



THE SPECTRUM OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN
VALUES IN ORGAN-CONFINED PROSTATE CANCER

*SPEKTAR VREDNOSTI SPECIFIČNOG ANTIGENA
PROSTATE KOD LOKALIZOVANOG KARCINOMA*

Tomislav Pejčić¹, Vladan Dimitrijević²

¹ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Clinical Center of Serbia, Urological Clinic, Serbia

² Clinical Center of Serbia, Urological Clinic, Belgrade, Serbia

Correspondence: tomislav.pejcic@gmail.com

ABSTRACT

Prostate specific antigen (PSA) concentration in localized serum of the prostate cancer (PCa) in patients, depends of numerous factors related to tumor, prostate and the patient. Tumor factors include tumor volume, localization, growth rate and aggressiveness. Prostate factors include prostate volume, the activity of dihydrotestosterone (DHT) and PSA synthesis. Host factors include androgenic status and total blood volume.

In this paper the basic physiology of PSA and a brief history of clinical use of PSA are presented. In addition, all the factors that are known to cause a wide range of PSA values in localized PCa are mentioned and analyzed.

Moreover, the results of a theoretical mathematical model, which may partially explain the multiple relations between the mentioned factors and the PSA level, are shown.

Key words:

dihydrotestosterone,
localized prostate cancer,
tumor volume,
tumor position

SAŽETAK

Koncentracija specifičnog antigena prostate (engl. Prostate Specific Antigen, PSA) u serumu kod lokalizovanog karcinoma prostate (CaP) zavisi od faktora vezanih za tumor, prostatu i pacijenta. Tumorski faktori su zapremina, lokalizacija i brzina rasta tumora. Faktori vezani za prostatu su zapremina prostate, aktivnost dihidrotestosterona (DHT) u prostati i jačina sinteze PSA. Faktori vezani za pacijenta su androgeni status i ukupna zapremina krvi.

U ovom radu je predstavljena osnovna fiziologija PSA, kao i kratka istorija njegove kliničke primene, sa svim njenim ograničenjima. Osim toga, nabrojani su i analizirani svi poznati faktori koji su uzrok širokog spektra vrednosti PSA kod lokalizovanog CaP. Prikazani su i rezultati teorijskog matematičkog modela, pomoću koga delimično mogu da se objasne veze nabrojanih faktora i nivoa PSA u serumu.

Ključne reči:

dihidrotestosteron,
lokalizovani karcinom prostate,
položaj tumora,
zapremina tumora

UVOD

Specifični antigen prostate (PSA) u serumu danas je jedan od najčešće korišćenih tumorskih markera u medicini. Od kada je, početkom devedesetih godina XX veka, uveden u kliničku praksu, PSA je doveo do tako velikih promena u dijagnostici bolesti prostate da su neki ovo razdoblje nazvali „era PSA“. Paralelno sa novim mogućnostima u ranoj dijagnostici karcinoma prostate (CaP), pojava PSA je uticala i na razvoj novih tehnologija i operativnih tehnika. Transrektalni ultrazvuk (TRUS), biopsije prostate vođene pomoću TRUS-a, radikalna i laparoskopska prostatektomija (RP) itd., nesumnjivo u značajnoj meri svoj razvoj duguju masovnoj primeni PSA.

Specifični antigen prostate je prvi put dokazan u semenoj plazmi, gde je izmerena njegova prosečna koncentracija od 0,3 do 3 mg/ml [1-3]. Prvu primenu PSA je našao u sudskoj medicini, u identifikaciji žrtava silovanja [4, 5]. Vang (Wang) je prvi predvideo potencijalnu upotrebu PSA kao tumorskog markera [6].

