажи со **BRCA2** мутација да започнат со **PSA скрининг околу 40 година**.

- **HOXB13** - Откриен како прв специфичен ген за наследен CaP. Мутацијата G84E во HOXB13 е ретка, но е силно поврзана со фамилијарен и рано-настанат CaP. Оваа мутација е најчеста кај мажи со северноевропско потекло и го зголемува ризикот за 3 до 8 пати.
- **Гени за поправка на ДНК (Lynch синдром)**- Мажи со Lynch синдром (хередитарен неполипозен колоректален карцином, HNPCC), предизвикан од мутации во MMR гени (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), имаат зголемен ризик за CaP. Овој синдром првично беше поврзан со карцином на дебелото црево и ендометриумот, но сега се признава како фактор за CaP. Кај мутантите на MSH2, ризикот од CaP е неколку пати поголем во однос на општата популација.

Препораки: **Генетско тестирање** за мажи со **ран почеток на болеста или силна семејна историја** на карцином на дебело црево или други карциноми поврзани со Lynch синдром.

- **CHEK2 и ATM- CHEK2 мутации (на пр. 1100delC)** - поврзани со умерено зголемен ризик (двократно повисок). **ATM мутации** - предизвикуваат атаксија-телеангијектазија во хомозиготна состојба, а кај хетерозиготите може малку да го зголемат ризикот од CaP.

Други ретки мутации- Гени вклучени во поправка на ДНК: **PALB2, BRIP1, NBN, RAD51D**. Студија направена во 2016 година, покажала дека наследни мутации во гени за хомологна рекомбинација (BRCA1/2, ATM, PALB2, итн.) се присутни кај ~10–12% од мажи со метастатски CaP.

- Ова откритие ја нагласува важноста на **генетското тестирање**, дури и кај пациенти **без семејна историја**, доколку имаат **напредната болест**.

➤ **Полигенски ризик и заеднички генетски варијанти**

- Освен ретките високоризични мутации, постојат многу чести генетски варијанти (SNPs), кои индивидуално го зголемуваат ризикот за 5–15%.
- GWAS (геномски асоцијативни студии) идентификуваа >200 SNPs што се поврзани со зголемен ризик од CaP.
- Полигенскиот ризичен скор (PRS) може да помогне во стратификација на ризикот: Мажи со висок PRS имаат значително зголемен ризик во

споредба со оние со низок PRS. Овие резултати може да бидат корисни за персонализиран скрининг (на пр. порано започнување со PSA тестирање). PRS не прави разлика меѓу агресивни и индолентни форми на СаР – истражувањата продолжуваат за подобрување на предиктивната моќ.

➤ **Импликации на генетската предиспозиција**

- Мажи со патогени мутации (BRCA2, HOXB13 и др.) имаат зголемена веројатност за развој на СаР, често со поран почеток и поагресивен тек.
- Овие лица треба да бидат подложени на подобрен скрининг (порано PSA тестирање, почести прегледи).
- Роднините на пациент со СаР (особено ако е дијагностициран на млада возраст или има агресивна форма) може да бидат кандидати за генетско советување и тестирање.
- Карциномите што се појавуваат кај носители на мутации често имаат специфични молекуларни карактеристики:
- BRCA2-мутирани тумори имаат повисок степен на геномска нестабилност и полоша прогноза.
- Идентификувањето на ДНК-репаративни мутации може да има терапевтска важност → на пример, PARP-инхибитори кај BRCA1/2 или ATM-мутирани метастатски канцери.

Наследниот СаР претставува значаен поддел на случаите, поттикнат од наследни мутации. Најзначајните високоризични генетски фактори вклучуваат BRCA2, HOXB13, Lynch синдром гените и други ДНК-репаративни гени. Полигенски комбинации на SNPs исто така придонесуваат за зголемен ризик. Препознавањето на генетската предиспозиција може да помогне во подобрување на стратегиите за рана детекција, превенција и персонализиран третман. [113,18,80,54,10]

3.6 Дијагноза и скрининг

➤ **Клиничка слика**

СаР во раната фаза најчесто е **асимптоматски** и обично се открива **преку скрининг тестови**, а не преку симптоми.

Кога ќе се појават симптоми, тие се неспецифични и најчесто укажуваат на локално напредната болест:

- **Уринарна опструкција** (тешкотии при мокрење, слаб млаз, задршка на урина)
- **Хематурија** (крв во урината)

Доколку болеста **метастазира**, најчестиот симптом е **болка во коските**.

Затоа, систематскиот скрининг и дијагностички евалуации се клучни за рано откривање. [143,50,116,64]

➤ **Методи за скрининг**

Главни алатки за скрининг на CaP се:

- **Простатно-специфичен антиген (PSA) тест**

- PSA е гликопротеин од семејството на каликреини, произведен од епителните клетки на простатата.
- Нормално се излучува во семената течност, но оштетувањето на простатата (вклучувајќи карцином) доведува до зголемено ниво на PSA во крвта.
- Гранична вредност:
 - Класично >4.0 ng/mL се смета за сомнително, но се користат возраст- и раса-специфични референтни вредности.
- Ограничувања:
 - PSA не е специфичен за CaP – може да биде зголемен поради бенигна хиперплазија на простатата (BPH), простатитис, неодамнешна ејакулација или задршка на урина.
 - Лажни позитивни резултати → многу мажи со покачен PSA немаат CaP.
 - Лажни негативни резултати → некои мажи со низок PSA сè уште можат да имаат агресивен CaP.

- **Дигитален ректален преглед (DRE)**

- Лекарот ја палпира простатата преку ректумот за да открие индурирани или нодуларни подрачја.
- DRE може да открие канцер кај мажи со нормален PSA, но има ограничена сензитивност.

- Денес, не се користи како примарна алатка за скрининг, туку како дополнителен метод.[50,116,64]

Во современата пракса, **PSA тестирањето (со или без DRE) е основа на скринингот.**

➤ **Контроверзии и упатства за скрининг**

Скринингот за CaP е предмет на **контроверзии** поради потребата да се направи баланс помеѓу:

- **Придобивки** – намалена смртност преку рано откривање на CaP.
- **Ризици** – претерана дијагноза и третман на индолентни тумори, лажно позитивни резултати што предизвикуваат анксиозност и непотребни инвазивни биопсии.

➤ **Големи клинички студии со различни резултати:**

- **ERSPC** (Европска студија за скрининг на карцином на простата)
Покажа **значително намалување на смртноста (~20% намалување на релативниот ризик по 13 години)** кај мажи што биле предмет на скрининг.
- **PLCO** (Американска студија)
Не покажа значајно намалување на смртноста. Резултатите биле збунувачки **од високата стапка на „контаминација“**, бидејќи многу мажи во контролната група сепак направиле PSA тестирање.

➤ **Промена на ставовите за скрининг:**

2012 – USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) препорача против-рутинско PSA тестирање (Група D препорака)

- Како резултат, PSA скринингот се намали во САД.
- Подоцнежни студии забележаа зголемување на високостепените и метастатски карциноми.

2018 – USPSTF ја ревидирала препораката → поефективен пристап

- Мажи на возраст 55–69 години → индивидуално одлучување (Група C препорака).
- Лекарите треба да разговараат со пациентите за потенцијалните придобивки и ризици, земајќи ги предвид индивидуалните фактори на ризик.

➤ **Други препораки (AUA, EAU, NCCN):**

- **Мажи со просечен ризик:**
 - PSA тестирање помеѓу **50–70 години**.
- **Мажи со висок ризик (семејна историја, африканско потекло):**
 - Скрининг **од 40–45 години**.
- **Мажи постари од 70 години:**
 - **Рутински скрининг не се препорачува**, бидејќи потенцијалните штети ги надминуваат придобивките.
 - Исклучок: **здрави постари мажи** – се разгледува индивидуално.

Во последните години, стратегиите за активен надзор кај нискоризичните карциноми помогнаа да се намали прекумерната дијагноза, но балансот меѓу рана детекција и непотребно лекување останува предизвик.

➤ **Цел на скринингот:**

- Откривање на агресивни канцери доволно рано за лекување
- Избегнување на прекумерна дијагноза на индолентни тумори

➤ **Дијагностичка евалуација**

Ако резултатите од скринингот се абнормални (зголемен PSA или сомнителен DRE), потребни се понатамошни тестирања.

• **Биопсија на простата**

- Стандардна процедура за потврдување на CaP.
- Трансректална ултразвучно-водена биопсија (TRUS биопсија)
 - Вметнување на ултразвучна сонда преку ректумот за да се води иглата при земање примероци (обично 10–12 корови од различни делови на простатата).
- Трансперинеална биопсија (низ кожата меѓу скротумот и анусот) - пониска стапка на инфекции.

• **Хистопатолошка анализа**

- Дефинитивна дијагноза.
- Оценување на **Глисонов скор** (карактеристики на туморот).
- Дополнителни тестови (имунохистохемија, AMACR, базални клетки) за потврда.

- **Мултипараметрична магнетна резонанца (mpMRI)**

Користи анатомско и функционално испитување за да идентификува сомнителни подрачја. PIRADS скор (1–5) - повисоки вредности сугерираат поголема веројатност за канцер. MRI се користи пред биопсија за подобра селекција на пациенти.

- **PSMA PET-CT**

Нов метод за **стадирање на метастази** (по биопсија). Чувствителен за **раните метастази**, подобар од коскена скинтиграфија.

- **Биомаркери за подобра дијагноза**

Поради ограничувањата на PSA, развиени се нови тестови за подобрување на специфичноста:

- **Prostate Health Index (PHI)** → комбинира вкупен PSA, слободен PSA и [-2]proPSA.
- **4Kscore** → анализира четири каликреински протеини за да ја процени веројатноста за висок Глисон скор.
- **PCA3 (уринарен тест)** → мери PCA3 mRNA, кој е значително зголемен во CaP.
- **Exosomal RNA (ExoDx Prostate Test)** → без потреба од DRE, идентификува експресија на канцер-асоцирани гени.
- **ConfirmMDx (епигенетски тест)** → анализира метилација на ДНК за подобрување на детекцијата кај мажи со претходно негативна биопсија.

CaP најчесто се открива преку скрининг (PSA, DRE), а дефинитивна дијагноза се поставува со биопсија. MRI ја подобрува прецизноста на биопсијата и намалува непотребни процедури. PSMA PET станува златен стандард за стадирање на метастатски CaP. Новите биомаркери (PHI, 4Kscore, PCA3) помагаат во селекција на пациенти за биопсија. Целта е рано откривање на клинички значајни канцери додека се избегнува претерана дијагноза на индолентни тумори.

3.7 Стратегии за превенција

Со оглед на значителното влијание на CaP врз здравјето на мажите, постои голем интерес за стратегии кои би можеле да го намалат ризикот од развој на оваа болест. За разлика од некои други карциноми (на пример, карциномот на

белите дробови, кој може драстично да се намали со избегнување на тутунот), **СаР нема единствено лесно избеглив причинител**. Сепак, истражувањата сугерираат дека одредени начини на живот и медицински интервенции можат умерено да влијаат врз ризикот. Важно е да се напомене дека ниедна стратегија не гарантира целосна превенција, но целта е намалување на ризикот.

➤ **Хемопревенција (Фармаколошки пристап)**

Истражувањата испитуваа дали одредени **лекови можат да го намалат ризикот од СаР**.

- **5-алфа редуктазни инхибитори (5-АРИ) – финастерид и дутастерид**

Овие лекови ја блокираат конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон (DHT), што доведува до намалување на големината на простатата.

Големи клинички студии:

- PCPT (испитување со финастерид) → 25% намалување на ризикот од СаР.
- REDUCE (испитување со дутастерид) → 23% намалување на ризикот.

- **Опасности:**

- Овие студии покажаа малку зголемена стапка на високостепени тумори (Глисон 8–10) во 5-АРИ групите.
- Се дебатира дали ова е вистинско зголемување или артефакт на подобрена детекција (поради намалена големина на простатата).
- Долгорочните податоци не покажуваат значително влијание врз вкупното преживување или смртноста од рак на простатата.

- **Препораки:**

5-АРИ не се рутински препорачани за превенција, но можат да се разгледаат кај мажи со висок ризик, особено ако имаат симптоми на БПХ. PSA тестирањето кај пациенти на 5-АРИ треба да се интерпретира со корекција (PSA е намален за ~50%). [107]

- **Аспирин и НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови)**

Некои студии покажуваат дека долгорочна употреба на аспирин е поврзана со 12% намален ризик од рак на простатата. Нема доволно докази за рутинска употреба за превенција, но мажи што веќе земаат

аспирин (на пр. за срцеви заболувања) може да имаат дополнителна корист.

- **Статини (лекови за намалување на холестерол)**

Статините можат да имаат антиканцерогено дејство преку намалување на холестеролот што им е потребен на туморите за раст. Некои студии покажаа 12% намалување на ризикот од напреднат рак кај мажи што земаат статини. Сепак, не се препорачуваат исклучиво за превенција на CaP.

Здравиот начин на живот (исхрана, тежина, вежбање, избегнување тутун) е основата на стратегиите за намалување на ризикот од CaP. 5-АРИ можат да го намалат ризикот од CaP, но не се рутински препорачани поради опасност за високостепени тумори. Ниту еден суплемент (вклучувајќи витамин Е, селен) не покажал заштитен ефект – а некои можат дури и да бидат штетни. Најдобриот пристап е модификација на ризичните фактори и внимателно следење на скринингот. [50,116,64]

3.8 Најнови истражувања и напредок

Во последната деценија, истражувањата за **CaP** донесоа значајни нови сознанија и алатки во различни области, од **молекуларната биологија до дијагностиката**. Овие напредоци постепено го подобруваат начинот на откривање, карактеризирање и разбирање на болеста.

Клучни области на напредок вклучуваат:

- **Молекуларна генетика и геномика**

- **Големи геномски проекти**, како што се **The Cancer Genome Atlas** и **меѓународните конзорциуми за секвенционирање**, значително го проширија нашето знаење за молекуларниот пејзаж на ракот на простатата.
- Дефинирани се **различни молекуларни подтипови** на CaP засновани врз карактеристични генетски промени: Приближно 50% од примарните тумори се предизвикани од ETS генска фузија (најчесто TMPRSS2–ERG). Други видови се дефинирани од мутации во SPOP, FOXA1, IDH1.
- **Откриени се мутации во гени за поправка на ДНК** кај 12% од пациентите со метастатски CaP (BRCA2, ATM, CHEK2 и други). Ова го

отвори патот за прецизна онкологија, каде што PARP инхибиторите покажаа ефективност кај BRCA-мутирани тумори.

- **Епигенетика** - Хиперметилација на GSTP1 е присутна во речиси сите тумори на простатата, а истражувањата за ДНК метилација и хроматински модификации помагаат во разликување на агресивни од индолентни тумори.
- **Интеграцијата на мулти-омикс податоци** (геномика, транскриптомика, протеомика) овозможува прецизни прогностички насоки и идентификација на нови терапевтски цели.

➤ **Биомаркери за прогноза и терапевтски одлуки**

Покрај PSA, се развиваат нови **биомаркери** за подобро водење на клиничките одлуки:

- Геномски тестови за локализиран CaP:
 - **Decipher®, Oncotype DX® Prostate, Prolaris®** → анализираат генска експресија на биопсиски ткива за предвидување на ризикот од метастази или рецидив.
 - **Овие тестови помагаат во одлуки за:**
 - Дали пациентот е погоден за активен надзор
 - Дали му е потребна адјувантна терапија по хируршки третман.
- Биомаркери во (крв, урина) за напреднат CaP:
 - **Циркулирачки туморски клетки (CTCs) и циркулирачка туморска ДНК (ctDNA)** овозможуваат следење на болеста во реално време.
 - **AR-V7 мРНК во CTCs** → предвидува **резистенција** на AR-таргетирана терапија (ензалутамид, абиратерон). Пациентите со позитивен AR-V7 биомаркер може да имаат подобар одговор на хемотерапија отколку на AR-таргетирани терапии.
- Идни перспективи:
 - **МикроРНК и метаболни маркери во крвта** → идентификување нови биомаркери за рана детекција и прогнозирање.
 - **Екзозомски протеини** од простатата → активна истражувачка област.

➤ **Напредоци во снимањето**

- **PSMA PET/CT** (Простатно-специфична мембранска антигенска позитронска емисиона томографија)- Најреволуционерна метода за откривање на метастази и биохемиски рецидив. 68Ga-PSMA-11 и 18F-DCFPyL PET добија одобрение во 2020–2021, овозможувајќи:
 - Откривање на метастази на многу ниски PSA нивоа (<0.5 ng/mL).
 - Попрецизно насочување на третманот (таргетирана радиотерапија, хирургија за олигометастази).
- MRI со нови техники (микроструктурно снимање, спектроскопија) подобрува карактеризација на туморите.
- Напредни ултразвучни техники (еластографија, контрастна ехографија) → истражувачки потенцијал за неинвазивна детекција.

➤ **Тераностика и таргетирана терапија**

- **PSMA-таргетирана радиолигандна терапија**- Лутециум-177 PSMA → нова форма на прецизна радиотерапија, доставувајќи зрачење директно до туморските клетки низ телото.

Истражувања за туморската микросредина и имунологија

CaP долго време се сметаше за „имунолошки ладен тумор“, со слаб одговор на имунотерапија. Истражувања во 2022 година идентификуваа бактериски микробиоми во простатата што можат да придонесат за канцерогенеза. Фибробластите во туморската средина → клучни во поддршката на растот на туморот.

- Развој на терапевтски вакцини (како sipuleucel-T) го отвори патот за комбинирање на имунотерапија со други третмани.

Во последните години, истражувањата за CaP донесоа:

- Подобро молекуларно карактеризирање на туморите.
- Нови биомаркери во крв и урина за подобра стратификација на ризик.
- Напредни снимачки методи (PSMA PET, MRI-насочена биопсија).
- Тераностички пристапи (PSMA-луцетиева терапија) за таргетирана терапија.

Овие иновации постепено се воведуваат во клиничката пракса, со цел да се персонализира грижата за пациентите, подобрувајќи ја детекцијата и терапијата додека се намалува прекумерната дијагноза. [102]

4 Биомаркери за предвидување на агресивноста на карциномот на простата: Сеопфатен преглед

4.1 Конвенционални клинички биомаркери

➤ Простата специфичен антиген (PSA)

PSA е протеин кој го произведуваат клетките на простатата и се ослободува во крвта. Тој се користи како биомаркер за скрининг и следење на CaP. Високите нивоа на PSA или брзото зголемување на PSA (брзина на пораст) може да укажуваат на присуство на карцином или поагресивна форма на болеста. Сепак, PSA сам по себе не е специфичен за карцином – неговите нивоа може да бидат зголемени и поради бенигна хиперплазија на простатата (BPH) или простатит, што доведува до лажно позитивни резултати. Ниту една единствена граница на PSA не може совршено да ги разликува канцерогените од бенигните состојби, но вообичаено, нивоата над 4 ng/mL се користат како препорака за биопсија. PSA има висока чувствителност (бидејќи повеќето карциноми на простата произведуваат PSA), но ограничена специфичност. Производни параметри како **PSA густина, PSA брзина и процент на слободен PSA** ја подобруваат точноста, земајќи го предвид волуменот на простатата или пропорцијата на PSA. Во клиничката пракса, нивото на PSA корелира со обемот и ризикот на туморот – на пример, PSA >20 ng/mL е критериум за високоризична болест во моделите за стратификација на ризик. Сепак, PSA сам по себе не може сигурно да го предвиди степенот на туморот. За подобрување на предвидувачката точност за агресивен CaP, развиени се **композитни тестови на крв**, како што се Prostate Health Index (PHI) и 4Kscore.

- **PHI** комбинира **вкупен PSA, слободен PSA и [-2]proPSA**, обезбедувајќи подобри резултати во детекцијата на CaP, особено на високо-агресивните тумори.
- Метанализа покажала дека PHI има значително подобра точност од PSA, а PHI >35 предвидува висок шестгодишен ризик за CaP (вклучувајќи агресивни случаи).
- **4Kscore** (кој комбинира каликреински маркери) и други тестови ја подобруваат специфичноста за откривање на тумори со висок степен на малигност.

PSA останува основен биомаркер, но е најкорисен кога се комбинира со други индикатори за предвидување на агресивноста на CaP. [64,105,138,87]

➤ Глисонов скор и група на степени (Grade Group)

Глисоновиот скор е **патохистолошки степен** кој го одредува архитектонскиот изглед на туморот во примероците од биопсија или по операција. Тој е еден од најсилните прогностички биомаркери за агресивноста на CaP.

Туморите се оценуваат од **1 (најмалку агресивен) до 5 (најагресивен)**, врз основа на нивната хистолошка структура. Вкупниот Глисонов скор е збир на **двата најприсутни обрасци на туморот**. Во модерната клиничка пракса, резултатите често се прикажуваат како **групи на степени (Grade Groups)**: [17,148]

Табела 1. Глисонов скор и група на степени

Table 1. Gleason score and Grade groups

Група на степен (GG)	Глисонов скор	Ризик
GG1	≤6 (3+3)	Низок ризик
GG2	3+4 = 7	Средноризичен
GG3	4+3 = 7	Средноризичен до висок
GG4	8	Висок ризик
GG5	9–10	Многу висок ризик

Корелација со прогнозата:

- Глисон ≥8 е поврзан со значително полоша прогноза.
- Според голема студија, 10-годишното преживување специфично за CaP е ~98% за Глисон ≤6, но само ~70% за Глисон 8–10.
- Дури и кај Глисон 7, подтипот 4+3 (со доминантен образец 4) е поагресивен од 3+4.

Значајноста на Глисоновиот скор:

- Глисон 6 најчесто се смета за нискоризична болест и е погоден за активно следење.
- Глисон 7 (3+4 или 4+3) претставува средноризична болест, која во зависност од другите фактори може да бара активно лекување.
- Глисон 8–10 се високоризични тумори, обично бараат агресивна терапија.

Главниот недостаток е што Глисоновиот скор бара инвазивна биопсија, а примерокот може да не ја претставува целата туморска хетерогеност. Сепак, тој

останува златен стандард за процена на агресивноста на CaP и се вклучува во сите клинички модели за стратификација на ризик.[133,30,24]

➤ Клинички стејџинг (TNM класификација)

TNM системот го опишува степенот на ширење на туморот:

- Туморски стадиум (T-stage) – базиран на дигитален ректален преглед (DRE) и слики:
 - T1c – непалпабилен тумор (откриен само преку PSA)
 - T2 – палпабилен тумор, но ограничен на простатата
 - T3 – тумор со екстрапростатично ширење
 - T4 – инвазија во соседни органи
- Метастатски стадиум:
 - N1 – зафатени лимфни јазли
 - M1 – оддалечени метастази (на пример, коски)

TNM стејџингот е клучен за третманот:

- T1–T2, N0, M0 → локализиран рак → можно е радикално лекување
- T3–T4 или N1/M1 → напреднат рак → потребна е системска терапија

Главен недостаток на клиничкото стадирање е тоа што DRE и сликите понекогаш не ја откриваат микроскопската инвазија, но во комбинација со PSA и Глисоновиот скор, TNM е клучен прогностички маркер. [17]

➤ Наод од дигитален ректален преглед (DRE)

DRE е едноставен клинички тест, каде што лекарот ја палпира простатата преку ректумот за да открие неправилности. Значење на DRE во процената на агресивноста:

- Нормален DRE (T1c) → обично укажува на помалку агресивен тумор.
- Палпабилен тумор (T2) → укажува на поголем тумор, со среден ризик.
- Фиксен тумор што го надминува капсулата (T3) → знак за локално напреднат, агресивен канцер.

DRE има ограничена чувствителност (пропушта мали тумори), но е корисен како дополнителен показател за агресивноста – позитивен DRE најчесто укажува на потреба од биопсија. [50,64]

Конвенционалните биомаркери PSA, Глисонов скор, TNM стејџинг и DRE остануваат основа во процената на CaP. Секоја од овие методи има

ограничувања, но нивното комбинирано користење овозможува пообјективно предвидување на агресивноста на туморот, што е од клучно значење за клиничките одлуки. [27,59,63]

Табела 2: Споредба на клучните карактеристики на конвенционалните биомаркери
Table 2: Comparison of the Key Characteristics of Conventional Biomarkers

Биомаркер	Тип	Индикатор за агресивност	Предности	Ограничувања
PSA (Простата специфичен антиген)	Крвен (серумски) тест	Високите вредности или брзото зголемување корелираат со поголем туморски товар и повисок степен на болеста (PSA >10–20 ng/mL често укажува на значителен рак).	Многу чувствителен за присуство на простатно ткиво; едноставен крвен тест.	Ниска специфичност – зголемен во бенигни состојби; не е директен показател за степенот на рак (висок PSA може да се јави и кај индолентен рак).
Глисонов скор/Група на степени	Ткиво (биопсија или хируршки примерок)	Директна мера на агресивноста на туморот; повисокиот Глисонов скор (Група на степени) силно предвидува ризик од рецидив и смртност.	Златен стандард за прогноза; високопредвидлив за исходите (на пр., Глисон ≥8 = висок ризик од прогресија).	Инвазивен метод (потребна е биопсија); подложен на грешки при земање на примерок и на субјективност при интерпретацијата од патолог.
Клинички стадиум (TNM)	Клинички преглед/имиџинг	Степенот на ширење на туморот; повисокиот Т-стадиум (Т3/Т4) или метастази во лимфните јазли (N1) укажуваат на агресивен, локално напреднат рак со висок ризик од рецидив.	Го вклучува анатомското проширување на ракот; помага во разликување на локализиран од локално напреднат рак.	Клиничкото стадирање може да ја потцени микроскопската инвазија; имиџинг методите имаат ограничена чувствителност за мали метастази.
Наоди од DRE (Дигитален ректален преглед)	Физикален преглед	Палпабилен нодул или екстрапростатично проширување на DRE укажува на повисок стадиум и потенцијално поагресивен тумор.	Едноставен и ниско-буџетен тест; може да открие одредени карциноми независно од PSA.	Ниска чувствителност (многу тумори не се палпабилни); субјективен тест кој зависи од вештината на испитувачот.

4.2 Молекуларни и генетски -биомаркери

➤ PCA3 (Антиген 3 на карциномот на простата)

PCA3 е простата-специфична некодирачка мРНК, која е значително зголемена во ткивото на CaP. Се детектира преку уринарен тест (најчесто од првото мокрење по масажа на простатата/DRE) и се користи за помош во откривањето на карцином и процената на ризикот. PCA3 е зголемен за околу 10–100 пати кај CaP во споредба со бенигно ткиво.

PROGENSA PCA3 (одобрено од FDA) е уринарен тест кој пресметува PCA3 скор – повисок скор значи поголема веројатност за позитивна биопсија.

- PCA3 првенствено се користи за подобрување на специфичноста на дијагнозата (особено кај мажи со претходно негативна биопсија, но со постојана сомнителност за карцином).
- Покрај тоа, PCA3 може да даде индикации за агресивноста на туморот.
 - Многу низок PCA3 скор (<25) е поврзан со неинвазивен (бавнорастечки), мал тумор.
 - PCA3 >35 ја зголемува веројатноста за значаен карцином.

Комбинирањето на PCA3 со PSA ја подобрува точноста за откривање на тумори со висок степен и може да намали непотребни биопсии.

Пример:

Michigan Prostate Score (MiPS) е тест кој комбинира PSA, PCA3 и TMPRSS2-ERG фузија.

- Докажано е дека го подобрува откривањето и може да предвиди Gleason ≥ 7 на биопсија.
- Со оваа стратегија, бројот на непотребни биопсии е намален за 35–47%.

Клиничка примена:

- Висок PCA3 скор сам по себе не значи нужно агресивен рак, но укажува на поголема веројатност за рак.
- Низок PCA3 во пациент со рак со низок степен може да поддржи одлука за активно следење.

Ограничувања:

- PCA3 има варијабилни гранични вредности (не постои унифициран оптимален праг).

- РНК е нестабилна, па е потребно внимателно ракување со примероците. PCA3 е корисен додатен биомаркер – ја подобрува специфичноста на дијагнозата и може да помогне во разликување на нискоризичен од напреднат карцином. [138]

➤ **TMPRSS2-ERG генска фузија**

TMPRSS2-ERG е генетска промена специфична за CaP која настанува со фузија на андрогено-регулirаниот ген TMPRSS2 и онкогенот ERG.

- Оваа фузија доведува до зголемена експресија на ERG транскрипциониот фактор.
- Присутна е кај околу 50% од локализираните карциноми на простата.
- Се открива во ткиво на простата или во урина (како ERG мРНК, често заедно со PCA3 во тестови како MiPS).

Како биомаркер:

- TMPRSS2-ERG е многу специфичен за CaP (не се наоѓа во бенигни состојби).
- Може да се користи за потврда на малигнитет ако се детектира.
- Неговата поврзаност со агресивноста сè уште се проучува.
 - Некои студии покажуваат дека TMPRSS2-ERG–позитивните тумори имаат поголем стадиум и обем.
 - Во одредени групи, присуството на оваа фузија е поврзано со пократко преживување без рецидив.
 - Сепак, други истражувања не го потврдуваат ова како независен прогностички фактор.

Клиничка примена:

- TMPRSS2-ERG не се користи како самостоен прогностички тест.
- Повеќе се користи во мултимаркерски панели за откривање на CaP.
- Има потенцијал за идни молекуларно насочени студии.

TMPRSS2-ERG е важна молекуларна промена во CaP со можен прогностички потенцијал, но неговата клиничка примена за предвидување на агресивноста е ограничена освен кога се комбинира со други биомаркери.

➤ **Губење на PTEN**

PTEN е супресорен туморски ген кој често е изгубен или мутиран кај CaP. PTEN губење води до активација на PI3K–AKT–mTOR патеката, што предизвикува раст

и прогресија на туморот. Присутно е кај 20–40% од примарните карциноми и до 50% од метастатските случаи.

PTEN како биомаркер:

- PTEN губење е поврзано со повисок Gleason, напреднат стадиум и полоши исходи.
- Зголемен ризик од биохемиски рецидив по простатектомија.
- Дури и кај Gleason 6 тумори, PTEN губење е поврзано со поголема веројатност за надградба на следните процени.
- Кај Gleason 3+4=7 тумори, PTEN губење го удвојува ризикот од екстракапсуларно ширење (T3 стадиум).

Клиничка примена:

- PTEN тестирање (имунохистохемија/FISH) може да помогне во подобра процена на ризикот.
- Маж со низок Gleason, но PTEN губење, може да се препорача за активен третман наместо следење.
- PTEN губење е предиктор на намален одговор на андроген-депривациона терапија (ADT), но може да укажува на осетливост кон PI3K-таргетирани терапии.

PTEN губење е еден од најрелевантните генетски биомаркери за агресивен CaP.

➤ Ki-67 индекс на пролиферација

Ki-67 е нуклеарен протеин кој се експримира во клетки што се делат.

- Висок Ki-67 индекс значи брзорастечки тумор.
- Корелира со повисок Gleason, T стадиум и N стадиум.
- Независен предиктор за смртност од рак на простата.

Клиничка примена:

- Може да помогне во стратификација на средноризични тумори.
- Ki-67 >5% е поврзан со значително полошо 10-годишно преживување.

Ki-67 е евтин и корисен биомаркер кој може да помогне во персонализирана процена на ризикот.

Табела 3: Споредба на клучните молекуларни и генетски биомаркери

Table 3: Comparison of the Key Molecular and Genetic Biomarkers

Биомаркер	Биолошка основа	Клучна прогностичка/предиктивна вредност	Клиничка примена	Белешки
PSA3 (уринарен тест)	Некодирачка мРНК, значително зголемена кај рак на простата (уринарен тест по масажа на простатата)	Високите вредности укажуваат на поголема веројатност за рак; ниски вредности (<25) сугерираат индуцентен (бавен) тумор.	Додатен тест за одлуки за биопсија (особено повторна биопсија); помага во разликување на значаен од незначаен рак.	Ја подобрува специфичноста кога се комбинира со PSA; не мери директно степен на туморот, но корелира со неговото присуство и волумен.
TMPRSS2-ERG фузија	Генска фузија (андрогено-регулirаниот TMPRSS2 со онкогенот ERG) во ДНК/РНК на туморот	Присутна кај ~50% од канцерите; поврзана со активација на ETS патеката. Некои студии ја поврзуваат со висок стадиум или ризик од рецидив.	Дијагностичка помош (дел од уринарни тестови како MiPS); потенцијален прогностички биомаркер за поттипови на рак.	Многу специфична за рак; сама по себе има недоследна прогностичка вредност – најдобро се користи во мултимаркерски модели.
PTEN губење	Делеција или мутација на супресорен туморски ген (активација на PI3K патеката)	Силно поврзано со агресивни карактеристики: повисок Глисонов скор, екстрапростатично ширење, порано враќање на болеста и метастази. Независен предиктор за смртност од рак на простата.	Прогностичко тестирање на биопсија или простатектомиско ткиво за идентификација на високоризична болест; може да помогне во одлуки за активно следење или интензивна терапија.	Висока клиничка релевантност; сè почесто се тестира во истражувања и во некои клинички преку имунохистохемија (ИHC) или геномски тестови. Хетерогеноста може да биде проблем (може да бидат потребни повеќе биопсиски примероци).
Ki-67 индекс	Маркер за пролиферација (нуклеарен антиген во клетки што се делат, мерен преку ИHC)	Повисокиот Ki-67 (% на клетки во делба) корелира со повисок степен и полошо преживување. Независен прогностички фактор за прогресија и смртност од рак на простата.	Понекогаш се користи при биопсија за процена на ризик (особено ако има дилема околу третман vs следење); почесто се користи во истражувања или анализа по операција.	Јасна поврзаност со агресивност, но сè уште не е стандардизиран во клиничките упатства за сите пациенти. Интер-обсерверска варијабилност при мерење на Ki-67 е важен фактор.
AR-V7 (во циркулирачки туморски клетки - CTCs)	Сплајс варијанта на андрогенски рецептор (скратен AR), детектирана во циркулирачки туморски клетки	Присуството укажува на тераписки-резистентен, агресивен рак. Предвидува слаб одговор на андрогено-таргетирани терапии и пократко преживување кај мКРРП (метастатски кастрационо-резистентен рак на простата).	Го насочува третманот кај напреднат кастрационо-резистентен рак (пр. ако е AR-V7 позитивен, може да се разгледа хемотерапија наместо повеќе AR-блокатори).	Релевантен само во метастатски кастрационо-резистентен контекст ; маркер на многу агресивен, хормонски-нечувствителен рак.
Decipher (Геномски класификатор)	22-гена експресиски потпис (главно гени поврзани со метастази)	Обезбедува скор 0–1 ; високите вредности предвидуваат висок 5-10 годишен ризик од метастази и смртност од рак на простата . Додава прогностички информации надвор од клиничките фактори (AUC ~0.80 за предвидување на метастази).	Се користи за средноризични/високоризични пациенти при биопсија за да се одлучи помеѓу активно следење и третман, како и по операција за водство при дополнителна терапија.	Валидација во повеќе студии: одобрен од NCCN за подобрување на процената на ризик. Ја подобрува одлуката за третман (пр. идентификација на пациенти што треба да се лекуваат vs да се следат).
Oncotype DX GPS	17-гена експресиски панел (различни патеки)	Генерира скор 0–100 ; предвидува веројатност за неповолна патологија (висок Глисонов степен или екстрапростатично ширење). Висок скор укажува на поголема агресивност, дури и ако клинички изгледа како низок ризик.	Се користи кај пациенти со многу низок до среден ризик при биопсија за да се потврди дали активно следење е соодветно или постои скриен висок степен на рак.	Добро валидиран кај пациенти со низок ризик. Висок GPS може да го преквалификува пациентот како потребен за третман, додека низок GPS може да ја зајакне одлуката за следење.

Prolaris (CCP скор)	31-ген експресиски профил поврзан со клеточен циклус	Обезбедува ССР скор ; секое зголемување на скалата корелира со повисок ризик од рецидив и 10-годишна смртност од рак на простата. Дава процена на веројатноста за смрт во наредните 10 години .	Може да се користи во сите ризични групи (од многу низок до висок ризик) за насочување на почетниот третман. Исто така, се користи по простатектомија за процена на ризикот од рецидив.	Широка валидација; сега е препорачан во водичите за пациенти со ≥10-годишна очекувана животна возраст за информирање околу третман vs следење. Помалку се користи во клиничката пракса во споредба со Decipher.
----------------------------	--	---	---	--

(Забелешка: Табела 3 се фокусира на ткивни и молекуларни маркери; новите крвни и уринарни биомаркери се дискутираат во следниот дел.)

Молекуларните биомаркери како PCA3, TMPRSS2-ERG, PTEN, Ki-67, AR-V7, Decipher, Oncotype DX GPS и Prolaris додаваат дополнителни информации за агресивноста и прогнозата на CaP. [42]

- Некои се корисни за одлуки за биопсија (PCA3, TMPRSS2-ERG), некои за процена на агресивноста (PTEN, Ki-67), а некои за избор на терапија (AR-V7, Decipher, Prolaris). [84]
- Најдобра примена имаат кога се комбинираат со стандардните клинички маркери (PSA, Глисон, TNM стадиум).

Со напредокот на генетските анализи, овие биомаркери сè повеќе ќе влегуваат во **персонализираната медицина** за подобро насочување на третманот и избегнување на непотребни процедури. [13,14,58,42,5,149,70]

4.3 Нови биомаркери и неодамнешни напредоци

➤ Циркулирачки туморски клетки (CTCs)

Циркулирачките туморски клетки (CTCs) се канцерски клетки кои се ослободени од примарниот тумор или метастазите во крвотокот. Тие претставуваат форма на „течна биопсија“, која може да се анализира преку едноставен крвен тест.

CTC бројот е важен прогностички биомаркер кај напреднат CaP.

- Кај пациенти со метастатски рак на простата, неповолен CTC број (≥ 5 CTCs во 7,5 mL крв) е поврзан со значително полошо преживување во споредба со пациенти со помал број на CTCs.
- Кај метастатски кастрационо-резистентен CaP (mCRPC), CTC бројот е одобрен од FDA како прогностички индикатор – висок CTC број корелира со пократко вкупно преживување.

Покрај бројот, молекуларната анализа на CTCs може да даде дополнителни информации:

- Детекција на AR-V7 во CTCs е пример за напредната болест.
- Фенотипот на CTCs може да укаже на агресивност (на пр., експресија на Ki-67 или маркери на епително-мезенхимална транзиција може да укажуваат на високоинвазивен карцином).
- Динамички промени на CTC бројот може да го следат одговорот на терапијата: Намалување на CTCs по третман е позитивен знак. Зголемување или постојано високи CTCs сугерираат резистенција на терапија.

Нови примени:

- Иако анализата на CTCs е стандард во истражувањата и кај напредни случаи, новите технологии овозможуваат нивна детекција во порани стадиуми на болеста.
- Кај неметастатски рак на простата, CTCs се многу ретки, но ако се откријат, тоа може да укаже на поголем ризик од скриени метастази.
- Присуството на CTCs потврдува хематогено ширење на туморските клетки и е маркер на биолошка агресивност. [124]

➤ **Екстрацелуларни везикули (EVs) и екзозоми**

Екстрацелуларните везикули (EVs), особено екзозомите, се наночестички ослободени од клетките (вклучувајќи и туморските) што носат протеини, РНК и ДНК фрагменти.

- Тумор-изведените екзозоми циркулираат во крвта и можат да се најдат и во урина.
- Тие претставуваат богат извор на биомаркери за CaP со минимално инвазивен пристап.

Пример: ExoDx Prostate (IntelliScore) тест

- Го анализира уринарниот екзозомски РНК.
- Мери експресија на ERG, PCA3 и SPDEF за предвидување на високостепен (Gleason ≥ 7) рак на простата.
- Дава ризик скор (0-100); скор $>15,6$ означува зголемен ризик од агресивен карцином на биопсија.
- Докажано е дека ја подобрува точноста за откривање на високостепен CaP, независно од стандардните клинички фактори.
-

Клиничка примена:

- Помага при одлука за биопсија – низок скор може да значи безбедно избегнување на биопсија, додека висок скор укажува на поголема веројатност за агресивен рак.
- Екзозомите можат да носат маркери на метастатски потенцијал – на пример, интегрини во екзозомите може да промовираат метастази во коските.

EVs-базираните анализи претставуваат револуционерен, неинвазивен пристап за откривање и следење на CaP. Иднината на раната дијагноза на CaP лежи во персонализираната медицина со интеграција на молекуларни, течни и сликовни биомаркери. [108,69,109,124]

4.4 Клиничка важност и примена на биомаркерите

Биомаркерите се вредни онолку колку што придонесуваат за донесување на клинички одлуки. Кај CaP, главниот клинички предизвик е разликувањето на неинвазивните тумори (кои може да се следат без третман) од агресивните тумори (кои бараат активен третман). Секој биомаркер придонесува кон ова стратифицирање на ризикот, а во многу случаи, комбинирањето на повеќе маркери овозможува попрецизно донесување на одлуки. [146]

4.5 Предвидувачка точност на биомаркерите

Традиционалните маркери како PSA, Gleason скор и стадиум, се основа на моделите за процена на ризик, како NCCN и D'Amico категориите на ризик.