Rani istraživači, među kojima je bio i Katalona (Catalona), došli su do zaključka da nivo PSA > 4,0 ng/ml predstavlja rizik za prisustvo CaP. U odnosu na TRUS

i digitorektalni pregled (DRE) prostate, nivo PSA se, kao nezavisna varijabla, pokazao kao najbolji prediktor prisustva CaP [7]. Kasnija istraživanja su pokazala da se najveći broj bolesnika sa lokalizovanim CaP dijagnostikuje u opsegu PSA od 4,0 do 10,0 ng/ml. Ovi pacijenti su najbolji kandidati za RP. Ispostavilo se, nažalost, da u ovom opsegu preovlađuju bolesnici (70-80%) sa benignom hiperplazijom prostate (BHP). Naredna istraživanja su pokazala da je situacija sa ranim otkrivanjem CaP komplikovanija nego što se mislilo. Naime, postalo je jasno da veliki broj CaP ima PSA < 4,0 ng/ml; štaviše, oko 20% bolesnika sa lokalizovanim CaP ima PSA < 2,5 ng/ml. Danas je jasno da ne postoji optimalni prag za otkrivanje klinički značajnog PSA. Specifični antigen prostate je kontinuirani parametar: što je njegova vrednost viša veća je verovatnoća za postojanje CaP (**tabela 1**) [8, 9].

Nakon mnogobrojnih istraživanja došlo se do zaključka da PSA nema osobine idealnog tumorskog markera i da je čak „kriv“ za veliki broj nepotrebnih biopsija i radikalnih prostatektomija.

U ovom radu se razmatraju parametri koji utiču na nivo PSA kod lokalizovanog CaP i čije bi poznavanje moglo da utiče na senzitivnost i specifičnost PSA.

Tabela 1. Rizik za prisustvo CaP kod osoba sa PSA ≤ 4,0 ng/ml.

Nivo PSA (ng/ml)	Rizik za caP
0-0,5	6,6%
0,6-1	10,1%
1,1-2	17,0%
2,1-3	23,9%
3,1-4	26,9%

SINTEZA I SEKRECIJA MOLEKULA SPECIFIČNOG ANTIGENA PROSTATE

Specifični antigen prostate je proteaza slična kalikreinu, koju proizvode sekretorne ćelije epitela prostate i muške uretre [10, 11]. Molekul PSA je glikoprotein, sastavljen od 240 aminokiselina. Molekulska masa PSA je 34 kDa. Gen za PSA se nalazi na XIX hromozomu, u neposrednoj blizini gena za pankreasni i glandularni kalikrein (hK1 i hK2). Sinteza PSA je pod uticajem testosterona, nadbubrežnih androgena i dihidrotestosterona (DHT). Eksperimentalno je dokazano da, ako se LNCaP ćelijama dodaje testosteron ili DHT, dolazi do porasta PSA i „messenger“ RNK (mRNA), koji zavisi od doze i dužine tretmana [12]. Posle sinteze u citoplazmi, molekuli PSA se smeštaju u sekretornim granulama prostate (PSG). Ove granule, prečnika 1 μ, ispunjavaju citoplazmu; za vreme tzv. apokrine dekapitacije veliki broj PSG se izbacuje iz ćelije u lumen acinusa [13].

Specifični antigen prostate je glavni sekretorni proizvod prostate; u normalnoj prostati se nalazi oko 100 mg PSA. Prosečna koncentracija PSA u tkivu prostate je 15 mg/g tkiva [14]. Ekspresija PSA se razlikuje od ćelije do ćelije: najviša je u epitelnim ćelijama BHP, umerena u normalnim epitelnim ćelijama, a najniža u ćelijama CaP. Osim toga, ekspresija PSA je veća u dobro diferenciranim ćelijama CaP u odnosu na slabo diferencirane ćelije CaP visokog gradusa [15-21].

PRELAZAK MOLEKULA SPECIFIČNOG ANTIGENA PROSTATE U KRVOTOK

Epitelna ćelija prostate sekretuje prekursore PSA u lumen acinusa. Ovaj prekursor se naziva pro-PSA, ima 244 aminokiseline i enzimski je neaktivan. Glandularni kalikrein hK2 uklanja polipeptid u lumenu i pretvara pro-PSA u aktivni PSA. Aktivni molekuli prelaze u krvotok, gde ih brzo vezuje alfa-1-antihimotripsin (ACT). Kod jed-

nog procenta molekula PSA u lumenu acinusa dolazi, međutim, do proteolitičkih promena i oni postaju neaktivni. Ovi molekuli ulaze u krvotok kao neaktivni, slobodni (engl. free) PSA.