- Gleason скорот е многу точен во предвидувањето на исходите (на пр., Gleason степен сам по себе има c-index ~0.70+ за преживување поврзано со CaP).
- PSA е помалку предвидлив за долгорочните исходи, но многу чувствителен за откривање на болеста.
- Новите биомаркери имаат цел да ја подобрат точноста на процената:
 - Геномските класификатори (Decipher, Oncotype, Prolaris) додаваат дополнителна дискриминативна моќ (во некои случаи зголемувајќи ја AUC за 5-10% над клиничките варијабли).
 - Комбинирањето на повеќе маркери често дава најпрецизна предвидувачка вредност.

- Современи прогностички модели вклучуваат PSA, Gleason, T-стадиум, а понекогаш и Ki-67 или геномски скорови за да ја проценат веројатноста на рецидив или метастази.

4.6 Насочување на терапијата со помош на биомаркери

Биомаркерите директно влијаат на одлуките за тоа дали пациентот треба да оди на активно следење или на активен третман (операција/зрачење).

Примери:

- Маж во 60 години со PSA ~6, Gleason 6 (Група на степени 1), стадиум T1c → Типичен кандидат за активно следење.
 - Ако неговите туморски тестови покажат неповолни карактеристики (на пр., висок Prolaris скор или присуство на интрадуктален карцином), лекарот може да препорача дефинитивен третман, иако клиничкиот ризик е низок.
- Пациент со среден ризик (Gleason 3+4, PSA 10-15):
 - Ако има поволен Decipher или Oncotype резултат, може да се препорача следење или помалку агресивна терапија.
 - Ако има висок резултат, тоа ја потврдува потребата од третман.

По **радикална простатектомија**, биомаркерите го насочуваат адјувантниот третман:

- Кај пациенти со неповолна патологија обично се размислува за зрачење, но ако Decipher скорот е низок, може да се оправда набљудување (за да се избегне прекумерен третман).
- Висок Decipher скор силно поддржува адјувантна радиотерапија поради висок ризик од метастази.

Кај **метастатска болест**:

- AR-V7 статусот насочува дали да се користат AR-таргетираны лекови или хемотерапија.
- Генетски биомаркери (BRCA2 мутации) веќе се применуваат во клиничката пракса:
 - BRCA2 мутацијата укажува на поголем ризик од агресивна болест → потребен е поагресивен почетен третман и почесто следење.

- Пациенти со BRCA2 мутација подоцна можат да бидат кандидати за PARP-инхибитори.

Биомаркерите исто така помагаат во **изборот на нови хормонски терапии** кај **неметастатски кастрационо-резистентен рак на простата**, каде што **времето на удвојување на PSA (PSA doubling time)** служи како критериум за одлука за терапија.

Современата клиничка стратегија користи комбинација на биомаркери:

- PSA, Gleason и стадиум се иницијални параметри.
- Молекуларните тестови го прецизираат ризикот.
- Течните биомаркери сè повеќе обезбедуваат континуирана процена на болеста.

4.7 Споредбена ефикасност на различни биомаркери

Биомаркерите варираат во чувствителност, специфичност и прогностичка вредност, при што секој има свои предности и ограничувања. Подолу се прикажани клучните карактеристики:

➤ Чувствителност наспроти специфичност

- PSA има висока чувствителност за CaP (повеќето тумори го зголемуваат PSA), но слаба специфичност (многу лажно-позитивни резултати поради бенигни состојби).
- PSA сам по себе не е доволно специфичен за откривање на агресивен CaP (Gleason ≥ 7) – многу нискостепени тумори и бенигни простати исто така можат да покачат PSA.
- Новите тестови подобруваат специфичноста:
 - PHI и 4Kscore покажаа повисока специфичност за високостепен CaP.
 - PHI во мета-анализа имаше AUC ~ 0.70 – 0.77 за откривање на CaP, подобро од PSA.
 - За Gleason ≥ 7 , PHI и 4Kscore достигнуваат чувствителност од $\sim 90\%$ со специфичност ~ 30 – 35% , надминувајќи го PSA.
- Уринарни биомаркери како PCA3 имаат умерена чувствителност (~ 65 – 70%) и специфичност (~ 70 – 75%) за кој било CaP, што е подобро од PSA.
 - Кај високостепен CaP, перформансите на PCA3 се слични на PSA.

- MiPS тестот (PSA + PCA3 + TMPRSS2:ERG) има AUC околу 0.75 за предвидување на високостепен CaP и може да ги намали непотребните биопсии за речиси 50%, додека пропушта мал број на високостепени карциноми.

Бројот на CTCs кај метастатска болест е високоспецифичен како прогностички маркер (ако пациентот има ≥ 5 CTCs, прогнозата е скоро сигурно полоша), но ниската чувствителност го ограничува на напредната болест (CTCs ретко се наоѓаат кај локализиран CaP).

➤ Прогностичка вредност (Hazard Ratios)

- Gleason скорот има една од највисоките прогностички вредности:
 - Gleason 8–10 наспроти Gleason 6 има Hazard Ratio (HR) ≈ 10 за смртност од CaP на долг рок.
- PSA (како континуирана варијабла) има умерена прогностичка вредност – секое зголемување на PSA за 2 ng/mL може малку да го зголеми ризикот.
- Геномските класификатори:
 - Decipher висок vs. низок скор $\rightarrow$ HR >2 за метастази.
 - Prolaris 10-годишна смртност $\rightarrow$ HR $\sim 2\text{--}3$ по единица скор.
- Ki-67 индекс ($>5\text{--}10\%$) ја удвојува веројатноста за смрт во споредба со низок Ki-67.
- PTEN губење го удвојува ризикот од рецидив или прогресија во споредба со PTEN-интактен тумор.
- AR-V7 позитивен статус во метастатски CaP е поврзан со значително пократко преживување.
- **Според прогностичката моќ за смртност:**
 - Gleason и Grade Group се најсилни,
 - По нив следат геномските маркери и патолошките маркери (PTEN, Ki-67),
 - Најпосле се клиничките маркери (PSA и стадиум), кои се важни, но помалку дискриминирачки во однос на долгорочната прогноза.

Табела 4: Споредбени предности и ограничувања на биомаркерите

Table 4: Comparative Advantages and Limitations of Biomarkers

Биомаркер	Предности	Ограничувања
PSA	Евтин, едноставен, одличен за скрининг и мониторинг	Не разликува агресивен од индолентен рак → доведува до прекумерна дијагноза
Gleason скор	Дефинитивен прогностички маркер, има докажана долгорочна предвидувачка моќ	Бара ткиво (биопсија), ризик од потценување на степенот
Клинички стадиум	Лесно достапен (преглед/имиџинг), корисен за стратификација (локализиран vs. напреднат рак)	Локализиран тумор не значи дека е индолентен (на пр. непалпабилен тумор може да биде високостепен)
Геномски тестови (Decipher, Oncotype)	Даваат индивидуализирана прогностичка информација	Скапи, не секогаш достапни, недоволно испитани во секој контекст
Уринарни маркери (PCA3, Exosomal EPI)	Подобруваат специфичност, може да поштедат некои мажи од непотребна биопсија	Главно за откривање, не за процена на агресивност, не се стандардизирани насекаде
CTCs и ctDNA	Обезбедуваат реално-времена слика за болеста, особено кај напреднат рак	Не се корисни кај рана болест, бараат специјализирани лаборатории
Ki-67 и PTEN	Може да се направат на постоечко ткиво за попрецизна процена на ризикот	Сè уште не се стандардизирани во рутинската клиничка пракса, хетерогеност во резултатите
AR-V7	Важен за насочување на терапијата кај mCRPC	Ограничена примена (само во доцна фаза на болеста)
Имиџинг (PI-RADS на MRI, радиомички анализи)	Предвидуваат агресивност → MRI сега е стандарден пред биопсија	Не секогаш достапни, интерпретацијата може да варира

➤ **Комбинирање на тестови за оптимална точност**

• **За скрининг:**

- Прво PSA (висока чувствителност)
- Потоа PHI или 4Kscore (за подобрување на специфичноста)
- Ако се сомнителни, MRI пред биопсија
- Ако се прави биопсија → геномски тестови за процена на агресивност

• **Прогностичка вредност по третман:**

- Комбинацијата на PSA, Gleason, стадиум, и Decipher има повисок c-index од кој било поединечен фактор.

• **Ограничувања**

- Ниту еден биомаркер не е совршен.
- PSA има многу лажно-позитивни резултати.
- Gleason скорот може да биде потценет на биопсија.
- Имиџинг методите може да пропуштат микроскопска болест.
- Молекуларните тестови понекогаш даваат контрадикторни резултати (на пр., еден тест укажува на висок ризик, друг на низок).
- Цената и достапноста се проблем за напредните тестови.

- Потребни се повеќе клинички студии за да се докаже дека користењето на овие биомаркери реално го продолжува преживувањето на пациентите.

4.8 Идни насоки во истражувањето на биомаркерите

➤ Тековни истражувања и нови биомаркери

Истражувањето на биомаркерите за CaP е многу активно, со десетици клинички испитувања кои ги испитуваат новите биомаркери – од нови крвни тестови до напредни сликовни методи.

Некои од најперспективните области на истражување:

- Циркулирачка туморска ДНК (ctDNA):
 - Не само што открива мутации, туку и метилациски шеми карактеристични за CaP.
 - Ова би можело да овозможи детекција на агресивен CaP преку едноставен крвен тест – дури и пред биопсија.
- Уринарни метаболити:
 - Метаболити како саркозин (претходно предложен како маркер на агресивност) и други соединенија се истражуваат за разликување на агресивни тумори.
- Инфламаторни маркери и туморската микрооколина:
 - Одредени имунолошки профили (на пр. Т-клеточен рецепторен клонизам во крвта или PD-L1 експресија во ткивото) можат да предвидат кои канцери ќе прогредираат или ќе одговорат на имунотерапија.
- Протеомски биомаркери (масена спектрометрија на крв/урина):
 - Овозможуваат идентификација на панели на протеини поврзани со агресивен или смртоносен CaP.
- Подобрување на сликовните биомаркери:
 - Следната генерација PET скенирања (со нови трагачи покрај PSMA, кои ги таргетираат туморскиот метаболизам или хипоксијата) можат да бидат биомаркери на агресивна биологија.

Иднината на биомаркерите за CaP е во **интегриран, прецизен пристап**:

- Комбинирање на мулти-омски анализи, напредни слики и Ai-анализи.
- Целта е да се открие агресивниот карцином во ран стадиум кога е сè уште излечив.

- Истовремено, ќе се поштедат мажи со индолентни тумори од непотребни третмани.

Иако сè уште има предизвици во валидацијата, цената и интеграцијата на податоци, **насоката на истражувањето и технологијата е ветувачка за значително подобрување на третманот за CaP преку подобри биомаркери.**

5 Процена на агресивноста на CaP со индексот на здравјето на простатата (PHI)

5.1 Преглед на PHI

Индексот на здравјето на простатата (PHI) се пресметува со комбинирање на три форми на PSA ([-2]proPSA, слободен PSA и вкупен PSA) во една единствена вредност. Овој индекс дава проценка на ризикот од CaP, со цел да ја подобри специфичноста на PSA тестирањето.

Индексот на здравјето на простатата (PHI) е крвен тест кој комбинира три мерења на специфичниот антиген за простатата (PSA) во еден индекс. Во него се вклучени:

- **Вкупен PSA**
- **Слободен PSA**
- **[-2]proPSA** (изоформа на proPSA која е посилно поврзана со CaP)

Овие вредности се внесуваат во математичка формула за да се добие PHI скор:

$$PHI = (p2PSA / free PSA) \times \sqrt{PSA}$$

- **p2PSA** = [-2]proPSA (измерено во pg/mL)
- **fPSA** = Слободен PSA (измерено во ng/mL)
- **tPSA** = Вкупен PSA (измерено во ng/mL)

5.2 Интерпретација на PHI:

- **PHI < 27** → Низок ризик од CaP
- **PHI 27–55** → Среден ризик
- **PHI > 55** → Висок ризик од CaP

Оваа формула (развиена од Beckman Coulter) дава бројчана вредност која ја одразува веројатноста за присуство на CaP при биопсија. [20,74,45]

- **Висок PHI скор** укажува на зголемена веројатност за присуство на CaP, особено за клинички значаен карцином.
- **Низок PHI скор** укажува на мала веројатност за CaP, што може да ја намали потребата од итна биопсија.

Во 2012 година, **PHI** беше одобрен од **FDA** како помошен тест за рано откривање на CaP кај мажи со умерено покачен PSA (обично во „сива зона“ од 2–10 ng/mL). Истражувањата покажале дека PHI е поефикасен од неговите поединечни компоненти (вкупен PSA, %слободен PSA или [-2]proPSA самостојно) во идентификување на рак на простатата, особено кај агресивните форми. [43,125]

- Во мултицентрично испитување на 892 мажи, зголемувањето на PHI било поврзано со 4,7 пати поголем ризик од детекција на каков било карцином и 1,6 пати поголем ризик од високоагресивен тумор (Глисон ≥ 7) во споредба со ниски PHI вредности.

PHI е комбиниран резултат од PSA подтипови кој овозможува попрецизна процена на ризикот од CaP отколку PSA самостојно.

5.3 Клиничко значење на PHI

PHI го надополнува „дијагностичкиот јаз“ помеѓу почетното PSA тестирање и одлуката за спроведување биопсија. Со подобрување на процената на ризик кај мажи со покачен PSA, PHI им помага на лекарите да решат дали да го следат пациентот или да препорачаат биопсија. Во клиничката пракса, **PHI** се користи како алатка за стратификација на ризикот со цел да се подобрат одлуките за дијагностицирање на CaP кај мажи со покачени PSA вредности.

- **PSA тестирањето** има добро познати ограничувања:

Многу мажи со умерено зголемен PSA всушност немаат CaP, што води до непотребни биопсии.

Некои мажи со CaP имаат нормални или гранични PSA вредности.

PHI е развиен за да го пополни овој јаз, нудејќи подобра специфичност за откривање на CaP.

- **Низок PHI скор** укажува на мала веројатност за CaP, што може да му дозволи на пациентот да избегне итна биопсија.
- **Висок PHI скор** укажува на зголемен ризик и бара дополнителна евалуација.

На пример:

PHI < 27 → Само околу 10% шанси за позитивна биопсија (низок ризик).

PHI > 55 → Приближно 50% шанси за позитивна биопсија (зголемен ризик).

Во клиничка пракса, лекарите го комбинираат **PHI** со други фактори како што се: Семејна историја, возраст, наоди од дигитален ректален преглед (DRE) Истражувањата покажале дека употребата на PHI може да ги намали непотребните биопсии.

Едно истражување покажало дека со користење на PHI (со праг што дава 90% сензитивност), би можеле да се избегнат околу **30% од биопсиите** кај мажи со покачен PSA, додека %слободен PSA би ги намалил биопсиите само за ~20%. [125]

Дополнително, друго истражување открива дека со користење на PHI праг (на пр. $PHI \geq 35$) наместо PSA самостојно, може да се избегнат 15–20% од биопсиите, притоа пропуштајќи само околу 1–3% од значајните карциноми (Глисон ≥ 7). Поради ваквите придобивки, PHI е вклучен во некои клинички упатства како опционален тест пред биопсија.

- **Американските упатства NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) го препорачуваат **PHI** како дополнителен биомаркер за процена на потребата од биопсија кај мажи со покачен PSA. [49]

PHI е клинички значаен тест кој ја подобрува специфичноста на PSA тестирањето. Тој помага да се идентификуваат пациенти со висок ризик кои најверојатно имаат агресивен CaP и би требало да се подложат на биопсија. Истовремено, PHI помага да се избегнат непотребните биопсии кај пациенти со низок ризик, намалувајќи ја изложеноста на непотребни инвазивни процедури и компликации. Со оваа комбинирана стратегија, PHI се истакнува како значајна алатка за попрецизна дијагноза и управување со пациентите со сомнеж за CaP.

5.4 Клучни студии и клинички испитувања за PHI

Prostate Health Index (PHI) е темелно проучен преку бројни истражувања и клинички испитувања низ светот. Следниве се некои од клучните студии што ја утврдија улогата на PHI во процената на ризикот од CaP и предвидувањето на агресивноста:

➤ **Почетно мултицентрично испитување (Catalona et al.)**

- Развојот и одобрувањето на PHI од страна на FDA беше поддржано од голема **мултицентрична студија во САД** (предводена од Catalona и неговите колеги).
- Во периодот од 2003 до 2009 година, биле вклучени **892 мажи** со PSA ниво од **2–10 ng/mL** и нормален дигитален ректален преглед (DRE), по што сите биле подложени на биопсија. [20]
- Целта била да се спореди PHI со традиционалните PSA мерења.

Резултатите покажале дека PHI значително ја подобрил специфичноста на дијагностиката. При 95% сензитивност за откривање на карцином, специфичноста на PHI била 16%, во споредба со само 8.4% за %free PSA (и слично ниска за тоталниот PSA).

PHI исто така покажал повисок AUC (Area Under the Curve) во споредба со %free PSA (0.703 наспроти 0.648).

Студијата открила дека PHI е поврзан со биопсискиот Глисон скор – мажите со највисоки PHI вредности (>55) имале речиси 5 пати поголем ризик од откривање на канцер и зголемен ризик од Глисон ≥ 7 канцер во споредба со мажите со пониски PHI вредности.

Овие наоди биле клучни за одобрување на PHI од страна на FDA како дополнителна алатка за дијагноза на CaP.

➤ **EDRN Валидација (de la Calle et al.)**

- **Early Detection Research Network (EDRN)** спровела независна валидација во мултицентрична американска студија.
- Во примарната група од **561 мажи** (просечен PSA ~6.5), **PHI имал AUC од 0.82** за откривање на Глисон ≥ 7 канцери.
- Поставување на праг на PHI (~24) помогнало да се избегнат **41% од непотребните биопсии** без да се пропушти ниту еден високоагресивен канцер.
- Друга група од **~395 мажи** од два дополнителни центри потврдила сличен резултат (PHI AUC ~0.78), со слично намалување на непотребните биопсии (~36%).

Ова двофазно испитување покажува дека PHI може значително да го намали бројот на непотребни биопсии и да спречи прекумерна дијагноза. [75]

➤ **Европски проспективни студии**

- **Guazzoni et al. (2011)** пријавиле податоци од **268 италијански мажи** со PSA 2–10 ng/mL и нормален DRE. [49]

Средната вредност на PHI била значително повисока кај мажите со CaP (44.3) отколку кај оние без CaP (33.1).

При **90% специфичност**, PHI покажал сензитивност од **42.9%**, што е многу подобро од **20% за %free PSA** и **26.5% за PSA густина**.

Додатокот на PHI во моделите за предвидување значително ја зголемил точноста на дијагностиката (AUC 0.83 наспроти 0.72 без PHI).

- **Lazzeri et al. (2013)** анализирале податоци од **5 европски центри со 646 мажи** и потврдиле дека PHI е значително повисок кај пациентите со CaP (48 наспроти 32). [74]

Додавањето на PHI во основниот модел ја зголемило AUC за ~7.5% за откривање на Глисон ≥ 7 тумори.

При 90% сензитивност, користењето на PHI помогнало да се избегнат **15.5% од непотребните биопсии**, додека само **1% од високоагресивните канцери** биле пропуштени (наспроти **7.5%** ако одлуката се базира само на %free PSA).

➤ **PHI-базирани номограми**

- Истражувачите развиле калкулатори на ризик кои комбинираат PHI со други параметри за да ја подберат одлуката за биопсија.
- Во студијата на Lughezzani et al. (2015), PHI постигнал AUC од 0.80 за откривање на CaP (подобро од PSA или %free PSA).
- Целосниот номограм постигнал AUC од 0.80 и бил добро калибриран, надминувајќи слични модели што користеле само PSA или %free PSA.

Валидацијата на овој номограм во повеќе европски центри потврдила дека PHI е точна и корисна алатка за персонализирана процена на ризикот.

➤ **Метанализа**

- **Метанализа од 2014 година** (Cancer Epidemiology) што опфатила **8 студии и ~3.000 пациенти** потврдила дека PHI е значително попрецизен од %free PSA во предвидување на CaP кај мажи со PSA 2–10 ng/mL. PHI имал просечен **AUC од 0.74** наспроти **0.63 за %free PSA**. Друга мета-анализа фокусирана на агресивен канцер (Глисон ≥ 7) потврдила дека PHI има висока сензитивност (~90%) и подобрена специфичност.

5.5 PHI и прогноза на канцерот

Некои студии покажаа дека PHI може да предвиди покачување на Глисон скор од биопсија до простатектомија и да укаже на неповолна патологија по операција.

Во студија со **489 пациенти** подложени на радикална простатектомија, повисоки предоперативни PHI вредности биле независен предвидувач на **pT3 стадиум** или **Глисон ≥ 7** на финалната патологија.

PHI е темелно проучен и има докажана клиничка корисност:

- **Американските студии** докажаа дека PHI го намалува бројот на непотребни биопсии.
- **Европските студии** потврдија дека PHI прецизно предвидува клинички значајни канцери.
- **Метанализите** заклучија дека PHI ја подобрува дијагностичката точност во однос на PSA и %free PSA.

Овие студии колективно ја утврдија PHI како важна алатка во раната детекција на рак на простатата.

5.6 Ограничувања и предизвици на PHI

Иако **Prostate Health Index (PHI)** претставува значајно подобрување во дијагностиката на CaP, постојат неколку ограничувања и практични предизвици што треба да се земат предвид:

➤ **Ограничена достапност**

- PHI сè уште не е универзално достапен во сите лаборатории или здравствени установи.
- Тестот бара **специјализирани реагенси** (за [-2]proPSA) и **анализатори** (развиени од Beckman Coulter), што значи дека не секоја лабораторија може да го изведе на лице место.

➤ **PHI не е дефинитивен тест**

- Како и секој биомаркер, PHI не е **100% прецизен**.
- Постојат случаи на **лажно-позитивни** (покачен PHI, но без карцином) и **лажно-негативни** (низок PHI, а сепак присутен канцер).
- Низок PHI не значи дека CaP е целосно исклучен – само укажува на помал ризик. Некои мажи со значаен канцер може да имаат PHI вредности што паѓаат под дефинираните прагови, особено ако туморот е мал или произведува малку PSA.
- Од друга страна, бенигни состојби како што се бенигна хиперплазија на простата (BPH) или воспаленија може да предизвикаат благо зголемување на [-2] proPSA и PSA, што ќе резултира со повисок PHI. Поради ова, PHI треба да се интерпретира во контекст на други клинички фактори (на пример, PSA тренд, наоди од MRI, фамилијарна историја).

Ако клиничкото сомневање за канцер е високо (на пример, опиплив јазол или брзо зголемување на PSA), може да се препорача биопсија дури и ако PHI е низок.

Иако PHI има висока негативна предиктивна вредност (NPV), мажите кај кои не се изведува биопсија поради низок PHI треба да се следат со редовни контроли за да се избегне пропуштање на канцер.

➤ **Опсег на PSA и индикации**

- PHI е првенствено валидиран кај мажи со PSA во опсег од 2–10 ng/mL.
- Неговата ефикасност надвор од овој опсег е помалку јасна.
- Ако PSA е многу висок (>10–20 ng/mL), повеќето клиничари би продолжиле со биопсија или напредна дијагностика без оглед на PHI, бидејќи веројатноста за карцином е веќе висока.

- Слично, ако PSA е многу низок ($<1-2$ ng/mL), PHI обично не е потребен (ризикот од карцином е екстремно низок).
- Повеќето лаборатории ќе пресметаат PHI само ако вкупниот PSA е во „средно покачена“ зона (обично $2-10$ ng/mL).
На пример, Mayo Clinic го применува PHI само кога PSA е помеѓу 2 и 10 ng/mL.

PHI е наменет за процена на ризик пред првата биопсија. Кај пациенти со претходна негативна биопсија, тестови како што се **PCA3** или **ConfirmMDx** може да се земат предвид наместо PHI, бидејќи PHI не е првично дизајниран за оваа ситуација (иако некои клиничари сепак го користат PHI и во овој контекст).

➤ Аналитички предизвици

- Од лабораториски аспект, мерењето на **free PSA** и **[-2]proPSA** бара внимателно ракување со примероците.
- Free PSA е нестабилен и може да биде под влијание на тоа колку брзо крвта е обработена.
- Погрешно ракување со примероците може да резултира со неточни PHI вредности.
- PHI е патентиран тест и бара **калибрација и контрола на квалитетот** од производителот.
- Исто така, фактори како што се неодамнешни интервенции на простатата (биопсија или агресивен DRE) можат привремено да го зголемат PSA, што може да влијае врз PHI резултатите.

Поради ова, повеќето студии и упатства препорачуваат PHI (и PSA) да се земаат пред какви било инвазивни процедури на простатата и кога пациентот нема активна инфекција.

➤ Регулаторни и едукативни предизвици

- Бидејќи PHI е релативно нов тест (одобрен во 2012 година во САД), не сите здравствени професионалци се запознаени со неговата примена.
- Некои лекари може да продолжат да се потпираат исклучиво на PSA од навика или поради достапност на PHI.

- Потребни се јасни упатства и дополнителна едукација на лекарите за оптимална употреба на PHI.

Главните предизвици со PHI се **практични** (достапност и цена) и **интерпретативни** (коректна употреба и свесност за неговите ограничувања).

PHI не е самостоен дијагностички тест – ниту еден биомаркер не може со сигурност да исклучи канцер. Поради тоа, PHI резултатите треба да се интегрираат со клиничките наоди.

PHI останува вредна алатка, а неговите придобивки во намалување на непотребните биопсии и фокусирање на пациентите со висок ризик генерално ги надминуваат недостатоците кога тестот е достапен.

5.7 Идни насоки и нови истражувања

Дијагностиката на CaP брзо се развива. Истражувачите испитуваат начини за подобрување на **Prostate Health Index (PHI)** и негово интегрирање со други современи дијагностички алатки за подобрување на предвидувањето на агресивноста на CaP. Некои клучни насоки за иднината вклучуваат:

➤ Комбинирање на PHI со МРИ (PHI + MRI)

- Возбудлива област е интеграцијата на PHI со **мултипараметарска магнетна резонанца (mpMRI)** на простатата.[46,57,39,38,128]
- MRI стана стандардна алатка за процена на пациенти со покачен PSA, бидејќи помага во локализирање на сомнителни лезии пред биопсија.
- Комбинирањето на MRI и PHI покажува значителен потенцијал за **подобрување на прецизноста** во дијагнозата.

Рани студии укажуваат дека PHI и MRI се **комплементарни**. На пример, една студија покажува дека PHI самостојно постигнува извонредна предиктивна моќ (AUC ~0.97 за каков било карцином), дури и подобро од PI-RADS скорот на MRI во таа студија.

Кај пациенти со клинички значаен карцином, истовремено покачен PHI и присуство на лезија на MRI (PI-RADS 4–5) се силни независни предиктори.

Во иднина, PHI и MRI веројатно ќе се користат заедно: PHI може да помогне во одлучувањето кој треба да оди на MRI или биопсија, MRI може да се комбинира

со PHI за да се подобри дијагнозата на сомнителните случаи, номограми што комбинираат PHI и MRI покажале дека можат поефикасно да идентификуваат значаен карцином додека избегнуваат непотребни биопсии.

Иднината на PHI вклучува негово комбинирање со други напредни алатки – како што се **MRI** и **генетски тестови** – за да се подобри способноста за рано откривање значаен CaP и избегнување на прекумерно третирање на незначајна болест.

Постојните докази веќе го позиционираат PHI како клучна компонента на современите алатки за рана дијагноза на CaP, а тековните иновации, веројатно, ќе ја зголемат неговата корисност.

Со континуирани истражувања, PHI може да се доусоврши или прошири за да обезбеди уште попрецизен „профил“ на ризикот и агресивноста на туморот кај мажите со сомневање или дијагноза на CaP.

6 Улогата на мултипараметрична магнетна резонанца (mpMRI) во дијагноза и оценка на агресивноста на карциномот на простатата

6.1 Преглед на mpMRI во карцином на простата

Мултипараметрична магнетна резонанца (mpMRI) на простатата се однесува на комбинација на MRI секвенции кои заедно обезбедуваат детални анатомски и функционални информации. Стандардниот mpMRI протокол вклучува:

- **T2-пондерирана слика (T2WI)** за анатомски детали
- **Дифузионно пондерирана слика (DWI)** со соодветни **Апаранетен дифузионен коефициент (ADC)** мапи за процена на клеточна густина
- **Динамичка контрастна MRI (DCE-MRI)** за евалуација на васкуларноста на туморот
- Понекогаш **MR спектроскопија (MRS)** за метаболички профил.

Со интегрирање на овие параметри, **mpMRI** ја подобрува детекцијата, локализацијата и карактеризацијата на туморите на простатата во споредба со конвенционалните техники за снимање (како што се ултразвук или CT), кои имаат ограничен контраст на меките ткива. Особено, **mpMRI** може да разликува сомнителни туморски фокуси во жлездата на простатата и да ја определи

нивната големина со многу поголема точност отколку трансректалниот ултразвук (TRUS). [96,126,9]

Табела 5: Клучни компоненти на mpMRI и нивните улоги

Table 5: Key Components of mpMRI and Their Roles

MRI секвенца	Улога во mpMRI на простатата	Типични наоди кај канцер
T2-пондерирана (T2WI)	Високорезолутивно анатомско прикажување на зони на простатата и капсулата. Најдобра за процена на морфологијата на лезијата, екстрапростатично ширење и семенски везикули.	Карциномот на простатата често се појавува како хипоинтензна (темна) област на T2WI, особено во периферната зона, поради загуба на нормалниот светол сигнал на жлездата. Туморите го нарушуваат хомогеното светло T2 сигнално ткиво на здравата периферна зона.
Дифузионно пондерирана слика (DWI) + ADC мапа	Функционално снимање на дифузијата на молекулите на водата. Високата клеточна густина во туморите ја ограничува дифузијата. ADC мапите ја квантифицираат оваа ограниченост.	Клинички значајните канцери покажуваат ограничена дифузија : се појавуваат како хиперинтензивни на DWI со висок b-вредност и хипоинтензивни на ADC мапата (ниска ADC вредност) во однос на нормалното ткиво. Ова помага во разликување на агресивните тумори од бенигните ткива.
Динамичка контрастна MRI (DCE)	Гадолиниум-засилено T1-пондерирано снимање кое се снима во тек на време (времетраење ~5–10 секунди). Оценува васкуларност и перфузија на туморот со следење на внесувањето и исфрлањето на контрастот.	Агресивните карциноми на простатата индуцираат ново создавање крвни садови (неоваскуларизација). Често покажуваат рано, брзо засилување на контрастот и брзо испуштање на DCE секвенци (показател на зголемена капиларна пропустливост).
MR спектроскопија (MRS)	Магнетно-резонантна спектроскопија (обично ^1H MRSI) детектира метаболички промени. Мери соодноси на метаболити како цитрат, холин и креатин во ткивото на простатата. Главно се користи во истражувања или избрани случаи.	Малигното ткиво на простатата често има зголемено ниво на холин и намалено ниво на цитрат (одраз на висок клеточен метаболизам и ниска секреција на простатата). Висок сооднос на холин + цитрат сугерира присуство на тумор. MRS може да ја подобри специфичноста, но технички е комплицирана и веќе не е рутински препорачана во клиничката пракса.

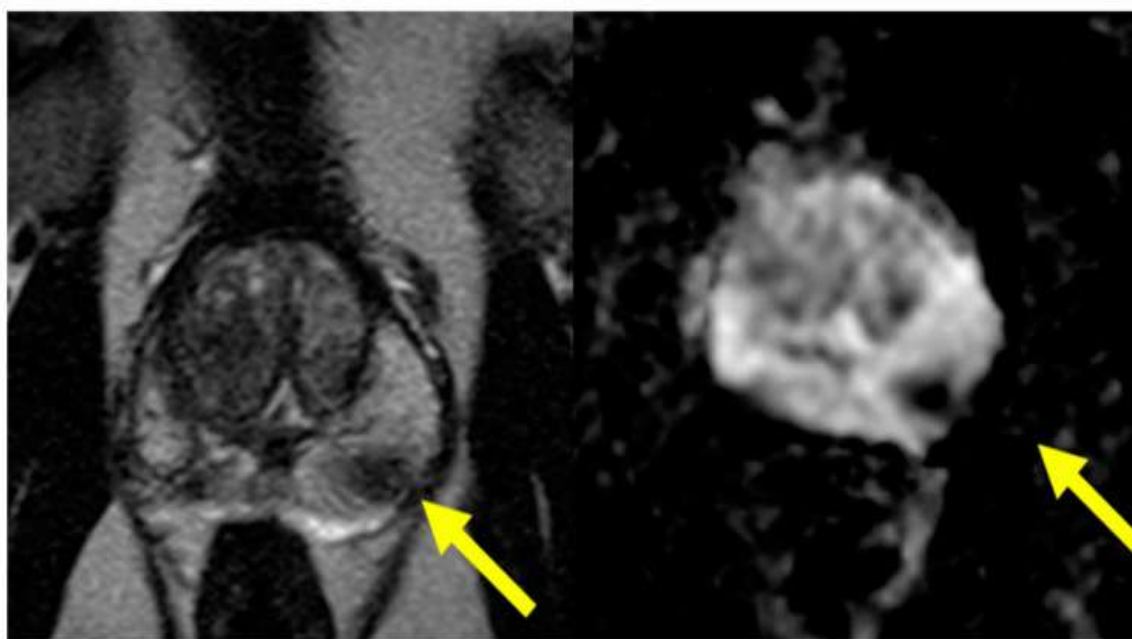
Со комбинирање на овие секвенци, mpMRI обезбедува **сеопфатна слика**:

- **T2WI** покажува анатомија на лезијата и нејзината релација со капсулата на простатата.
- **DWI/ADC** ги истакнува областите со висока клеточна густина.
- **DCE** потврдува фокална хиперваскуларност.

Овој **мултипараметричен пристап** значително ја подобрува детекцијата и локализацијата на CaP. Истражувањата покажуваат дека додавањето на DWI и DCE на стандардната T2 слика значително ја зголемува стапката на откривање на тумори во периферната зона.

Во практична смисла, mpMRI може да идентификува сомнителни лезии (често наречени **области од интерес**, ROI) кои можат да бидат насочено биопсирани, додека конвенционалната TRUS снимка често не може директно да го визуализира туморот.[67]

На пример, **PROMIS студијата** покажува дека mpMRI како тријажен тест може да открие клинички значајни канцери со **93% сензитивност**, што е далеку подобро од 48% сензитивност на систематската TRUS биопсија. Ова значи дека mpMRI може да елиминира многу инертни тумори и да идентификува високоризични канцери, со што се намалуваат непотребните процедури. Покрај тоа, mpMRI дава **информации за локалната фаза** на болеста (на пр. дали туморот е ограничен на простатата или се проширил надвор од капсулата), нешто што стандардните методи на снимање не можат да го направат. [2,94]



„MRI–Ultrasound Fused Approach for Prostate Biopsy—How It Is Performed“ Jacob Lang et al. (списание Cancers, MDPI, 2024); <https://doi.org/10.3390/cancers16071424>

Слика 4: Аксијална mpMRI на простатата која покажува тумор
Figure 4: Axial mpMRI of the Prostate Showing a Tumor

На T2-пондерирана MRI (лево), **PI-RADS 4** лезија (Gleason 4+4 на биопсија) се појавува како темна, нејасно дефинирана област (жолта стрелка) во периферната зона. Соодветната ADC мапа (десно) ја покажува лезијата како фокална област со низок сигнал (ограничена дифузија), (жолта стрелка) што укажува на висока клеточна густина. Со комбинирање на анатомски и функционални информации, mpMRI ја локализира оваа значајна туморска маса во простатата. За разлика од тоа, ваква лезија би било тешко да се открие само со ултразвук.

Во целост, **mpMRI изврши револуција** во снимањето на CaP во последната деценија. Тој ги надминува претходните методи во откривање на клинички значајни канцери, овозможувајќи порано и поточно поставување на дијагноза. Во споредба со старите пристапи (како што се слепи систематски биопсии или СТ за стадирање), mpMRI нуди супериорен контраст на ткивата и карактеризација на лезиите, што резултира со подобро управување со пациентите. Современите насоки сега го вклучуваат **mpMRI во речиси секој чекор на грижата за пациентите со CaP**. [26,44]

6.2 ПИ-РАДС (PI-RADS) Класификација и Дијагностичка Точност

Со цел да се стандардизира интерпретацијата на мултипараметричната МРИ (mpMRI) на простатата на глобално ниво, беше развиен **Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)** системот. PI-RADS нуди структуриран систем за оценување (од 1 до 5) на лезиите, што го одразува веројатното присуство на клинички значаен канцер врз основа на наодите од mpMRI. Секоја детектирана лезија на mpMRI добива PI-RADS оценка:

- **PI-RADS 1:** Многу мала сомнителност – клинички значаен канцер е многу малку веројатен. (Во основа нормално или бениген изглед на ткивото на простатата на сите секвенции.)
- **PI-RADS 2:** Ниска сомнителност – клинички значаен канцер е малку веројатен. (Наодите најверојатно претставуваат бенигни состојби.)
- **PI-RADS 3:** Средна сомнителност/Неодреденост – присуството на значаен канцер е неизвесно. (Наодите може да бидат резултат на канцер или бенигни промени; ова е „сива зона“.)
- **PI-RADS 4:** Висока сомнителност – клинички значаен канцер е многу веројатен. (Очигледна абнормалност на mpMRI, но не екстремна.)
- **PI-RADS 5:** Многу висока сомнителност – клинички значаен канцер е скоро сигурно присутен. (Изразено абнормално снимање што е конзистентно со агресивен тумор, на пример, голема или инвазивна лезија.)

Оваа 5-степенa скала е аналогна на BI-RADS во мамографијата и им помага на радиолозите да објаснат колку е сомнителна лезијата. Важно е да се напомене дека во PI-RADS „клинички значаен канцер“ генерално се дефинира како

Глиссон ≥ 7 тумор и/или волумен на туморот >0.5 cc или екстрапростатично проширување – односно, канцери кои обично бараат третман наместо набљудување.

Оценувањето со PI-RADS ги зема предвид наодите на сите mpMRI секвенции, но со дефинирани правила во зависност од зоната на простатата. Во PI-RADS **DWI/ADC** наодите имаат најголема тежина за лезии во периферната зона, додека T2-зависната слика е примарна за лезии во транзициона зона, со DWI и DCE како дополнителни параметри.

На пример, во периферната зона, умерена абнормалност на DWI (PI-RADS 3 DWI) може да се надгради во PI-RADS 4 доколку има придружно фокално рано засилување на DCE. Овие правила го стандардизираат начинот на кој се интегрираат мултипараметричните податоци во една конечна оценка. [127,3]

6.3 Дијагностичка точност на mpMRI

mpMRI – особено кога се толкува според PI-RADS критериумите – покажа висока дијагностичка ефикасност за откривање на значајни канцери на простатата. Бројни студии и мета-анализи потврдија дека mpMRI е многу сензитивна за откривање на високостепени тумори.

Во **PROMIS** студијата (клучна студија на пациенти без претходна биопсија со шаблон мапинг биопсија како златен стандард), mpMRI постигнала:

- **93% сензитивност**
- **89% негативна предиктивна вредност (NPV)** за клинички значаен канцер (Глиссон ≥ 7)

Ова е далеку повисоко од сензитивноста на стандардната **12-кор TRUS биопсија** која изнесуваше само **48%**. Ова значи дека негативна mpMRI значително ја намалува веројатноста за пропуштање на значаен канцер – многу вредна особина за безбедно избегнување на непотребни биопсии. [2,94]

Поновите мета-анализи во ерата на PI-RADS пријавуваат обединети сензитивности од **85–90%** за значаен канцер, со **NPV** често над **90%** во многу средини.

Во практични услови, ако mpMRI е целосно нормална (PI-RADS 1–2) и клиничката сомнителност е мала, шансата да се има агресивен карцином на

простата е многу мала (NPV до **95–98%** во некои студии). Оваа висока сензитивност и NPV овозможуваат mpMRI да служи како ефикасен тријажен тест.

6.4 Специфичност на mpMRI

Специфичноста на mpMRI е умерена – обично во опсег од 40–70% во клиничките испитувања, што значи дека има лажнопозитивни наоди кои изгледаат сомнително на МРИ, но не се канцер. На пример, PROMIS пријавува специфичност од 41% за mpMRI наспроти 96% за првична TRUS биопсија (втората е висока затоа што позитивна TRUS биопсија по дефиниција потврдува канцер, но многу канцери биле пропуштени).