U normalnoj prostati molekuli PSA u cirkulaciju ulaze kroz tzv. prostatično-krvnu barijeru, koja se sastoji od bazalnih ćelija, bazalne membrane, strome, kapilarne bazalne membrane i endotelne ćelije. Čest razlog za povećani prelazak PSA u krv je oštećenje prostatično-krvne barijere, pa se, na primer, povećana koncentracija PSA u krvi često vidi tokom akutne upale prostate [22], karcinoma prostate, infarkta prostate i raznih povreda tkiva prostate, kao što su trauma posle biopsije ili operacije. Kod CaP se oštećenje ćelija nalazi verovatno neposredno oko tumora i prati ga curenje PSA iz ekstracelularnog prostora, mrtvih ćelija i popucalih acinusa direktno u male krvne sudove oko tumora [23].

Smanjena koncentracija slobodnih molekula PSA u CaP posledica je istog procesa. „Maturacija“ PSA u acinusima se, zbog oštećenja prostatično-krvne barijere, dešava u manjoj meri i manji procenat se pretvara u neaktivni oblik. Zbog toga veći procenat aktivnih molekula PSA ulazi u cirkulaciju, gde ih gotovo istog trenutka vezuju molekuli ACT [24]. Prosečni poluživot PSA u plazmi je 65 sati [25,26].

FAKTORI KOJI UTIČU NA KONCENTRACIJU SPECIFIČNOG ANTIGENA PROSTATE U KRVI

Svi faktori koji utiču na koncentraciju PSA u krvi mogu da se podele u tri grupe: faktore vezane za tumor, faktore vezane za prostatu i faktore vezane za pacijenta.

1. Faktori vezani za tumor

1.1. Volumen tumora

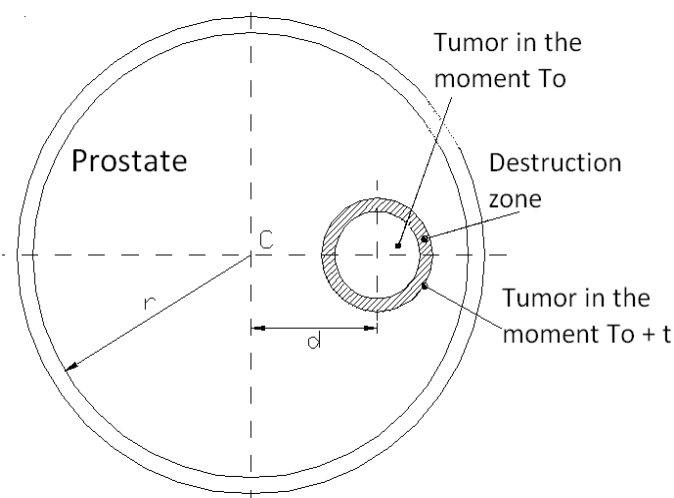
Tradicionalno se smatralo da osobe sa većim tumorima prostate imaju viši PSA. Stejmi (Stamey) je još 1993. godine ustanovio da svakom mililitru zapremine tumora odgovara rast PSA u serumu od 3,6 ng/ml [27, 28]. Ovaj odnos, nažalost, nikada nije mogao da se primeni na pojedinačnog pacijenta.