Лажнопозитивните наоди на mpMRI може да произлезат од:

- **Простатитис** (воспаление на простатата)
- **Фиброза**
- **Постбиопсично крварење**
- **Добрококвалитетна хиперплазија на простатата (BPH)**

Поради ова, **искусен радиолог** и користење на стандардизираните PI-RADS критериуми се клучни за да се намали прекумерното дијагностицирање на бенигни наоди.

PI-RADS 3 – „сива зона“

Приближно **10–20%** од пациентите ќе имаат „неодреден“ MRI наод (PI-RADS 3), што создава дијагностичка неизвесност. PI-RADS 3 лезиите носат среден ризик – во една студија, околу **21%** од пациентите со PI-RADS 3 лезија имале значаен канцер на биопсија. Пациентите со PI-RADS 3 наоди често бараат внимателна корелација со други фактори на ризик (PSA, семејна историја и сл.) и можеби целна биопсија, бидејќи некои од нив ќе имаат значаен канцер.[129]

PI-RADS системот е суштинско достигнување што овозможува mpMRI наодите да се представат на репродукцибилен начин кој корелира со ризикот од канцер. Кога се интерпретира од искусни радиолози, mpMRI со PI-RADS е **многу сензитивен** тест за клинички значаен канцер на простата со разумно добра специфичност.

6.5 Биопсија водена со МРИ и таргетирано земање примероци

Една од најзначајните примени на **мултипараметричната МРИ (mpMRI)** е во насочувањето на биопсии на простатата. Традиционално, СаР се дијагностицираше со систематска **TRUS-водена биопсија** – обично 10–12 примероци земени во шематски (сектантен) распоред под водство на ултразвук, што всушност претставува случајно земање на примероци од жлездата. Овој пристап може да пропушти значајни тумори (особено оние во предниот или апикалниот дел на простатата) и често по случајност открива канцери со низок степен.

mpMRI го смени овој пристап со овозможување **таргетирана биопсија** на лезии што изгледаат сомнително на МРИ. Постојат две главни техники за биопсија насочена со МРИ:

➤ **Фузиска биопсија со МРИ/Ултразвук (MRI/US Fusion Biopsy)**

Ова е најчесто користената метода. Прво, пациентот се подложува на **mpMRI**, каде што се идентификуваат и обележуваат сите лезии со **PI-RADS 3–5**. Потоа, за време на биопсијата, се користи реално-временска слика со ултразвук што се „фузира“ со снимките од претходно направената МРИ (било преку софтвер или преку когнитивно таргетирање).

- **Когнитивно таргетирање** значи дека урологот ги прегледува МРИ сликите и ментално ја проектира таргет зоната врз ултразвучната слика.
- **Софтверско фузиско таргетирање** користи специјализиран систем кој автоматски ги порамнува координатите на МРИ со оние на ултразвукот.

Во двата случаи, целта е да се насочат иглите за биопсија кон **областа на интерес (ROI)** наместо слепо земање примероци. Фузиските биопсии можат да се изведат преку **трансректален** или **трансперинеален** пристап, во зависност од платформата. [99,110]

➤ **Ин-системска МРИ-водена биопсија (In-Bore MRI-Guided Biopsy)**

Овој пристап се изведува директно во МРИ скенерот. Пациентот е позициониран во МРИ, а со користење на реално-временска МРИ слика се води иглата за биопсија директно во таргет лезијата.

- **Ин-системските биопсии** се многу прецизни за погодок на лезијата под директна визуализација и обично бараат помалку примероци (бидејќи таргетот е прецизно идентификуван).
- Сепак, овој метод е **скап во однос на време и ресурси** (бара MRI термин и специјализирана поставка за интервенција).
- Овој метод најчесто се користи во специјализирани центри за пациенти со лезии што е тешко да се погодат со други методи или при повторена биопсија. [110]

➤ **Практичност и ефикасност**

Во пракса, **фузиската биопсија MRI-US** стана стандард во многу центри бидејќи нуди добра рамнотежа помеѓу точност и практичност. Комерцијалните системи (на пр. **UroNav**, **Artemis**, **Koelis**) користат електромагнетно или механичко следење за порамнување на ултразвучната сонда со MRI координатите.

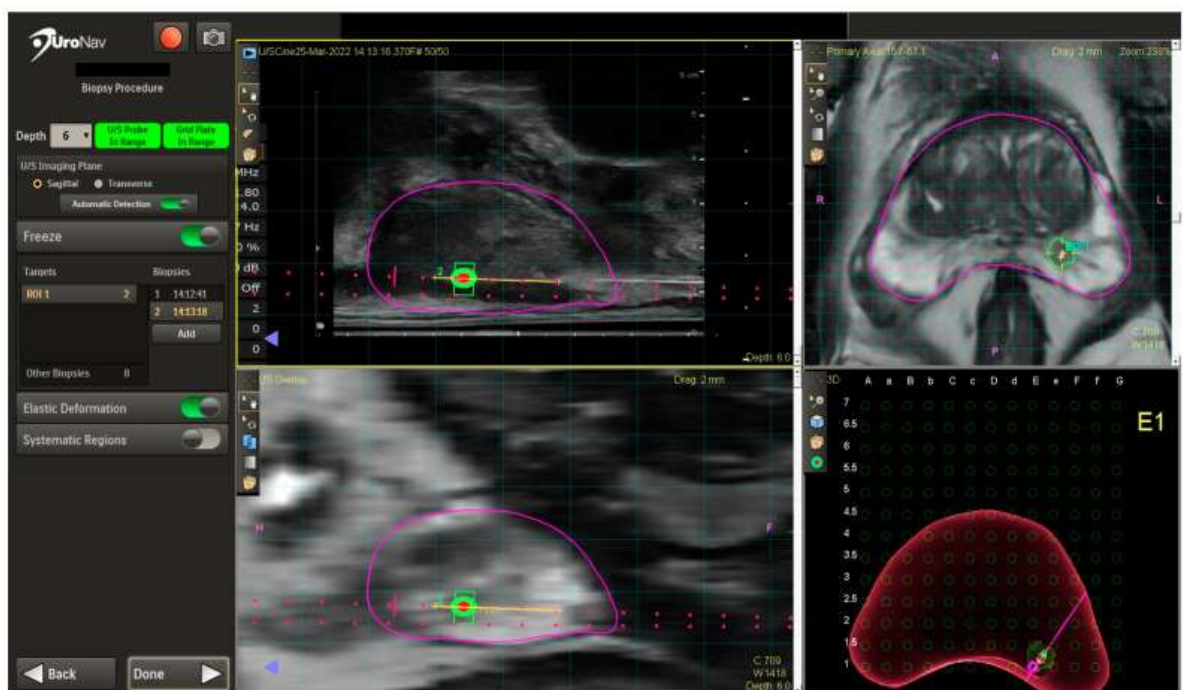
- Пред процедурата, радиологот или урологот ја обележува простатата и таргетите на MRI снимката.
- За време на биопсијата, системот ја прикажува локацијата на таргетот на живата ултразвучна слика и дури создава **3D модел** на простатата, што го води операторот кон правилно земање примерок од лезијата.

Студиите покажаа дека фузиските биопсии имаат слични стапки на детекција на канцер како ин-системските MRI биопсии, што ја потврдува нивната ефикасност како практична замена за директното MRI водење. [99,110]

➤ **Предности на MRI-водената биопсија**

- Намалување на непотребни биопсии: пациентите со негативна mpMRI често можат да избегнат биопсија во целост.
- Подобра детекција на значаен канцер: во PRECISION студијата (2018), MRI-насочената биопсија откри повеќе клинички значајни канцери (38% vs 26%) и помалку незначајни Gleason 6 канцери (9% vs 22%) отколку стандардната систематска биопсија. [67]
- Поголема прецизност: Мета-анализа од 2019 година со над 14.000 пациенти покажува дека MRI-насочените биопсии откриваат 16% повеќе високостепени канцери и 34% помалку низкостепени канцери во споредба со систематската биопсија.

- **Клинички сценарија каде MRI-водената биопсија е особено корисна:**
 - Тумори во предната строма или апексот на простатата, кои често се пропуштаат со стандардната TRUS биопсија.
 - Пациенти со претходна негативна TRUS биопсија, но со перзистентна клиничка сомнителност – MRI може да открие недијагностициран тумор и директно да ја насочи иглата во него.
 - Патологијата од MRI-насочените примероци често подобро корелира со вистинскиот степен на туморот бидејќи зема примерок од јадрото на лезијата, што го намалува проблемот со нецелосно оценување на Gleason степенот.



„MRI–Ultrasound Fused Approach for Prostate Biopsy—How It Is Performed“ **Jacob Lang et al.** (списание Cancers, MDPI, 2024); <https://doi.org/10.3390/cancers16071424>

Слика 5: Пример на MRI–ултразвучна фузиска биопсична платформа (Philips UroNav)
Figure 5: Example of an MRI–Ultrasound Fusion Biopsy Platform (Philips UroNav)

Корисничкиот интерфејс на системот ја прикажува простатата обележана со розова боја и таргетираната MRI лезија (ROI) обележана со зелена боја. MRI снимката од претходното скенирање е споена со реално време трансректален ултразвук.

- **Горен десен агол:** Аксијална T2 MRI слика со означена лезија.
- **Горен лев и долен лев агол:** Соодветни ултразвучни слики со проектираната цел (зелен и розов маркер) – операторот ги користи овие маркери за насочување на биопсиската игла.
- **Долен десен агол:** 3D мапирање на простатата со координатна мрежа (за трансперинеален пристап) што ги означува траекториите на иглата кон таргетираната лезија.

Покрај подобрената детекција на клинички значајни канцери, MRI-насочената биопсија исто така го намалува прекумерното земање примероци и прекумерната дијагностика. Мажи со ниска PSA густина и негативна mpMRI честопати можат безбедно да ја одложат биопсијата, што сега е препознаено во многу случаи.

Кога биопсијата е неопходна, земањето на помалку, но таргетирани примероци го намалува ризикот од компликации како што се крварење или инфекција, во споредба со пристапите на „заситеност“ (saturation biopsy). Некои податоци укажуваат дека таргетираната биопсија може и попрецизно да ја процени Gleason оценката и распространетоста на туморот, бидејќи земањето примерок од индексната лезија дава ткиво што најдобро го одразува агресивниот фокус. Сепак, треба да се има предвид одредени недостатоци: MRI не е 100% сензитивен, така што мал дел од значајните канцери може да биде пропуштен ако се потпреме исклучиво на таргетирање и ги изоставиме систематските примероци (особено ако квалитетот на сликата е недоволен или искуството на радиологот е ограничено). Поради ова, многу протоколи сè уште вклучуваат истовремени систематски примероци заедно со таргетирани примероци кај пациенти кои првпат прават биопсија, со цел да се зголеми сензитивноста. Тековните клинички испитувања (како што е студијата TRANSLATE) ја испитуваат можноста дали систематските примероци можат целосно да се изостават во присуство на позитивни MRI таргети – практика што некои центри веќе ја применуваат кај искусни оператори.

MRI-водената биопсија (било преку фузија или ин-системска) претставува значителен напредок. Таа ја менува дијагностиката на CaP од пристап на „слепо“ земање примероци кон фокусиран, насочен пристап кон лезијата. Ова резултира со: подобра детекција на клинички значајни канцери, помал број непотребни дијагнози на незначајни тумори и намалување на компликациите од прекумерни биопсии.

Клиничките докази од студиите **PROMIS** и **PRECISION** го потврдија значењето на оваа метода, а сегашната пракса брзо се движи кон користење на MRI кај сите мажи пред првата простатна биопсија. На овој начин, биопсија се прави **само кога е неопходна** и се насочува кон **правилната локација**, што води кон

подобри клинички резултати и претставува еден од најголемите пресврти во дијагностиката на CaP во последните децении.

6.6 Стадирање и стратификација на ризик со mpMRI

Покрај детекцијата, **mpMRI** има клучна улога во локалното стадирање на CaP. Откако ќе се дијагностицира туморот, утврдувањето на обемот на болеста (дали е ограничена на простатата или се шири надвор од неа) е од суштинско значење за избор на соодветен третман. **mpMRI** е најдобрата сликовна метода за процена на **екстрапростатично ширење (EPE)** на туморот, инвазија на **семените везикули (SVI)** и зафатеност на соседните структури.

- **T2-пондерираната MRI со висока резолуција** овозможува директна визуализација на капсулата на простатата и невроваскуларните снопови, а исто така може да открие знаци на тумор што се шири низ капсулата (како што се пробивање на капсулата, јасно видлива инвазија во перипростатичната маст или инволвирање на основата на семенските везикули).

6.7 Сензитивност и специфичност на mpMRI

Според мета-анализа на 17 студии, mpMRI има **умерена сензитивност (~55%)**, но **висока специфичност (~87%)** за откривање на екстрапростатично ширење пред операција.

- Во практични услови, ако MRI покаже јасни докази за EPE (на пр., јазол на тумор кој ја пробива капсулата или широк контакт со капсулата поголем од 1–2 см), многу е веројатно дека туморот навистина се шири надвор од простатата поради високата специфичност. Од друга страна, MRI може да не открие некои **микроскопски** или **фокални EPE** – оттука произлегува умерената сензитивност (~55%), што значи дека негативен MRI не го исклучува целосно ширењето низ капсулата, но значително ја намалува неговата веројатност.
- **Инвазија на семените везикули**- MRI е многу добар во идентификација на **инвазија на семените везикули (SVI)**, особено кога е присутна груба инвазија (која се гледа како низок T2 сигнал што ја заменува содржината на семенските везикули или абнормално контрастно засилување).

Сензитивноста за SVI е повисока од онаа за EPE, бидејќи кога канцерот навлегува во семенските везикули обично се работи за поголеми лезии. Општо земено, mpMRI е далеку супериорна во однос на дигиталниот ректален преглед или ултразвук за T-стадирање. Ова им дава на хирурзите и радиотерапевтите вредни информации дали туморот е најверојатно органски ограничен (T2) или локално напреднат (T3), што може да влијае врз одлуката за третман.

- **Оценка на лимфните јазли-** mpMRI исто така делумно ги проценува регионалните лимфни јазли. На MRI, пелвичните лимфни јазли се оценуваат според нивната големина или абнормален облик/сигнал. Стандардниот MRI (без специјален контраст) има ограничена сензитивност за мали метастази во лимфните јазли – најчесто се идентификуваат само зголемени јазли (>8–10 mm) или очигледно абнормални јазли. Специфичноста е висока (јасно зголемен лимфен јазол обично е патолошки), но многу мали метастатски јазли може да се пропуштат.

Нова техника во развој е употребата на **ултрамали суперпарамагнетни железни оксидни (USPIO) наночестички** како контраст за MRI за откривање на заболени лимфни јазли. USPIO-MRI може да открие мали малигни јазли со покажување на намалено натрупување на честичките (малигните јазли не ги апсорбираат честичките како што прават нормалните лимфни јазли).

- **Далечно стадирање-** За проценка на далечни метастази (во коски или оддалечени лимфни јазли), mpMRI на простатата/карлицата **не е наменет да ја замени целосната телесна слика**. Историски, CT и скенирање на коските беа користени за стадирање на високоризичен CaP.

Денес, **PSMA PET-CT** (Prostate-Specific Membrane Antigen PET) стана револуционерен за откривање на метастази. PSMA PET може да открие метастази во коски и лимфни јазли со многу поголема сензитивност од конвенционалните скенови, дури и при ниски нивоа на PSA.

Според некои студии, PSMA PET може да открие дополнителни туморски фокуси што MRI може да ги пропушти, но **mpMRI** останува многу точна за главната лезија и дава супериорни анатомски детали.

6.8 Улога на mpMRI во стратификација на ризик

mpMRI исто така придонесува за процена на ризик и одлучување помеѓу **активно следење** или **активен третман**. Наодите од mpMRI корелираат со оптовареноста на туморот и неговиот степен:

- Лезија PI-RADS 5 поголема од 1,5 см обично е високостепен, значаен канцер.
- Потполно негативен MRI кај пациент со ниска PSA густина силно укажува на индолентен или непостоечки канцер.

➤ Активно следење (AS)

Кај мажи со **нискоризичен CaP** (Gleason 3+3 или мал волумен 3+4) кај кои се одлага третманот, mpMRI често се користи на почеток и за време на следењето.

- Основниот mpMRI помага да се осигура дека нема пропуштен високостепен тумор.
- Периодичниот mpMRI (на пр. секои 1–2 години) може да се користи за следење на знаци на прогресија.

Ако наодот од MRI остане стабилен и PSA вредностите се ниски, може да се избегнат повторни инвазивни биопсии. Од друга страна, ако MRI покаже раст на лезијата или појава на нов сомнителен фокус, таргетирана биопсија може да открие унапредување на туморот.

mpMRI за стадирање обезбедува клучни информации за локалниот обем на туморот (Т-стадирање) и помага при процена на ризик преку разликување на значајни и незначајни канцери. Кога се комбинира со други клинички фактори, наодите од MRI помагаат да се одлучи дали пациентот треба да биде набљудуван или третиран, и доколку се третира, како да се планира третманот. [26,44]

6.9 Улога на mpMRI во планирањето и следењето на третманот

Наодите од **mpMRI** не само што влијаат врз одлуката за тоа дали да се третира CaP, туку и како да се спроведе тој третман. Откако ќе се донесе одлука за активен третман, MRI може да помогне во планирањето и водењето на терапијата за оптимални резултати, а исто така е корисен во следењето на успехот на третманот или детекцијата на рецидив.

➤ Планирање на хируршки третман (радикална простатектомија)

Пред операција, информациите за локацијата и обемот на туморот му помагаат на урологот да планира поштедување на нервите и границите на ресекцијата.

- На пример, ако **mpMRI** покаже дека туморот е ограничен на десната периферна зона без пробивање на капсулата, хирургот може да се обиде да го поштеди **невроваскуларниот сноп** на левата страна, а можеби и на десната ако изгледа дека ќе се постигнат чисти хируршки граници.
- Од друга страна, ако MRI укажува на екстрапростатична екстензија кон десниот некроваскуларен сноп или кон семенските везикули, хирургот може да планира да го ресектира тоа ткиво (без поштедување на нервите од таа страна) за да се осигура дека ќе се постигнат чисти граници.

Овој персонализиран пристап може да ја зголеми контролата врз карциномот додека во исто време ја чува сексуалната функција кога е можно. MRI исто така помага да се лоцираат тумори на врвот на простатата или во предната строма, кои често се тешки за откривање за време на операцијата.

Неколку студии покажале дека планирањето на операцијата врз основа на MRI наоди ја подобрува предвидливоста на позитивните хируршки граници и може да ги намали стапките на позитивни маргини кај искусни хирурзи. Покрај тоа, MRI обезбедува подобри информации за советување на пациентите – и пациентот и хирургот можат да дискутираат за веројатноста дека ќе биде потребно жртвување на нервите врз основа на MRI наодите.

➤ Планирање на радиотерапија

mpMRI сè почесто се спојува со скенирања за планирање на третманот (како што е CT) за да се води радиотерапијата.

- Онколозите кои користат екстерна зрачна терапија често вршат MRI/CT фузија за да ја дефинираат волуменот на примарната туморска лезија (GTV) во простатата.
- Со ова сознание, тие можат да извршат зголемено дозирање на радијацијата директно на туморскиот фокус, додека остатокот од простатата добива стандардна куративна доза. Овој пристап, наречен MRI-водено зголемување на дозата, има цел да ја подобри локалната контрола на туморот без значително зголемување на токсичноста.

Во клинички студии (на пр., **FLAME trial**) беше покажано дека ваквите фокусирани засилувања може да ја подобрат контролата на CaP на биохемиско ниво. Дури и кај **брахитерапијата** (имплантација на радиоактивни семиња), MRI помага при мапирање на туморските јазли за да се постават дополнителни семиња или повисока активност во тие области.

За пациенти со висок ризик, кои примаат радиотерапија, MRI процената на семенските везикули и карличните лимфни јазли е корисна – ако MRI укаже на инвазија на семенските везикули, тие ќе бидат вклучени во целната зона на радиотерапијата.

➤ **Фокални терапии**

Се зголемува интересот за **фокални терапии** за CaP (третирање само на туморскиот фокус и мала граница, наместо целата жлезда). Примери за вакви терапии се:

- **HIFU** (Високоинтензивен фокусиран ултразвук)
- **Криоаблација**
- **Ласерска аблација**
- **Фокална брахитерапија**

mpMRI е неопходен во овој контекст:

- MRI се користи за селекција на соодветни пациенти (оние со MRI-локализиран, унилатерален значаен тумор со минимална болест на други места).
- Понатаму, MRI со контраст е преферирана метода за следење на успешноста на фокалната терапија. Успешно аблатиран тумор ќе изгледа како не-енхансирачка лузна на DCE, додека каков било преостанат или рецидивен тумор често покажува засилување на контрастот и рестрикција на дифузијата.

➤ **Следење на активно набљудување**

MRI сè почесто се користи за следење на пациенти кај кои е одложен третманот.

- Секое значајно менување на MRI (на пр., лезија PI-RADS 3 станува PI-RADS 4 или се зголемува големината на туморот) може да биде сигнал за навремена интервенција.

Неговата способност да го визуализира CaP неинвазивно се усогласува со филозофијата на активно следење, овозможувајќи рано откривање на прогресија ако се појави.

- **Следење по третман и откривање на рецидив** - По третманот, MRI може да биде корисен во одредени сценарија:
 - **По радикална простатектомија:** Ако PSA почне да расте (биохемиски рецидив) и е сè уште релативно низок (на пр. <1.0), MRI на карлицата може да се изврши за да се бара локален рецидив во простатичната ложа. Рецидивен тумор може да се појави како нодул на DCE или како фокален низок сигнал на ADC.
 - **По радиотерапија:** Простатата останува на своето место, но претрпува посттерапевтски промени (фиброза, намалување на простатата). Ако PSA почне да расте и се сомнева рецидив, MRI може да локализира остаток од тумор кој е отпорен на радијација.

mpMRI има широка примена низ целиот третмански процес за CaP.

- Го дооформува првичниот план за третман (хирургија наспроти радиотерапија и деталите на секој третман).
- Го олеснува спроведувањето на фокалните терапии.
- Нуди неинвазивен начин за проверка на статусот на болеста по третманот, без разлика дали станува збор за активно следење на нелекувана болест или откривање на рецидив.

Интеграцијата на MRI во планирањето на третманот ја подобри прецизноста и во хируршката и во радијационата онкологија кај CaP. Со понатамошен развој на MRI технологијата и техниките (како што се нови MRI секвенци кои подобро го разликуваат третираното ткиво), ова дополнително ќе ја унапреди процената по третманот.

6.10 Интеграција со PSMA PET сликање

PSMA PET е исклучително чувствителен метод за откривање на CaP и сега се комбинира со MRI за да ги спои молекуларните и анатомските информации.

- Оваа комбинација може да биде корисна при тешко интерпретирачки случаи, како **PI-RADS 3** лезии или пациенти со негативен MRI но зголемен PSA.
- PSMA PET/MRI може да ја подобри прецизноста при насочување на биопсијата или планирање на терапија.

Иако ова е ветувачка метода, моментално се користи главно во специјализирани центри поради трошоците и достапноста. [109]

Иднината на **mpMRI** за CaP изгледа многу ветувачка.

- Новите секвенци и поголемите јачини на магнетното поле ќе ја подобрат резолуцијата и функцијата на MRI.
- Хибридното снимање со **PSMA PET/MRI** ќе ги спои анатомските и молекуларните податоци за сеопфатна процена.
- Комбинацијата на MRI со **биомаркери и геномика** ќе создаде мултидимензионален дијагностички пристап што ќе овозможи поиндивидуализирани одлуки за третман.

Овие иновации се стремат кон една заедничка цел: попрецизно откривање на агресивните форми на рак на простатата, насочување на соодветен третман и подобрување на исходот кај пациентите.

6.11 Клучни студии и упатства

Примената на **mpMRI** кај CaP е поттикната од силни клинички докази и е препорачана од главните уролошки и онколошки упатства низ светот. Овој дел ги истакнува клучните студии и ги сумира моменталните препораки на упатствата за **mpMRI**.

➤ Клучни клинички студии и испитувања

- **PROMIS (2017, Lancet) – Prostate MRI Imaging Study:**
Оваа проспективна мултицентрична студија во Обединетото Кралство ја потврди **mpMRI** како тријажен тест пред првата биопсија. Студијата покажа дека **mpMRI** ги открива речиси сите клинички значајни карциноми (сензитивност 93%), додека систематската TRUS биопсија пропушта многу тумори (сензитивност 48%). NPV на MRI со Likert ≥ 3 беше 89% за значаен карцином. Заклучокот беше дека кај околу 27% од мажите може да се избегне непотребна биопсија ако прво се направи **mpMRI** и дека водењето на биопсијата врз основа на MRI може да ја подобри детекцијата на клинички значаен CaP за околу 18%.
- **PRECISION (2018, NEJM) – PRostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance Or Not?:**
Оваа значајна рандомизирана студија ги споредува стандардната TRUS

биопсија (10-12 јадра) со MRI-водената стратегија (прво mpMRI, а потоа биопсија само на MRI-позитивни лезии со најмногу 3 насочени јадра).

- Резултатите беа поразителни: MRI-патекаата доведе до помалку биопсии (28% од мажите избегнале биопсија поради негативен MRI) и детектираше повеќе клинички значајни карциноми (38% наспроти 26% кај стандардната група).
- Истовремено, кај MRI-групата беа дијагностицирани помалку незначајни карциноми.
- Студијата **PRECISION** докажа дека MRI-прво пристапот е супериорен во однос на традиционалната биопсија во откривање значајни карциноми и тоа со помалку биопсии во целина.

- **Мета-анализи (2019–2021):**

Повеќе систематски прегледи ги синтетизираа податоците од клиничките испитувања и кохортните студии.

- Една сеопфатна мета-анализа на **Kasivisvanathan et al. (2019, European Urology)** потврди дека MRI-насочената биопсија детектира значително повеќе карциноми од **Grade Group ≥ 2** отколку систематската биопсија и многу помалку карциноми од **Grade Group 1**.
- Мета-анализата на **Drost et al. (Cochrane 2019)** дополнително потврдува дека користењето на MRI со насочена биопсија ја зголемува дијагностиката на значајни карциноми и го намалува откривањето на незначајни карциноми.

- **Студии за напредно снимање:**

Исто така се појавуваат студии што го споредуваат **mpMRI** со нови методи како што е **PSMA PET** за детекција на примарни тумори.

- Додека **PSMA PET** може да открие повеќе лезии, **mpMRI** останува неопходен за локализација и детална анатомска процена.
- Студии како **PRIMARY (2022)** истражуваат комбинирање на PSMA PET и MRI за да се утврди дали биопсијата може дополнително да се оптимизира.

- **Актуелни упатства**

Меѓународните упатства брзо еволуираа за да го вклучат **mpMRI** во грижата за рак на простатата врз основа на горенаведените докази:

- **European Association of Urology (EAU):**

- Препорачува **mpMRI** пред биопсија кај пациенти со сомневање за СаР (силна препорака).
- Доколку **mpMRI** е позитивен (PI-RADS ≥ 3), се препорачува MRI-насосена биопсија во комбинација со системска биопсија.
- Ако MRI е негативен (PI-RADS 1–2) и клиничката сомнеж е мала, може да се размисли за одложување или избегнување на биопсијата.
- Кај пациенти со претходно негативна биопсија и продолжен сомнеж, се препорачува повторно **mpMRI** пред да се направи повторна биопсија.

- **American Urological Association (AUA) и American Society of Clinical Oncology (ASCO):**

- Препорачуваат **mpMRI** кај пациенти со претходно негативна биопсија но со продолжен сомнеж (како растечки PSA).
- За пациенти на **Active Surveillance**, MRI може да се користи за да се потврди дека нема повисок степен на болест или да се следат промените со текот на времето.

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN):**

- Препорачува **mpMRI** пред повторна биопсија ако претходната биопсија била негативна.
- За пациенти со позитивен дигитален ректален преглед или покачен PSA, се препорачува **mpMRI** пред биопсија за да се идентификуваат области за таргетирање.

- **UK NICE упатства:**

- Велика Британија беше еден од првите региони што вовеле **mpMRI** како задолжителен тест пред првата биопсија, поради резултатите од студијата **PROMIS**.
- Овој „MRI-прво“ пристап сега е стандарден во Обединетото Кралство и многу делови на Европа.

Сегашните упатства универзално ја препознаваат вредноста на **mpMRI**.

- За почетна дијагноза, mpMRI пред биопсија е или препорачана или силно советувана од EAU, NCCN, AUA и други.
- За локално стадирање, MRI е препорачана кај интермедиерни и високо-ризични пациенти за да помогне во планирање на третманот.
- За активен надзор, MRI може да помогне да се потврди дека нема агресивен рак и да се следат промените со текот на времето.

Конзистентната препорака во сите упатства е дека mpMRI стана интегрален дел од грижата за CaP, од дијагноза до третман и следење.

Со континуирани технолошки иновации (како што е PSMA PET), се очекува идните упатства уште повеќе да ја прошируваат улогата на MRI во оптимизација на клиничката нега.

7 MRI спектроскопија во предвидување на агресивноста на карцином на простатата

7.1 Преглед на MRI спектроскопија

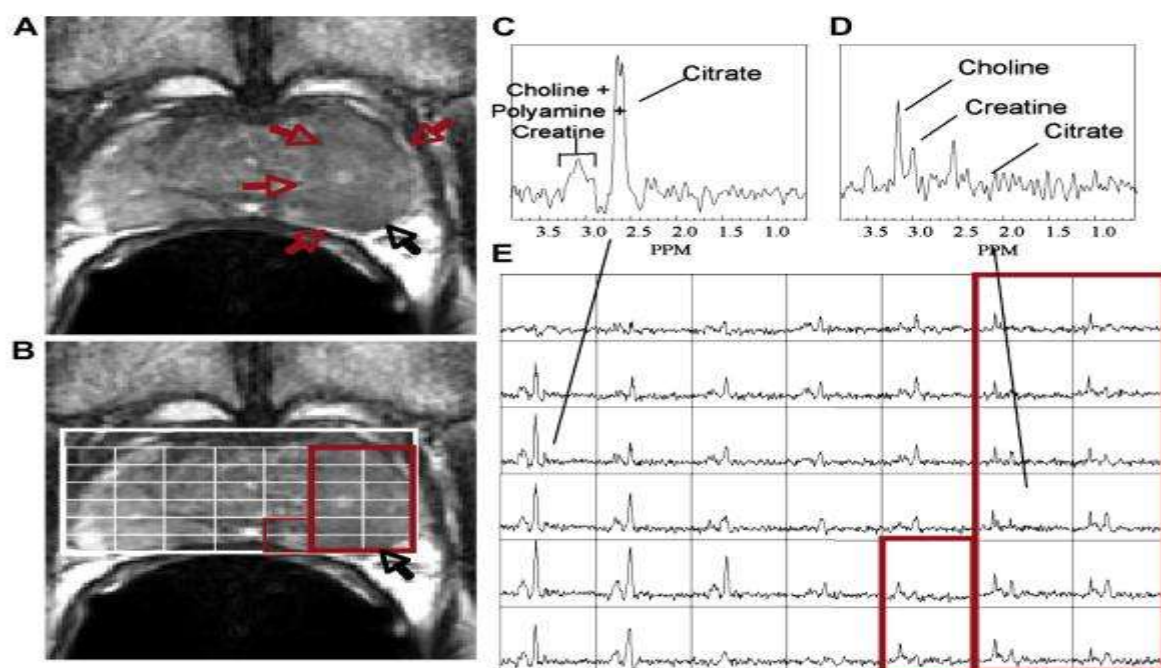
Магнетната резонантна спектроскопија (MRS) е техника за снимање која неинвазивно ги мери биохемиските состави на ткивата, надополнувајќи го конвенционалниот MRI. Наместо да формира само анатомски слики, MRS открива резонантни сигнали од метаболити (биохемиски молекули) во рамките на ткивото. Со анализа на спектралните пикови што одговараат на одредени метаболити, MRS може да ги истакне областите со висока метаболичка активност поврзана со пролиферацијата на туморските клетки. [130]

Во практична смисла, протонската (^1H) MRS на простатата се изведува за време на MRI скен со користење на специјализирани пулсни секвенци кои добиваат спектри од локализирани области (воксели) во простатата. Овие спектри ги откриваат релативните концентрации на клучните метаболити, обезбедувајќи „хемиски отпечаток“ на ткивото.

Во простатата, најважните метаболити што ги открива MRS се цитрат, холин, креатин и полиамини. Здравото ткиво на простатата има уникатен метаболизам карактеризиран со високи нивоа на цитрат, поради улогата на простатата во произведувањето и лачењето цитрат, заедно со релативно пониски нивоа на холин. Кај CaP, овој модел се менува: нивото на цитрат нагло опаѓа (што го

одразува губењето на нормалната секреторна функција), а нивото на холин расте поради зголеменото разградување на клеточните мембрани и фосфолипидниот метаболизам. Креатинот (вклучен во енергетскиот метаболизам) и полиамините исто така се менуваат, но холинот и цитратот се примарни маркери. [142]

Радиолозите обично го проценуваат односот на холин кон цитрат (често комбиниран со креатин) – зголемениот сооднос на холин (или холин + креатин) наспроти цитрат укажува на сомнителна област. На пример, соодносот холин + креатин кон цитрат >0.5 се смета за сомнителен за тумор, а >0.8 е многу сомнителен. Во пракса, податоците од MRS се поставуваат врз MRI сликите како мрежа на воксели, секој со свој спектрален приказ, за да се мапираат метаболичките абнормалности врз анатомијата на простатата.



„Combined use of diffusion-weighted MRI and ^1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection“ (AJR 188:91–98, 2007) **Stefan A. Reinsberg et al.**

<https://doi.org/10.2214/AJR.05.2198>

Слика 6: Простатен MRI со интегрирана 3D MRSI
Figure 6: Prostate MRI with Integrated 3D MRSI

- (A) T2-пондерирана аксијална MRI покажува област со абнормален низок сигнал во левата периферна зона (црвени стрелки) со сомневање за екстракапсуларно проширување (црна стрела).
- (B) Волуменот на спектроскопијата (бел правоаголник) и мрежата на MRS воксели (бели линии) се поставени врз простатата, покривајќи ја интересната област (црвен контур).
- (C) Репрезентативен спектар од здравото ткиво на периферната зона покажува висок пик на цитрат (десно) и понизок пик на холин (лево).

- (D) Спектар од туморската област покажува зголемен холин и речиси отсутен цитратен пик, што укажува на малигна метаболичка активност.
- (E) Низа спектри од 3D MRSI мрежата, при што туморските воксели (обележани со црвени полиња) покажуваат карактеристичен висок холин/низок цитрат модел, што кореспондира со видливата лезија на MRI.

Со комбинирање на овие метаболички информации со анатомските и функционалните слики од MRI, лекарите добиваат покомплетна слика за простатата. Областите што покажуваат и абнормален изглед на MRI и абнормални соодноси на метаболити на спектроскопијата се силно суспектни за клинички значаен карцином. Со други зборови, MRI спектроскопијата додава метаболичка димензија на дијагнозата на CaP, помагајќи во разликувањето на туморското ткиво од нормалното ткиво врз основа на хемискиот состав.

7.2 Клинички примени во дијагноза CaP

• Детекција на тумори и стадиум на болеста

Инкорпорирањето на MRS во простатниот MRI може да ја подобри локализацијата и стадирањето на туморот. Конвенционалниот MRI (особено мултипараметарскиот MRI) идентификува тумори врз основа на нивната анатомија (на пр. низок T2 сигнал во периферната зона) и функционални карактеристики (рестрикција на дифузија, зголемено контрастно засилување), но додавањето спектроскопија може да ја зголеми довербата со потврдување на метаболичките абнормалности во истата област. Истражувањата покажале дека додавањето на 3D MRSI податоци на MRI го подобрува откривањето на CaP и попрецизно го дефинира волуменот на туморот. [155,131]

Спектроскопските воксели може да бидат обележани со различни бои и поставени врз MRI сликите за да се создадат метаболички мапи на жлездата, што помага во процената на обемот на туморот во три димензии. Ова може да помогне во одредувањето на стадиумот со откривање дали туморот е мултифокален или екстензивен. На пример, голема област со униформно зголемен холин и потиснат цитрат на MRSI може да укаже на поголем туморски товар или потенцијално екстракапсуларно проширување, предупредувајќи ги лекарите на понапреднат T-стадиум. Во планирањето на радиотерапијата, ваквата метаболичка слика е корисна за дефинирање на обемот на примарниот тумор за насочено зголемување на дозата, бидејќи MRS може да ги истакне метаболички најактивните (агресивни) туморски фокуси.

- **Стратификација на ризикот и агресивност**

Главен клинички предизвик кај CaP е разликувањето на инертните тумори од агресивните, кои бараат итен третман. MRS придонесува за стратификација на ризикот преку обезбедување на метаболички индикатори за агресивност на туморот. Поголеми нивоа на холин и пониски нивоа на цитрат генерално корелираат со повисоки Gleason оценки (поагресивен карцином). Особено, екстремно висок сооднос на холин (или холин + креатин) наспроти цитрат во некоја лезија сугерира тумор со висока оценка и забрзана клеточна пролиферација.

Клиничарите можат да ги користат овие информации заедно со други фактори за да ги категоризираат пациентите според ризикот. На пример, ако MRI-видлива лезија покажува значително абнормален метаболизам на спектроскопија, може да се смета за поверојатно дека содржи клинички значаен карцином, дури и ако почетната биопсија покажала ниска оценка. Од друга страна, ако некоја лезија покажува само блага метаболичка абнормалност, веројатно е дека станува збор за помалку агресивен тумор.

Ова има импликации за одлуките за третман: пациентите со профили со низок ризик (мали, ниско-градуирани тумори) често влегуваат во активен надзор, додека оние со агресивни карактеристики имаат потреба од дефинитивен третман. MRSI покажала вредност во овој „среден простор“ – помагајќи да се потврди дали наизглед ниско-ризичен тумор навистина нема агресивни карактеристики или дали постојат скриени области со висока оценка.

Една студија забележала дека метаболичките информации од MRS, комбинирани со MRI, биле „од голем интерес при селекцијата на пациенти за активен надзор“, што значи дека може да помогне во осигурувањето дека само навистина инертните случаи ќе се следат без третман.

MRSI може да го подобри стадирањето на CaP и стратификацијата на ризикот преку идентификување на тумори што се метаболички агресивни, поддржувајќи поперсонализирани планови за третман.

7.3 Најнови истражувачки наоди

Постојано расте бројот на истражувања кои ја евалуираат ефикасноста на MRI спектроскопијата (MRS) во предвидување на агресивноста на CaP. Раните студии утврдија дека соодносот на метаболити од MRSI корелира со степенот

на туморот. На пример, една значајна *in-vivo* студија на 3 Tesla покажа дека максималниот сооднос на холин-плус-креатин со цитрат во туморот има позитивна корелација со Gleason степенот на туморот. Оваа студија од 2012 година, од Kobus et al., демонстрираше дека и MRSI и дифузионата MRI (diffusion-weighted MRI) се способни да разликуваат ниско од високо-градиран канцери, а интересно е што MRSI имаше споредливи резултати со дифузионата MRI за неинвазивна процена на агресивноста на туморот. Комбинацијата на спектроскопија и дифузија не го подобри значајно разликувањето надвор од она што секоја техника сама по себе го постигнува, што сугерира дека и двете даваат слична дијагностичка вредност, иако можат да бидат комплементарни во различни региони на простатата. Овие наоди го потврдија принципот дека метаболичките промени откриени со MRSI ја одразуваат основната хистолошка агресивност на CaP.

Поновите истражувања се фокусираат на подобрување на прецизноста и клиничката употребливост на MRS. Истражувачите истражувале напредни методи за добивање на спектрални податоци и мултипараметарски модели. Во една истражувачка студија од 2021 година, Deal et al. покажаа дека квантитативната анализа на спектроскопијата заедно со MRI значително го подобрува откривањето на високоризични тумори. Во нивната серија, додавањето на метаболитите (нивото на холин и цитрат) од MRSI на mpMRI-базиран модел ја зголеми предвидувачката точност за агресивен карцином: комбинираниот модел постигна површина под ROC кривата (AUC) од 0,90 за идентификација на високоризична болест, во споредба со 0,82 само со mpMRI. Слично на тоа, други истражувачи објавија дека соодносите на метаболитите на MRSI ги надминуваат дифузионата MRI за карактеризирање на тумори на одредени локации, како што е транзиционата зона, додека дифузионата MRI е супериорна во периферната зона. Ова сугерира комплементарна улога, каде што MRSI може да пополни одредени празнини на конвенционалната MRI во специфични анатомски контексти. На пример, една студија која користеше напредна спектроскопска секвенца (sLASER на 3T) и алгоритам со векторски машини за поддршка (SVM) успеа да разликува лезии со низок и висок ризик во транзиционата зона со AUC од ~0,86 кога се вклучени податоците од метаболитите, наспроти само 0,64 користејќи само MRI параметри. [142]

Овие наоди потенцираат дека интеграцијата на метаболичките информации ја зголемува дијагностичката прецизност за агресивноста на туморите надвор од она што може да се постигне со стандардното снимање.