Ovaj odnos pokreće i dva veoma važna pitanja:

- zašto tumor doprinosi porastu PSA kada se zna da njegove ćelije imaju nižu ekspresiju PSA nego benigne epitelne ćelije prostate?
- zašto tumori iste zapremine mogu da imaju veoma različite nivoe PSA u serumu? [29]

Delimičan odgovor na ova pitanja nudi hipoteza da je povišeni PSA kod lokalizovanog CaP posledica ćelijske smrti u neposrednoj okolini tumora i izlivanja PSA u ekstracelularni prostor. Pejčić i Marjanović su pomoću matematičkog modela pokušali da predstavljaju različite zapremine prostate, zapremine i pozicije tumora prostate, kao i da izračunaju zapremine zone destrukcije (ZD) oko tumora i da je uporede sa nivoom PSA [30].

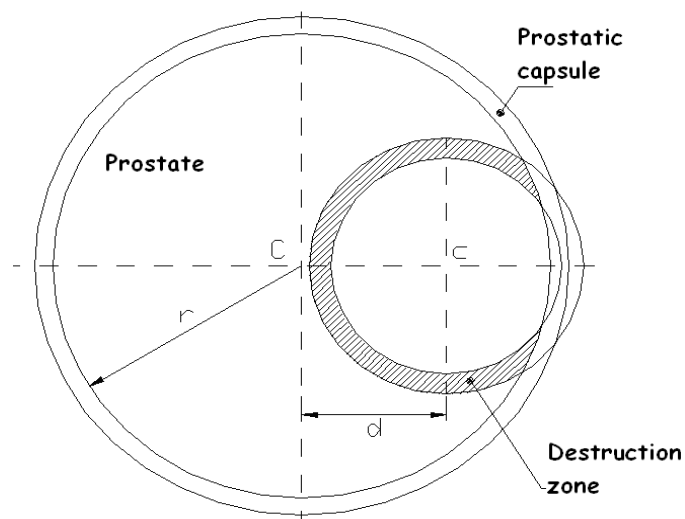
Zona destrukcije (ZD) predstavlja model tkiva koje sadrži PSA i nalazi se neposredno oko tumora prostate. Ova zona se matematički definiše kao zapremina koja predstavlja razliku zapremine dve koncentrične sfere (slika 1).



Slika 1. Zapremina ZD je razlika između koncentričnih sfera T_0 i T_0+t . (T_0 = početni volumen tumora; $T_0 + t$ = finalni volumen tumora posle vremena t .)

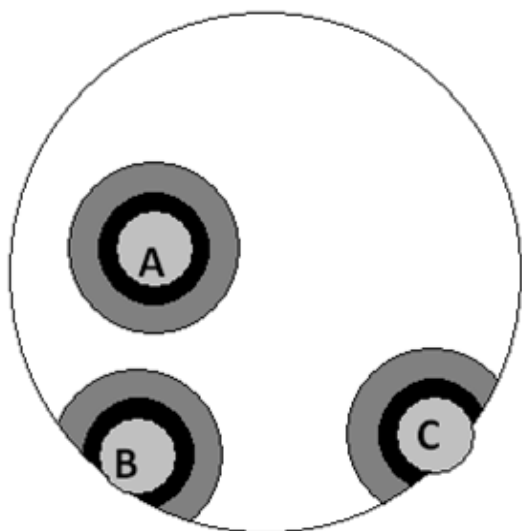
1.2. Lokalizacija tumora

Najveći deo tumora prostate raste u perifernoj zoni (PZ) jer se u njoj nalazi najveći broj žlezda [31]. Što je tumor postavljen centralnije, praćen je višim PSA. To se objašnjava razlikama u zonalnoj histologiji [27]. S druge strane, ako se primeni hipoteza o lokalno destruktivnom dejstvu tumora, centralni tumori su u većoj meri okruženi tkivom u kome se nalazi PSA nego što je to slučaj s perifernim tumorima (slika 2).



Slika 2. Kako tumor probija granice prostate, ZD se smanjuje (r = radijus prostate; C = centar prostate; c = centar tumora; d = distanca $C-c$.)

Tumori istog volumena mogu da imaju različite zapremine ZD i, samim tim, različite vrednosti PSA u serumu (slika 3).