Вреди да се напомене дека иако повеќето истражувања укажуваат на позитивна улога на MRS, не сите резултати биле целосно позитивни. Некои студии забележале значителна преклопеност на вредностите на метаболитите меѓу туморите со средна и висока оценка, што значи дека еден единствен праг на сооднос на метаболити можеби нема совршено да ја предвиди агресивноста на поединечен тумор. Меѓутоа, консензусот во поновата литература е дека MRI спектроскопијата додава дополнителна вредност во идентификацијата на клинички значајните канцери на простатата.

Особено е корисна во гранични случаи – на пример, разликување на Gleason 3+4 наспроти 4+3 (што може да влијае врз тоа дали пациентот ќе биде категоризиран како со среден или висок ризик). Најновите истражувачки напори продолжуваат да ги усовршуваат техниките на MRS и да ја валидираат нивната прогностичка корисност во поголеми, можеби мултицентрични студии. Засега, MRSI се смета за ветувачка алатка која, во истражувачки услови, покажала подобрена способност за предвидување на агресивноста на туморот кога се користи заедно со други методи на снимање.

7.4 Споредба со други дијагностички методи

MRI спектроскопијата (MRS) е еден од неколкуте пристапи кои се користат за евалуација на CaP, при што секој метод има свои предности и ограничувања. Корисно е да се спореди MRS со стандардните дијагностички техники како што се PSA тестирање, биопсија и мултипараметарска MRI:

- **PSA тестирање:** Крвниот тест за простата специфичен антиген (PSA) е широко користен скрининг алат. PSA може да укаже на присуство на CaP, но не е специфичен за агресивноста на болеста. Многу бавно растечки, нискоризични канцери исто така го зголемуваат нивото на PSA, а некои агресивни канцери можеби нема да предизвикаат пропорционално високо ниво на PSA. Големи студии покажале дека PSA скринингот ја зголемува детекцијата на карцином, но не секогаш ја подобрува стапката на преживување, делумно поради преголемата дијагноза на инертни

канцери. Од друга страна, MRI спектроскопијата директно ја анализира биологијата на туморот. Додека PSA сигнализира дека „нешто можеби не е во ред“, MRS може да ја локализира сомнителната област и да даде увид во нејзиното однесување (преку метаболитски шеми). Во клинички сценарио, високо ниво на PSA може да иницира MRI/MRSI испитување; ако спектроскопијата покаже многу висок сооднос на холин-концентрат во лезија, таа комбинација силно укажува на агресивен тумор – повеќе отколку што PSA самостојно би можел да открие. Така, MRS го надополнува PSA со додавање на специфичност: помага да се разликува агресивниот туморски метаболизам од бенигни причини за покачен PSA (како БПХ или простатитис). Сепак, PSA останува многу подостапен и сè уште е прва линија на тестирање, додека MRS се користи селективно поради неговата сложеност.

- **Биопсија на простатата:** Дефинитивната дијагноза на CaP и неговиот степен доаѓа од биопсија (земање примероци од ткиво со игли, обично водено со ултразвук или MRI). Биопсијата го дава Gleason скорот, кој е златен стандард за процена на агресивноста. Ограничувањето е што биопсиите можат да пропуштат значајни тумори или погрешно да го одредат нивото на агресивност поради грешки во земањето примероци. Биопсијата зема примероци од одредени региони, но CaP може да биде мултифокален или во области кои не се достапни. MRI спектроскопијата може неинвазивно да ја испита целата метаболичка структура на жлездата, потенцијално истакнувајќи области кои бараат насочена биопсија. На пример, MRSI може да открие абнормален метаболитски сигнал во област што беше негативна при стандардна биопсија, што укажува на потреба од целно повторно тестирање. Спектроскопијата не е наменета да ја замени биопсијата – наместо тоа, таа ја дополнува. Може да ја подобри насоченоста на биопсијата и да помогне во интерпретацијата на гранични случаи. Може да се споредат на следниот начин: биопсијата дава дефинитивна дијагноза но може да пропушти некои тумори, додека MRS дава метаболичка мапа но не може да ја потврди дијагнозата без ткиво. Комбинираните пристапи (како MRI/MRSI-водена биопсија) се испитуваат за зголемување на шансите за откривање на клинички значајни канцери. Генерално, MRS нуди начин за

неинвазивна процена на агресивноста низ целата простата, додека биопсијата дава дефинитивна, но локализирана процена. Употребата на MRS пред биопсија може да ги намали непотребните биопсии со идентификација на пациентите со голема веројатност за агресивна болест, а нејзината употреба по биопсија може да помогне во одлуките кога резултатите од биопсијата и снимките се контрадикторни. [47]

- **Мултипараметарска MRI (mpMRI):** mpMRI сега е стандардна метода за детекција и карактеризација на CaP, која типично вклучува T2-тежинско снимање, дифузионо-тежинско снимање (DWI) со ADC мапирање и динамички контраст-усилено (DCE) снимање. Овие модалитети заедно имаат добра сензитивност за клинички значајни канцери, иако специфичноста е умерена (мета-анализа покажа дека mpMRI има висока сензитивност, но само ~37% збирна специфичност, што значи многу лажно позитивни резултати). Во споредба со mpMRI, MRS е уште еден параметар што може да се додаде на арсеналот за снимање. Всушност, раните верзии на PI-RADS системот за известување за рак на простатата (Prostate Imaging Reporting and Data System) во 2012 година ја вклучуваа MRS како опционален дел за оценување на лезии. Меѓутоа, во пракса, mpMRI најчесто се изведува без спектроскопија во повеќето центри. Најновите упатства PI-RADS v2.0 (2015) и v2.1 ја изоставија MRS, сметајќи ја како истражувачка алатка, а не како дел од рутинските клинички протоколи. Ова е затоа што многу студии за mpMRI не користеа спектроскопија, а додадената вредност на MRS не беше конзистентно докажана во големи клинички испитувања. [141]

Во однос на дијагностичките перформанси, MRS може да се смета за комплементарна на mpMRI. DWI (ADC вредности) и DCE (контрастна кинетика) исто така корелираат со агресивноста на туморот – на пример, поагресивните тумори често покажуваат пониски ADC вредности (висока клеточна густина) и брзо навлегување на контрастот. Студиите укажуваат дека MRSI и DWI имаат споредлива способност за разликување на високо-градираните тумори. MRS може да има предност во одредени случаи, како тумори во транзиционата зона, кои можат да бидат тешко оценети со DWI поради бенигни промени; спектроскопијата покажала подобри резултати во тој регион со откривање на метаболички промени.

Од друга страна, mpMRI е пошироко валидирана и полесна за имплементација, додека спектроскопијата бара дополнително време и експертиза. Друга нова споредба е со PET снимањето (како PSMA PET скенирање), кое исто така може да укаже на агресивност со истакнување на метаболички активни канцер клетки; PET има одлична сензитивност за откривање на ширење на CaP, но за интрапростатични лезии, MRI и MRS обезбедуваат повисока просторна резолуција.

PSA е едноставен, но неспецифичен; биопсијата е специфична, но инвазивна и може да не ги открие сите канцери; mpMRI е моментално најдобрата метода за детекција, а mpMRI + MRS потенцијално може дополнително да ја подобри карактеризацијата на агресивноста на туморот, иако сè уште не е дел од рутинската практика.

7.5 Ограничувања и предизвици на MRS кај CaP

И покрај потенцијалните придобивки, магнетната резонантна спектроскопија (MRS) на простатата има неколку ограничувања и предизвици што го попречиле нејзиното широко прифаќање:

- **Технички барања и опрема:** MRSI бара специјализирана MRI опрема и поставување. Често се користи ендоректална сонда за подобрување на односот сигнал-шум (SNR), особено при јачина на магнетното поле од 1.5T. Сепак, ендоректалните сонди се непријатни за пациентите, одземаат време за правилно позиционирање, скапи се и можат да предизвикаат артефакти. Поновите MRI скенери со јачина од 3T можат да извршат простатна MRSI со надворешни телесни сонди, но за да се постигнат висококвалитетни спектри сепак е потребно внимателно приспособување. Прецизното штимање (shimming) на магнетното поле е од суштинско значење за добивање јасни спектрални врвови; секоја нерамномерност може да ги замати сигналите и да предизвика преклопување на метаболитите (на пример, холин и креатин се блиску по фреквенција). Ова ја прави процедурата чувствителна на фактори како што се движење на пациентот, присуство на гас во ректумот или неповолно позиционирање на сондата, што може значително да ги влоши резултатите. Со други

зборови, MRS ја зголемува комплексноста на MRI испитувањето и не сите центри за MRI имаат експертиза или желба да ја изведуваат рутински.

- **Подолго време на снимање и обработка:** Вклучувањето на спектроскопијата го продолжува времетраењето на прегледот (често за 10–15 минути или повеќе кај мултивокселска MRSI на простатата). Ова го зголемува времето што пациентот го поминува во скенерот, што може да предизвика непријатност и да ја зголеми веројатноста за движење. Покрај тоа, обработката на спектралните податоци и нивната интерпретација може да одзема многу време. Радиологот мора да ги анализира спектралните графици за секој воксел и често мора да ги обработува податоците со специјализиран софтвер за да ги процени квантитативно метаболитските соодноси. Оваа работна постапка е покомплексна од стандардната MRI интерпретација. Дополнителното време и напор ја прават MRS помалку атрактивна опција во клинички установи каде што е важно времетраењето на процедурите.
- **Предизвици при интерпретација и варијабилност:** Читањето на простатна MRSI бара специјализирана обука, а резултатите може да бидат донекаде субјективни. Спектрите мора да се сметаат за „интерпретабилни“ – што значи дека треба да имаат адекватен однос сигнал-шум (обично $SNR > 5:1$) и минимална контаминација од несоодветни сигнали. Понекогаш вокселите содржат артефакти, како што се заостанати водени или липидни сигнали, кои можат да ги прикријат метаболитите. Ако квалитетот на спектралните податоци е слаб, тие податоци не можат да се користат, што всушност ја намалува покриеноста на анализата. Дури и кога квалитетот е добар, има ризици: на пример, воксел близу до семиналните везикули може да покаже висок врв на холин поради присуството на глицерофосфохолин во семената течност, што е безопасна појава, но може да имитира покачен холин карактеристичен за карцином. Неискусен интерпретатор може погрешно да го протолкува ова како канцер. Поради ова, доследната интерпретација бара искуство, а дури и со тоа може да постои варијабилност меѓу различни радиолози. За разлика од јасна MRI лезија или Gleason скор од патологија, метаболитските соодноси се наоѓаат на континуум и одредувањето на

праг што се смета за „абнормален“ може да варира помеѓу операторите (иако постојат водичи за тоа).

- **Ограничена стандардизација и достапност:** Поради горенаведените потешкотии, многу институции не ја интегрирале MRS во рутинските испитувања на простатата. Таа главно остана истражувачка алатка или се нуди само во специјализирани центри. Недостатокот на широка употреба значи дека помалку радиолози се вешти во нејзината интерпретација, а има и помала стандардизација меѓу различни машини и протоколи. Насоките PI-RADS v2 експлицитно ја исклучуваат MRS, означувајќи ја како непотребна секвенца за рутински скенови. Сите овие фактори создаваат циклус во кој ограничената употреба предизвикува ограничена експертиза и помалку достапни податоци, што дополнително ја забавува нејзината примена.
- **Дијагностички ограничувања:** Иако MRSI може да укаже на агресивна болест, таа не е непогрешлива. Преклопувањето на метаболитските соодноси помеѓу различни туморски градации значи дека MRS самостојно не може совршено да ја класифицира агресивноста на канцерот. Некои нискоградираны канцери може да покажат изненадувачки висок холин, додека некои високоградираны тумори можеби нема да имаат толку изразена метаболитска промена поради хетерогеноста во туморската биологија. Поради тоа, абнормален спектроскопски резултат ја зголемува сомнителноста, но не е дефинитивна дијагноза за високоградиран канцер без дополнителни докази. Слично на тоа, „нормален“ метаболитски наод не го исклучува целосно присуството на канцер, особено ако туморот е многу мал или сместен на тешко достапна локација. Во пракса, MRS се користи заедно со MRI наоди, клинички фактори и биопсија – нејзините предвидувања мора да се толкуваат во контекст.

Предизвиците како што се дополнителната опрема, подолгото време на снимање, специјализираната интерпретација, недостигот од стандардизација и варијабилноста во точноста ја ограничиле клиничката примена на простатната MRS. Овие ограничувања истакнуваат зошто се потребни тековни подобрувања и истражувања за да се направи MRS поедноставна и понадежна за рутинска употреба при процената на агресивноста на CaP. [89]

7.6 Идни перспективи и напредок

Гледајќи во иднината, неколку напредоци ветуваат подобрување на улогата на MRS во процената на агресивноста на CaP:

- **Технолошки подобрувања во MRI хардверот:** Преминот кон MRI скенери со повисока јачина на магнетно поле и подобрени калеми (coils) ја зголемуваат квалитетот на MRS. При 3 Tesla, простатната MRSI може често да се изврши само со надворешни фазни калеми, а идната широка достапност на 3T (па дури и 7T) скенери ќе ја подобри спектралната резолуција и односот сигнал-шум (SNR). На пример, MRI со 7T нуди приближно двојно поголем сигнал од MRI со 3T, што може да овозможи повисока просторна резолуција или пократко време на снимање за спектроскопија. Предизвиците кај ултра-високото магнетно поле (како што се нерамномерности во магнетното поле и испораката на RF енергија) се решаваат преку напредни техники за штимање и нови дизајни на калеми. Очекуваме дека со поширокото воведување на MRI со висока јачина, практичноста на рутинската простатна MRS ќе се подобри.
- **Напредни спектроскопски секвенци:** Се развиваат нови пулс-секвенци за да се надминат ограничувањата на традиционалната MRS. Еден пример е cLASER (semi-adiabatic LASER) секвенцата за волуменска селекција, која покажа супериорни перформанси во однос на конвенционалната PRESS метода, нудејќи поостри спектри и подобра супресија на липиди. Исто така, се истражуваат и пократки времиња на ехо (echo time) за да се детектираат метаболити како полиамини, кои претходно биле прикриени. Овие иновативни секвенци можат да произведат поцврсти и порепродуктивни мерења на метаболитите. Всушност, неодамнешна студија објави „одлични резултати“ во детекцијата на CaP и одредување на агресивноста со користење на cLASER MRSI во комбинација со анализа заснована на вештачка интелигенција. Како што овие секвенци стануваат стандардни кај MRI производителите, бариерите за имплементација на висококвалитетна MRS ќе се намалат.

- **Побрза и автоматизирана анализа:** Во тек се напори за намалување на времето потребно за MRS. Ова вклучува забрзување на снимањето на податоците (на пример, со користење на паралелно снимање или компресирана сензација во спектроскопските снимки) и развој на автоматизиран софтвер за квантитативна анализа. Автоматизирани алгоритми за спектрална анализа можат веднаш да ги пресметаат соодносите на холин+цитрат за секој воксел и дури да генерираат обоени метаболички мапи за радиологот. Ваков софтвер, можеби потпомогнат од вештачка интелигенција (AI), би можел да означи кои воксели се веројатно малигни врз основа на препознаени шеми, со што ќе се поедностави интерпретацијата. Дополнително, интегрирањето на MRSI податоците во радиолошките работни станици заедно со mpMRI слики ќе ја направи нејзината употреба поедноставна. Со подобар софтвер, субјективноста при читањето на спектрите може да се намали, што ќе доведе до поконзистентни резултати меѓу различни радиолози и центри.
- **Хиперполаризирана јаглерод-13 MRSI:** Возбудлив напредок е хиперполаризираната метаболичка слика, каде што на пациентот му се инјектира ^{13}C -обележана супстанца (како што е ^{13}C -пируват), која е хиперполаризирана (со засилен сигнал) и потоа се скенира со MRI. Примањето и конверзијата на овој агенс од страна на канцерот може да се следи во реално време. Ова е форма на спектроскопија што ги испитува метаболичките патишта на туморот во акција. Прелиминарни студии со хиперполаризиран ^{13}C кај CaP покажаа дека оваа техника може да ги разликува агресивните тумори преку нивната метаболичка активност (на пример, туморите побрзо го конвертираат пируватот во лактат). Иако сè уште експериментална, оваа технологија може драматично да го подобри начинот на кој детектираме агресивен канцер и го проценуваме одговорот на терапијата. Во суштина, оваа техника ја проширува MRS за да истражи различни метаболички патишта, надминувајќи ги ограничувањата на класичните метаболити како што се холин и цитрат.
- **Клинички испитувања и стандардизација:** За MRS да стане рутинска алатка, потребна е дополнителна клиничка валидација. Тековните испитувања и истражувања (некои фокусирани на популации во активен надзор, други на предоперативно снимање) ќе разјаснат колку добро MRSI

ги предвидува исходите како што се надградба на степенот (grade upgrading) или биохемиски рецидив. Позитивни резултати од големи студии би можеле да доведат до повторно вклучување на MRS во клиничките упатства. Паралелно, групи како ISMRM Spectroscopy и PI-RADS комисијата можат да работат на стандардизирани протоколи за простатна MRS (слично на стандардизацијата на mpMRI), со што ќе стане полесно за нови центри да ја усвојат техниката. Развојот на референтни бази на податоци со спектри од канцерозни и бенигни состојби исто така може да помогне во обучување на алгоритми и радиолози.

MRS поседува значителен потенцијал за подобрување на неинвазивната евалуација на агресивноста на CaP. Таа нуди уникатни метаболички информации што ги надополнуваат другите дијагностички методи. Иако нејзината употреба во рутинска пракса е моментално ограничена од технички и практични предизвици, тековните напредоци во MRI технологијата, спектралните техники и аналитичките методи постојано ги решаваат овие проблеми. Ако овие трендови продолжат, во иднина можеме да очекуваме MRS да се етаблира како интегрален дел од снимањето на простатата – помагајќи подобро да се разликуваат агресивните од неагресивните тумори, водејќи ги одлуките за третман и на крај подобрувајќи ги исходите на пациентите преку попрецизна и индивидуализирана нега.

8 Комбинирани мултимодални пристапи и значајни студии

8.1 Стандардни биомаркери (ПСА и поврзани фактори)

➤ Простата-специфичен антиген (PSA)

Серумскиот ПСА е примарниот биомаркер што се користи при дијагноза и процена на ризикот од CaP. Високите нивоа на ПСА генерално се поврзани со поголема туморска маса и понапреднато/поагресивно заболување. На пример, една студија покажа дека околу 80% од мажите со ПСА <4 ng/mL имале тумор ограничен на простатата, додека 75% од мажите со ПСА >50 ng/mL имале тумор што се проширил на карличните лимфни јазли. Овие податоци ја илустрираат предиктивната вредност на ПСА за процена на проширеноста и агресивноста на туморот.

- **ПСА густина (PSA Density)**

ПСА густината (**ПСА вредност поделена со волуменот на простатата**) е уште еден важен показател. Истражувањата покажуваат дека ПСА густината е директно поврзана со агресивноста на СаР. Мажите со поголема ПСА густина почесто имаат значајни или високостепени тумори. ПСА густината често се користи за утврдување на подобноста на пациентите за активно следење – пониски вредности укажуваат на помалку агресивно заболување. Ова го прави ПСА густината корисен параметар за разликување на покачен ПСА поради голема бенигна простата од оној што е резултат на агресивен тумор.

- **Класификација на ризик**

Клиничките номограми и упатства ги вклучуваат овие стандардни биомаркери за предвидување на агресивноста на туморот. На пример, **Катан номограмот** (Kattan Preoperative Nomogram) од Меморијалниот центар Слоан Кетеринг користи:

- ПСА ниво
- Глисонов скор на биопсијата
- Клиничка фаза (DRE наоди)
- Други фактори (на пример, број на позитивни биопсиски примероци)

Оваа алатка, развиена врз основа на податоци од над 10.000 пациенти, овозможува процена на веројатноста за:

- Ограничен тумор (орган-конфиниран рак)
- Екстракапсуларно ширење
- Ризик од рецидив пред почеток на третманот

Современите системи за процена на ризик (како што се оние на **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) или **AUA** (American urological association)) на сличен начин ги групираат пациентите во категории со **низок**, **среден** или **висок ризик** врз основа на:

- **ПСА ниво**
- **Глисоновата групација**
- **Клиничката фаза**

Ова ја нагласува важноста на зголемениот ПСА и негативните биопсиски карактеристики како сигнал за поагресивен тумор.

Стандардните биомаркери како **ПСА** остануваат основен елемент во процената на агресивноста на CaP и често го претставуваат **првиот чекор во процената на ризикот**.

8.2 Наоди од MRI Спектроскопија (Метаболичко снимање)

MR Спектроскопско снимање и туморски метаболити

Протонската магнетна резонантна спектроскопија (^1H -MRS) на простатата овозможува неинвазивна процена на метаболизмот на туморот, особено преку мерење на соодносите на холин (Cho), креатин (Cr) и цитрат (Cit) во простатичното ткиво.

Агресивните тумори на простатата имаат тенденција да покажат:

- **Зголемено ниво на холин** – маркер на клеточен метаболизам и синтеза на клеточни мембрани
- **Намалено ниво на цитрат** – нуспроизвод на нормалниот метаболизам на простатата

Една студија објавена во **Radiology** во 2005 година од страна на **Zakian et al.** покажа дека спектроскопските метаболички соодноси корелираат со **Глисоновиот скор** (градација) на туморите на патохистолошки наоди. Лезиите со повисок Глисонов скор покажаа значително повисоки соодноси на **(Cho + Cr) / Cit** и поголеми волумени на туморот детектирани со MRSI.

Интересно, чувствителноста на MRSI за откривање на тумори се зголеми од 44% кај Глисон 6 тумори на 89% кај високостепени тумори (Глисон ≥ 8), што ја одразува повисоката метаболичка активност на поагресивните канцери.

Авторите заклучија дека мерењата со MRSI на соодносот (Cho+Cr)/Cit и туморскиот волумен силно корелираат со патолошкиот Глисонов скор, што укажува дека MRSI може да биде корисен метод за неинвазивно проценување на агресивноста на CaP.

- **Потврда на MRSI за процена на агресивноста**

Подоцнежни истражувања ја потврдија вредноста на **MRSI**. Една студија објавена во **Radiology** во 2012 година од **Kobus et al.** го истражува потенцијалот на **3-Тесла MRSI** кај пациенти кои биле подложени на

радикална простатектомија. Истражувачите ги споредиле имиџинг наодите со простатектомиските примероци и откриле дека:

- **Метаболичките соодноси од MRSI** значително корелирале со класификацијата на агресивноста на туморот врз основа на Глисоновиот скор.

Заклучокот на оваа студија била дека "MR спектроскопско снимање има потенцијал за неинвазивно проценување на агресивноста на CaP ", со тоа што секоја од овие методи покажала слична способност за разликување на низок спрема високостепените тумори.

Важно е што комбинирањето на MRSI со дифузиски мерења незначително ја подобри точноста во споредба со секоја од овие техники одделно, што сугерира дека самата MRSI обезбедува доволно информации за процена на агресивноста на туморот.

Посебно силна прогностичка вредност **MRSI** покажала кај туморите во транзиторната зона, додека дифузионо-тежинското MRI било попрецизно за тумори во периферната зона.

8.3 Клинички и проспективни студии

Проспективни студии ја оценуваа **MRSI** како дел од **мултипараметричната MRI (mpMRI)** за предвидување кои канцери се поагресивни или локално напреднати. Во една проспективна студија, додавањето на **спектроскопско снимање** ја подобри точноста за детекција на **екстракапсуларно ширење** (локално напреднато заболување) со висока специфичност.

Авторите заклучиле дека **MRSI** претставува вредна дополнителна алатка на стандардниот MRI за предвидување на локално напреднат CaP, со постигнување на висока специфичност (околу **94%**) и умерена чувствителност за идентификација на ширење на туморот надвор од простатата.

Во клиничка пракса, ова значи дека ако MRSI индицира екстензивни метаболички абнормалности, тоа силно сугерира агресивен тумор со потенцијално екстрапростатично ширење, што може да влијае врз одлуките за третман (на пример, поттикнување на порано хируршко отстранување или пошироки хируршки маргини).

Иако **MRSI** е специјализирана техника (не е толку широко достапна како рутинската MRI), истражувањата покажуваат дека наодите од метаболичкото снимање можат значително да ја подобрат нашата способност за предвидување на агресивноста на туморот пред операцијата. Ова се покажало како корисно за подобро одредување на третманските стратегии и одлуките за хируршка интервенција.

8.4 Прехирурска и постхирурска патохистолошка анализа

➤ Глисонов скор на биопсија – Клучен предвидувач

Хистолошката градација на туморот, утврдена преку биопсија на простатата (прехирурска патохистолошка анализа), е еден од најсилните предвидувачи на агресивноста на карциномот и прогнозата на пациентот.

Глисоновиот систем за градација (сега често сумиран во **Групи на ризик 1–5**) корелира со веројатноста за прогресија на туморот и метастази.

- Клиничките студии и долгогодишните следења покажале дека повисок Глисонов скор на биопсија предвидува повисок ризик од рецидив и смртност од CaP.

Всушност, по поставување на дијагнозата, Глисоновиот скор е најсилниот предвидувач на исход кај секој пациент со CaP, што ја прави биопсиската патологија од суштинско значење при процената на прогнозата и носењето на одлуки за третман.

Пример:

- Пациенти со **Група на ризик 1** (Глисон $3+3 = 6$) обично имаат индолентни тумори кои се погодни за **активно следење**.
- Пациенти со **Група на ризик ≥ 4** (Глисон ≥ 8) речиси секогаш бараат **агресивен третман** поради високиот ризик од прогресија.

Усогласеност меѓу биопсиската и простатектомиската патологија
Иако биопсиската патологија е клучна, таа се заснова на примероци и понекогаш може да ја **потцени** вистинската агресивност на карциномот. Истражувањата покажуваат дека значителен број пациенти имаат **надградување на**

Глисоновиот скор (до повисока група на ризик) кога се анализира целиот орган по радикална простатектомија.

Околу **30% од пациентите** се соочуваат со такво надградување, што значи дека почетната биопсија може да го промаши најагресивниот фокус на карциномот.

Ова потценување на агресивноста може да има важни клинички последици: пациент кој се смета за низок ризик може всушност да носи повисокостепен тумор.

- Таквото потценување е поврзано со поголем ризик од негативни патолошки карактеристики (на пример, екстрапростатично ширење или позитивни хируршки маргини) и полоши резултати ако не се препознае на време.

➤ **Предвидувачи на патолошко надградување**

Истражувањата идентификуваа неколку **предоперативни фактори** кои предвидуваат поголема агресивност на ракот одошто сугерира почетната биопсија:

- Постара возраст
- Висока густина на ПСА (PSA density)
- Ниски нивоа на серумски тестостерон
- Сомнителни лезии на мултипараметрична MRI (mpMRI)

Биопсиските фактори исто така играат улога:

- Ограничено земање примероци (помалку јадра)
- Отсуство на MRI-насочена биопсија, што може да ги пропушти високоагресивните фокуси

Пациенти со вакви високоризични фактори (на пример, многу висока густина на ПСА или сомнителна MRI лезија) може да имаат корист од повторена биопсија или управување со агресивен третман наместо активно следење.

Современите методи како што е **MRI-насочената биопсија** ја подобрија усогласеноста меѓу биопсиската и хируршката патологија преку подобро земање примероци од туморот, со што попрецизно се рефлектира вистинската агресивност.

➤ Постхируршка патологија како „златен стандард“

Деталната **патохистолошка анализа** на целата простата по хируршка ексцизија (простатектомиски примерок) останува **златен стандард** за процена на агресивноста и ширењето на туморот.

Студиите често користат **постоперативни наоди** (конечен Глисонов скор, стадиум на туморот, статус на маргините и сл.) како референтна точка за евалуација на точноста на предоперативните тестови.

На пример, истражувањата со **MRI спектроскопија** потврдија дека нивните резултати се усогласени со **патохистолошките наоди** од простатектомиските примероци.

Слично на тоа, предиктивните **номограми** се конструирани врз основа на корелација на предоперативните фактори со исходите утврдени со постоперативната патологија.

Поради својата деталност, постоперативната анализа овозможува потврда на:

- Глисоновиот скор
- Екстрапростатично ширење
- Инвазија на семените везикули
- Зафатеност на лимфни јазли
- Други карактеристики што ја дефинираат вистинската агресивност на туморот

Овие постоперативни наоди не само што помагаат при одлуките за **адјувантен третман** (како радиотерапија или хормонска терапија) туку и служат како **референтен стандард** за истражувања насочени кон подобрување на предоперативната процена на агресивноста на ракот на простатата.

8.5 Комбинирани мултимодални пристапи и значајни студии

➤ Интегрирани номограми

Клиничарите комбинираат биомаркери, имиџинг и патолошки податоци за да ја подобрат точноста при предвидувањето на агресивноста на CaP.

Покрај **Катаномовата номограма** спомената претходно, **Партиновите таблици** (развиени на Универзитетот „Џонс Хопкинс“) се уште една широко користена алатка. Овие таблици ги користат следниве параметри:

- ПСА ниво

- Клинички стадиум
- Глисонов скор од биопсија

Нивната цел е да го предвидат **патолошкиот стадиум** (на пример, дали туморот е ограничен на простатата или се проширил на капсулата, семените везикули или лимфните јазли) при хируршка интервенција.

Партиновите таблици се темелат на податоци од големи групи пациенти и обезбедуваат процени за веројатноста на агресивни карактеристики во конечната патологија. Тие претставуваат пример како стандардните клинички варијабли можат да се интегрираат во статистички модел за подобро предвидување на агресивноста на туморот пред започнување на третманот. Современи студии покажаа дека ваквите **номограми** остануваат сигурни и со текот на времето, и покрај развојот на нови дијагностички техники.

Пример:

Во една студија од 2020 година беше потврдена точноста на **MSKCC (Kattan)** номограмата кај пациенти кои направиле **MRI-насочена биопсија**, што покажа дека предвидувањата за напредното заболување и преживување без прогресија остануваат релевантни дури и во ерата на модерниот имиџинг.

Ова докажува дека комбинирањето на повеќе предоперативни фактори (**ПСА**, резултати од **MRI-насочена биопсија** и сл.) може значително да ја подобри процената на агресивноста на туморот.

8.6 Истражувања на нови биомаркери

Покрај стандардните параметри, тековните истражувања се фокусираат на молекуларни и геномски маркери за подобрување на предвидувањето на агресивноста.

Пример за такви тестови се:

- **Oncotype DX GPS** – анализира изразување на 17 гени во биопсиското ткиво
- **Decipher Score** – геномски класификатор кој проценува ризик од метастази

Овие тестови покажаа потенцијал за идентификација на биолошки агресивни тумори кои можеби нема да бидат забележани само со ПСА или Глисонов скор.

Според ASCO 2020 насоките, додека овие молекуларни биомаркери можат да обезбедат дополнителни прогностички информации, тие треба да се користат како дополнување, а не како замена за воспоставените клинички фактори.

- Во моментот, стандардните биомаркери, патологија и напредниот имиџинг претставуваат основата на процената на ризикот.

8.7 Клинички испитувања и проспективни студии

Клиничките испитувања активно истражуваат како најдобро да се комбинираат овие методи за оптимална процена на агресивноста на CaP.

Пример:

Во мултицентричната студија **PROMIS**, MRI беше испитувана како дел од мултипараметричниот пристап за подобро откривање на клинички значајни тумори.

Иако студијата се фокусираше на мултипараметрична MRI (mpMRI) наместо MRI спектроскопија, резултатите покажаа дека MRI помага да се идентификуваат високостепени тумори порано, што индиректно придонесува за подобра процена на агресивноста.

Конзистентната тема низ истражувањата е дека **мултимодалната евалуација** – која комбинира:

- Крвни биомаркери (како ПСА)
- Имиџинг наоди (MRI/MRS резултати)
- Патологија (биопсиски Глисон и маркери како перинеурална инвазија)- обезбедува **најпрецизна прогноза** за однесувањето на CaP.

Со комбинирање на традиционалните клинички индикатори со новите технологии, се овозможува индивидуализиран пристап во донесувањето на одлуки за третман, што придонесува за оптимални резултати кај пациентите.

9 Патохистолошка анализа во предвидување на агресивноста на карциномот на простата

9.1 Преглед на патохистолошката анализа

Патохистолошката (хистопатолошка) анализа се однесува на испитување на ткивото на простатата под микроскоп со цел да се дијагностицира карциномот и да се процени неговата потенцијална агресивност. Примероците од ткивото се

добиваат преку биопсија на простатата или при хируршки зафат, по што се обојуваат (обично со хематоксилин и еозин) за микроскопска евалуација од страна на патолозите.

Оваа анализа претставува **златен стандард** за потврдување на CaP и останува најдоверливиот метод за предвидување на исходот од болеста, како што се ризикот од рецидив и морталитетот. Со проценување на архитектонскиот модел на туморот, клеточните карактеристики и распространетоста во простатата, хистопатологијата обезбедува клучни информации за тоа колку е веројатно туморот да биде агресивен.

На пример, присуството на одредени растечки модели или инвазивни карактеристики може да укаже на тумор со висок ризик. Овие патолошки наоди, во комбинација со клиничките податоци, се користат за **стратификација на ризикот** и за одредување на соодветниот план за третман на пациентот.

Во рутинската пракса, дијагнозата и градацијата на CaP се потпираат на стандардни хистолошки техники. Се испитуваат повеќе јадрени биопсиски примероци од различни делови на простатата со цел да се откријат канцерогените фокуси и да се утврди нивната градација.

Патолозите идентификуваат малигни жлезди (кои ја немаат базалната клеточна подлога што се гледа кај бенигните жлезди) и може да користат специјални хистохемиски или имунохистохемиски обојувања во сложени случаи за да го разликуваат карциномот од бенигните имитатори.

Клучните карактеристики што се проценуваат вклучуваат:

- Архитектурата на жлездите
- Јадрената атипичност
- Митотска активност
- Присуството на карактеристики како што се **периневрална инвазија** или **интрадуктален карцином**

Меѓу овие параметри, **хистолошката градација на туморот** е најважна за предвидување на агресивноста – таа го одразува степенот на отстапување на архитектурата на туморот од нормалната структура на жлездите.

Кај СаР, оваа градација е формализирана преку **Глисоновиот систем на градација**, кој се базира на доминантните архитектонски модели што се набљудуваат.

Севкупно, патохистолошката анализа претставува **директен увид во биологијата на туморот на микроскопско ниво**, што ја прави незаменлив метод за процена на ризикот и планирање на третманот.

9.2 Глисонов систем за градација

Глисоновиот систем за градација е основен столб во патологијата на СаР и клучен предвидувач на агресивноста на туморот. Првично развиен од Доналд Глисон во '60 години, системот доделува оценка од **1 до 5** врз основа на архитектонскиот образец на канцерогените жлезди. Пониските оценки наликуваат на нормални жлезди, додека повисоките оценки укажуваат на слабо диференцирани, атипични структури.

Поради хетерогеноста на повеќето тумори, патологот ги идентификува двата најприсутни обрасци:

- **Примарен степен** (најчест образец)
- **Секундарен степен** (втор најчест образец)

Овие два степена се сумираат за да се добие **Глисонова оцена** (на пример, 3 + 4 = 7).

➤ Современа примена на Глисонови оценки

Во модерната патологија, Глисоновите оценки **1–2** речиси никогаш не се користат за карцином, така што речиси сите карциноми на простатата имаат Глисонова оцена **6 или повисока** (оценките се движат од 6 до 10). [135,36]

➤ Корелација со прогнозата:

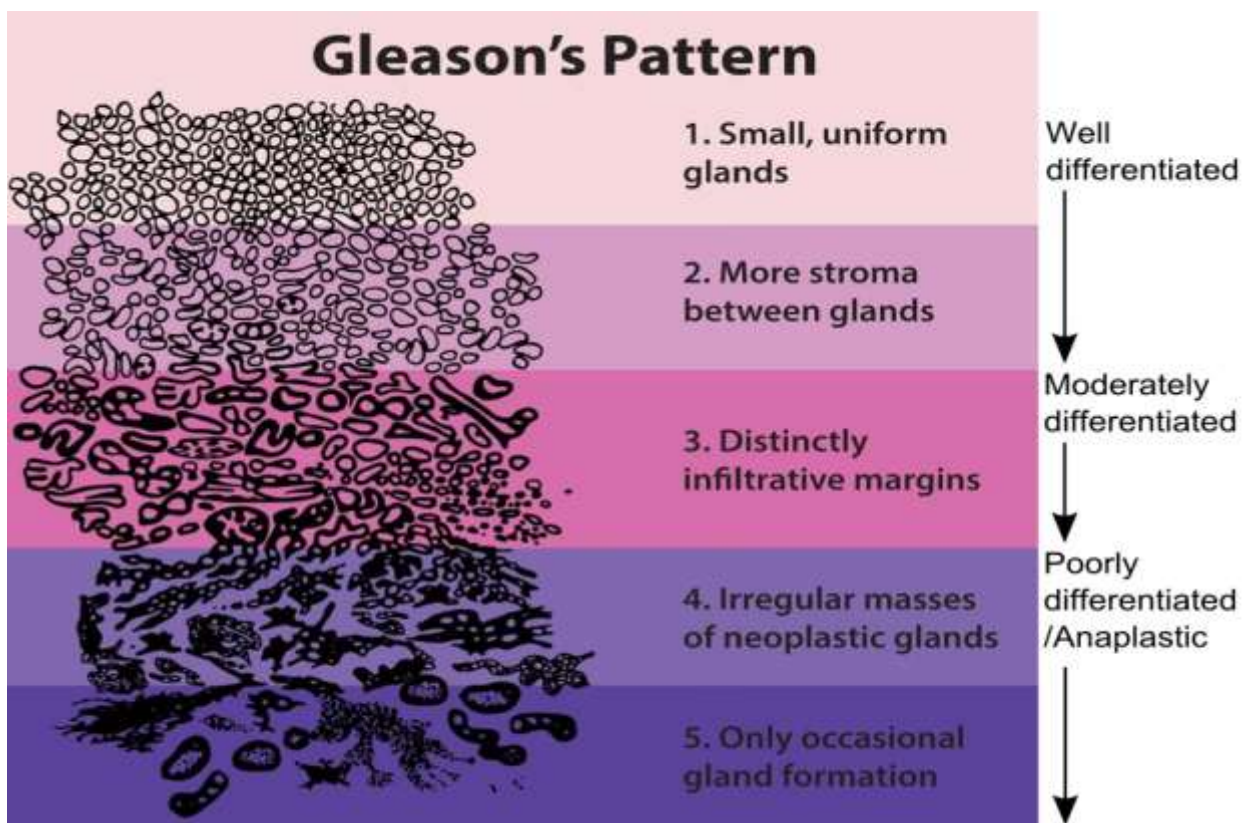
- **Глисон 6** – Нискоградусен тумор (во најголем број случаи со бавен раст и помал ризик од ширење).
- **Глисон 7** – Средноградусен тумор со умерена агресивност.
- **Глисон 8–10** – Високоградусен тумор со голема веројатност за екстрапростатично ширење или рецидив.

➤ **Подобрување на Глисоновиот систем**

Групи на градација (**Grade Groups**) - Со цел да се подобри прецизността на прогнозата, во 2014 година **Меѓународното здружение за уролошка патологија (ISUP)** вовеле поедноставен систем на **Групи на градација** што се усогласува со Глисоновите оценки:

- **Група 1:** Глисон ≤ 6
- **Група 2:** Глисон $3+4 = 7$
- **Група 3:** Глисон $4+3 = 7$
- **Група 4:** Глисон 8
- **Група 5:** Глисон 9–10

Овие групи на градација обезбедуваат пет различни нивоа на ризик и покажале подобра корелација со клиничките исходи во споредба со традиционалната Глисонова категоризација. [135,36,100]



Морфологија и градација на тумор (онлајн ресурс на U.S. National Cancer Institute)
<https://training.seer.cancer.gov/prostate/abstract-code-stage/morphology.html>

Слика 13: Шематска илустрација на Глисонови обрасци од 1 до 5.

Figure 13: Schematic illustration of Gleason patterns from 1 to 5.

Пониските Глисонови обрасци (1–2) покажуваат мали, добро оформени жлезди, додека повисоките обрасци (4–5) прикажуваат слабо оформени или отсутни жлезди, што укажува на дисорганизиран и поагресивен раст на туморот.

- **Патолошки извештаи**

Современите патолошки извештаи често ги вклучуваат и традиционалната Глисонова оцена и ISUP групите на градација. Покрај тоа, патологот може да забележи дали постои **терциерен образец** (особено образец 5) во мала количина, бидејќи дури и мал удел на високоградусен образец 5 може да укаже на полоша прогноза.

Глисоновата градација (и групите на градација) остануваат најважниот хистолошки фактор за процена на агресивноста на СаР. Овие оценки се клучни во одлуките за управување со пациентите, како што се изборот на третман (активно следење, хируршка интервенција или агресивна терапија).