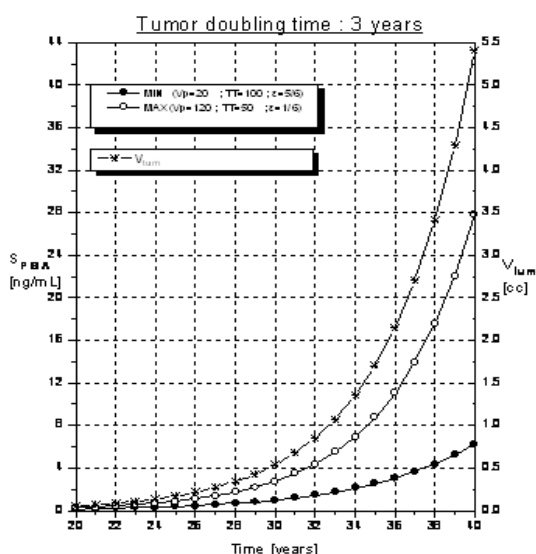


Slika 3. Tri tumora iste zapremine okružuju ZD različitih zapremina.

1.3. Brzina rasta i gradus tumora

Prema Meknilu (McNeal-u), lokalizovani CaP ima konstantan priraštaj volumena („doubling time“, dT) [31]. S druge strane, postoji i korelacija između zapremine i gradusa tumora: veliki tumori su obično stariji i imaju više slabo diferenciranih ćelija. Prema tome, u ovom konceptu ne postoji „latencija“ tumora, koja može da se shvati kao posledica malog volumena tumora i kasnog početka malignog procesa. Ako je, na primer, dT nekog tumora tri godine, potrebno je da prođe čak 30 godina od prve maligne transformacije do tumora zapremine 1 ml.

Poznato je da se intraepitelna neoplazija visokog stepena (engl. high-grade intraepithelial neoplasia, HG-PIN) nalazi na autopsijskom materijalu kod mladih muškaraca u trećoj deceniji života [32]. Čovek kod koga maligna transformacija počne u VI ili VII dekadi neće doživeti da se kod njega razvije klinički značajan tumor prostate (slika 4).



Slika 4. Rast tumora prostate kroz duži vremenski period. (Gornja kriva = priraštaj volumena tumora; srednja kriva = kriva maksimalnih vrednosti PSA; donja kriva = kriva minimalnih vrednosti PSA). Na slici se vidi da najveći broj tumora, čiji je volumen < 1,0 ml, ima PSA < 4,0ng/ml.

2. Faktori vezani za prostatu

Proizvodnja PSA u ćelijama prostate zavisi od koncentracije DHT u tkivu prostate i od broja ćelija koje sekretuju PSA. Pejčić i Tosti su otkrili da prosečna koncentracija DHT u tkivu tranzitorne zone (TZ) prostate iznosi 9,6 ng/g tkiva i da ima jaku linearnu korelaciju sa volumenom prostate [33]. Velika proizvodnja PSA se kod osoba sa BHP odražava i na porast nivoa PSA u serumu. Smatra se da porast serumskog PSA $\geq 1,6$ ng/ml [34- 36] i urinarnog PSA ≥ 150 ng/ml predstavlja rizik za progresivni rast BHP [37-41]. Ako tumor vrši invaziju hiperplastičnog tkiva, velike su šanse da bude praćen visokim povećanjem PSA.

3. Faktori vezani za bolesnika

Nivo testosterona u serumu ne utiče na proizvodnju PSA. Stariji muškarci, naime, obično imaju nizak nivo testosterona u serumu, ali normalan ili povišen DHT [42-45]. Povišen nivo DHT u serumu osoba sa BHP verovatno je posledica lokalne proizvodnje DHT u prostati.

Zapremina krvi može značajno da utiče na koncentraciju PSA u serumu. Na primer, čovek težak 60 kg ima 4,2 l krvi, odnosno 7% telesne težine [46], a čovek težak 120 kg ima 8,4 l krvi. Ako oba muškarca imaju nivo PSA u krvi od 2,5 ng/ml, prostata kod težeg čoveka ubacuje duplo veću količinu PSA u krvotok.

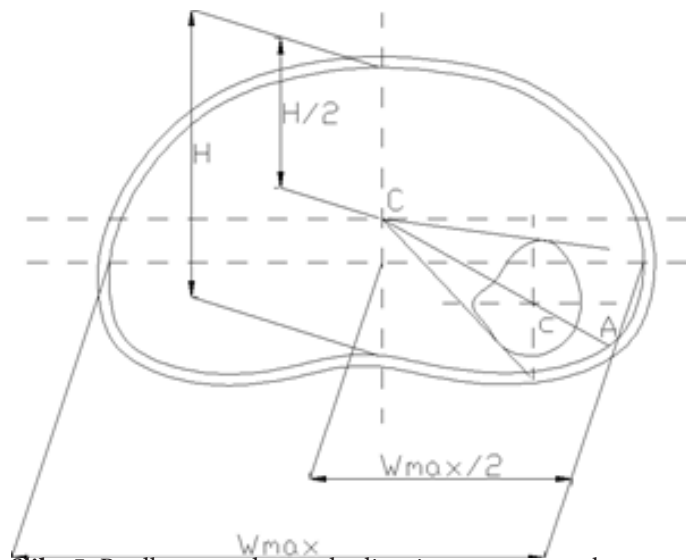
ZAKLJUČAK

Iako je PSA odavno izgubio epitet najboljeg i najsigurnijeg tumorskog markera, čini se da savremena klinička praksa ne vodi mnogo računa o mnogobrojnim faktorima koji utiču na nivo PSA kod lokalizovanog CaP. Senzitivnost i specifičnost PSA je moguće povećati ako se u obzir uzmu neki faktori koje je relativno lako odrediti. Relativno je jednostavno, na primer, odrediti indeks PSA u odnosu na zapreminu krvi, odrediti odnos PSA i DHT u serumu, izračunati odnos PSA koga luči hiperplastično tkivo i onog koji nastaje dejstvom tumora itd.

Što se tiče preoperativnog određivanja zapremine i pozicije tumora, situacija je mnogo komplikovanija i treba sačekati buduća vremena i pojavu sofisticiranijih i preciznijih „imidžing“ metoda. Kada to bude moguće, tumor će moći da se precizno prikaže i izmeri, kao i na patološkom preparatu (slika 5).

Matematički model je, ipak, samo teoretski model koji podražava dešavanja u jednom stvarnom organu. Ono što je zaista interesantno je činjenica da se rezultati, dobijeni na ovaj način, slažu sa kliničkim podacima iz velikih serija (slika 6).

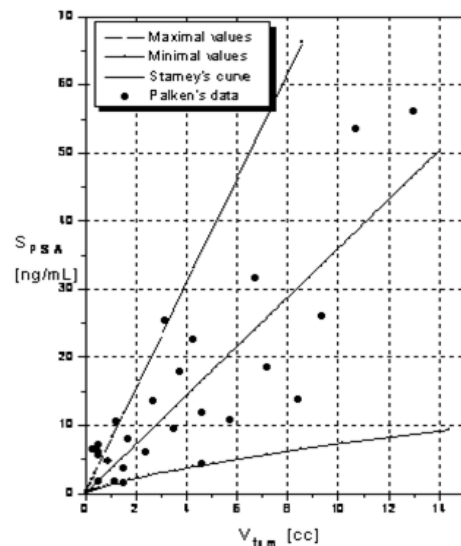
Kada bi se u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uz određivanje koncentracije PSA u serumu, vodilo računa i o svim nabrojanim faktorima koji utiču na nivo PSA kod lokalizovanog CaP, to bi značajno uticalo na porast senzitivnosti i specifičnosti ovog antigena.