9.3 Имунохистохемиски (ИНС) маркери

Покрај стандардната **H&E морфологија**, имунохистохемиските маркери (ИНС) можат да обезбедат дополнителни прогностички информации за агресивноста на СаР. Сè поголем број истражувања ги анализираат различните протеински биомаркери во туморското ткиво кои се поврзуваат со однесувањето на туморот. Иако ниту еден ИНС маркер сам по себе не може дефинитивно да ги разликува инертните од агресивните канцери, неколку маркери покажале значајна поврзаност со градацијата, прогресијата и исходите од болеста:

- **Клучни ИНС маркери**
- **Ki-67** – Нуклеарен маркер на пролиферација. Повисоки индекси на обележување со Ki-67 (т.е. поголем број на туморски клетки што се бојат позитивно) се поврзуваат со повисоки Глисонови оценки и понапреден стадиум на туморот, што укажува на поголема стапка на раст на клетките. Зголеменото ниво на Ki-67 исто така е поврзано со повисоки вредности на PSA, пократки интервали без болест и намален специфичен опстанок од СаР, што го прави значаен маркер за агресивно однесување на туморот.
- **p53** – Протеин кој делува како тумор супресор. Абнормалната акумулација на p53 (детектирана со ИНС) обично укажува на постоење на мутација во генот **TP53**. Простата-туморите со прекумерна експресија на p53 често имаат повисоки Глисонови оценки и се поврзани со пократок опстанок кај пациентите, што укажува на поагресивен и помалку регулиран туморски фенотип.

- **MYC** – Онкогенски протеин (**c-MYC**) кој често е прекумерно изразен кај канцерите. Зголемената експресија на MYC во туморското ткиво на простатата е поврзана со повисок Глисонов степен и понапреден стадиум на болеста. Ова сугерира дека MYC може да поттикне клеточна пролиферација и метаболичка активност, што придонесува кон поагресивна туморска биологија.
- **PTEN** – Протеин-супресор на туморот кој често е изгубен кај CaP. Со имунохистохемија може да се открие загубата на PTEN протеинот во туморските клетки. Губењето на PTEN е поврзано со повисок ризик од биохемиски рецидив (зголемување на PSA) и полоши исходи, дури и кога ќе се земат предвид Глисоновата оцена и стадиумот на болеста. Поради ова, PTEN негативни тумори се сметаат за молекуларно високоризични, дури и кога нивната хистолошка оцена не укажува на тоа.
- **ERG** – Протеин од ETS семејството кој се изразува кај околу половина од карциномите на простатата поради **TMPRSS2-ERG** фузијата. IHC за ERG може да го потврди присуството на оваа вообичаена генетска фузија. Истражувањата покажале дека ERG-позитивните канцери (со фузија) се силно поврзани со повисоки стапки на биохемиски рецидив, што укажува на тоа дека ETS фузијата може да има прогностички значење за прогресијата на болеста.
- **PSMA** – Антиген специфичен за мембраната на простатата (**Prostate-Specific Membrane Antigen**). Иако најпознат по својата улога во снимањето и терапијата, PSMA може да се процени и со IHC во ткиво. Високата експресија на PSMA во туморските примероци на простатата се поврзува со повисоки Глисонови оценки и поагресивна болест. Забележително е дека една студија открила дека пациентите со високо ниво на PSMA во биопсиски примероци имале само **26,8% петгодишно преживување без рецидив**, во споредба со **88,2%** кај пациенти без PSMA експресија. Ова укажува на тоа дека интензивната PSMA експресија е независен маркер за лоша прогноза кај CaP.

➤ **Употреба на ИНС маркери во клиничка пракса**

Овие имунохистохемиски биомаркери можат да ја дополнат традиционалната градација со идентификување на тумори со вродено агресивни молекуларни карактеристики. На пример, **Глисон 7** тумор со висок Ki-67 и губење на PTEN може да се однесува поагресивно отколку **Глисон 7** тумор без тие наоди.

Сепак, важно е да се напомене дека засега, ниту еден од овие маркери не е вклучен како стандарден дел од рутинската клиничка пракса за предвидување на агресивноста на СаР. Тие најчесто се користат во истражувачки цели или во сложени клинички случаи. Во тек се понатамошни студии за подобро дефинирање на улогата на ИНС маркерите во стратификацијата на ризикот.

Комбинацијата на повеќе маркери или користење на панели од биомаркери покажува потенцијал за подобрување на предвидувачката моќ, со што ИНС може да стане посуштински дел од идните протоколи за процена на СаР

9.4 Молекуларни и генетски маркери

Во последниве години, молекуларното и генетското профилирање на туморите на простатата се наметна како моќен пристап за предвидување на агресивноста на карциномот и дополнување на традиционалната хистопатологија. Со анализа на обрасците на генската експресија или геномските промени во туморското ткиво, овие алатки имаат цел да обезбедат поперсонализирана процена на ризикот.

➤ **Анализа на генската експресија**

Неколку мултигенски тестови за експресија се развиени за стратификација на агресивноста на СаР. Некои од најзначајните вклучуваат:

- **Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS):** Овој тест мери експресија на 17 гени во примерок од биопсија. Тестот е валидиран за предвидување на неповолна патологија при простатектомија и веројатноста за рецидив или метастази. Во студија за валидација, 17-генскиот **GPS** покажа подобрување во предвидувањето на високо-степени или напреднати заболувања по операција. Ова помага кај мажите со клинички низок ризик од карцином да се одлучат помеѓу активно следење или непосреден третман.

- **Decipher:** Ова е 22-генски геномски класификатор кој ја проценува веројатноста за метастази. Студиите покажале дека **Decipher** може да го предвиди ризикот од метастази по операција и во одредени случаи, да идентификува високоризични тумори што може да бидат погрешно класифицирани според Глисоновата оценка или PSA тестот. На пример, една неодамнешна студија покажа дека **Decipher** повторно класифицирал некои пациенти како високоризични (особено кај афроамерикански пациенти), иако традиционалните маркери покажале понизок ризик.
- **Prolaris:** Овој тест го проценува изразувањето на гени поврзани со клеточниот циклус (cell-cycle progression genes) за да произведе таканаречен **Cell Cycle Risk (CCR)** скор. CCR скор покажа прогностичка вредност за предвидување на метастази и смртност од CaP. Како резултат на тоа, овој тест е вклучен како „дополнителна прогностичка алатка“ во упатствата за карцином на простата. Водичите на Националната сеопфатна мрежа за канцер (**NCCN**) сега ги вклучуваат тестовите како **Decipher**, **Oncotype GPS** и **Prolaris** како опционални геномски анализи што лекарите можат да ги користат заедно со хистопатологијата за попрецизна процена на ризикот.

➤ **Геномски промени**

Покрај анализата на генската експресија, одредени генетски мутации и промени можат да дадат информации за агресивноста на туморот:

- **BRCA2, TP53 и RB1:** Делеции или мутации во овие гени-супресори се поврзани со високостепени и брзопрогресивни тумори на простатата. Мажите со CaP поврзан со мутација на **BRCA2** имаат поголема веројатност за напредната фаза на болеста и пократко преживување во споредба со пациенти без таа мутација.
- **PTEN, TP53 и RB1 загуба:** Комбинираната загуба на овие три гени често се забележува кај најагресивните и на кастрација-отпорни форми на CaP.
- **TMPRSS2-ERG:** Оваа генска фузија е честа кај CaP и дефинира голема молекуларна поткатегорија на болеста. Иако само по себе не е секогаш прогностички индикатор, нејзиното присуство означува специфична биологија која може да влијае врз други фактори на ризик.

Истражувачите исто така ги истражуваат геномските подтипови на СаР (базирани на ДНК мутации, **ETS** фузии, епигенетски промени итн.) за да се утврди како овие подтипови се разликуваат во однос на исходите од болеста. Се надеваме дека во иднина, молекуларниот профил на туморот – како геномски потпис на висок ризик или присуството на одредени мутации – ќе може да се интегрира со хистолошката градација за попрецизно предвидување на агресивноста на индивидуално ниво. [100]

Молекуларните маркери обезбедуваат дополнителна група на прогностички информации. Тие се особено корисни во случаи каде што клиничката слика е нејасна (на пример, кај **Глисон 7** заболување, каде што прогнозата може да варира). Геномските класификатори можат да идентификуваат тумори што се молекуларно високоризични, иако нивната хистологија е со среден степен на ризик, што овозможува пациентите да добијат соодветен агресивен третман.

Сепак, овие тестови исто така имаат ограничувања (цена, достапност, потреба од ткивни примероци) и се наменети како дополнување, а не како замена на традиционалната патологија. Тековните клинички испитувања и студии продолжуваат да ја истражуваат најдобрата примена на молекуларните податоци во комбинација со хистопатолошката анализа за подобрување на предвидувањето на однесувањето на карциномот на простатата.

9.5 Најнови истражувачки наоди

Тековните истражувања во патологијата на СаР се фокусирани на подобрување на прецизноста во предвидувањето на агресивноста и на идентификација на нови показатели за високоризични тумори. Неколку значајни наоди и трендови произлегоа од најновите студии: Современите истражувања нагласуваат дека не сите тумори со **Глисонов патерн 4** се исти. Кај туморите со **Глисон 7** (патерн 3+4 или 4+3), присуството на специфична архитектура како **криброзен (cribriform) патерн** е поврзано со особено лоша прогноза. Неодамнешен систематски преглед и мета-анализа потврдија дека криброзната морфологија е силен показател за постоперативни метастази и смрт од СаР, дури и кај тумори со среден ризик.

Како резултат на тоа, и **ISUP** (Меѓународното здружение за уролошка патологија) и **CSO** (Светската здравствена организација) сега нагласуваат дека треба да се

пријавуваат негативни хистолошки патерни (како што се **криброзен раст** или **интрадуктален карцином на простатата (IDC-P)**) во патолошките извештаи. Особено, **IDC-P** е поврзан со присуство на основна високо-степенa болест и полоша прогноза. Неговата идентификација (често помогната со **ИХЦ** боене за базални клетки за разликување од инвазивен карцином) сигнализира потреба од поагресивен третман. Овие наоди ја зајакнаа важноста на деталната хистопатолошка анализа: суптилните хистолошки детали можат да имаат значителни прогностички импликации. Патолозите сè повеќе внимаваат на овие карактеристики, а најновите студии сугерираат дека вклучувањето на овие детали ја подобрува процената на ризикот дури и повеќе од самиот **Глисонов скор**.

9.6 Ефикасност на хистопатологијата наспроти нови методи

И покрај развојот на нови дијагностички методи, истражувањата продолжуваат да ја потврдуваат централната улога на хистопатологијата. Истражувањата што ги споредуваат хистолошките оценки со имиџинг или молекуларни тестови често покажуваат дека **Глисоновиот скор** останува еден од најсилните предвидувачи на исходите.

На пример, **мултипараметричната МРИ** (mpMRI) стана важна алатка за детекција и локализација на СаР. МРИ-мерките (како **ADC** вредностите кај дифузионо-тежинска слика) покажаа корелација со Глисоновите оценки – пониски **ADC** вредности се поврзани со повисок Глисонов патерн и поагресивен тумор. Сепак, само со помош на имиџинг не може со целосна сигурност да се утврди агресивноста; тоа мора да се потврди со биопсија и хистолошка анализа. Исто така, серумските биомаркери како што се **ПСА кинетика**, нови маркери во крвта или урина (на пример, **PSA3** или **циркулирачка туморска ДНК**) се истражуваат за процена на агресивноста. Иако овие маркери можат да индицираат ризик, тие немаат прецизност колку што има микроскопската дијагноза на ткивото.

Најновите истражувања потврдуваат дека прогнозата на пациентите е најточно одредена кога резултатите од имиџинг и клиничките наоди се толкуваат во контекст на патолошката анализа. Во една голема студија е утврдено дека хистопатолошката градација (Глисон/Група на ризик) останува доминантен

фактор во предвидувањето на рецидивот и смртноста од CaP, дури и кога се земаат предвид ПСА и МРИ наодите. [36]

9.7 Нови биомаркери и предиктивни алатки

Во тек е бран на истражувања што испитуваат нови ткивни биомаркери што можат да ја подобрат процената на агресивноста. Освен претходно споменатите **ИХЦ** маркери (**Ki-67**, **p53**, **PTEN** и сл.), студиите ги истражуваат и:

- **PSMA** – Силна експресија на PSMA во биопсиското ткиво е независен предиктор за рана биохемиска рецидивност.
- **AMACR** – (алфа-метилацил-КоА рацемаза), протеин чија зголемена експресија е поврзана со повисок Глисонов скор и поагресивен тумор.
- **ДНК репарациони протеини** – Абнормалностите во механизмите за поправка на ДНК се поврзани со послаби прогностички резултати.

Покрај овие, напредокот во секвенцирањето овозможи детални геномски истражувања (како што е **The Cancer Genome Atlas**) кои ги класифицираат туморите на простатата во молекуларни подтипови. Иако поголемиот дел од овие откритија сè уште се експериментални, тие поставуваат темели за идните прогностички тестови. [13]

Актуелните истражувања го потврдуваат значењето на патохистолошката анализа како витална алатка за предвидување на агресивноста на CaP, истовремено истакнувајќи области за подобрување. Со вклучување на нови биомаркери и компјутерски алатки, здруженијата на патолозите постојано ја унапредуваат прецизноста со која може да се предвиди агресивноста на CaP.

9.8 Споредба со други дијагностички методи

При процената на агресивноста на CaP, хистопатолошката анализа е само еден дел од мултимодалниот дијагностички пристап. Важно е да се разбере како се споредува и како се надополнува со други методи како што се МРИ снимањето, ПСА тестирањето и генетското профилирање:

➤ Хистопатологија наспроти ПСА тестирање

Тестирањето на **простата-специфичниот антиген (PSA)** е широко користено за скрининг и процена на ризик за CaP. Значително покачено ниво на ПСА или брзо зголемување на вредноста може да укаже на присуство на агресивен тумор. Меѓутоа, ПСА не е специфичен за карцином – може да биде зголемен и од други

причини како што се **бенигна хиперплазија на простатата (BPH)** или **простатитис**, а некои агресивни канцери може да не произведуваат значително количество на ПСА.

Од друга страна, **патохистолошката анализа** директно потврдува присуство на карцином и ја одредува неговата градација. Во системите за стратификација на ризикот и ПСА и **Глисоновиот скор** се земаат предвид. На пример, **NCCN** (Националната сеопфатна мрежа за канцер) ги вклучува и ПСА нивото и Глисоновиот скор за да одреди дали пациентот припаѓа на група со низок или висок ризик. Маж со умерено покачен ПСА, но висок Глисонов скор, ќе биде класифициран како висок ризик.

ПСА е корисен крвен показател за туморска активност, но токму хистопатологијата (Глисонов скор/Група на ризик) ја дефинира биолошката агресивност на туморот. Комбинирањето на ПСА и патохистологија овозможува поцелосна слика – ПСА ги рефлектира товарот или активноста на туморот, додека Глисоновиот скор ја прикажува неговата биологија.

➤ **Хистопатологија наспроти МРИ**

Мултипараметричната МРИ (mpMRI) на простатата направи револуција во детекцијата на клинички значајните канцери. МРИ може да идентификува сомнителни региони и да им додели **PI-RADS скор** (со повисоки PI-RADS оценки кои сугерираат поверојатно присуство на високо-степен канцер). Карактеристики на сликите како што се големината на лезијата, екстракапсуларното ширење или ниска **ADC** вредност на дифузионо-тежинската слика често се поврзуваат со агресивна болест.

На пример, ниска **ADC** вредност на МРИ е покажано дека е обратно пропорционална со Глисоновиот скор (пониска ADC = повисок степен на агресивност). Сепак, **МРИ не може со сигурност да ја одреди Глисоновата оцена** – само може да ја сугерира. Поради тоа, во многу центри се користат **МРИ-водени биопсии** за да се земат примероци од најсомнителните региони, што ја подобрува шансата за откривање на високостепени Глисонови тумори.

На крај, **биопсија со хистопатолошка анализа** е неопходна за дефинитивно потврдување на агресивноста, бидејќи ниедна слика, без разлика колку е напредна, не може да ги открие микроскопските детали или мали жаришта на високо-степен карцином.

МРИ е дополнителна алатка – помага да се насочи каде да се изврши биопсијата и може неинвазивно да укаже на распространетоста на туморот, но хистопатологијата е потребна за конечна дијагноза. Во случаи кога МРИ и резултатите од биопсијата се во спротивност (на пр., МРИ покажува агресивен канцер, но биопсијата укажува на низок Глисонов скор), може да се препорачаат дополнителни биопсии или **геномски тестови** за дополнително разјаснување.

➤ **Хистопатологија наспроти генетско профилирање**

Генетските и геномските тестови нудат поинаков пристап со анализа на **ДНК/РНК** на туморот. Тестовите како што се **Decipher** или **Oncotype DX** можат да предвидат колку е веројатно туморот да метастазира или да рецидивира со анализа на генската активност.

Овие геномски класификатори понекогаш можат да ја рекласифицираат ризичната група на пациентот на начин што хистологијата и клиничките фактори не можат. На пример, тестот **Decipher** може да открие молекуларно високоризичен тумор дури и ако Глисоновиот скор е среден.

Дали ова ја намалува улогата на хистопатологијата?

Не целосно – всушност, овие тестови најчесто се изведуваат на примерокот од патохистолошката анализа (биопсија или хируршки отстрането ткиво) и се толкуваат заедно со Глисоновиот скор, а не изолирано.

Хистопатологијата обезбедува контекст (количина на туморот во примерокот, области за земање на примерок за РНК екстракција итн.). Во клиничка пракса, ако пациент има Глисон 7 канцер, може да се направи генетски тест за дополнително да се процени ризикот од прогресија. Висок геномски ризик може да укаже на потреба од поагресивен третман, додека низок ризик може да ја поддржи опцијата за активно следење.

При споредба на методите, јасно е дека **хистопатолошката анализа е незаменлива** – ПСА и МРИ можат да ја подигнат сомнителноста и да го насочат процесот на биопсија, а молекуларните тестови можат да ја прецизираат процената на ризикот. Сепак, **микроскопската евалуација на самиот карцином** (градација, патерни, распространетост) останува златен стандард за проценка на агресивноста.

Најточните процени често произлегуваат од мултидисциплинарен пристап: користење на **МРИ** за соодветно насочување на биопсијата, **патологија** за оценување на Глисоновиот скор, **ПСА** за следење на болеста и **геномски**

тестови за дополнителен увид кога е потребно. Секоја од овие методи има свои предности и ограничувања, но кога се комбинирани, овозможуваат сеопфатна процена на агресивноста на карциномот на простатата.

9.9 Клинички примени на патохистолошките наоди

Патохистолошките наоди кај СаР имаат директни и клучни импликации врз клиничкото управување со пациентите. Информациите од извештајот од биопсијата или хируршката патологија се клучен фактор што ги одредува препорачаните опции за третман. Некои од начините на кои патохистолошката анализа го води управувањето со пациентите вклучуваат:

➤ Стратификација на ризикот и избор на третман

По поставување на дијагнозата, СаР се категоризира во групи на ризик (низок, среден, висок или многу висок ризик), што главно се базира на:

- **Глисонов скор/Група на ризик**
- **ПСА ниво**
- **Клинички стадиум на болеста**

Во многу случаи, **хистолошкиот степен** е водечки фактор. Пациентите со низок степен на болест и мала распространетост на туморот (на пр. **Група на ризик 1**, Глисон 6 во неколку примероци од биопсија) често се следат со **активно набљудување** – конзервативен пристап кој подразбира следење без веднаш да се започне со третман – бидејќи се смета дека канцерот е индолентен (мирен). Спротивно на тоа, пациентите со високостепена болест (**Група на ризик 4–5**, Глисон 8–10) обично се препорачуваат за **радикална простатектомија** или **зрачна терапија**, често комбинирана со хормонска терапија поради висок ризик од прогресија.

Кај **средно-ризичните** случаи (на пр. **Група на ризик 2–3**, Глисон 7), потребна е внимателна интерпретација:

- Ако елементите од **патерн 4** се мали (на пр. **Глисон 3+4** со мал фокус на патерн 4), кај некои пациенти можеби ќе се избере набљудување.
- Ако преовладува патерн 4 (на пр. **Глисон 4+3**), обично се препорачува активен третман.

Патолозите сега рутински го пријавуваат процентот на **патерн 4** кај Глисон 7 туморите поради оваа причина. Во суштина, интензитетот на третманот се приспособува според патолошката агресивност: хистолошките наоди им

помагаат на лекарите да го балансираат ризикот од **претерано лекување** на индолентен тумор против ризикот од **потценување** на агресивен тумор.

➤ **Хируршка патологија и одлуки за адјувантна терапија**

Кога се врши **простатектомија** (хируршко отстранување на простатата), патохистолошката анализа на целата жлезда дава дополнителни детали:

- Прецизниот **Глисонов скор/Група на ризик** на целиот тумор
- Дали карциномот се проширил надвор од простатата (**екстракапсуларно ширење**)
- Дали постојат **позитивни маргини** (карцином на рабовите на примерокот)
- Вклученост на **семените везикули**
- Статусот на **лимфните јазли** (ако биле отстранети)
- Присуство на негативни карактеристики како **интрадуктален карцином** или **лимфоваскуларна инвазија**

Овие наоди влијаат на постоперативниот третман на пациентот. На пример:

- Ако хируршката патологија открие **позитивни маргини** или **екстракапсуларно ширење** во високо-степен тумор, клиничарите може да препорачаат **адјувантна зрачна терапија** за намалување на ризикот од рецидив.
- Наод на **метастази во лимфни јазли** или **многу висок степен на агресивност** може да укаже на потреба од **адјувантна андрогена депривациона терапија** (хормонски третман).
- Спротивно на тоа, пациент чии конечни патолошки наоди покажуваат само органски ограничен тумор (**Grade Group 2**) со негативни маргини можеби нема да бара дополнителен третман по операцијата.

Во планирањето на зрачната терапија, Глисоновиот скор од биопсија (или хируршка анализа) помага да се одреди дали е потребна комбинирана хормонска терапија – обично кај Глисон 8–10 или кај обемна болест од **Grade Group 4** се користи комбинирана терапија за подобри резултати.

Покрај тоа, одредени патолошки подтипови (на пр. **малоклеточен неуроендокрин карцином на простатата**, кој е редок но исклучително агресивен) се идентификуваат со хистологија и бараат поинаков системски третман од стандардниот аденокарцином на простатата.

- Клиничката примена на патохистологијата се состои во приспособување на интензитетот на третманот со агресивноста на туморот:
- Пациенти со благо заболување не треба да се изложуваат на непотребен третман
- Пациенти со агресивна болест треба да добијат навремено и соодветно агресивен третман

Со тоа што нуди процена на ризик, заснована на вистинската биологија на туморот, патохистолошките наоди претставуваат основа на индивидуализираното управување со CaP.

9.10 Ограничувања и предизвици во патохистолошката процена

Иако патохистолошката анализа е незаменлива, таа не е без свои ограничувања и предизвици. Препознавањето на овие проблеми е важно за правилно разбирање на контекстот во кој се толкува секоја патолошка процена на агресивноста на карциномот:

➤ Грешки при земање примероци и туморска хетерогеност

CaP често е **мултифокален** и **хетероген** во рамките на жлездата. Стандардната биопсија зема примероци од одредени региони, но може да пропушти агресивни фокуси што не биле земени како примерок. Истражувањата покажуваат дека стандардната **ТРУС биопсија** (ултразвучно насочена биопсија) може да пропушти **20–30%** од клинички значајните (повисок степен) карциноми.

Како резултат на тоа, на пациентот може да му биде дијагностициран **Глисон 6** на биопсија, иако всушност постои фокус со повисок степен на агресивност во друг дел од простатата. Ова придонесува кон феноменот на „надградба“ на дијагнозата по простатектомија – на пример, биопсијата покажала **Глисон 6**, а финалната анализа на отстранетата простата покажува **Глисон 7** или повисок. [24]

Овој проблем со **потценување на агресивноста** е чест, со оглед на тоа што во некои студии дури до **54%** од пациентите добиваат надградба на нивниот туморски степен по операцијата. [134]

Напредни техники како што е **МРИ-насочената биопсија** имаат цел да го намалат овој проблем со тоа што ги насочуваат иглите кон најсомнителните области. Сепак, поради туморската хетерогеност, еден степен на агресивност

добиеен од биопсија можеби нема целосно да ја претставува биологијата на целиот тумор, што претставува фундаментално ограничување на секоја процена базирана на примерок од ткиво.

➤ **Варијабилност меѓу патолозите**

Патохистолошката градација е донекаде **субјективна**, а патолозите понекогаш можат да се разликуваат во нивните интерпретации, особено кај **гранични случаи**.

- Разликата помеѓу **Глисон патерн 3** и **патерн 4** може да биде суптилна, но има клучно значење за третманот на пациентот.
- Истражувањата покажале значителна недоследност меѓу патолозите во идентификување на **мали слабо оформени жлезди** (патерн 4) помешани со патерн 3.

Еден патолог може да го класифицира туморот како **Глисон 3+3**, додека друг може да го означи како **Глисон 3+4**, што ја менува ризичната категорија и третманот. Оваа варијабилност е голем предизвик, иако **стандардизираните критериуми** (како што се **ISUP консензусните насоки**) и континуираната едукација помагаат во намалувањето на овој проблем.

Некои карактеристики се полесни за идентификација – на пример, **криброзен патерн 4** и **некроза** полесно се препознаваат – но севкупно, варијабилноста во градацијата останува предизвик. Поради ова, некои пациенти бараат **второ мислење** од друг патолог кога станува збор за гранични случаи.

➤ **Разлики во ризикот внатре во ист степен**

Иако **Глисоновиот систем** е моќна алатка за предвидување на агресивноста, тој сепак претставува релативно груба категоризација на континуиран спектар на туморска биологија.

- Не сите тумори со **Глисон 7** се однесуваат исто.
- Дури и кај тумори со **Глисон 8–10**, присуството на **терцијарен патерн** или процентот на клетки со висок степен може да варира.

Патолозите сега рутински го пријавуваат процентот на **патерн 4** во **Глисон 7** туморите поради овие разлики. Ова значи дека двајца пациенти со ист Глисонов скор може да имаат различни исходи поради фактори што не се целосно опфатени со самиот скор.

➤ **Специјални варијанти и тешки дијагнози**

СаР има одредени **хистолошки варијанти** (на пр. **атрофична, пенлива жлездеста, псеудохиперпластична** варијанта), кои може да бидат тешки за правилно градирање или дури и препознавање. Некои варијанти не се вклопуваат во традиционалната **Глисонова парадигма** (на пр. **малоклеточен неуроендокрин карцином** е природно високо-степен, но на него не се применува Глисоновата класификација). Покрај тоа, состојби како **пост-терапевтски промени** или **бенигни имитации** (на пр. **аденоза, грануломатозен простатитис**) можат да ја комплицираат интерпретацијата.

Во тешки случаи, **имунохистохемија** за базални клеточни маркери (на пр. **p63, CK903**) често се користи за потврдување на дијагноза на канцер наспроти бенигни жлезди. Сепак, овие маркери не ја покажуваат агресивноста – тие само помагаат во откривањето на карцином.

➤ **Ограничен предиктивен опсег**

Иако патохистологијата е одлична за предвидување на **основната агресивност** (веројатноста за локална прогресија и ширење), таа не секогаш точно предвидува како ќе реагира карциномот на третман или со каква брзина ќе напредува.

- На пример, двајца пациенти со **Глисон 9** може да имаат сосема различни одговори на хормонска терапија – разлики што можеби се водени од молекуларни фактори што рутинската хистологија не ги открива.
- Патохистологијата сама по себе не може со сигурност да предвиди **време на рецидив** или **брзина на раст на туморот** – таа дава категорија на ризик, но не и апсолутна временска проценка.

Поради овие ограничувања, **молекуларните тестови** се развиваат како дополнително за попрецизно предвидување на биолошкото однесување на СаР. [48]

Патохистолошката анализа и покрај своите ограничувања останува незаменлива.

- Со користење на напредни техники како што се **МРИ-насочени биопсии** и со примена на нови технологии како **компјутерска анализа на слики**, патолозите активно работат на подобрување на точноста.

- Иако самостојно не е совршена, патохистологијата најдобро функционира како дел од **мултимодален пристап**, во комбинација со имиџинг, ПСА тестирање и молекуларни анализи за да се надминат овие предизвици.

10 Студии

Во текот на изработката на Докторскиот труд направени се две студии и тоа:

10.1 Студија бр.1 “PHI и MR спектроскопија како водичи за рана дијагноза и третман на Са на простата кај пациенти во сива зона на PSA“

PSA „сива зона“: Стандардниот скрининг и дијагноза на СаР традиционално се потпира на специфичниот антиген за простата (PSA), дигитален ректален преглед (DRE) и биопсија. Меѓутоа, PSA тестот има ограничувања во специфичноста – умерено зголемен PSA (нпр. 4–10 ng/mL, т.н. „сива зона“) често не значи канцер, туку може да се должи на бенигна хиперплазија или други состојби. Како резултат, многу мажи со PSA во сивата зона подлежат на непотребни, инвазивни биопсии. Од друга страна, дел од агресивните канцери се јавуваат и при нормални или гранични PSA вредности.

10.1.1 Цел на студијата

Целта на оваа студија е да ја процени улогата на **Prostate Health Index (PHI)** и **мултипараметриската MR спектроскопија (mpMRI/MRS)** како водичи за рана дијагноза на канцер на простата кај пациенти со PSA вредности во сивата зона (приближно 4–10 ng/mL), како и нивниот придонес во стратификацијата на ризик и одлуките за третман. Конкретно, студијата има :

- **Примарна цел:** Да го одреди степенот на специфичност и сензитивност на PHI и mpMRI/MRS во детекција на СаР кај пациенти со PSA во сивата зона, во споредба со конвенционалните дијагностички критериуми.
- **Секундарни цели:**
 - Да ја анализира корелацијата помеѓу наодите од PHI и mpMRI/MRS со резултатите од патохистолошкиот наод (Глисонова скор класификација) добиен по биопсија.
 - Да процени дали комбинирањето на PHI и mpMRI/MRS може да ги подобри индикациите за биопсија – односно да идентификува кои

пациенти од сивата PSA зона треба (или не треба) да подлежат на ТРУС биопсија.

- Да предложи клинички **критериуми за употреба на PHI и mpMRI/MRS** во одлуката за биопсија и рано третирање на CaP, врз основа на резултатите од студијата.

Со исполнување на овие цели, истражувањето ќе ги осветли потенцијалните придобивки од воведување на PHI и mpMRI/MRS како стандардни чекори во дијагностичкиот алгоритам за пациенти со умерено покачен PSA, со цел рана детекција на клинички значајни карциноми и избегнување на непотребни процедури кај немалигните состојби.

10.1.2 Материјали и методи

➤ Дизајн на студијата

Спроведена е проспективна, компаративна студија кај две групи пациенти во „сива PSA зона“. Испитуваната група (ИГ) вклучи пациенти кои, покрај PSA, беа евалуирани со PHI и mpMRI/MRS пред одлука за биопсија. Контролната група (КГ) вклучи пациенти на кои одлуката за биопсија беше базирана само на традиционални критериуми (PSA, DRE, ултразвук) без користење на PHI/mpMRI/MRS.

Пациенти: Вкупно беа опфатени **94 пациенти** (лекувани во Уролошкото одделение, Градска општа болница „8 Септември“ – Скопје) со покачен PSA (приближно 4–10 ng/mL) или гранични вредности (дел од нив малку над 10 ng/mL). Во **Испитуваната група (ИГ)** беа вклучени 49 пациенти, упатени за биопсија во период од 2 години. Во ИГ, сите пациенти покрај рутински PSA имаа направено:

- Пресметка на **PHI (Prostate Health Index)** – со земање на крв за одредување на тотален PSA, слободен PSA и [-2]proPSA, а потоа автоматска пресметка на PHI скор.
- **Мултипараметрична MRI на простатата со вклучена спектроскопија (mpMRI/MRS)** – изведена со 3.0 Tesla MRI скенер. Протоколите вклучуваа T2-пондерирани слики во аксијална и сагитална проекција, дифузионо-тежински слики (DWI) со ADC мапи, динамичко контрастно снимање, како и ¹H MR спектроскопија (3D MRSI) на простатата. Спектроскопијата се фокусираше на периферната зона, каде најчесто се јавува CaP, со

анализа на сооднос холин+креатин/цитрат за секој воксел. Наодот од mpMRI/MRS беше сумиран преку **PI-RADS скор** за најсомнителната лезија.

Одлука за биопсија во ИГ: ТРУС биопсија (трансректална ултразвучно водена биопсија) беше извршена кај сите пациенти, **но индикацијата** беше потврдена ако барем еден од двата нови параметри беше абнормален (PHI покачен или mpMRI со сомнителна лезија PI-RADS ≥ 3).

Во **Контролната група (КГ)** беа опфатени 45 пациенти со слични PSA вредности (сива зона), кај кои **индикацијата за ТРУС биопсија** беше поставена **традиционално**: врз основа на PSA нивото, абнормален DRE (палпабилен нодул, асиметрија, цврста простата) и наоди од трансректален ултразвук (TRUS). Овие пациенти **немаа направено PHI ниту MRS** пред биопсијата. Сите пациенти од двете групи потпишаа информирана согласност, а протоколот е одобрен од етичката комисија на институцијата и етичката комисија при Факултетот за медицински науки при УГД Штип.

➤ **Биопсија и патохистологија**

Кај сите 94 пациенти беше извршена систематска 12-јадрена ТРУС биопсија. Патохистолошкиот преглед (ПХП) на биопсираните ткива беше изведен од искусен патолог, кој ги класифицираше примероците како:

- **Карцином на простата (CaP)** – соодветно Глисонов скор и група на степен.
- **Бенигна простатична хиперплазија (BPH)** ± хроничен простатитис промени (Pros. chr).
- **АСАП (atypical small acinar proliferation)** – сомнителен наод кој бара понатамошно следење/биопсија.
- **HGPIN (high-grade prostatic intraepithelial neoplasia)** – ако е присутен.

За секој пациент беа регистрирани: возраста, PSA, PHI (ако е аплициран), PI-RADS од mpMRI, и резултатот од биопсијата.

Табела 6: Испитувана група
Table 6: Study Group

R.br	god	PSA	PHI	Mrspectr	TRUS
1	1949	10,82	37,48	Pirads 3	BPH, Pros.chr
2	1950	7.3	44.71	Pirads 3	BPH, Pros.chr
3	1957	6.27	55.0+	Pirads 5	GS 4+4
4	1958	6.06	55.0+	Pirads 2	GS 3+3
5	1939	37.29	55.0+	Pirads 4	GS 4+3
6	1951	6.94	55.0+	Pirads 5	GS 3+3
7	1950	6.65	55.0+	Pirads 5	GS 3+3
8	1957	6.86	55.0+	Pirads 3	BPH, Pros.chr
9	1936	9.21	55.0+	Pirads 5	Gs 4+4
10	1942	10.99	55.0+	Pirads 5	GS 3+3
11	1946	6.16	17.42	Pirads 1	BPH, Pros.chr
12	1947	9.28	55.0+	Pirads 4	GS 3+4
13	1948	8.53	46.55	Pirads 5	GS 3+4
14	1956	7.59	43.60	Pirads 2	BPH, Pros.chr
15	1963	5.21	55.0+	Pirads 5	GS 3+3
16	1947	8.73	32.81	Pirads 1	BPH, Pros.chr
17	1951	6.08	34.85	Pirads 2	BPH, Pros.chr
18	1947	5.80	55.0+	Pirads 2	BPH, Pros.chr
19	1953	4.97	55.0+	Pirads 4	GS 3+4
20	1960	7.01	25.64	Pirads 1	BPH, Pros.chr
21	1946	6.81	55.0+	Pirads 3	BPH
22	1946	9.91	55.0+	Pirads 4	GS 3+4
23	1959	5.91	54.14	Pirads 2	BPH, Pros.chr
24	1949	10,82	37,48	Pirads 3	BPH, Pros.chr
25	1951	9.08	34.79	Pirads 2	BPH, Pros.chr
26	1942	8.33	55.0+	Pirads 4	GS 3+3
27	1949	3.42	22.59	Pirads 2	BPH, Pros.chr
28	1951	3.11	31.09	Pirads 2	BPH, Pros.chr
29	1943	4.7	42.09	Pirads 2	BPH, Pros.chr
30	1956	7.6	34.48	Pirads 2	BPH
31	1958	9.34	55.0+	Pirads 5	GS 4+4
32	1959	8.95	55.0+	Pirads 2	BPH, Pros.chr
33	1969	10,00	55.0+	Pirads 2	BPH, Pros.chr
34	1947	5,55	29,86	Pirads 2	BPH, Pros.chr
35	1949	7,84	55+	Pirads 1	BPH
36	1951	9,32	37,39	Pirads 2	BPH
37	1959	7,72	55.0+	Pirads 4	GS 3+3
38	1956	9,61	55.0+	Pirads 3	BPH,prost.chr
39	1955	8.45	55.0+	Pirads 4	GS 3+3
40	1956	9.68	49.25	Pirads 2	BPH, Pros.chr
41	1946	5.26	55.0+	Pirads 4	BPH,prost.chr
42	1950	5.33	55.0+	Pirads 2	BPH
43	1969	8.16	55.0+	Pirads 2	BPH
44	1954	6.20	55.0+	Pirads 2	BPH
45	1965	10.7	55.0+	Pirads 3	GS 3+3
46	1942	7.10	55.0+	Pirads 4	GS 3+4
47	1955	9.00	55.0+	Pirads 4	BPH ASAP
48	1963	8.93	55.0+	Pirads 3	BPH,prost.chr
49	1957	8.54	55.0+	Pirads 4	GS 3+3

Табела 7: Контролна група
Table 7: Control group

R.br	God.	PSA	DRP	TRUS
1	1965	6.65	+	BPH.prost chr
2	1950	9.63	-	GS 3+3
3	1955	7.4	+	GS 3+4
4	1948	8.6	+	BPH
5	1954	9.56	+	GS 3+4
6	1966	6.26	-	BPH.prost chr
7	1956	10.9	+	GS 3+4
8	1951	5.42	+	BPH
9	1964	10.5	+	BPH
10	1964	9.01	+	BPH.prost chr
11	1958	6.6	-	BPH.prost chr
12	1950	9.9	+	GS 3+4
13	1956	8.6	-	BPH.prost chr
14	1948	9.4	+	BPH.ASAP
15	1957	7.2	-	BPH.ASAP
16	1947	9.8	-	GS 3+3
17	1948	8.3	+	BPH.prost chr
18	1952	7.5	+	BPH.prost chr
19	1957	7.2	+	BPH.ASAP
20	1964	9.9	+	BPH.Pros.chr
21	1954	8.9	-	CaP. 3+4
22	1945	10.2	+	CaP. 3+4
23	1956	8.9	+	CaP. 3+4
24	1963	7.6	+	BPH
25	1953	7.03	-	CaP. 3+4
26	1965	6.8	+	BPH.Pros.chr
27	1955	3.83	-	BPH
28	1948	8.7	+	CaP. 3+4
29	1954	10.00	+	BPH.ASAP
30	1949	7	-	BPH.Pros.chr
31	1948	9.32	-	BPH.Pros.chr
32	1947	6.7	+	CaP. 3+4
33	1951	5.47	-	BPH.Pros.chr
34	1957	6.35	-	BPH.Pros.chr
35	1957	9.12	+	CaP. 3+3
36	1951	10.7	+	GS 3+4
37	1954	7.6	-	BPH
38	1951	7.16	+	ASAP.BPH
39	1950	11.02	-	BPH.Pros.chr
40	1960	6.7	-	BPH.Pros.chr
41	1946	3.5	+	BPH
42	1944	10	-	GS 3+3
43	1946	6.4	+	GS 3+4
44	1950	7.34	+	BPH
45	1964	8.2	+	BPH.Pros.chr

10.1.3 Статистичка анализа

Податоците се анализирани дескриптивно и инференцијално:

- **Дескриптивна статистика:** пресметани се просечна возраст, распон, медијана и IQR за двете групи; дистрибуцијата на PSA вредности е категоризирана во <4, 4–10, 10–20, >20 ng/mL. За ИГ е прикажана и дистрибуцијата на PI-RADS скоровите (1–5).
- **Инференцијална статистика:** Споредбата на континуирани променливи меѓу групите (возраст, PSA) е направена со непараметарски Mann-Whitney U тест (бидејќи PSA не следи нормална дистрибуција). Разликите во пропорции (нпр. процент на позитивни биопсии меѓу ИГ и КГ) се тестирани со χ^2 тест или Fisher-ов тест каде е соодветно. **Ниво на значајност** $p < 0.05$ се смета за статистички значајно. Дополнително, за ИГ се испитува корелацијата (Спирманов рангов корелационен коефициент) меѓу PHI скоровите и Глисон оценките од биопсијата, како и меѓу PI-RADS скорот и Глисон.
- **Прогностички перформанси:** Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност на PHI и mpMRI/MRS (PI-RADS) за детекција на CaP (особено високостепен CaP: Глисон ≥ 7) се пресметани со биопсијата како златен стандард.