Slika 5. Predlog metode za određivanje centra tumorskog rasta na patološkom preparatu (T. Pejčić)

LITERATURA

- Schieferstein G: Prostate-specific antigen (PSA) in human seminal plasma. *Arch Androl* 1999;42(3):193
- Lilja H: Role of hK2, free PSA, and complexed PSA measurements in the very early detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39(suppl 4):47-48
- Lilja H: Free and total PSA: background information and rationale for use. *Recent advances in prostate cancer and BPH*, Perthenon Publishing Group, UK, 1997:195-197
- Newling DWW: The use of markers in the diagnosis and monitoring of prostate cancer. *Forum* 5.3 (suppl.4) 1995.
- Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET: Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 312:338-343, 1985.
- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-90.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol*. 2010 Oct 28.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-46.
- Cohen RJ, Garrett K, Golding JL, et al.: Epithelial differentiation of the lower urinary tract recognition of the minor prostatic glands. *Hum Pathol* 2002;33(9):905-9
- Pejčić T, Hadzi-Djokić J, Marković B, Lalić N, Glisić B. What are the possible reasons for urethral PSA varieties after radical prostatectomy? *Acta Chir Iugosl.* 2010;57(2):31-5.



Slika 6. Gornja kriva: izračunate maksimalne vrednosti PSA. Donja kriva: izračunate minimalne vrednosti PSA. Srednja linearna kriva: Stamejeva kriva odnosa PSA/volumena tumora. Tačke na grafikonu predstavljaju pojedinačne pacijente iz Palkenove studije [47].

- Zhu YS, Cai LQ, You X, Cordero JJ, Huang Y, Imperato-McGinley J. Androgen-induced prostate-specific antigen gene expression is mediated via dihydrotestosterone in LNCaP cells. *J Androl*. 2003 Sep-Oct;24(5):681-7.
- Cohen RJ, McNeal JE, Redmond SL, Meehan K, Thomas R, Wilce M, Dawkins HJ: Luminal contents of benign and malignant prostatic glands: correspondence to altered secretory mechanisms. *Hum Pathol* 2001;32(2):242-3
- Vesey SG, Goble M, Ferro MA, Stower MJ, Hammonds JC, Smith PJB: Quantification of prostatic cancer metastatic disease using prostate specific antigen. *Urology* 1990;35(6):483-486
- Erickson DR, Hlavinka TC, Rockwood AP, Metter JD, Novicki DE, Fried MG: Prostatic acid phosphatase, beta-glucuronidase and prostate specific antigen assays in fine needle aspirates from benign and malignant prostates. *J Urol* 1991;146:1402-1406
- Denmeade SR, Sokoll LJ, Chan DW, Khan SR, Isaacs JT: Concentration of enzymatically active prostate-specific antigen (PSA) in the extracellular fluid of primary human prostate cancers and human prostate cancer xenograft models. *Prostate* 2001; Jun 15;48(1):1-6
- Jung K, Brux B, Lein M, Rudolph B, Kristiansen G, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA, Sinha P: Molecular forms of prostate specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 46:1:47-54 (2000)
- Ersev A, Ersev D, Turkery L, Ilker Y, Simsek F, Kullu S, Akdas A: The relation of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen with tumor grade in prostatic adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *EORTC Genitourinary Group Monograph*. 1990;7:129-134
- Bostwick DG: Prostate specific antigen and pathology of the prostate. *Eur urol* 1995;27(suppl 2):5
- Pretlow TG, Pretlow TP, Yang B, Kaetzel CS, Delmoro CM, Kamis SM, Bodner DR, Kursh E, Resnick MI, Bradley EL Jr: Tissue concentrations of prostate specific antigen in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*. 1991 11;49(5):645-9
- Weir EG, Partin AW, Epstein JI: Correlation of serum prostate specific antigen and quantitative immunohistochemistry. *J*