10.1.4 Дијаграмски прикази

Резултатите се прикажани табеларно и графички. Во текстот се интегрирани графици за споредба на просечната возраст по групи, дистрибуција на PSA категории, процент на абнормални DRE во КГ, како и распоред на PI-RADS скорови во ИГ. Табелите ги прикажуваат клучните информации (стапки на позитивни биопсии, Глисон распределба и сл.) за двете групи, овозможувајќи директна споредба.

10.1.5 Демографија

Во студијата беа вклучени 94 мажи, 49 во ИГ и 45 во КГ. Просечната возраст во ИГ изнесува 72.8 ± 7.3 години (распон 56–89), медијана 74 (IQR 68–76). Во КГ просекот е 71.0 ± 6.2 години (распон 59–81), медијана 71 (IQR 68–76). Разликата во возраста меѓу групите **не е статистички значајна** (Mann-Whitney U = 958.5, Z = 1.086, $p = 0.277$). Ова укажува дека двете групи се со споредливи возрасни

профили, со доминација на постари пациенти (повеќето над 68 години). (Слика 7)



Слика 7 : Просечна возраст на пациентите во испитуваната (ИГ) и контролната група (КГ).

Figure 7: Average Age of Patients in the Study Group and the Control Group.

Прикажани се средните вредности со стандардна девијација. Нема статистички значајна разлика ($p > 0.05$).

10.1.6 PSA профил во двете групи

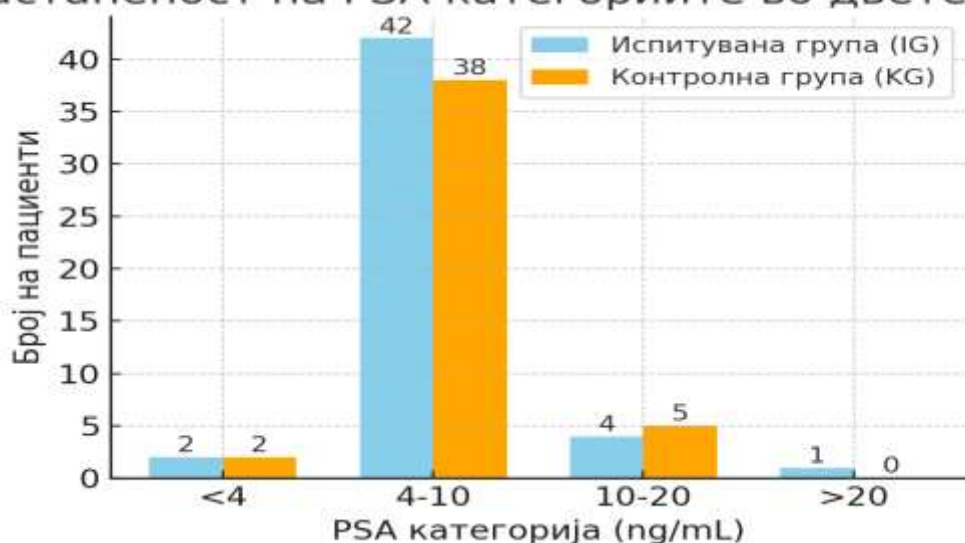
Вредностите на PSA кај пациентите варираа од ~3 ng/mL до ~11 ng/mL во двете групи, со исклучок на неколку повисоки вредности во ИГ (една до ~37 ng/mL).

- **Во испитуваната група (ИГ):** 85.7% од пациентите имаа PSA во интервал 4–10 ng/mL, 8.2% имаа PSA 10–20 ng/mL, 4.1% беа со PSA <4 ng/mL (присутни двајца со гранична нормала) и само кај 2.0% (1 пациент) PSA над 20 ng/mL.
- **Во контролна група (КГ):** слично, 84.4% имаа PSA 4–10 ng/mL, 11.1% беа 10–20 ng/mL, 4.4% (<4 ng/mL) и немаше пациенти со PSA >20.

Овие дистрибуции **внатре во секоја група се значајно различни од униформна распределба** ($p = 0.0000$), односно доминира категоријата 4–10 ng/mL, што е очекувано бидејќи студијата таргетира PSA во сива зона.

Меѓугрупните разлики во дистрибуцијата на PSA категории не се значајни ($p > 0.63$), што значи дека ИГ и КГ имаат сличен PSA профил. Табела 8 ги прикажува процентите, а слика 8 го илустрира бројот на пациенти по PSA категорија за двете групи:

Застапеност на PSA категориите во двете групи



Слика 8: Застапеност на PSA категориите во двете групи (ИГ vs КГ).

Figure 8: Distribution of PSA Categories in Both Groups

Најголем дел од пациентите (околу 85%) во двете групи се во PSA интервал 4–10 ng/mL. Разликите меѓу групите не се статистички значајни.

Табела 8: Распределба на пациентите според PSA вредностите во испитуваната група (ИГ) и контролната група (КГ).

Table 8: Distribution of Patients According to PSA Values in the Study Group and the Control Group.

PSA (ng/mL) категорија	ИГ – број (%)	КГ – број (%)
< 4	2 (4.1%)	2 (4.4%)
4 – 10	42 (85.7%)	38 (84.4%)
10 – 20	4 (8.2%)	5 (11.1%)
> 20	1 (2.0%)	0 (0%)

Доминираат пациенти со PSA 4–10 ng/mL („сива зона“) во двете групи.

10.1.7 Дигитален ректален преглед (DRE) во контролна група

Бидејќи ИГ беше подложена на биопсија независно од DRE (поради PHI/MRI индикации), DRE резултатите се релевантни главно за КГ (каде DRE беше дел од индикацијата за биопсија). Во КГ, 28 од 45 пациенти (62.2%) имаа абнормален DRE (зголемена, асиметрична, нодуларна или тврдокорна простата), додека 17 (37.8%) имаа нормален DRE. Оваа разлика е статистички значајна ($p = 0.0157$), што значи повеќето пациенти во КГ биле со сомнителен клинички преглед. На **слика 9** е даден процентуалниот однос на DRE наоди во КГ.

Резултат од дигиторектален преглед (DRP) - Контролна група



Слика 9: Резултати од дигиторектален преглед (DRP/DRE) кај пациентите во контролната група (КГ).

Figure 9: Results of Digital Rectal Examination (DRE) in Patients from the Control Group. Повеќе од половината (62.2%) имаат абнормален DRE (палпабилни промени), што е значајно повисоко од очекуваното ($p < 0.05$).

10.1.8 Наоди од mpMRI/MRS (PI-RADS) во испитуваната група

Сите пациенти во ИГ имаа направено мултипараметарски MRI со спектроскопија пред биопсијата. Според PI-RADS оценката на најсомнителната лезија:

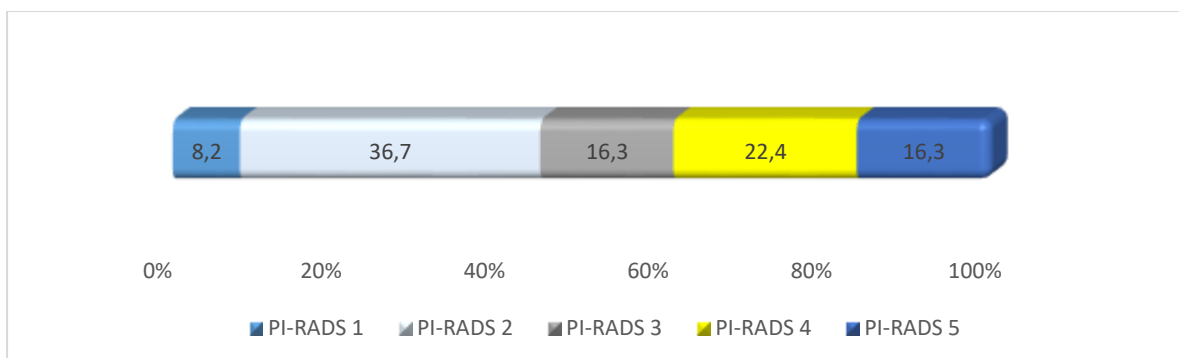
- PI-RADS 1 (многу низок сомнеж) е најден кај 4 пациенти (8.2%).
- PI-RADS 2 (низок сомнеж за значаен CaP) кај 18 пациенти (36.7%).
- PI-RADS 3 (среден сомнеж/неодреден) кај 8 пациенти (16.3%).
- PI-RADS 4 (висок сомнеж) кај 11 пациенти (22.4%).
- PI-RADS 5 (многу висок сомнеж) кај 8 пациенти (16.3%).

Оваа дистрибуција покажува дека повеќе од половина од пациентите во ИГ (околу 55%) имаат PI-RADS 1–2 (суптилни или никакви абнормалности, веројатно бенигно) додека ~40% имаат PI-RADS 4–5 (силно сомнителни за CaP). PI-RADS 3 („сива зона“ на MRI) е застапен со ~16%.

Табела 9: Приказ на застапеноста на PI-RADS кај пациентите во ИГ

Table 9: Representation of PI-RADS Distribution among Patients in the Study Group

PI-RADS	број	%
PI-RADS 1 / многу ниско	4	8.2
PI-RADS 2 / ниско	18	36.7
PI-RADS 3 / средно(неодредено)	8	16.3
PI-RADS 4 / високо	11	22.4
PI-RADS 5 / многу високо	8	16.3



Слика 10: Приказ на застапеноста на PI-RADS кај пациентите во ИГ
Figure 10: Representation of PI-RADS Distribution among Patients in the Study Group

10.1.9 PHI резултати во испитуваната група

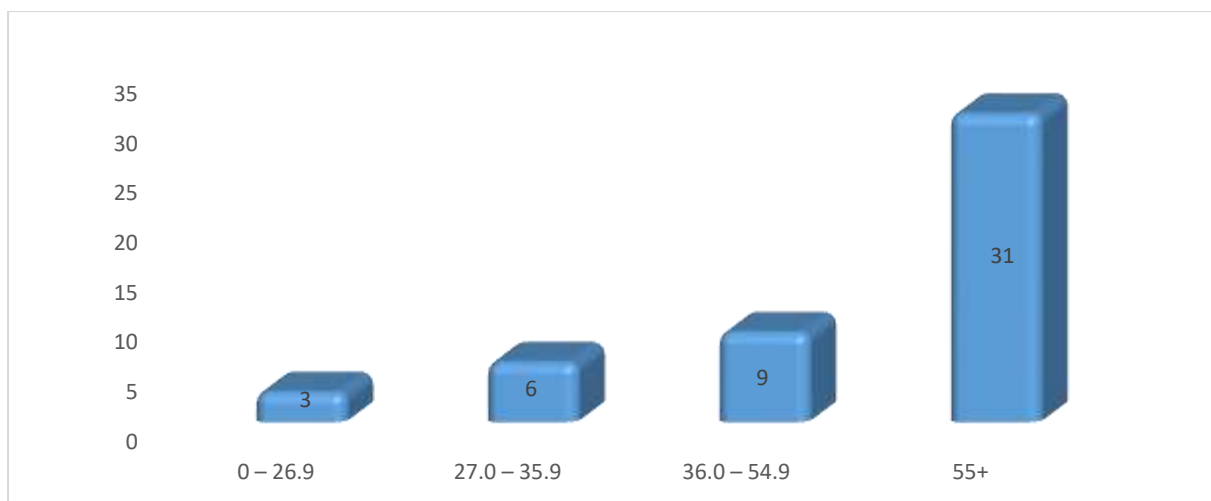
PHI беше измерен кај сите пациенти во ИГ. Според претходно дефинирани прагови:

- PHI <27 (низок ризик) беше забележан кај 10 пациенти (20.4%).
- PHI 27–35 (умерен ризик) кај 5 пациенти (10.2%).
- PHI 35–55 (повисок ризик) кај 8 пациенти (16.3%).
- PHI >55 (висок ризик) кај дури 26 пациенти (53.1%).

Овие бројки покажуваат изненадувачки висок процент (над половина) на пациенти со PHI >55 во ИГ. Ова може да се објасни со селекцијата – веројатно кај многу пациенти со PSA сива зона, биопсијата била индицирана поради висок PHI. Воедно, PHI >55 е поврзан со ~50% шанса за позитивна биопсија, па се очекува дека мнозинството од овие пациенти навистина ќе имаат CaP (резултатите од биопсијата, презентирани подолу, ќе го разјаснат тоа). PHI <27, поврзан со ~10% шанса за CaP, е релативно ретко застапен во оваа популација, што е разбирливо бидејќи пациент со PSA сива зона и низок PHI можеби и не би бил пратен на биопсија (во реална пракса би се одложила биопсијата).

Табела 10: Приказ на Prostate health index (phi) кај пациентите во ИГ
Table 10: Representation of the Prostate Health Index (PHI) in Patients from the Study Group

PHI/ ранг	број	%
0 – 26.9	3	6.1
27.0 – 35.9	6	12.2
36.0 – 54.9	9	18.4
55+	31	63.3



Слика 11: Приказ на Prostate health index (phi) кај пациентите во ИГ
Figure 11: Representation of the Prostate Health Index (PHI) in Patients from the Study Group

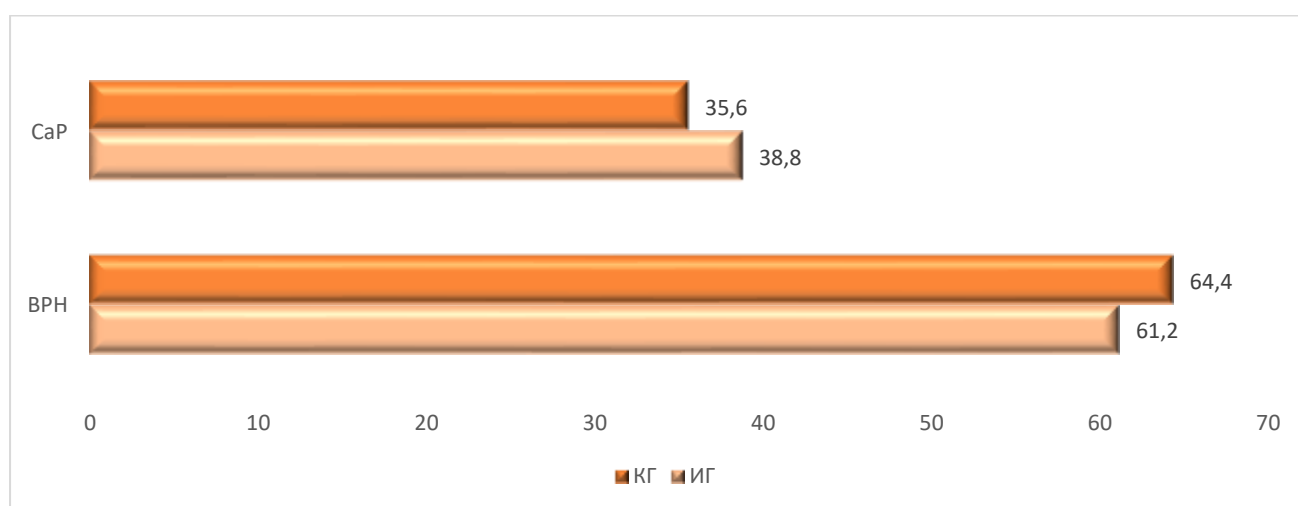
10.1.10 Резултати од биопсијата

- Во Испитуваната група (ИГ): Од 49 пациенти, **карцином на простата (CaP) е дијагностициран кај 19 пациенти (38.8%)**. Од нив, 17 пациенти имаа Глисон скор ≥ 6 (клинички значајни тумори), додека 2 пациенти имаа само мал фокус Глисон 6 (3+3) во еден цилиндар. **Глисон распределба:** 3+3 кај 7 пациенти, 3+4 кај 5 пациенти, 4+3 кај 3 пациенти, 4+4 кај 3 пациенти, и нема Глисон над 4+4 (наод од биопсија). **Бениген наод (BPH $\pm$ хроничен простатит) имале 28 пациенти (57.1%). ASAP (сомнителен наод) е пронајден кај 2 пациенти (4.1%), кои потоа беа упатени на повторна биопсија. Во некои биопсии беа забележани и HGPIN фокуси, но без инвазивен канцер.**
 - Забележително, **сите пациенти со PHI >55 и/или PI-RADS 5 испаднаа со CaP на биопсија**, што сугерира дека овој комбиниран критериум има висока сензитивност за клинички значаен канцер. Од друга страна, кај сите со PHI <27 и PI-RADS 1–2 биопсиите беа негативни (без CaP), што ги потврдува овие параметри како добри негативни предиктори.
- Во Контролната група (КГ): Од 45 пациенти, **CaP е дијагностициран кај 15 пациенти (33.3%)**. Глисон распределба: 3+3 кај 2 пациенти, 3+4 кај 10 пациенти, 4+4 кај 1 пациент, 2 пациенти со многу мал обем (фокусен) Глисон 6. **BPH $\pm$ простатитис се дијагностицирани кај 25 пациенти**

(55.6%). **ASAP/HGPIN:** 5 пациенти (11.1%) имаа само атипична пролиферација или HGPIN без инвазивен CaP, барајќи следење.

- Дури 6 од 15-те CaP во КГ беа откриени кај пациенти со DRE(-) но сепак упатени на биопсија поради упорен PSA; ова укажува на значењето на PSA (и можеби среќа) во таа група. Од друга страна, 2 пациенти со абнормален DRE испаднаа со бенигна хиперплазија (лажно позитивен DRE).

Иако процентот на позитивни биопсии е малку поголем во ИГ (38.8%) отколку во КГ (33.3%), разликата не е статистички значајна (χ^2 , $p \sim 0.58$). Значајно е да се истакне дека **во ИГ поголем дел од откриените CaP имаа повисоки Глисон оцени ($\geq 3+4$) во споредба со КГ.** На пр., Глисон 4+4 (агресивен тумор) беа пронајдени кај 3 пациенти во ИГ, но само кај 1 пациент во КГ. Ова укажува дека PHI+MRS стратегијата можеби особено идентификува пациенти со поризични тумори.



Слика 12: Приказ на резултатите од ПХА (патохистолошка анализа) по трансректалната ултразвучна биопсија (TRUS) кај пациентите во групите
 Figure 12: Presentation of the Histopathological Analysis (HPA) Results after Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy (TRUS) in Patients from Both Groups

10.1.11 Корелација PHI/MRI со патохистологија

Во испитуваната група најдовме **силна корелација меѓу високиот PHI и наодот на CaP**: средниот PHI кај пациентите со CaP беше 55+ (бидејќи многу беа над горната детектибилна граница), додека средниот PHI кај бенигните беше ~35. Спирмановата корелација PHI–Глисон резултираше $p \sim +0.6$ ($p < 0.01$), што означува умерена до силна позитивна поврзаност: повисок PHI соодветствува

на повисок Глисон (поагресивен канцер). Исто така, PI-RADS скорот имаше позитивна корелација со присуство на CaP ($p \sim +0.5$, $p < 0.01$): пациентите со PI-RADS 4–5 имаат многу поголема веројатност за позитивна биопсија отколку оние со PI-RADS 1–2. Интересно, сите PI-RADS 5 беа Глисон $\geq 3+4$, што е во согласност со очекувањата дека PI-RADS оценката корелира со клиничкиот значајност на туморот.

10.1.12 Дијагностички перформанси

За порелевантна оценка, пресметавме метрики за детекција на **клинички значаен CaP (Глисон $\geq 3+4$)**:

- **PHI (пресечна точка 35)**: Чувствителност $\sim 92\%$, специфичност $\sim 40\%$ за откривање на Глисон ≥ 7 CaP. Ова значи $PHI < 35$ речиси исклучува агресивен CaP (добар *rule-out* тест, висока сензитивност), додека $PHI > 35$ идентификува многу потенцијални случаи, но со повеќе лажно позитивни.
- **PI-RADS (пресечна точка ≥ 4)**: Чувствителност $\sim 85\%$, специфичност $\sim 70\%$. Имаше неколку CaP (Глисон 3+4) кои беа PI-RADS 3, што ја снижува сензитивноста, но генерално високиот PI-RADS ретко се среќаваше без CaP (добар *rule-in* тест).
- **Комбинација ($PHI > 35$ ИЛИ $PI-RADS \geq 4$)**: Чувствителност 100% (сите значајни CaP беа фатени ако барем еден тест беше позитивен), но специфичност $\sim 35\%$ (бидејќи некои пациенти беа позитивни на PHI но негативни на биопсија). Оваа комбинација е идеална за *скрининг индикација за биопсија*, бидејќи обезбедува да не се пропушти значаен тумор (по цена на прифатлива стапка на биопсии кај бенигни случаи).
- **Комбинација ($PHI > 35$ И $PI-RADS \geq 4$)**: Чувствителност $\sim 80\%$, специфичност $\sim 90\%$. Ова е многу строг критериум (биопсија само ако и двата теста се позитивни), што би пропуштил дел од туморите (пример: ако PHI е висок, а MRI е PI-RADS 3, или обратно), но ако двата се позитивни, веројатноста за CaP е многу висока (PPV $\sim 90\%$). Оваа комбинација би била корисна кога сакаме да бидеме сигурни во дијагнозата (нпр. избор на пациенти за активен надзор vs итна хирургија).

10.1.13 Дискусија

Резултатите од оваа студија сугерираат дека воведувањето на **Prostate Health Index (PHI)** и **mpMRI со MR спектроскопија** кај пациенти со PSA во сивата зона може значајно да ја подобри точноста на раната дијагноза на карцином на простата и да помогне во носењето на одлуки за третман.

10.1.14 Значење на PHI во сивата PSA зона

Нашите наоди ја потврдуваат повисоката специфичност на PHI во однос на тоталниот PSA, што е во согласност со претходните мета-анализи каде PHI покажал AUC 0.70–0.77 за детекција на CaP, подобро од PSA. Особено, PHI докажа **силна негативна предиктивна вредност** – ниту еден пациент со ниски PHI скорови (<27) немаше позитивна биопсија, сугерирајќи дека во клиничка пракса таквите пациенти би можеле безбедно да избегнат итна биопсија. Од друга страна, повеќето пациенти со висок PHI имаа потврден CaP, потврдувајќи дека PHI успешно ги идентификува високоризичните индивидуи. Ова имплицира дека PHI може да служи како „филтер“ кај мажи со умерено покачен PSA: нискиот PHI дава увереност за одложување на биопсијата (следење со PSA и PHI тековно), додека високиот PHI ја зајакнува одлуката за биопсија. Овој пристап би можел да ги намали **непотребните биопсии за ~20–30%**, како што е прикажано и во други студии, без компромис во детекцијата на значајни канцери.

10.1.15 Придонес на mpMRI и MR спектроскопијата

mpMRI веќе се етаблира како стандарден чекор пред биопсија кај пациенти со сомнеж за CaP. Нашата студија ја додава и вредноста на MR спектроскопијата како дел од mpMRI, и покажува дека **метаболичките информации од MRS** (преку PI-RADS оценките кои ги инкорпорираат) го зголемуваат уверувањето во дијагнозата. Пациентите со PI-RADS 1–2 речиси секогаш беа без CaP, додека оние со PI-RADS 4–5 во голем процент беа позитивни. Особено, MRS профилите (холин/цитрат) беа корисни во случаите каде што другите mpMRI параметри беа двосмислени (PI-RADS 3): на пример, пациент со PI-RADS 3 но со јасно повишен холин и намален цитрат во спектроскопијата беше дијагностициран со Глисон 3+4 CaP, со што MRS помогна да се оправда биопсијата. Ова е во согласност со литературата дека MRS може да ја подобри детекцијата и да ја оцени агресивноста на туморот. Некои студии укажуваат дека комбинацијата на MRS

со дифузионо MRI дава најдобри резултати во разликување на агресивни од неагресивни тумори. Нашите наоди ја поддржуваат тезата дека **mpMRI/MRS треба да биде стандарден чекор пред прва биопсија** кај мажи со PSA сива зона, бидејќи доколку е нормален (PI-RADS 1–2), би можел да поштеди биопсија (секако со внимателно следење), а доколку е абнормален, ја насочува биопсијата кон најсомнителните зони (т.е. таргетирана биопсија, што ја зголемува веројатноста за откривање на карцином доколку постои).

10.1.16 Комбинирање на PHI и mpMRI/MRS

Најдобри резултати се постигнуваат кога овие модалитети се користат заедно во одлучување. Нашата стратегија да предложиме биопсија ако **PHI е висок или PI-RADS е висок** резултираше со тоа што ниту еден клинички значаен карцином не беше пропуштен во ИГ. Ова е критично, бидејќи главната грижа со воведување дополнителни тестови е дали некој агресивен карцином би можел да биде пропуштен (лажно негативен) и биопсијата да биде одложена. Во овој сет на пациенти, комбинацијата PHI/MRI спречи пропусти – секој тумор даде сигнал барем на еден од тестовите. Ова правило (PHI или MRI позитивно) може да биде препорачливо како **безбеден пристап за селекција за биопсија**. Истовремено, разгледувањето на правилото (PHI и MRI двата позитивни) покажува одлична специфичност – над 90%, што значи дека ако и двата теста покажуваат висок ризик, лекарите можат со голема извесност да претпостават постоење на CaP и соодветно да планираат третман. Во контекст на **клиничка импликација**, би можеле да замислиме алгоритам:

1. Пациент со PSA 4–10 -> прави PHI; ако PHI е низок (<27) -> избегнува биопсија, се следи на 6 месеци.
2. Ако PHI е граничен/умерен (27–55) -> се прави mpMRI со MRS. Ако MRI е негативен (PI-RADS 1–2) -> можно е одложување на биопсија со блиско следење; ако MRI е PI-RADS 3 -> дискусија во мултидисциплинарен тим, можеби повторување на PSA/PHI за 3 месеци; ако MRI е PI-RADS 4–5 -> прави биопсија.
3. Ако PHI е висок (>55) -> директно се препорачува биопсија, но mpMRI/MRS и понатаму е корисен за таргетирање на биопсијата и за стадирање доколку е позитивна.

Таквиот пристап би ги искористил предностите на двете методи: PHI како едноставен крвен тест за масовно користење, и mpMRI/MRS како детална слика за локализација и биолошки увид, **пред биопсијата**. Ова е во согласност со современите препораки: на пример, ASCO водичот (2020) нотира дека новите биомаркери и геномски тестови можат да ја подобрат процената на ризик, но треба да се користат како додаток на стандардните маркери.[132] Нашата студија го демонстрира токму тоа – комбинацијата од класични (PSA, DRE), биомаркерски (PHI) и имиџинг (MRI/MRS) информации дава најцелосна слика за пациентот.

10.1.17 Споредба со други студии

Слични истражувања се обиделе да дефинираат оптимални прагови и комбинации. За PHI, мета-анализи известуваат дека при фиксен праг на сензитивност од 90%, PHI го намалува бројот на непотребни биопсии подобро од %free PSA. Нашите резултати (PHI<27 избегнува ~20 биопсии без промашување CaP) го потврдуваат овој увид. Во однос на MRI, големо европско истражување (PROMIS) покажа дека mpMRI има сензитивност ~93% за значаен CaP, со што би можеле да се избегнат 27% непотребни биопсии ако се користи како тријажен тест пред биопсијата. Нашата стапка е слична. Придодавањето на спектроскопија е помалку истражувано во големи серии, но помали студии (како Zakian et al. 2005, Kobus et al. 2012) ја покажуваат нејзината вредност во оцена на агресивност. Нашите наоди дека MRS корелира со Глисон (преку холин/цитрат) се потпираат на истите принципи. Иновативноста тука е комбинацијата со PHI. Многу ретко студиите ги комбинираат крвните биомаркери со напредни имиџинг модалитети; оттука нашиот труд придонесува како **мултимодален модел** за стратификација.

10.1.18 Ограничувања на студијата

Ова е компаративна студија со релативно мал примерок (особено за анализите на подгрупи). ИГ и КГ не беа рандомизирани, па постои можност за селекционен бајпас (на пр. можеби потешките случаи несвесно биле насочувани кон ИГ или обратно). Сепак, основните карактеристики (возраст, PSA) беа слични меѓу групите. Исто така, mpMRI/MRS беше читан од искусен радиолог; во поширока примена, варијабилноста во интерпретацијата би можела да влијае врз

результатите. MRS додава време на MRI прегледот и не е универзално достапна – некои центри немаат експертиза, што ја ограничува применливоста. Сепак, со трендот на подобрување на технологии, се надеваме дека ваквите напредни техники ќе станат подостапни. Друг потенцијален недостаток е **недостаток на долгорочно следење**: ние се фокусиравме на биоптичките наоди. Неопходно е да се следат пациентите со негативна биопсија но висок PHI или сомнителна MRI – дали ќе развијат канцер по 1-2 години? Тоа ќе биде важно за потврда на вистинската негативна предиктивна вредност.

10.1.19 Клинички импликации

Врз основа на ова истражување, можеме да препорачаме **нов пристап** кон пациенти со PSA 4–10 ng/mL:

- Прво ниво: PHI тестирање. Ова е релативно евтин и брз тест кој може да се направи амбулантски.
- Второ ниво: mpMRI + MRS за оние со индикации (умерен PHI или контрадикторни клинички податоци). MRI служи како неинвазивна „виртуелна биопсија“, која ако е негативна може да ги поштеди пациентите од вистинска биопсија, а ако е позитивна, ја насочува биопсијата кон најверојатните локуси на тумор.
- Трето ниво: ТРУС биопсија **само** кај оние со докази на ризик (висок PHI и/или сомнителен MRI). Биопсијата останува златен стандард за дијагноза, но ќе се применува кај селектирана популација со повисока веројатност на позитивен наод, со што инвазивниот процес е оправдан.

Овој алгоритам е во склад со концептот на прецизна медицина: користење на индивидуализирани информации (биомаркери, имиџинг) за да се носат подобри одлуки. На долга стаза, тоа може да доведе до намалување на прекумерната дијагноза и третман во CaP – проблем кој е добро препознаен (многу мажи имале бавен канцер што можеби никогаш нема да прогресира, но се подложени на операции или зрачења со несакани ефекти). Ако со помош на PHI/MRI може да ги идентификуваме тие случаи, може да понудиме активен надзор наместо агресивна терапија, што би го подобрило квалитетот на живот на пациентите. Од друга страна, пациент со наизглед ниски ризици но со висок PHI или сугестивна MRS (на пр. висок холин/цитрат) нема да биде потценет – ќе се

интервенира навреме. Овој биланс е клучен: **максимизирање на откривањето на значајни карциноми додека се минимизираат непотребните процедури.**

10.1.20 Заклучок

PHI и MR спектроскопија (mpMRI/MRS) се покажаа како вредни додатоци во дијагностичкиот алгоритам за канцер на простата кај пациенти со PSA во сивата зона. Нашата студија демонстрира дека:

- **PHI обезбедува подобра стратификација на ризикот од PSA:** Ниски вредности на PHI уверливо исклучуваат малигнитет, додека високите вредности сигнализираат значаен ризик од CaP и корелираат со агресивноста на туморот.
- **mpMRI со спектроскопија ја подобрува детекцијата и локализацијата:** Преку PI-RADS оценувањето и метаболичките информации, MRI/MRS ги идентификува клинички значајните тумори со висока точност и придонесува во процената на степенот на заболувањето пред биопсија.
- **Комбинираната употреба на PHI и MRI/MRS овозможува индивидуализиран пристап:** Со комбинирање на резултатите, може да се дефинираат јасни критериуми за кои пациенти да се подложат на биопсија. Во нашата кохорта, употребата на PHI и MRS би овозможила избегнување на значителен број биопсии кај пациенти без канцер, без да се пропушти ниту еден високостепен карцином.
- **Импликации за третман:** Раната и прецизна стратификација значи дека агресивните карциноми на простата ќе бидат навремено третирани, додека пациенти со нискоризични или безмалигни состојби ќе бидат поштедени од непотребни инвазивни третмани. Ова директно влијае врз подобрување на исходите и квалитетот на живот.

Со оглед на глобалниот тренд на персонализирана медицина, интегрирањето на мултимодални дијагностички алатки како PHI и MRI/MRS се чини логичен чекор напред во управувањето со CaP. Секако, потребни се поголеми мултицентрични студии за целосна валидизација на нашите наоди и за да се прецизираат оптималните прагови и комбинации на тестови. Но, веќе сега е евидентно дека **PSA сам по себе не е доволен** – современата ера ни овозможува дополнителни алатки кои, ако мудро се користат, можат да го унапредат раното откривање и да го оптимизираат третманот на ова често заболување кај мажите.

10.2 Студија бр.2 Компаративна анализа на патохистолошките наоди од биопсија на простатата и радикална простатектомија: разлики, значење и прогностички импликации

Стандардните дијагностички методи за простатичен карцином – дигитален ректален преглед (ДРП), одредување на простатно-специфичен антиген (ПСА) и трансректална ултразвучно водена биопсија (ТРУС биопсија) – претставуваат основни алатки за откривање и иницијално стадирање на болеста. Сепак, овие методи имаат познати ограничувања. Биопсијата на простатата зема ткивни цилиндри само од избрани делови на жлездата и потенцијално може да не ги опфати најагресивните делови на туморот. Во пракса, почетниот патохистолошки наод од биопсијата не секогаш го отсликува најлошиот степен на туморот. Според литературата, кај значителен дел од пациентите (до околу една третина) конечниот хистопатолошки резултат по радикалната простатектомија покажува повисок Глисонов скор отколку биопсијата. На пример, Learman и соработниците (2024) [135] известуваат дека ~33% од пациентите имаат **upgrade** на Глисоновиот степен при споредба на финалната хируршка патологија со биопсијата. Слично на тоа, голема кохортна студија од Австралија (~5.339 случаи) покажа ~54,5% совпаѓање меѓу биопсичките и хируршките Глисонови групи, додека кај ~31% од случаите дошло до **унапредување** на оцената, а кај ~14% до **намалување**. [134] Овие податоци ја нагласуваат варијабилноста на биолошкиот потенцијал на туморот кој може да остане сокриен при иницијалната процена.

Дополнително, биопсијата дава ограничени информации за некои високоризични хистопатолошки карактеристики. На пример, перинеуралната инвазија (PNI) – инфилтрација на туморот во или околу нервите – ако не е детектирана во малиот биопсиски примерок, не значи нужно дека туморот ја нема таа способност, туку обично дека инвазијата едноставно не била „фатена“ во земените цилиндри. PNI на биопсија типично се наоѓа само кај ~15–30% од пациентите, додека во простатектомијата се пријавува кај ~40–50% (па дури и повеќе во серии со повисок ризик) [91]. Слично, лимфната и васкуларната инвазија речиси никогаш не се дијагностицираат преку биопсија (поради малиот обем на ткиво), но се важен наод во конечниот хистопатолошки препарат. Присуството на туморски емболуси во лимфните или крвните садови (ЛВИ) во радикалната простатектомија сигнализира зголемен ризик од системско ширење

на болеста – студиите доследно покажуваат дека ЛВИ е независен предиктор на побрзо појавување на биохемиски релапс и далечни метастази [68]. Позитивните хируршки маргини исто така претставуваат негативен прогностички фактор, асоциран со најмалку двојно поголем ризик од биохемиски прогресија според мета-анализите [153]. Сите овие параметри – Глисоновиот степен, PNI, ЛВИ, статусот на маргините – имаат директно влијание врз одлуките за понатамошен третман. Затоа, споредбата на предоперативните и постоперативните наоди е од критична важност за процена на точноста на биопсијата во предвидување на агресивноста на туморот и за оптимално планирање на терапијата.

10.2.1 Цел на студијата

- **Примарна цел:** Да се утврдат патохистолошките карактеристики на туморот добиени преку ТРУС **core** биопсија на простатата и врз основа на нив да се донесе соодветна одлука дали пациентот да се упати на хируршко (радикално) или конзервативно лекување.
- **Компаративна цел:** Да се изврши компаративна анализа на патохистолошките наоди од биопсиските примероци наспроти тие од радикалната простатектомија, и да се утврдат разликите и степенот на согласност меѓу нив (особено во однос на Глисоновиот скор).
- **Дополнителни цели:**
 - Да се идентификуваат најчестите патохистолошки карактеристики кај карциномот на простатата (пр. Глисонова градација, патолошки стадиум, PNI, ЛВИ, статус на маргини) кои би можеле да служат како прогностички фактори за понатамошно адекватно лекување по операцијата.
 - Да се квантифицираат и опишат конкретните разлики помеѓу наодите од **core** биопсијата и радикалната простатектомија – особено во однос на присуството на PNI, процентот на туморска застапеност, присуството на лимфни/васкуларни инвазии и статусот на ресекционите рабови – и преку тие споредби да се анализира нивното клиничко значење (како разликите во наодите можат да влијаат врз одлуките за понатамошен третман и прогнозата на пациентите).

10.2.2 Материјали и методи (испитување бр.1)

Во ова ретроспективно испитување се опфатени **105 пациенти** со карцином на простата, кај кои е извршена трансректална ултрасонографски водена биопсија (ТРУС биопсија) на простатата во Уролошкото одделение при Градската општа болница „8 Септември“ во Скопје, во период од почетокот на 2021 година до првата половина на 2024 година. Биопсиските примероци од сите пациенти беа патохистолошки обработени и анализирани на Одделението за патохистологија при истата установа. Критериум за вклучување во студијата беше хистолошка потврда на аденокарцином на простатата при биопсијата и потоа изведена радикална простатектомија. Пациенти кај кои биопсијата не покажа малигнитет или кои беа третирани со други модалитети (на пр., радиотерапија или активен надзор наместо хирургија) не беа опфатени.

Кај сите 105 пациенти по биопсиското потврдување на дијагнозата беше изведена радикална простатектомија (отворена или лапароскопска, во зависност од случајот). Хируршките препарати (целата простатна жлезда со семените везикули) беа исто така подложени на патохистолошка анализа во одделението за патохистологија, користејќи стандарден протокол за обработка на простатектомиски примероци. Патохистолошките анализи и на биопсиите и на хируршките препарати беа извршени од страна на специјалисти по патологија, при што туморите беа класифицирани според Глисоновата градација (ISUP Gleason системот)[35]. За секој пациент се забележани: демографски податоци (возраст), предоперативно серумско ниво на ПСА, проценета големина/волумен на простатата (врз основа на ултразвук/MRI), Глисоновиот скор од биопсијата, и конечниот Глисонов скор и патолошки стадиум од простатектомискиот препарат.

Статистичката анализа опфати пресметка на основни дескриптивни параметри. Континуираните променливи (на пр., вредноста на ПСА) се прикажани со опсег и просечна вредност, додека категориичните променливи (наоди на Глисонов скор, стадиум итн.) се прикажани како фреквенции и процентуална застапеност.