- Urol 2000 163(6):1739-42
22. Manolović D, Pejčić T, Milović N. Prostatic specific antigen: role and significance in urologic practice. *Srp Arh Celok Lek.* 1994 May-Jun;122(5-6):171-3.
 23. Billis A, Meirelles LR, Magna LA, Baracat J, Prando A, Ferreira U. Extent of prostatic atrophy in needle biopsies and serum PSA levels: is there an association? *Urology.* 2007 May;69(5):927-30.
 24. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ: Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 383-391
 25. Brawer MK. Laboratory studies for the detection of carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1990 Nov;17(4):759-68.
 26. Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, Giacherio DA, England BG, Henricks WH, Schork A, Oesterling JE. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 1996 Dec;48(6A Suppl):40-4.
 27. Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM: large organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 149:510-515
 28. Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, Kinner BM, Otori M, Scardino PT: prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:1558-1564
 29. Pejčić T, Hadzi-Djokic J, Markovic B, Maksimovic H, Acimovic M, Miljkovic S. Stage T2 prostate cancer presented with high serum prostate specific antigen and nonspecific bone lesions. *Acta Chir Iugosl.* 2007;54(4):109-12.
 30. Pejčić T, Hadzi-Djokić J, Topuzović C, Bašić D, Marjanović A, Djurasić L. The analysis of some factors that influence on serum PSA level in localized prostate cancer patients: mathematical model. *Acta Chir Iugosl.* 2011;58(1):81-7.
 31. McNeal JE: Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992 (March)23(3): 258-266
 32. Bostwick DG: progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol* 1996; 30:145-152
 33. Pejčić T, Hadži-Đokić J, Bašić D. *Prostata.* Beograd, Elit medica, 2014: 37.
 34. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(4):322-8.
 35. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG; MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1422-6;
 36. Roehrborn CG. The utility of serum prostatic-specific antigen in the management of men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008 Dec;20 Suppl 3:S19-26.
 37. T. Pejčić, J. Hadzi-Djokic, R. Radosavljevic, L. Hajdukovic, B. Milkovic. Can urinary PSA determination improve T-staging of prostate cancer? *Urology*, Volume 68, Issue null, 2006; Pages 272-272
 38. Pejčić TP, Tulic CDz, Lalic NV, Glisic BD, Ignjatovic SD, Markovic BB, Hadzi-Djokic JB. Urinary prostate-specific antigen: predictor of benign prostatic hyperplasia progression? *Can J Urol.* 2013 Apr;20(2):6707-13.
 39. Pejčić T, Hadzi-Djokic J, Acimovic M, Topuzovic C, Milkovic B, Janjic A. Urinary prostate specific antigen: is the clinical use likely? *Acta Chir Iugosl.* 2005;52(4):69-74.
 40. Tomislav P. Pejčić. *Prostata specifični antigen u urinu.* Zadužbina Andrejević, Beograd, 2005.
 41. Pejčić T, Hadzi-Djokić J, Marković B, Dragičević D, Glisic B, Lalić N, Aćimović M, Dzamić Z, Radosavljevic R. Urinary PSA level and relative tumor volume after prostate biopsy. *Acta Chir Iugosl.* 2009;56(2):17-21.
 42. Yavuz BB, Ozkayar N, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, Tezcan E, Gurlek A, Ariogul S. Free testosterone levels and implications on clinical outcomes in elderly men. *Aging Clin Exp Res.* 2008 Jun;20(3):201-6.
 43. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Oct;11(10 Pt 1):1041-7.
 44. Gooren LJ, Saad F, Haide A, Yassin A. Decline of plasma 5alpha-dihydrotestosterone (DHT) levels upon testosterone administration to elderly men with subnormal plasma testosterone and high DHT levels. *Andrologia.* 2008 Oct;40(5):298-302.
 45. Mearini L, Costantini E, Zucchi A, Mearini E, Bini V, Cottini E, Porena M. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int.* 2008;80(2):134-40. Epub 2008 Mar 19.
 46. Cameron, John R.; James G. Skofronick & Roderick M. Grant. *Physics of the Body. Second Edition.* Madison, WI: Medical Physics Publishing, 1999: 182.
 47. Palken M, Cobb OE, Warren BH, Hoak DC. Prostate cancer: correlation of digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate specific antigen levels with tumor volumes in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1155-62.