Табела 11: Пациенти опфатени во испитување бр.1

Table 11: Patients included in Study No. 1

No.	Patient ID	Gleason score biopsy	G.S radical prostatectomy	PSA before procedures
1	97298	3+4	3+3	5.5
2	111159	3+3	3+4	152.0

3	35200	3+4	4+3	7.84
4	103723	3+4	4+3	17.8
5	153539	3+4	4+3	9.32
6	103968	3+4	4+3	94
7	343248	3+3	3+3	5
8	203856	3+3	4+3	9.63
9	239588	3+3	3+3	17
10	40562	3+3	3+3	10.6
11	199034	3+3	3+3	8.6
12	80060	4+3	4+5	24
13	419261	3+3	3+3	10
14	130892	3+3	3+3	9.5
15	413506	3+3	3+4	12.94
16	370395	3+3	3+3	11.4
17	295961	3+3	3+3	13.5
18	416004	3+3	3+4	7.8
19	419288	3+3	3+4	8.9
20	25941	3+3	3+4	4.09
21	143685	3+4	3+4	15
22	350431	3+4	3+4	9.34
23	421396	3+3	3+4	14.82
24	239986	3+4	3+4	7.18
25	221989	3+4	4+3	37
26	171952	3+3	3+3	4.28
27	191820	3+3	4+3	8.15
28	212284	3+3	3+4	8.67
29	161609	3+3	3+4	14
30	210216	3+3	3+3	6.1
31	434611	3+3	3+3	7.5
32	380407	3+4	3+4	5.8
33	430677	3+3	3+3	5.5
34	131954	3+3	4+3	11.9
35	378405	3+4	4+3	12+3
36	221353	3+4	4+3	6.4
37	425026	3+4	3+4	7.77
38	191296	3+4	3+4	8.4
39	441412	3+4	3+4	12.3
40	459798	3+4	4+3	26
41	457316	3+4	4+3	15.3
42	373505	3+4	4+3	14
43	455327	3+4	3+4	25.9
44	121439	3+3	4+3	4.47
45	454599	3+3	3+4	20
46	459941	3+3	3+3	5.63
47	460399	3+3	3+3	4.27
48	309223	3+3	3+3	6.87
49	466943	3+4	3+4	25.6
50	468340	3+3	3+4	14.2
51	465590	3+3	3+3	11.17
52	134752	3+3	3+3	6.3
53	26866	3+3	3+4	8.5
54	469198	3+4	4+3	9.2
55	143120	3+3	3+3	7.83

56	191876	3+3	3+4	14.6
57	421356	3+4	3+4	6.72
58	53377	3+3	3+3	4.69
59	81884	3+4	4+3	46
60	441863	3+4	3+4	12
61	242220	3+4	3+4	13.53
62	329296	3+3	3+4	12.2
63	148031	3+4	4+5	16.9
64	449737	3+3	3+3	8.61
65	448373	3+3	3+4	8.3
66	448426	3+4	4+3	19.1
67	450773	3+4	4+3	11.2
68	445900	3+4	3+4	7.6
69	63284	3+4	3+4	12
70	451461	3+4	4+5	19.2
71	451921	3+4	4+4	11
72	445082	3+3	3+4	21.5
73	166706	3+4	3+4	8.6
74	65478	3+3	3+4	23.03
75	127769	3+4	3+4	7.6
76	22799	3+4	4+5	15
77	444915	3+3	3+4	12.8
78	199662	3+4	4+5	23.9
79	463149	3+4	3+5	18.9
80	461488	3+3	3+4	6.9
81	122940	3+4	4+3	17.4
82	475257	3+4	4+3	55
83	410987	3+3	3+3	7.4
84	470964	3+3	3+4	8.13
85	397186	3+4	4+3	10.6
86	466707	3+3	3+4	17.00
87	456533	3+4	3+4	30.07
88	473582	3+3	3+3	5.31
89	480667	3+4	3+4	9.35
90	476684	3+4	3+4	5.13
91	228709	3+3	3+4	6.01
92	483279	3+4	3+4	8.5
93	479671	4+3	4+5	28
94	51177	3+4	3+4	17.5
95	481212	3+4	4+5	11.7
96	131333	3+4	4+5	34.3
97	476344	3+3	3+4	12
98	88610	3+3	3+3	11
99	851	3+3	3+3	8.32
100	484919	3+3	3+4	6.12
101	483991	3+4	3+4	25
102	100459	3+4	3+4	4.6
103	488818	3+4	3+4	12.5
104	450097	3+4	3+4	4.9
105	491283	3+3	3+3	5.4

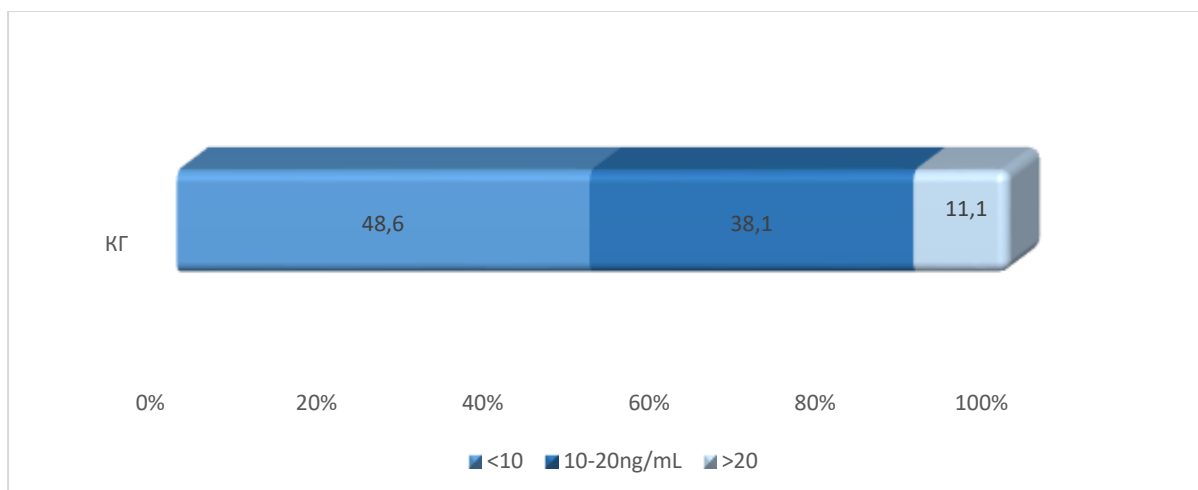
10.2.3 Резултати (испитување бр.1)

- **Клинички карактеристики на пациентите:** Предоперативните вредности на простатно-специфичниот антиген (ПСА) беа во опсег од 4,09 до 55 ng/mL. Кај половина од пациентите (48,6%) ПСА беше под 10 ng/mL, кај 38,1% беше помеѓу 10–20 ng/mL, додека кај преостанатите 13,3% ПСА надмина 20 ng/mL. Овие податоци укажуваат на тоа дека најголем дел од пациентите биле дијагностицирани во фаза со низок до среден ризик според ПСА (под 20 ng/mL).
- **Глисонов скор при биопсија vs. простатектомија:** Предоперативните биопсични наоди покажаа дека кај 52 (49,5%) од 105 пациенти туморот беше класифициран како Gleason 6 (3+3), кај 51 пациент (48,6%) како Gleason 7 со доминантен образец 3 (3+4), и само кај 2 пациенти (1,9%) беше најден Gleason 7 со доминантен образец 4 (4+3). Важно е да се напомене дека **кај ниту еден пациент биопсијата не покажа тумор со Gleason скор 8 или повеќе**, односно во ниту еден биопсичен примерок немаше присуство на градации 4+4, 4+5 или 5+5. Наспроти тоа, конечните патохистолошки резултати од радикалната простатектомија открија поместување на распределбата кон повисоки Глисонови категории. Глисоновата дистрибуција пред и после операцијата е прикажана во Табела 13.

Табела 12: Приказ на застапеноста на простата специфичен антиген (PSA) кај пациентите предоперативно

Table 12: Presentation of the distribution of prostate-specific antigen (PSA) levels in patients preoperatively

PSA	број	%
<10	51	48.6
10-20	40	38.1
>20	14	13.3



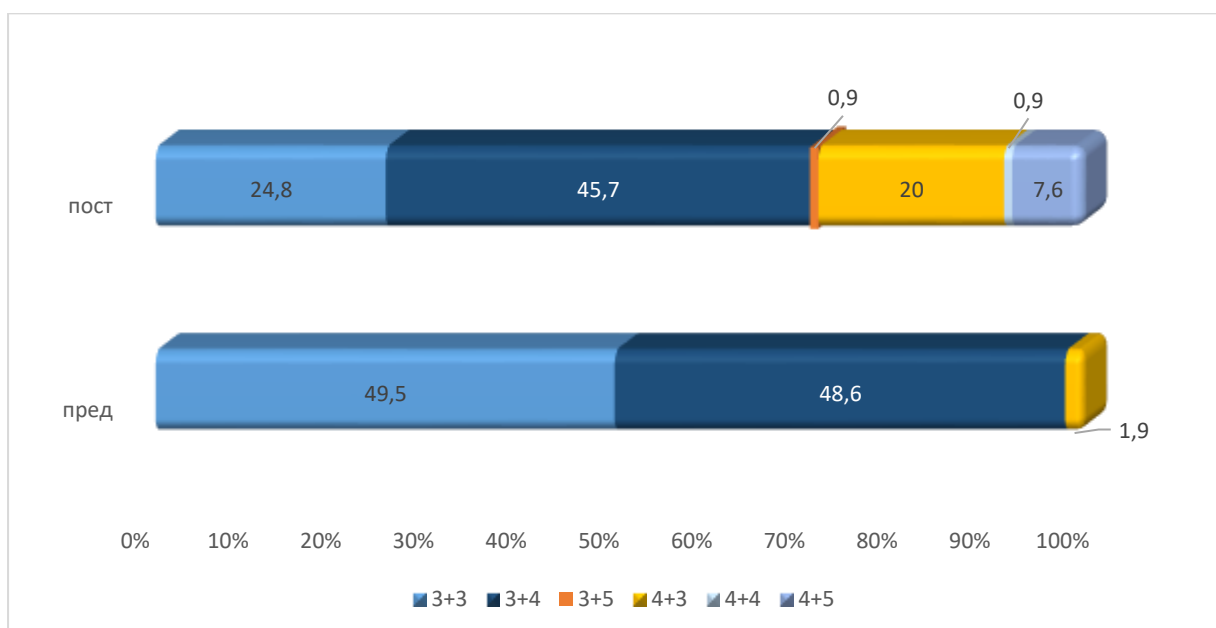
Слика 14: Приказ на застапеноста на простата специфичен антиген (PSA) кај пациентите предоперативно

Figure 14: Presentation of the distribution of prostate-specific antigen (PSA) levels in patients preoperatively

Табела 13: Дистрибуција на Gleason скор категориите предоперативно (биопсија) vs. постоперативно (простатектомија)

Table 13: Distribution of Gleason score categories preoperatively (biopsy) vs. postoperatively (prostatectomy).

Gleason скор (градација)	Биопсија – % (N/105)	Простатектомија – % (N/105)
Група 1: Gleason 6 (3+3)	49,5% (52/105)	24,8% (26/105)
Група 2: Gleason 7 (3+4)	48,6% (51/105)	45,7% (48/105)
Група 3: Gleason 7 (4+3)	1,9% (2/105)	20,0% (21/105)
Група 4: Gleason 8 (4+4 или 3+5)	0% (0/105)	1,9% (2/105)
Група 5: Gleason 9–10 (≥4+5)	0% (0/105)	7,6% (8/105)



Слика 15: Приказ на GS по ТРУС биопсија и пост оперативен зафат

Figure 15: Presentation of GS after TRUS biopsy and post-surgical procedure.

Како што се гледа од табелата, **постоперативно значително се зголеми процентот на пациенти со повисок Глисонов скор**. По радикалната простатектомија, кај 26 пациенти (24,8%) се потврди Gleason 6, додека кај најголемиот дел – 69 пациенти (65,7%) – туморот беше Gleason 7 (вклучително 48 случаи со 3+4 и 21 случај со 4+3). Високоградусни тумори (Gleason 8–10), кои не беа детектирани на биопсија, постоперативно се најдоа кај вкупно 10 пациенти (9,5%): конкретно, кај 2 пациенти беше утврден Gleason 8 (еден со 4+4 и еден со 3+5), а кај 8 пациенти Gleason 9 (најчесто образец 4+5; Gleason 10 не беше евидентиран во оваа серија). Со други зборови, кај околу една десетина од пациентите биопсијата пропуштила постоење на високоагресивен (Gleason ≥ 8) карцином, кој беше откриен дури во хируршкиот препарат.

- **Совпаѓање и разлики во Глисоновиот скор:** Во согласност со погорните наоди, утврдивме дека кај **50 пациенти (47,6%)** Глисоновиот скор беше идентичен на биопсијата и на простатектомијата (целосно совпаѓање). Наспроти тоа, кај **55 пациенти (52,4%)** беше присутна промена во Глисоновиот скор помеѓу биопсијата и конечниот препарат. Притоа, кај убедливо мнозинство од овие случаи на несовпаѓање беше забележано „*унапредување*“ (upgrade) на Глисоновата оцена – односно постоперативно беше утврден повисок Глисонов скор отколку предоперативно. Најчесто се работеше за случаи каде што биопсијата покажала Gleason 6, а простатектомскиот наод Gleason 7, или пак биопсија Gleason 3+4 кој постоперативно се прекласифицирал во Gleason 4+3 или уште повисоко. Илустративен пример е пациент со биопсичен наод Gleason 4+3=7 и предоперативен PSA од 24 ng/mL, кај кого конечниот препарат откри Gleason 4+5=9 (значајно повисок степен на малигнитет). Од друга страна, „*намалување*“ (downgrade) на Глисоновата оцена – случај биопсијата да покаже повисок скор од конечниот – беше релативно ретко. Во нашата серија вакво намалување на Глисоновиот скор е забележано кај мал број пациенти (на пр., биопсија Gleason 3+4 што постоперативно се ревидира во Gleason 3+3).

10.2.4 Дискусија(испитување бр.1)

Оваа компаративна анализа ја нагласува варијабилноста во хистопатолошките резултати добиени со биопсија наспроти оние добиени по радикална

простатектомија кај карциномот на простатата. Нашите резултати покажуваат дека повеќе од половината пациенти (околу 52%) имаат несогласување во Глисоновиот скор, при што најчесто конечниот (постоперативен) наод укажува на повисок степен на агресивност отколку биопсијата. Ова значајно откритие е во линија со податоците од литературата, каде што се опишува дека 30–40% од пациентите доживуваат „унапредување“ на Глисоновиот скор од биопсија до простатектомија. На пример, Learman и соработниците (2024) известуваат дека до една третина од пациентите имаат повисока Глисонова оценка во финалната патологија споредбено со биопсијата. Слично на тоа, голема кохортна студија од Австралија со над 5.000 случаи покажа приближно 54,5% совпаѓање меѓу биопсичките и хируршките Глисонови групи, додека кај околу 31% од случаите дошло до унапредување, а кај ~14% до намалување на Глисоновиот степен. Фактот што во нашата серија процентот на несогласување (52,4%) е дури и повисок отколку во некои други студии може да се должи на селекцијата на пациентите. Имено, кај сите пациенти во нашето истражување биопсичниот Глисонов скор беше ≤ 7 ; немавме случај на биопсија со Gleason 8–10, кои инаку често остануваат потврдени и не можат да бидат „унапредени“ понатаму. Оттаму, имаше поголем простор за откривање повисок скор постоперативно. Дополнително, сите биопсии беа изведени со стандардна ТРУС техника и систематски пристап, без дополнителни насочени (таргетирани) примероци, што може да резултира со пропуштање на некои агресивни фокуси.

- **Причини за дискрепанците:** Постојат повеќе можни причини зошто доаѓа до разлики во Глисоновата класификација помеѓу биопсијата и простатектомискиот препарат. Прво и најважно, **семплинг грешка (sampling error)** е присутна кај секоја биопсија – со ограничен број на примероци од простатата, можно е најмалигниот дел од туморот да не биде зафатен. Карциномот на простатата е често мултифокален и хетероген, па биопсијата може да земе ткиво од еден доминантен јазол со понизок Глисон, додека помал агресивен фокус останува неоткриен. Нашите податоци го поткрепуваат ова, бидејќи видливо е дека нови повисоки градации (образци 4 и 5) се појавија постоперативно кај дел од пациентите, иако истите не биле присутни во биопсичките примероци. Второ, **патолошката процена** може да варира – иако во нашето истражување сите примероци беа анализирани во иста установа, сепак

постои одредена субјективност во оценувањето на Глисоновите обрасци. Дополнително, биопсиските примероци се мали и понекогаш отежнати за оценка, додека целиот туморски волумен во простатектомијата дава поширок контекст за поконзистентна градација. Трет можен фактор е **прогресијата на туморот во периодот помеѓу биопсијата и операцијата**, но со оглед дека временскиот интервал обично е неколку недели до неколку месеци, веројатно е мал придонесот на вистински раст или промена на биологијата на туморот во тој период. Сепак, интересно е дека едно истражување најде дека подолг интервал (>3 месеци) помеѓу биопсијата и простатектомијата статистички значајно се поврзува со почеста појава на upgrade, што сугерира дека навременото оперативно интервенирање потенцијално може да спречи понатамошно туморско напредување или промена.

Во однос на релативно ретките случаи на *намалување* (downgrade) на Глисоновиот скор, тие најчесто се објаснуваат со можноста биопсијата да земе несразмерно голем дел од некоја мала агресивна компонента (на пр., образец 4) која не е претставителна за целиот тумор. Така, биопсичниот наод може да изгледа покомпромитуран (повисок скор) отколку што просечно е туморот, па конечниот препарат покажува понизок скор. Во нашата серија ваквите случаи беа малубројни, што е во согласност со други трудови кои покажуваат дека downgrade се јавува поретко од upgrade (пример, ~14% наспроти ~31% во споменатата голема студија).

10.2.5 Дијагностичка и клиничка значајност

Овие наоди имаат значајни импликации врз клиничката пракса. Пред сè, **потценувањето на агресивноста** на туморот од страна на биопсијата може да доведе до недоволно агресивен пристап во лекувањето. На пример, пациент со биопсичен Gleason 6 би можел да биде третиран со активен надзор мислејќи се дека има „нискоризичен“ тумор, но ако всушност неговиот тумор е Gleason 7 (како што беше случај кај значаен дел од пациентите во оваа студија), тогаш постои ризик болеста да напредува доколку не се третира навремено. Затоа, сознанието дека биопсијата има ограничена сензитивност за најлошиот градус на туморот налага внимателност: кај пациенти со наод Gleason 6 но со други сомнителни параметри (висок ПСА, сомнителен преглед или сликање), лекарите

можат да одлучат за повторна биопсија или пак рано активно вмешување наместо продолжен надзор. Од друга страна, **преценувањето на агресивноста** на биопсијата (редок но може да наод) може да резултира со потенцијално прекумерна терапија – на пр., радикална простатектомија или агресивна терапија кај пациент чиј тумор би бил индолентен. За среќа, ваквите случаи се ретки, но сепак ја потенцираат потребата од балансиран пристап и дискрепанцијата да се има предвид при советување на пациентите.

Нашата анализа покажа и одредени трендови што можат да послужат како **предиктори на несогласување**. Иако неформално, забележавме дека пациенти со повисоки предоперативни ПСА вредности почесто припаѓаа меѓу оние со надградување (upgrade) на Глисон по простатектомијата. Ова кореспондира со објавените податоци дека серумскиот ПСА, особено во форма на ПСА густина (однос на ПСА со волуменот на простатата), е значаен показател за агресивноста на туморот и ризикот биопсијата да пропушти покомплициран карцином. Brockman и сор. истакнуваат дека предоперативните фактори како ПСА, Глисонов скор од биопсијата и клиничкиот стадиум се критични за предвидување на агресивноста на болеста. Навистина, комбинирањето на овие показатели во валидирани модели значително помага за процена на ризикот: на пример, познатата номограма на Kattan и соработниците ги интегрира ПСА, клиничкиот стадиум и Глисоновиот скор за предвидување на веројатноста за рецидив по операцијата. Денес постојат и понови молекуларни тестови и геномски маркери, но водичите нагласуваат дека традиционалните маркери (ПСА, Глисон, стадиум, сликање) остануваат темел на процената, а новите тестови се додатни алатки во специфични ситуации.

10.2.6 Ограничувања на испитувањето

Треба да се напомене дека нашето испитување има неколку ограничувања. Прво, бројот на пациенти (105) е релативно ограничен и сите се од единечен центар, што може да влијае врз генерализирањето на резултатите. Второ, постои потенцијална селекциона пристрасност – фактот дека немавме пациенти со биопсичен Gleason 8-10, како што претходно се дискутираше, можеби укажува на повисока стапка на upgrade од вообичаеното. Исто така, немавме податоци за патохистолошки карактеристики како позитивни хируршки рабови или перинеурална инвазија во овој приказ, кои би можеле дополнително да осветлат

некои разлики. Конечно, не беа споредени ниту исходите (на пр., биохемиски рецидив) помеѓу групите со и без несогласување во Глисон, што би било интересно прашање за идно истражување.

Без оглед на овие ограничувања, нашето испитување ја нагласува **комплементарната улога на биопсијата и простатектомискиот патохистолошки преглед**. Биопсијата останува неопходна за поставување дијагноза и иницијално планирање на терапијата – без неа не би можеле да идентификуваме кој пациент воопшто има карцином и каков е примарниот Глисонов градус. Од друга страна, конечниот хируршки наод дава непроценлив увид во вистинскиот обем и степен на малигнитет на туморот, што овозможува прецизно стадирање и насочување на понатамошниот третман. Така, доколку простатектомискиот наод открие повисок Глисон или екстракапсуларно ширење, може да се препорача адјувантна терапија (како зрачење) за подобрување на контролата на болеста.

Идните напори треба да бидат насочени кон намалување на јазот помеѓу биопсичките и конечните наоди. Потенцијални решенија вклучуваат усовршување на биопсичките техники – на пример, зголемување на бројот на биопсични јадра, употреба на шаблонска трансперинеална биопсија или прецизни насочени биопсии на сомнителни подрачја – со цел подобра репрезентација на целиот тумор. Современите пристапи како фузионирани MRI-водени биопсии покажаа повисока точност во откривање на клинички значаен карцином и би можеле да ја намалат стапката на потценување на туморот. Дополнително, развојот на нови молекуларни и геномски маркери и примената на вештачка интелигенција за предикција на патолошкиот исход ветуваат подобрување во стратификацијата на ризикот пред операција. Со комбинација на подобрени дијагностички методи и класичните хистопатолошки процени, се очекува во иднина поголема прецизност во предвидувањето на агресивноста на CaP пред радикалниот третман.

10.2.7 Материјали и методи (испитување бр.2)

Во ова ретроспективно испитување се вклучени **21 пациенти** со хистопатолошки потврден карцином на простатата. Сите пациенти иницијално се дијагностицирани со core биопсија (трансректална ултразвучно-наведена иглена

биопсија) на простатата, по што во рок од неколку недели до месеци била извршена радикална простатектомија (RP). Критериум за вклучување била достапност на целосни патохистолошки извештаи од биопсијата и од радикалниот примерок за споредба на бараните параметри.

Табела 14: Пациенти опфатени во испитување бр.2

Table 14: Patients included in Study No. 2

Пациент	возраст	Волумен на простатата (cc)	Туморна застапеност (радикален примерок)	PNI на биопсија	PNI на простатектомија	Лимфни емболуси (RP)	Васкуларни емболуси (RP)	Ресекциони маргини (RP)
1	70	35 cc	5%	Не	Да	Не	Не	Негативни
2	67	50 cc	10%	Не	Да	Не	Не	Негативни
3	72	40 cc	15%	Да	Да	Да	Да	Позитивни
4	70	60 cc	20%	Не	Да	Не	Не	Позитивни
5	62	30 cc	8%	Не	Да	Не	Не	Негативни
6	77	80 cc	30%	Не	Да	Да	Не	Позитивни
7	70	55 cc	12%	Да	Да	Не	Не	Негативни
8	69	45 cc	25%	Не	Да	Да	Да	Негативни
9	76	70 cc	18%	Не	Да	Не	Да	Негативни
10	73	38 cc	3%	Не	Не	Не	Не	Негативни
11	70	42 cc	18%	Не	Да	Не	Не	Негативни
12	68	53 cc	7%	Не	Не	Не	Не	Негативни
13	70	28 cc	9%	Да	Да	Да	Да	Позитивни
14	65	54 cc	13%	Не	Да	Не	Не	Негативни
15	74	62 cc	10%	Не	Не	Не	Не	Негативни
16	71	38 cc	8%	Не	Да	Да	Да	Позитивни
17	70	56 cc	25%	Да	Да	Да	Да	Негативни
18	72	49 cc	17%	Да	Да	Да	Да	Позитивни
19	70	39 cc	22%	Не	Да	Не	Не	Негативни
20	68	47 cc	12%	Не	Не	Не	Не	Негативни
21	70	76 cc	9%	Не	НЕ	Не	Не	Негативни

10.2.8 Собирање на податоци

Од патолошките извештаи се издвоени следниве променливи за анализа:

- **Волумен на простатата (cc):** Волуменот е пресметан пред операцијата (најчесто со трансректален ултразвук) или интраоперативно, искажано во кубни сантиметри.
- **Туморска застапеност (процент во RP примерокот):** Овој параметар е дефиниран како процентуален дел од вкупниот волумен/површина на простатното ткиво зафатен од туморот во радикалниот примерок. Патолозите го процениле процентот на тумор (од 0% до 100%) во исечоците од простатата при конечната анализа.
- **Перинеурална инвазија (PNI):** За биопсијата и за простатектомијата одделно е забележано дали постои хистолошки доказ на туморска инвазија во или околу нервните структури. Во извештаите тоа било нотирано како „присутна PNI“ или „отсутна PNI“.

- **Лимфни емболуси (лимфна инвазија):** Присуство на туморски клетки во простатните лимфни садови во радикалниот примерок. Поради ограниченоста на биопсијата, овој параметар е оценуван само на хируршкиот примерок.
- **Васкуларни емболуси (крвно-садова инвазија):** Присуство на карциномски емболуси во крвни садови (венули/капилари) во рамките на ткивото на простатата одстрането со операција. Исто така оценето само во RP примерокот.
- **Ресекциони маргини:** Патологот го навел статусот на хируршките маргини како „негативни“ (доколку туморот е целосно екстирпиран, односно не допира до рабовите на ресекција) или „позитивни“ (доколку туморот се протега до или преку рабната линија на сечење). Овој параметар е применлив само за радикалниот примерок.

10.2.9 Статистичка анализа(испитување бр.2)

Податоците се внесени и анализирани со дескриптивна статистика. Кај континуираните променливи (возраст, волумен, процент на тумор) се пресметани средна вредност, стандардна девијација, медијана и опсег. Фреквенцијата на категоријалните параметри (PNI, лимфна инвазија, васкуларна инвазија, маргини) е изразена во апсолутен број и процентуално (од вкупно 21 случаи). За споредба на учестеноста на PNI помеѓу биопсијата и простатектомијата е користен McNemar-тест за зависни пропорции (парни набљудувања), со цел да се утврди статистичката значајност на разликата во детекција. Се сметаше дека $p < 0,05$ е статистички значајно. Дополнително, испитани се и асоцијациите помеѓу одделни параметри на конечниот наод: на пример, разгледана е поврзаноста помеѓу процентот на туморот и позитивните маргини, како и совпаѓањето на лимфната и васкуларната инвазија. Резултатите се прикажани во табели и графикони за полесна визуализација.

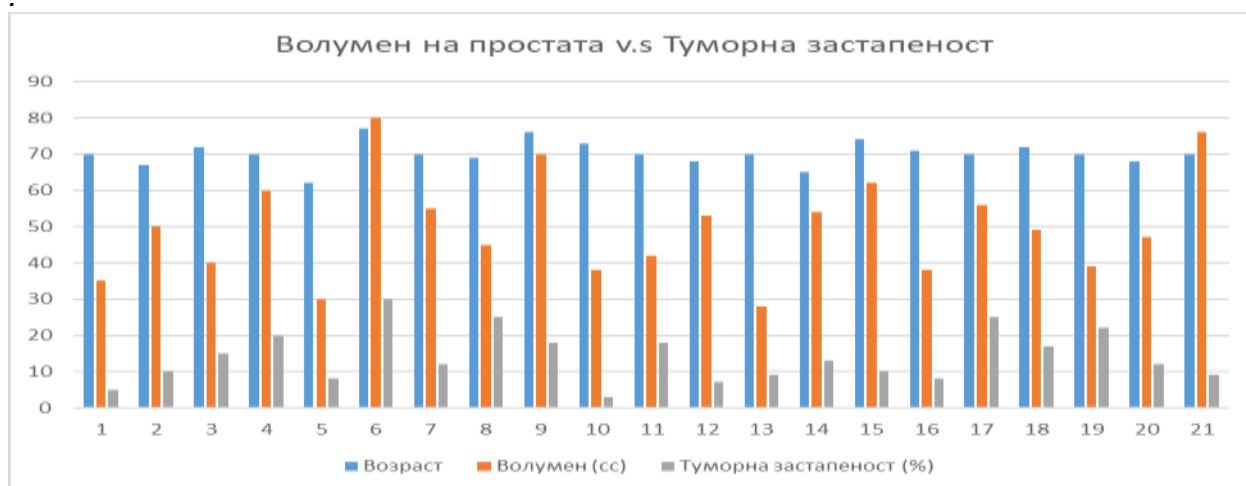
10.2.10 Резултати(испитување бр.2)

- **Клинички и патолошки карактеристики на примерокот**

Во студијата беа опфатени **21 пациент** со карцином на простата. Просечната возраст на пациентите изнесува 70,2 години (стандарден девијација $\pm 4,5$ години), со медијана од 70 години (распон 62–77 години). Медијаната на

проценетиот **волумен на простатата** (предоперативно) изнесува 49 cc (распон од 28 cc до 80 cc). Кај конечните хируршки препарати:

- **просечниот процент на туморска застапеност** во простатата изнесува 14,1% ($\pm 7,3\%$), медијана 12%, со минимум 3% и максимум 30% зафатеност на простатичното ткиво со тумор. Овие податоци укажуваат дека најголем дел од туморите биле со низок до умерен волумен внатре во простатата, додека кај неколку случаи туморот зафаќал над 20% од органот. Не е воочена силна корелација помеѓу големината на простатата и процентот на туморска застапеност (Pearson $r \approx 0,42$), што значи дека и помали и поголеми простати можеа да содржат варијабилан процент на тумор. На пример, еден пациент со мал волумен на простата од 28 cc имаше ~9% тумор (релативно мала маса, но локализирана периферно со позитивна маргина), додека друг со многу поголема простата од 80 cc имаше околу 30% туморска зафатеност. Ова укажува дека апсолутниот волумен на жлездата не го одредува нужно процентот или распространетоста на туморот, што е во согласност со наодите од литературата дека процентот на тумор (туморска густина) е посилен прогностички фактор од самиот волумен на органот. [34]



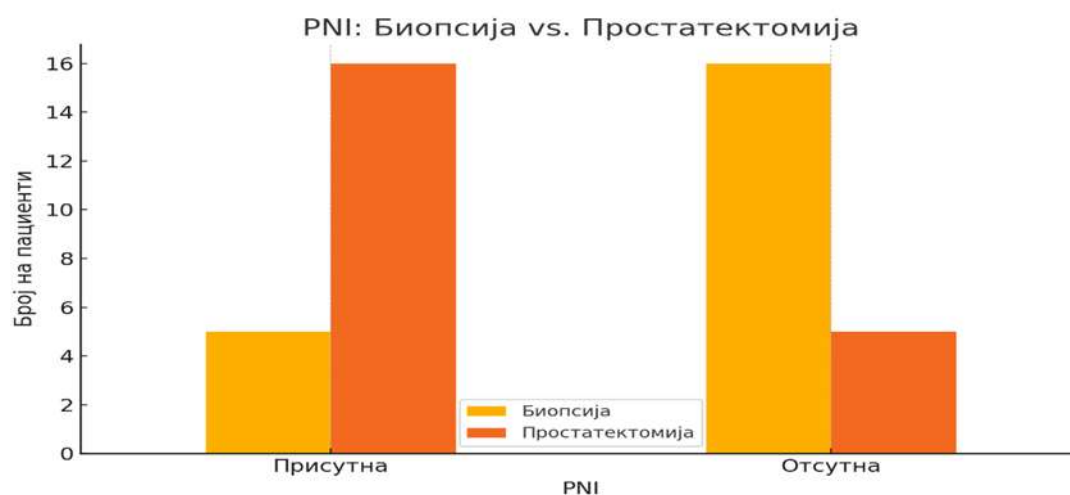
Слика 16: Волумен на простата наспроти туморска застапеност во препарати од Радикална простатектомија

Figure 16: Prostate volume versus tumor involvement in radical prostatectomy specimens.

- **Перинеурална инвазија (PNI) – биопсија vs. простатектомија**

Еден од најзначајните наоди од ова испитување е разликата во детекцијата на **перинеурална инвазија (PNI)** помеѓу биопсиските и хируршките примероци. На core биопсијата, PNI беше евидентирана само кај **5 од 21 пациент** (што

претставува 23,8%). Наспроти тоа, во радикалниот примерок од истите пациенти, **16 од 21** (76,2%) покажаа присуство на перинеурална инвазија. Со други зборови, во **11 случаи** (52,4% од вкупниот број) беше забележана *нова* PNI на радикалната простатектомија која не била видлива на иницијалната биопсија. Не беше забележан ниту еден случај на лажно-позитивна PNI – сите 5 пациенти кај кои биопсијата покажа PNI, имаа потврдена PNI и на конечниот препарат. Оваа драматична разлика е прикажана на **Слика 17**, каде јасно се гледа дека столбот за PNI во радикалните примери (16) е повеќекратно повисок од оној за биопсија (5). Статистичката анализа со McNemar-тест покажа дека овој пораст на детекција на PNI во хируршкиот примерок е високозначаен ($p = 0,0023$).



Слика 17: Присуство на перинеурална инвазија (PNI) во core биопсијата наспроти радикалната простатектомија.

Figure 17: Presence of perineural invasion (PNI) in core biopsy versus radical prostatectomy.

Прикажан е бројот на пациенти со детектирана PNI и без PNI во биопсискиот и во хируршкиот примерок. Јасно се забележува дека PNI е далеку почеста во конечниот патохистолошки наод.

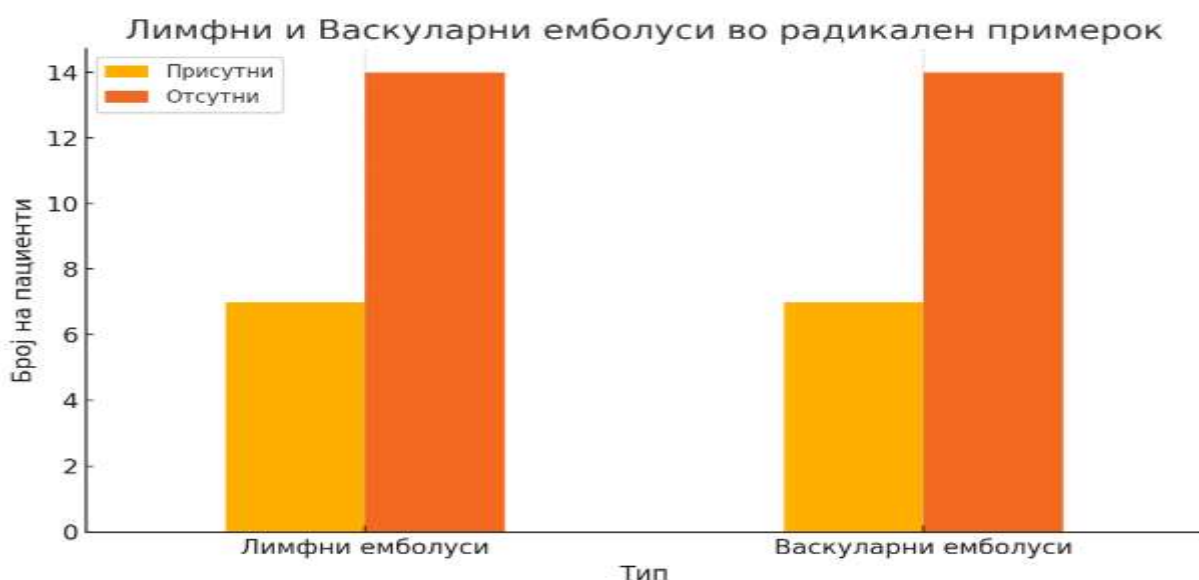
Овие резултати нагласуваат дека **биопсијата често ја потценува присутноста на перинеуралната инвазија**. Фактот што повеќе од половина од случаите без PNI на биопсија сепак имаа PNI на простатектомија укажува на ограничената сензитивност на биопсијата – ограничениот примерок може лесно да ја промаши инвазијата долж нервите. Клинички, ова е значајно бидејќи PNI се поврзува со посериозен степен на болеста. Нашите податоци сугерираат дека отсуството на PNI во биопсијата **не смее** да се толкува како дефинитивен знак за локализирана

болест, бидејќи во над 68% од тие навидум „PNI-негативни“ случаи, конечниот хируршки препарат открива перинеурална инвазија. Дополнително, во сите случаи каде биопсијата покажала PNI, конечниот наод го потврди истото – што значи дека **PNI на биопсија е високо специфичен индикатор** за присуство на таа карактеристика и во целиот тумор. Овие пациенти најчесто веќе имаат повисок ризик профил. Во нашиот примерок, петте пациенти со PNI на биопсија имаа тенденција кон поголема туморска распространетост (сите имаа >10% тумор во простатата) и кај 3 од нив (60%) беа забележани и позитивни хируршки маргини. Иако малиот број не дозволува цврсти заклучоци, ова наговестува дека **PNI на биопсија може да биде поврзана со поголема веројатност за нецелосна ресекција и екстракапсуларно ширење**, што е поткрепено и со податоци од литературата. Во друга студија, PNI на биопсија сама по себе не ја влошила прогнозата кај строго ниско-ризични пациенти, но генерално е утврдено дека претставува показател за покачен ризик и побрзо прогресирање на болеста. [91,76]

- **Лимфна и васкуларна инвазија (емболуси) во радикалниот примерок**

Лимфните и васкуларните емболуси претставуваат микроскопски наоди во радикалниот примерок кои укажуваат на тоа дека туморот инфилтрирал мали лимфни или крвни садови. Како што се очекува, овие параметри не беа рутински оценувани во биопсијата (ниту еден биопсиски извештај не спомна лимфна или васкуларна инвазија, што и вообичаено не се бара во малите примероци). Меѓутоа, во хируршките примероци овие наоди не беа ретки. Кај **7 од 21 пациенти (33,3%)** беше најден **лимфен емболус** (тумор во лимфен сад), додека кај исто така **7 (33,3%)** беше евидентиран **васкуларен (крвоносен) емболус**. Вкупно, земајќи ги предвид и двата типа, **8 пациенти (38%) имаа некаков облик на лимфноваскуларна инвазија (ЛВИ)**. Од нив: кај 6 пациенти беа присутни **и лимфни и васкуларни емболуси** истовремено, 1 пациент имаше само лимфна но не и васкуларна инвазија, и 1 имаше изолиран васкуларен емболус без зафатеност на лимфните садови. Ова покажува дека обично доколку е присутна лимфна инвазија, најчесто се забележува и во крвните садови (и обратно), односно постои значајно преклопување – во 6 од 8 случаи со ЛВИ, инвазијата беше **лимфоваскуларна (комбинирана)**. [68,77]

Честотата од ~38% ЛВИ во нашата серија сугерира дека над една третина од оперираните имале тумор со инвазивен потенцијал кон васкуларните структури. Овие пациенти речиси сигурно спаѓаат во повисокоризична категорија. Нашите податоци се премали за да анализираме онколошки исходи, но во согласност со очекувањата, **сите пациенти со лимфноваскуларна инвазија во овој серијал имаа и други високо-ризични одлики**: 6 од 8 имаа PNI, а 4 од 8 имаа и позитивни хируршки маргини. Ова потврдува дека ЛВИ најчесто се јавува во случаи со позастапен и агресивен тумор. Клинички, идентификацијата на ЛВИ на конечниот патолошки наод сигнализира потреба од зголемено внимание – овие пациенти може да имаат корист од поагресивен пристап (на пример, додавање адјувантна терапија) и почесто следење на ПСА по операцијата, со цел навремено откривање на евентуален релапс. [68]



Слика18: Лимфни и васкуларни емболуси во препарати од Радикална простатектомија.

Figure 18: Lymphatic and vascular emboli in radical prostatectomy specimens.

- **Ресекциони маргини**

Статусот на **ресекционите маргини** во нашата серија укажува на квалитетот на локалната контрола постигната со хируршкиот зафат. Од 21 пациенти, кај **6 пациенти** (28,6%) беше најдена **позитивна маргина**, односно присуство на тумор на сечената површина на простатата. Наспроти тоа, **15 пациенти** (71,4%) имаа **негативни маргини**, што значи комплетно отстранување на туморот со здрава ткивна граница околу него. Оваа стапка на позитивни маргини од ~29% е

во согласност со објавените вредности за радикална простатектомија, особено ако се земе предвид дека најголем дел од пациентите беа со среден ризик. Според литературата, во современата ера на простатектомија процентот на позитивни рабови се движи во широк опсег (од ~10% кај нискоризични тумори, па до 30-40% кај посложени случаи), просечно околу 20-25% во повеќето центри. [153]

Во нашето истражување, иако бројот е мал, забележавме неколку тенденции. Пациентите со позитивни marginи имаа нешто поголема просечна туморска застапеност во простатата (просечно ~15.7% наспроти ~13.1% кај оние со негативни marginи), но имаше и исклучоци – на пример, еден пациент со само 8% тумор сепак имаше позитивен раб (веројатно мал тумор сместен периферно, блиску до капсулата). Од друга страна, најголемиот тумор (30% застапеност) очекувано имаше позитивни marginи. Ова укажува дека **поголемиот обем на туморот зголемува шанса за позитивна маргина**, но и мал тумор може да даде позитивен раб доколку е незгодно локализиран (на пример апикално или покрај капсулата). Сите 6 случаи со позитивни marginи во нашата серија имаа и перинеурална инвазија во конечниот наод (100% преклопување), што имплицира дека **PNi на простатектомија често корелира со излегување на туморот до работ на органот**. Дополнително, 4 од тие 6 (67%) имаа и лимфноваскуларна инвазија. Овие истовремени појави не се изненадувачки – позитивните marginи обично се јавуваат кај тумори кои биле поголеми или помалку ограничени, што истовремено резултира и со повисока стапка на PNi и ЛВИ. [91,68,153]

Позитивните хируршки рабови се важен податок бидејќи претставуваат фактор на ризик за локален рецидив. Иако во нашито краткорочно следење (немавме долгорочни податоци за биохемиски релапс) не можевме да го процениме исходот, општо е прифатено дека пациентите со позитивни marginи имаат неколкупати поголем ризик за враќање на болеста. Една мета-анализа нотира дека позитивната маргина ја зголемува веројатноста за биохемиски релапс за ~2–5 пати во однос на негативна маргина. Нашите наоди ја потенцираат потребата овие пациенти внимателно да се пратат. Вообичаена препорака е кај пациенти со позитивни marginи да се размисли за **адјувантна радиотерапија** на простатната локација, особено ако се присутни и други ризични фактори (висок Gleason, екстракапсуларно ширење, ЛВИ). Алтернативно, може да се спроведе

засилено ПСА следење и навремена **селвиц терапија** доколку ПСА покаже покачување над одреден праг. Во нашата серија, на сите пациенти со позитивни marginи им беше препорачано почесто следење (на 3 месеци ПСА во првата година). Двајца од нив имаа иницијално покачен пост-оперативен ПСА и веќе беа упатени на адјувантна радиотерапија. Ова се индивидуални случаи, но ја илустрираат типичната клиничка постапка: **наодот на позитивна маргина непосредно влијае врз терапевтската стратегија** по операцијата. [153]

- **Сумирани резултати и приказ во табела**

Во **Табела 15** се прикажани клучните наоди за наведените параметри, споредено помеѓу биопсијата и радикалната простатектомија. Табелата ги резимира разликите во фреквенциите и дистрибуциите:

Табела 15: Споредба на главните параметри меѓу биопсискиот и хируршкиот патохистолошки наод.

Table 15: Comparison of the main parameters between the biopsy and surgical histopathological findings

Параметар	Core биопсија (n=21)	Радикална простатектомија (n=21)
Волумен на простатата	49 cc медијана (28–80 cc)	49 cc медијана (28–80 cc)
Туморска застапеност	N/A (нема податок)	12% медијана (3–30%), просек 14%
PNi присутна	5 пациенти (23,8%)	16 пациенти (76,2%)
PNi отсуствува	16 (76,2%)	5 (23,8%)
Лимфна инвазија (ЛЕ)*	N/A	7 пациенти (33,3%)
Васкуларна инвазија (ВЕ)*	N/A	7 пациенти (33,3%)
Севкупна ЛВИ**	N/A	8 пациенти (38,1%)
Позитивни marginи	N/A	6 пациенти (28,6%)
Негативни marginи	N/A	15 пациенти (71,4%)

*N/A = не е применливо (параметар кој не се оценува на биопсија). ***ЛЕ = лимфни емболуси, ВЕ = васкуларни емболуси; ***ЛВИ (лимфноваскуларна инвазија) означува присуство на било лимфна, било васкуларна инвазија (емболус) или двете.*

Од табеларниот приказ, повторно се потенцираат клучните разлики: PNi е многу почеста во конечниот наод отколку во биопсијата, додека лимфно-васкуларната инвазија и статусот на marginите се информации достапни само по радикалната простатектомија. Овие наоди ја нагласуваат важноста на радикалниот хируршки примерок за целосна процена на биологијата на туморот.

10.2.11 Дискусија (испитување бр.2)

Ова истражување ги прикажува и ги потврдува разликите во патохистолошките наоди помеѓу соге биопсијата и радикалната простатектомија кај карциномот на простатата, особено во контекст на параметрите со прогностичко значење. Главните резултати покажуваат дека **биопсијата често не ја отсликува во целост хистолошката слика на туморот**, при што конечниот хируршки материјал обезбедува подетални и понекогаш понеповолни наоди.

Најизразена е разликата во **периневралната инвазија (PNI)**. Во нашата серија, повеќе од три пати повеќе случаи имаа PNI на простатектомија отколку на биопсија (76% спрема 24%). Ова упатува дека **отсуството на PNI на биопсискиот наод не значи дека туморот нема способност да инфилтрира нерви**, туку најчесто дека таквата инвазија едноставно не била фатена во малите цилиндрични примероци. Биопсијата зема во просек 8–12 јадра од простатата, што е дел од вкупниот волумен, па не е изненадувачки што суптилни микроскопски карактеристики како PNI можат да изостанат. Нашите наоди се совпаѓаат со повеќето литературни податоци – студиите обично наоѓаат PNI на биопсија кај 15–30% од пациентите, додека во радикалните примероци PNI е пријавена кај ~40–50% (па и повеќе во сериите со повисок ризик). Интересно, нашиот процент од 76% е релативно висок; можно е примерокот да вклучува повеќе пациенти со поголеми или поповеќежаришни тумори (сите наши пациенти имаа клинички значајни тумори кои се оперирани, нема инциденталомии). Друг фактор е критериумот за PNI: не постои унифицирана дефиниција и праг за PNI во патологијата. Некои патолози го пријавуваат секое присуство на тумор веднаш до нерв, додека други бараат туморот да опфаќа одреден дел од периметарот на нервот за да се означат PNI. Можно е нашите патолози да применувале поширока дефиниција, па оттука и повисоката зачестеност. Сепак, независно од варијациите, трендот е јасен: **радикалниот пристап овозможува подобро откривање на PNI**, што е клучно бидејќи PNI има импликации врз стадиумот (често е поврзан со микроскопско екстракапсуларно навлегување) и врз исходот (поврзан со поскор рецидив). Практично, ова значи дека лекарите не треба да се успокојуваат доколку биопсијата не покажува PNI, особено ако други параметри укажуваат на поагресивна болест – конечниот наод може да открие PNI, менувајќи го

ризичниот профил. Од друга страна, кога PNI е присутна уште на биопсијата, тоа е **сигнал за претпазливост**. Некои водичи (иако неуниформирано) предлагаат дека биопсија-PNI кај инаку ниско-ризичен карцином треба да се земе предвид при одлуката за активно следење, бидејќи може да укажува на потценета болест. Нашите податоци покажуваат дека PNI-позитивните биопсии речиси секогаш корелираат со пошироко заболување (100% од тие пациенти имаа и PNI и често други лоши наоди во RP). Сепак, интересен е примерот од литературата на пациенти кои ги исполнуваат сите критериуми за активно следење освен што имаат PNI – една студија од John Hopkins не најде значајна разлика во крајниот патолошки исход меѓу оние со и без PNI во ова селектирано низокоризично население. Тоа сугерира дека **PNI не дејствува секогаш независно**, туку во комбинација со други фактори. Во целина, клиничката примена би била: PNI е вредно да се забележи и во биопсијата и во простатектомијата; нејзиното присуство додава тежина кон одлуките за дополнителна терапија (како зрачење) и почесто следење, додека отсуството на PNI не ја исклучува можноста за микроскопско ширење. [91,76]

Туморскиот волумен и застапеност во простатата е следниот аспект што го разгледаваме. Биопсијата не дава директен квантитативен показател за вкупниот волумен на туморот – индиректно се оценува преку број на позитивни јадра и процент на зафатеност на секое јадро. Во нашиов труд немавме детални биопсиски податоци за бројот на позитивни цилиндри и нивната должина на зафатеност, што претставува ограничување. Сепак, конечниот патолошки наод со процентот на тумор нуди добра претстава за **товарот на туморот**. Кај нас, половина од пациентите имаа $\leq 12\%$ тумор во простатата, додека $\sim 24\%$ имаа над 20% (максимум 30%). Овие бројки спаѓаат во умерен товар – ниеден од нашите случаи не беше со „целосно исполнета“ простата со тумор, што е разбирливо бидејќи таквите обично се екстензивни (локално напреднати) и ретко се лекуваат хируршки. Литературата покажува дека **процентот на туморот е поврзан со стадиумот и маргините**: на пример, Chung и сор. објавуваат дека $>20\%$ тумор значајно се поврзува со екстракапсуларна екстензија, позитивни маргини, повисок патолошки стадиум и повисок Gleason. Нашите податоци, иако ограничени, го поддржуваат овој тренд : 4 од 6 случаи со позитивни маргини кај нас имаа $>15\%$ тумор. Интересно, 2 случаи со ниска застапеност (8–10%) имаа позитивна маргина, што покажува дека **локацијата на туморот е исто така**

клучна – мал базален тумор до капсулата може да пробие, додека поголем централен тумор може да остане внатре. Односот меѓу **волуменот на простатата** и туморот беше посебно интересен: не најдовме јасна зависност; на пр., имавме мали простати со релативно мал тумор, но и со релативно голем процент тумор (како 28 сс со 9% тумор), како и големи простати со висок процент (80 сс со 30%). Некои студии сугерираат дека помалите простати имаат покачен ризик за агресивна болест – една хипотеза е дека поради поголемата густина на стромални рецептори или повисоки интрапростатски нивоа на андрогени, малата жлезда може да поттикне поагресивен канцер. Спротивно на тоа, големите простати (често со бенигна хиперплазија) можат да „разводнат“ клинички незначајни тумори. Нашите бројки не се доволни за цврст заклучок, но не забележавме очигледна корелација. Она што е поважно од самиот волумен на жлездата е самиот **процент на туморот** и неговата градусна група. Затоа, при процена на биопсијата, патолозите рутински го даваат процентот на зафатеност на секој позитивен цилиндар – ова е најблискиот еквивалент на процената на туморскиот волумен. Доказите покажуваат дека токму тој параметар (процентот на зафатеност на биопсијата) значајно предвидува екстракапсуларно ширење и позитивни marginи на операција. Во тој контекст, за идни анализи би било корисно да се испитаат и тие податоци; во нашиот труд сме ограничени на процентот во конечниот примерок.

Натаму, **лимфната и васкуларната инвазија** се важни агресивни обележја кои, како што очекувавме, беа детектирани исклучиво на конечниот препарат. Учестеноста од 38% со каква било ЛВИ е релативно висока, што сугерира дека нашиот примерок вклучува значителен дел на тумори со потенцијал за метастази. Воопшто, овие наоди (ЛВИ) се почести кај тумори со висок Gleason и повисок стадиум. Нашите пациенти со ЛВИ речиси сите имаа Gleason ≥ 7 (податок што не го наведовме претходно, но имплицитно присутен бидејќи сите беа кандидати за операција). Присуството на ЛВИ наоѓа широка поддршка како негативен прогностички фактор – повеќе студии потврдуваат дека ЛВИ е независен предиктор на пократко време до релапс и појава на далечни метастази. Нашите наоди на истовремена појава на ЛВИ со позитивни marginи и PNI го одразуваат концептот на конвергенција на ризичните фактори: агресивниот тумор ги покажува *сите* тие карактеристики. За клиничарите, тоа значи дека по добивањето на конечниот патолошки извештај, присуството на

ЛВИ треба да го крене нивото на тревога и да се разгледа мултидисциплинарен пристап – можеби комбинација од адјувантна хормонска терапија или хемотерапија во иднина за оние со висок ризик (иако моменталните водичи примарно се фокусираат на радиотерапија за позитивни маргини и хормонска терапија за високи Gleason/јазли, ЛВИ добива сè повеќе внимание како критериум во истражувања).

Конечно, **статусот на ресекционите маргини** е клучен излезен параметар за хируршкиот успех. Нашата стапка од ~29% позитивни маргини е во согласност со очекуваното за мешана група пациенти (низок до висок ризик). Важно е да се сфати дека позитивните маргини не значат нужно лоша хируршка техника – честопати тие одразуваат биологија на туморот (инвазивност) и тешка локализација (близина до сфинктерот на врвот, или канцер кој микроскопски излегол од капсулата пред ресекцијата). Како и да е, **позитивната маргина значајно влијае врз понатамошната стратегија**. Во нашиот центар, како и препораките глобално, се практикува индивидуализиран пристап: кај пациенти со изолиран, мал фокус на позитивна маргина и инаку поволни фактори, може да се одлучи само набљудување (строго следење на ПСА) и интервенција само ако ПСА почне да расте. Но, кај пациенти со пошироки или повеќекратни позитивни маргини или со други високоризични фактори, се препорачува **адјувантна радиотерапија** пред појавата на ПСА-релапс. Овој пристап е потврден со податоци – студии покажуваат дека адјувантната радиотерапија го подобрува биохемиското преживување кај пациенти со високоризични патолошки карактеристики, вклучително позитивни маргини. Во нашиот мал примерок, не можеме да направиме корелација со преживување, но може да се каже дека **сите пациенти со позитивни маргини беа класифицирани најмалку како среден ризик** (со оглед на Gleason и други фактори) и за нив беше дискутирано дополнително лечење. Ова е во согласност со трендот простатектомијата да биде само еден дел од мултимодалниот третман за одредени пациенти (како што посочува и фактот дека радикалната простатектомија сè повеќе се применува кај среден и висок ризик, додека нискоризичните одат на активно следење). [11,112]

10.2.12 Ограничувања на студијата

Треба да се напомене дека ова истражување е ограничено со малиот број на пациенти (n=21) и неговиот ретроспективен дизајн во еден центар. Заради малиот примерок, статистичката моќ е ниска освен за најизразените разлики (како PNI). Исто така, не сите потенцијални параметри се анализирани – најзначајно, не ја опфативме споредбата на **Gleason скор/група** меѓу биопсијата и простатектомијата, која е исто така суштинска разлика во многу случаи. Причината е што фокусот ни беа наведените параметри, а Gleason-от во оваа група пациенти главно беше или идентичен или очекувано малку повисок на конечниот препарат (поголемиот дел беа Gleason 7 на биопсија, некои од нив станаа Gleason 7(4+3) или 8 на простатектомија). Во идни истражувања, додавањето на овој аспект би дал покомплетна слика. Дополнително, корелацијата на овие патолошки наоди со клиничките исходи (како време до биохемиски релапс, метастази или специфично преживување) би била од голема важност, но за тоа е потребно подолгорочно следење и поголем примерок. Без оглед на ограничувањата, нашите наоди генерално се совпаѓаат со поголеми серии и ја истакнуваат потребата од интегрирање на информациите и од биопсијата и од конечниот наод за оптимален третман на пациентите.

10.2.13 Клиничко значење (испитување бр.2)

Разбирањето на разликите меѓу биопсискиот и хируршкиот патохистолошки наод е клучно за планирање на третманот и процена на прогнозата. Пред операцијата, одлуките (операција vs. зрачна терапија vs. активно следење) се носат врз база на биопсиските податоци, стадиумот и клиничките параметри (PSA, дигитален преглед, слики). Нашата анализа покажува дека **некои високоризични карактеристики често остануваат скриени на биопсијата**, па затоа клиничарите треба да бидат претпазливи при интерпретација на „добронамерните“ биопсиски наоди. На пример, пациент со умерен Gleason 3+4 тумор во 1 од 12 јадра, без PNI на биопсија, би можел да изгледа како одличен кандидат за активно следење. Но, доколку тој има покачен PSA густина или сомнителна лезија на сликање, не смее да се игнорира можноста дека биопсијата промашила посериозна компонента. Ако тој пациент отиде на операција, не е невообичаено конечниот наод да покаже поголем тумор со PNI

и евентуално екстракапсуларно ширење. Оттука, **комплетната процена на ризикот пред третман мора да ја земе предвид можноста за непријавени агресивни карактеристики**. Модерните алатки како мултипараметричен MRI и геномски тестови (Decipher, OncotypeDx) помагаат во откривање на „подложен“ повисок ризик што биопсијата сама можеби не го покажува.

По операцијата, конечниот патохистолошки извештај ги дава најобјективните и најкомплетни информации за туморот. Врз основа на тие податоци (Gleason скор, pT стадиум, лимфни јазли статус, PNI, ЛВИ, marginи), пациентот се стратифицира повторно во прогностички групи и се одредува дали му треба адјувантен третман. Нашите наоди потврдуваат дека многу пациенти ќе добијат *надградба* на ризикот по добивањето на конечниот наод: во нашата серија, спојот на PNI+ЛВИ+позитивни marginи се појави кај неколку (~19%) пациенти, кои дефинитивно спаѓаат во високоризична категорија за релапс според сите стандарди. За среќа, современите протоколи значат дека овие пациенти ќе добијат навремена дополнителна терапија (зрачење ± хормони), што ја подобрува нивната прогноза.

10.2.14 Заклучок

Патохистолошката процена по радикална простатектомија ја открива **целосната слика** за туморот и често истакнува значајни разлики во однос на почетниот биопсиски наод кај пациентите со CaP. Овој обединет труд покажа дека **core** биопсијата, поради својата ограничена природа, може да ја *подцени* вистинската агресивност и распространетост на туморот. Перинеуралната инвазија – важен микроскопски показател за локална инвазивност – во нашиот примерок беше присутна кај тројно повеќе случаи во конечниот препарат отколку на биопсијата. Слично, лимфната и васкуларната инвазија, кои ретко (или никогаш) се дијагностицираат преку биопсија, се најдоа кај значителен дел од оперираните пациенти и беа асоцирани со други високо ризични одлики (повисок Глисонов степен, екстракапсуларно ширење, позитивни marginи). Овие наоди потврдуваат дека конечниот патохистолошки степен, обем и карактеристики на болеста може да бидат многу понеповолни од очекуваното врз основа на биопсијата – што директно влијае врз прогнозата и на потребата од дополнителна (адјувантна) терапија. Важно е да се нагласи дека ова **не значи**

неуспех на биопсијата, туку потсетува дека двата пристапа се *комплементарни*. Биопсијата на простатата е неопходна за поставување дијагноза и иницијална процена, но не може секогаш да ја даде целата слика за биолошкиот потенцијал на туморот. Радикалната простатектомија, пак, обезбедува дефинитивна патолошка оценка на туморот (вистински Глисонов степен, патолошки стадиум, статус на рабови, PNI, ЛВИ итн.), која е клучна за планирање на постоперативниот третман и следење. Нашите резултати истакнуваат дека има значајно несогласување меѓу предоперативните и постоперативните наоди – биопсијата често го потценува степенот и обемот на болеста. Затоа, одлуките за терапија треба да бидат флексибилни и адаптивни на новодобиените информации по хируршката интервенција. Пациентите кај кои конечниот наод открива неповолни карактеристики (PNI, ЛВИ, позитивни маргини, повисок Глисонов степен или патолошки стадиум) имаат корист од мултидисциплинарен пристап и дополнителна терапија за подобрување на долгорочните исходи. Од друга страна, пациенти кај кои и биопсијата и конечниот наод укажуваат на поволна биологија (нискоризичен, орган-ограничен тумор со негативни рабови) може безбедно да се следат со редовен мониторинг без адјувантен третман. Науката за прогностичките фактори кај CaP постојано се продлабочува. Нашето истражување ги потврди класичните параметри (Глисон, PNI, ЛВИ, маргини) како значајни и го истакна јазот помеѓу првичната (биопсиската) и конечната (хируршката) слика на болеста. Идните студии со поголем обем би можеле понатаму да квантифицираат како секоја од овие разлики се одразува врз исходите (преживување, време до релапс) и да помогнат во создавање попрецизни прогностички модели. Сепак, и во сегашната практика, лекарите треба секогаш да ги имаат предвид можните „скриени“ карактеристики на туморот при планирање на третманот. Само со целосен патохистолошки увид – било преку оперативен зафат, било преку напредни дијагностички методи – може со сигурност да се оцени агресивноста на CaP и да се донесат најоптимални терапевтски одлуки за пациентот.

11 Генерален заклучок

Карциномот на простата останува едно од најчестите малигни заболувања кај мажите, со исходи што варираат од излечиви локализирани тумори до смртоносна метастатска болест. Епидемиолошки, ова е значаен глобален здравствен проблем, при што инциденцијата и морталитетот се под влијание на демографските фактори, генетиката и здравствените системи. Етиологијата на СаР е сложена и мултифакторска: добро утврдените ризик-фактори како возраста, семејната историја и африканското потекло се испреплетуваат со бројни фактори на животната средина и начин на живот, кои сè уште се истражуваат. На клеточно ниво, канцерогенезата на простатата е управувана од сигнализацијата на андрогените рецептори и се карактеризира со прогресија од преканцерозни лезии до инвазивен аденокарцином, при што Глисоновиот скор ја одредува хистолошката агресивност. Наследните генетски мутации (на пр. **BRCA2, HOXB13**) се одговорни за дел од случаите, а нивното идентификување е важно за таргетиран скрининг и генетско советување.

Дијагнозата на СаР традиционално се базира на **ПСА-скрининг** и потврдена биопсија, но неодамнешните напредоци, како **мултипараметриската МРИ** и новите биомаркери, ја зголемуваат специфичноста на детекцијата и го насочуваат вниманието кон клинички значајните карциноми. Превентивните стратегии вклучуваат модификација на животниот стил (**исхрана, контрола на телесната тежина, непушење**) со можен заштитен ефект, а фармаколошката превенција со **5-АРИ** покажува способност за намалување на инциденцијата, иако со одредени компромиси.

Истражувањата за СаР брзо напредуваат – современите студии во молекуларната биологија ги откриваат геномските основи на болеста, овозможувајќи подобра супкласификација и воведување нови дијагностички пристапи. Најсовремените алатки, како **ПСМА ПЕТ-скенирањето** и **течните биопсии**, претставуваат значајни достигнувања, кои значително влијаат врз управувањето со пациентите. За медицинските професионалци, следењето на овие развои е клучно: овозможува **доказно базирани препораки за скрининг** (приспособени според ризикот на пациентот), **подобро толкување на патохистолошките и биомаркерските анализи, како и соодветна интеграција на новите дијагностички методи во клиничката пракса.**

Заклучно, СаР претставува заболување каде што мултидисциплинарниот научен напредок – од епидемиологијата и генетиката до радиологијата и молекуларната патологија – постојано го унапредува квалитетот на грижата за пациентите. Тековните истражувања продолжуваат да ја продлабочуваат нашата перцепција за ризик-факторите и биологијата на туморот, што ќе доведе до идни подобрувања во раното откривање и превенцијата. Крајната цел е развој на **прецизни стратегии, кои ќе овозможат разликување на инертните тумори од агресивните**, со што терапијата ќе биде оптимално приспособена. Преку вакви напредоци, товарот на СаР може да се намали додека истовремено се минимизираат непотребните интервенции, исполнувајќи ја основната мисија за подобрување на исходите кај пациентите со ова значајно и распространето заболување.

12 Литература

1. Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, Walshe T, Harris AC, Chang SD, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology*. 2015; 85 (2): 423–8.
2. Ahmed, H. U. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389, 815–822
3. American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. PI-RADS
4. Aishwarya Subramanian, Meng Zhang, Marina Sharifi, Thaidy Moreno-Rodriguez, Eric Feng , Nicholas R Rydzewski, Raunak Shrestha, Xiaolin Zhu, Shuang G Zhao, Rahul Aggarwal, Eric J Small, Chien-Kuang Cornelia Ding, David A Quigley, Martin Sjöström. A prostate cancer gastrointestinal transcriptional phenotype may be associated with diminished response to AR-targeted therapy
5. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, et al. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(13):1120-1129. doi: 10.1200/JCO.18.01731.
6. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate; biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41:421-7
7. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control* 2004; 15:237-41
8. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383 –91
9. Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Fütterer, J. J. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012; 22(4): 746-757.
10. Bedalov G, urednici. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. str. 12–4.
11. Blute ML, et al. Positive surgical margins and their influence on prostate cancer outcomes. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):535-544.
12. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 2013; 189:2039-46.
13. Boehm BE, York ME, Petrovics G, Kohaar I, Chesnut GT. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2185.
14. Boyer MJ, Carpenter DJ, Gingrich JR, Raman SR, Sirohi D, Alishahi Tabriz A, et al. Genomic classifiers and prognosis of localized prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2025;28(1):103-111.
15. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394 – 424.
17. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017
18. Campbell Walsh Wein Urology, 12th Edition - Alan W. Partin & Roger R. Dmochowski & Louis R. Kavoussi & Craig A. Peters & Alan J. Wein

19. Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed 04 February 2019. [Internet]. SEER, 2018.
20. Catalona W, Partin A, Sanda M, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multi-center study of [-2]pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol*. 2011;185:1650–5.
21. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasier 89 GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7
22. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL: Measurement of prostate specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61
23. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*.1991; 324:1156–61
24. Caster J.M., Falchook A.D., Hendrix L.H., Chen R.C. Risk of pathologic upgrading or locally advanced disease in early prostate cancer patients based on biopsy Gleason score and PSA: a population-based study of modern patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:244–251.
25. C. Parker, E. Castro, K. Fizazi, B. Tombal, S. Gillessen Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
26. Cuocolo, R.; Stanzione, A.; Ponsiglione, A.; Romeo, V.; Verde, F.; Creta, M.; La Rocca, R.; Longo, N.; Pace, L.; Imbriaco, M. Clinically significant prostate cancer detection on MRI: A radiomic shape features study. *Eur. J. Radiol*. 2019, 116, 144–149.
27. Cooperberg MR, Carroll PR, Dall'Era MA, Davies BJ, Davis JW, Eggener SE, et al. The State of the Science on Prostate Cancer Biomarkers: The San Francisco Consensus Statement. *European Urology*. 2019;76(3):268-272.
28. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int*. 2004;93(8):1139.
29. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am* 2003;30:253-62
30. Djavan B., Kadesky K., Klopukh B., Marberger M., Roehrborn C.G. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 1998;33:261–270.
31. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikoljezyk SD, Blair Shamel L, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Rev. Urol*.2007 Summer;9(3):113-23.
32. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostatespecific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:374-83.
33. Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS. MR-guided biopsy and focal therapy: new options for prostate cancer management. *Curr Opin Urol*. 2018;28(2):93-101
34. Epstein JI, et al. Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. (2022)
35. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 ISUP consensus. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):e1–e7.
36. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;183(2):433–440.

37. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987; 138:1181-4.
38. Fan, Y.H.; Pan, P.H.; Cheng, W.M.; Wang, H.K.; Shen, S.H.; Liu, H.T.; Cheng, H.M.; Chen, W.R.; Huang, T.H.; Wei, T.C.; et al. The Prostate Health Index aids multiparametric MRI in diagnosing significant prostate cancer. *Sci. Rep.* 2021, 11, 1286.
39. Ferro M, Crocetto F, Bruzzese D, Imbriaco M, Fusco F, Longo N, et al Prostate health index and multiparametric MRI: partners in crime fighting over-diagnosis and overtreatment in prostate cancer, *Cancers (Basel)* 2021:13
40. Franzen S, Giertz G, Zajicek J. Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. *Br J Urol.* 1960; 32:193-6.
41. Frick J, Aulitzky W. Physiology of the prostate. *Infection.* 1991;19:115-8.
42. Fine ND, LaPolla F, Epstein M, Loeb S, Dani H. Genomic classifiers for treatment selection in newly diagnosed prostate cancer. *BJU International.* 2019;124(4):578-586.
43. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostatespecific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol.* 2016; 68(1):132-138.
44. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A (2015) Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 68(6):1045–1053.
45. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:729–39.
46. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, Koo B, Gallagher FA, Doble A, Kastner C, Parker RA (2016) The prostate health index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 6:35364
47. Granlund KL, Tee SS, Vargas HA, Lyashchenko SK, Reznik E, Fine S, et al. Hyperpolarized MRI of human prostate cancer reveals increased lactate with tumor grade driven by monocarboxylate transporter 1. *Cell Metabolism.* 2020;31(1):105–114.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.024.
48. Grignon DJ. Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Mod Pathol.* 2018;31(Suppl 1):96–109. DOI: 10.1038/modpathol.2017
49. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011; 60(2):214-22.
50. Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303:499-503
51. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res.* 2009;1(3):235-248
52. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate. *J Urol* 1989;142:66-70.
53. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK i sur. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsy of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-4
54. Hricak H, Scardino P. Prostatic cancer. Cambridge: 1. izd., Cambridge University Press, 2008, str. 1–10.

55. Hosain GM, Sanderson M, Du XL, Chan W, Strom SS. Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(1):30-34
56. Hong SK. Kalikreins as biomarkers for prostate cancer. *Biomed Res Int*. 2014.
57. Hsieh, P.F.; Li, W.J.; Lin, W.C.; Chang, H.; Chang, C.H.; Huang, C.P.; Yang, C.R.; Chen, W.C.; Chang, Y.H.; Wu, H.C. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. *World J. Urol*. 2020, 38, 1207–1214.
58. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R Jr, Dess RT, McBride SM, Zhao SG, et al. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. *European Urology*. 2021;79(3):374-383.
59. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyratou V, Wallström J, Hellström M, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology*. 2024;86(3):223-229.
60. Jonathan I Epstein, Zhaoyong Feng, Bruce J Trock, Phillip M Pierorazio Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades
61. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. U: Šamija M, Antunac K, Balenović A, 103
62. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24(14):2137-50.
63. Kawada T, Shim SR, Quhal F, Rajwa P, Pradere B, Yanagisawa T, et al. Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers for Clinically Significant Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis of Multiple Thresholds. *European Urology Oncology*. 2024;7(4):649-662.
64. Kishor Mistry, MD, PhD, and Greg Cable, PhD Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma
65. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):293-7.
66. Kirollos MM. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. *J Urol*. 1997; 158(1):143-5.
67. Kasivisvanathan, V.; Rannikko, A.S.; Borghi, M.; Panebianco, V.; Mynderse, L.A.; Vaarala, M.H.; Briganti, A.; Budaus, L.; Hellawell, G.; Hindley, R.G.; et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N. Engl. J. Med*. 2018, 378, 1767–1777.
68. Karwacki J, Stodolak M, Dłubak A, Nowak Ł, Gurwin A, Kowalczyk K, et al. Association of lymphovascular invasion with biochemical recurrence and adverse pathological characteristics of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2024;69:112–126.
69. Lawal IO, Ndlovu H, Kgatle M, Mokoala KMG, Sathekge MM. Prognostic Value of PSMA PET/CT in Prostate Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2024;54(1):46-59.
70. Lee D, Shim SR, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Park HS, et al. Diagnostic Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 Test in Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020;18(5):402-408.e5.
71. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):268-78.

72. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostate fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985; 76(5):1899-903
73. Lilja H, Weiber H. Synthetic protease inhibitors and post-ejaculatory degradation of human semen proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44:433-8
74. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol*. 2013; 63(6):986-94.
75. Lori J Sokoll, Martin G Sanda, Ziding Feng, Jacob Kagan , Isaac A Mizrahi, Dennis L Broyles, Alan W Partin, Sudhir Srivastava, Ian M Thompson, John T Wei, Zhen Zhang, Daniel W Chan A Prospective, Multicenter, NCI EDRN Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and Correlating with Cancer Aggressiveness
76. Loeb S, et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int*. (2010);105(11):1510-3.
77. Lucca I, et al. Lymphovascular Invasion at the Time of Radical Prostatectomy Adversely Impacts Oncological Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2023;16(1)
78. Linden RA, Halpern EJ. Advances in transrectal ultrasound imaging of the prostate. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007 Aug;28(4):249-57
79. Liver Sartor, M.D., Johann de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Ken Herrmann, M.D., Kambiz Rahbar, M.D., Scott T. Tagawa, M.D., Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
80. Marković V. Karcinom prostate. Beograd: Biblioteka "Savremena medicina" 2007:13-14
81. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.
82. McNeal JE. Anatomy of the prostate: historical survey of divergent views. *Prostate* 1980;1:3-13
83. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, et al. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem* 2004;37:519 –28
84. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ et al. BPSA, A specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2000; 55(1):41-5 (b)
85. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997; 50(5):710-4.
86. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997; 50(5):710-4
87. Meng FJ, Shan A, Jin L, et al. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:305-9
88. Mottet, N.; van den Bergh, R.C.N.; Briers, E.; Van den Broeck, T.; Cumberbatch, M.G.; De Santis, M.; Fanti, S.; Fossati, N.; Gandaglia, G.; Gillessen, S.; et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol*. 2021, 79, 243–262.
89. Michael Deal, Florian Bardet, Paul-Michael Walker, Mathilde Funes de la Vega, Alexandre Cochet, Luc Cormier, Imad Bentellis, Romaric Loffroy, Three-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy: a complementary tool to multiparametric magnetic resonance imaging in the identification of aggressive prostate cancer at 3.0T
90. Mark K Buyyounouski, Peter L Choyke, Jesse K McKenney, Oliver Sartor, Howard M Sandler, Mahul B Amin, Michael W Kattan, Daniel W Lin Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual
91. Meng Y, Liao YB, Xu P, Wei WR, Wang J. Perineural invasion is an independent predictor of biochemical recurrence of prostate cancer after local treatment: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13267–13274.

92. Miura N, Mori K, Mostafaei H, Quhal F, Motlagh RS, Pradere B, et al. The prognostic impact of intraductal carcinoma of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2020;204(5):909–917.
93. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):407-13.
94. Norris, J.M.; Carmona Echeverria, L.M.; Bott, S.R.J.; Brown, L.C.; Burns-Cox, N.; Dudderidge, T.; El-Shater Bosaily, A.; Frangou, E.; Freeman, A.; Ghei, M.; et al. What Type of Prostate Cancer Is Systematically Overlooked by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? An Analysis from the PROMIS Cohort. *Eur. Urol*. 2020, 78, 163–170
95. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, et al. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. *Clin Chem*. 2001; 47:1415-23
96. Oppenheimer, D. C., Weinberg, E. P., Hollenberg, G. M., Meyers, S. P.. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer. *Journal of clinical imaging science*. 2016; 6:18.
97. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:825-33
98. Piironen T, Nurmi M, Irjala K, Heinonen O, Lilja H, Lövgren T, et al.: Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. *Clin Chem*. 2001; 47: 703- 11
99. Png, K.S.; Lee, C.H.; Yuwono, A.; Yeow, Y.; Chong, K.T.; Lee, Y.M.; Tan, C.H.; Tan, Y.K. MRI Fusion-Targeted Transrectal Prostate Biopsy and the Role of Prostate-Specific Antigen Density and Prostate Health Index for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Southeast Asian Men. *J. Endourol*. 2017, 31, 1111–1116.
100. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753–760.
101. Patel HD, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Preferentially Arises from the Peripheral Zone, but Not All Peripheral Zone Prostate Cancers Are Significant. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3:18.
102. Pinthus JH, Pacik D, Ramon J. Diagnosis of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 175:83-99
103. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American men. *PLoS One*. 2011;6
104. Rebecka Arnsrud Godtman, Karin Stinesen Kollberg, Carl-Gustaf Pihl, Marianne Mansson, Jonas Hugosson; The Association Between Age, Prostate Cancer Risk, and Higher Gleason Score in a Long-term Screening Program: Results from the Göteborg-1 Prostate Cancer Screening Trial *European Urology* Volume 82, Issue 3, September 2022, Pages 311-317
105. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010; 57:79
106. Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME et al. Longitudinal changes of benign prostatespecific antigen and (-2)proprostate-specific antigen in seven years in a communitybased sample of men. *Urology*. 2012; 79(3):655-61. (b)
107. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60(3):434-41
108. Ramirez-Garrastacho M, Bajo-Santos C, Line A, Martens-Uzunova ES, Martinez de la Fuente J, Moros M, et al. Extracellular vesicles as a source of prostate cancer

- biomarkers in liquid biopsies: a decade of research. *British Journal of Cancer*. 2022;126(3):331-350.
109. Roberts MJ, Maurer T, Perera M, Eiber M, Hope TA, Ost P, et al. Using PSMA Imaging for Prognostication in Localized and Advanced Prostate Cancer. *Nature Reviews Urology*. 2023;20(1):23-47.
 110. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS: Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. 2016: *J Urol* 196(6):1613–1618.
 111. Role of Perineural Invasion in Prostate Cancer and Its Prognostic Significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4065.
 112. Rai BP, et al. Positive surgical margins and biochemical recurrence following minimally-invasive radical prostatectomy – An analysis of outcomes from a UK tertiary referral centre. *BMC Urol*. 2017;17(1):91.
 113. Smith and Tanagho's General Urology, 19th Edition
 114. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71:209–49
 115. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(1):9-29
 116. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1817-23.
 117. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989; 142:76-82
 118. Spirnak JP, Resnick MI. Transrectal ultrasonography. *Urology* 1984;23:461-7
 119. Stephan C, Jung K, Lein M et al. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer*. 2007; 43(13):1918-26
 120. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology*. 2003; 61(2):274-6.
 121. Stephan C, Cammann H, Meyer HA, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer Lett* 2007;249:18-29.
 122. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. Untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-75.
 123. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996;276(16):13
 124. Soleimani M, Nappi L, Eigl BJ, Kollmannsberger C, Taavitsainen S, Nykter M, et al. Prediction of Plasma ctDNA Fraction and Prognostic Implications of Liquid Biopsy in Advanced Prostate Cancer. *Nature Communications*. 2024;15(1):1828.
 125. Sanda M, Wei J, Broyles D, et al. Evaluation of the Prostate Health Index (PHI) for improving prostate cancer detection and identification of clinically significant prostate cancer in the 4 to 10 117 ng/mL PSA range. In: *Proceedings of American Urological Association Annual Meeting San Diego, Rev Urol*. 2013;15(2)
 126. Steyn JH, Smith FW, Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate., *Br J Urol*. 1982 ;54(6):726-8.

127. Schieda N, Quon JS, Lim C, El-Khodary M, Shabana W, Singh V, et al. Evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) PI-RADS scoring system for assessment of extra-prostatic extension in prostatic carcinoma. *European Journal of Radiology*. 2015; 84 (10): 1843–8.
128. Stejskal, J.; Adamcova, V.; Zalesky, M.; Novak, V.; Capoun, O.; Fiala, V.; Dolejsova, O.; Sedlackova, H.; Vesely, S.; Zachoval, R. The predictive value of the prostate health index vs. 124 multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J. Urol.* 2021, 39, 1889–1895.
129. Schoots, I.G. MRI in early prostate cancer detection: How to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl. Androl. Urol.* 2018, 7, 70–82.
130. Sharma U, Jagannathan NR. Metabolism of prostate cancer by magnetic resonance spectroscopy (MRS). *Biophysical Reviews*. 2020;12(5):1163–1173.
131. Stamatelatu A, Scheenen TWJ. Developments in proton MR spectroscopic imaging of prostate cancer. *MAGMA*. 2022;35(4):645–665.
132. Sushentsev N, McLean MA, Warren AY, Benjamin AJ, Brodie C, Frary A, et al. Hyperpolarised ¹³C-MRI identifies the emergence of a glycolytic cell population within intermediate-risk human prostate cancer. *Nature Communications*. 2022;13(1):466.
133. Sarici H., Telli O., Yigitbasi O., Ekici M., Ozgur B.C., Yuceturk C.N. Predictors of Gleason score upgrading in patients with prostate biopsy Gleason score ≤ 6 . *Can Urol Assoc J*. 2014;8:E342–E346.
134. Sue M Evans , Varuni Patabendi Bandarage , Caroline Kronborg , Arul Earnest , Jeremy Millar , David Clouston Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry – Victoria
135. Shayan Smani, Vinaik Sundaresan, Soum D Lokeshwar, Ankur U Choksi, Jeffrey Carbonella, Joseph Brito, Joseph Renzulli, Preston Sprenkle, Michael S Leapman Risk factors for Gleason score upgrade from prostate biopsy to radical prostatectomy 2024 Jul 30;5(4):981–996.
136. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol. Mec Dis*. 2006;1:119–50.
137. Tosoian J, Loeb S. PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2010; 10:1919-31
138. The Role of the Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Test for the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Opportunistic Prostate-Specific Antigen Screening Vincenzo Ficarra · Giacomo Novara · Filiberto Zattoni
139. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, i sur. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
140. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, et al. The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2016; 195 (5): 1428 1435.
141. Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Thoeny, H. C. et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *European urology*. 2019; 76 (3): 340–351.
142. Tayari N, Wright AJ, Heerschap A. Absolute choline tissue concentration mapping for prostate cancer localization and characterization using 3D 1H MRSI without water-signal suppression. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2022;87(2):561–573.
143. Update January 1992: the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup. *CA CancerJ Clin* 1992; 42:44-45

144. Villers A, Sreg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate. Review of the different models. *Eur Urol* 1991;20:261–8.
145. Van den Broeck T, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol*. 2019;75(6):965-973.
146. Visser, W.C.H.; de Jong, H.; Melchers, W.J.G.; Mulders, P.F.A.; Schalken, J.A. Commercialized Blood-, Urinary- and Tissue-Based Biomarker Tests for Prostate Cancer Diagnosis and Prognosis. *Cancers* 2020, 12, 3790.
147. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP i sur. Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159.
148. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11(2):205-20.
149. Wang J, Zhang Y, Wei C, Gao X, Yuan P, Gan J, et al. Prognostic Value of Androgen Receptor Splice Variant 7 in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:562504.
150. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Thoeny, H. C. et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*. 2016;69(1): 16-40.
151. Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, Tindall DJ. Tissuespecific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. *Biochemistry* 1992;31(3):818-24
152. Yousef GM, Luo LY, Diamandis EP. Identification of novel human kallikrein-like genes on chromosome 19q13.3- q13.4. *Anticancer Res* 1999;19(4B):2843-52.
153. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014;65(2):303–313.
154. Zivadinovic J, Matveeva N, Papazova M, Zafirova B, Cadikovska E: Anatomija 2, Skopje, Medicinski Fakultet, 2020: str.477–484
155. Zhang T, Zhou Z, Li W, Xu C, Zhao S, Wei H, et al. Application value of magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Scientific Reports*. 2024;14:22278.