

**PROSTATAS VĒŽA DIAGNOSTIKAS DINAMIKAS
ANALĪZE REĢIONĀLAJĀ SLIMNĪCĀ LAIKĀ
PERIODĀ NO 2018. LĪDZ 2022.GADAM**
*Analysis of the Dynamics of Prostate Cancer Diagnosis in the
Regional Hospital During the Period 2018 – 2022*

Alevtīna Leice

Latvijas Universitātes P. Stradiņa medicīnas koledža, Jūrmala, Latvija

Inesa Valpētere

Daugavpils Reģionālā Slimnīca, Latvija

Natālija Bricina

SIA "AURAMED", Rīga, Latvija

Iveta Strode

Latvijas Universitātes P. Stradiņa medicīnas koledža, Latvija

Abstract. Prostate cancer is a serious medical problem around the world. In many parts of the world, prostate cancer is the leading cause of morbidity and the second leading cause of death immediately after lung cancer. The largest proportion of cases of malignant prostate tumors is in men aged 60-80 years. The Latgale region has the highest proportion of seniors in the population (22.1%). The aim of this research was to evaluate the dynamics of primary diagnostic results over 5 years period in Daugavpils hospital patients. Objects of the study are 546 patients (men) aged from 47 to 88 years who had a PSA marker and prostate biopsy results (histological responses) collected in the period from 1 January 2018 until 1 July 2022. For quantitative evaluation of histological data, the Gleason score was used, as well as its derivative GRADE (degree of malignancy). To assess the dynamics of the quality of diagnostics of prostate cancer over 5 years, the correlation coefficient between the data on the Gleason score of newly diagnosed cancer and the 5 years period of the study was used. Relationships between PSA values, Gleason scores and patient age were also assessed. The SPSS data Statistics program was used for calculation. Difficulties in diagnosis in older patients were discussed.

Keywords: biopsy, Gleason score, prostate cancer, prostate-specific antigen

Ievads

Introduction

Prostatas vēzis - ir ļaundabīgs audzējs, kas attīstās priekšdziedzerī. Prostatas vēzis ir visbiežāk sastopamākā onkoloģiskā slimība vīriešiem Latvijā un otrais

izplatītākais vēzis vīriešiem visā pasaulē un piektais galvenais vēža mirstības cēlonis vīriešu dzimuma pacientiem. Tas ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma, īpaši ekonomiski attīstītās valstīs, kur ir lielāks gados vecāku vīriešu īpatsvars vispārējā populācijā. Visā pasaulē tā sastopamības biežums ir atšķirīgs. Saslimstība ir visaugstākā Okeānijā, Ziemeļamerikā un Eiropā (85-112 gadījumi uz 100 000) un viszemākā Āzijas dienvidos un austrumos (4-11 gadījumi uz 100 000) (Waldron, Chowdhury, & McCahill, 2022). Saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem pieaug visā Eiropā un arī Latvijā. 2017.gada sākumā Latvijā dzīvoja 1,91 miljoni pastāvīgo iedzīvotāju, no tiem 895 683 vīrieši. Latgales reģionā ir vislielākais senioru īpatsvars populācijā (22,1%). Lielākais ļaundabīga prostatas audzēju gadījumu īpatsvars ir vīriešiem vecumā no 60 līdz 80 gadiem.

Sadalījumā pa reģioniem Latvijā ir vērojamas atšķirības mirstībā no ļaundabīgajiem audzējiem. Augstākais rādītājs vērojams Latgalē, ko varētu ietekmēt iedzīvotāju vecumstruktūra, tomēr, arī standartizējot pēc vecuma, redzams, ka Latgalē (342 uz 100 000 iedz.) ir būtiski augstāks rādītājs nekā citur Latvijā (vidēji valstī 309), kas saistīts ar (diagnostiku, ārstēšanas iespējām). 2019. gadā, līdzīgi kā iepriekšējos gados, ir augsta mirstība no priekšdziedzera vēža (428 uz 100 000 vīriešu).

Vidēji Latvijā 2017. gadā vīriešiem visbiežāk diagnosticēja priekšdziedzera ļaundabīgo audzēju (144 uz 100 000). Latgales reģiona diagnosticēja priekšdziedzera ļaundabīgo audzēju (177 uz 100 000). Turklāt saslimstība ar priekšdziedzera pēdējos gados ir pieaugusi, kas būtu skaidrojams arī ar pacientu vēršanos pie ārsta veselības pārbaudei un izmeklējumu, piemēram, PSA (prostatas specifiskais antigēns) analīzes veikšanu (Latvijas reģionu veselības profils 2010-2019, SPKC 2020).

Priekšdziedzera vēža cēloņi nav precīzi zināmi. Faktori, kas var palielināt risku: novecošana, rases piederība, priekšdziedzera vēzis ģimenes anamnēzē, liekais svars, garš augums, hormonu IGF līmenis (insulīnam līdzīgs augšanas faktors-1), priekšdziedzera iekaisums.

Darba mērķis: analizēt prostatas vēža diagnostikas rezultātu dinamiku laikā periodā no 2018. līdz 2022. gadam Latgalē.

Pētījuma metodoloģija *Methodology*

Pētījums veikts pamatojoties uz zinātnieku publikācijām un klīniskajām vadlīnijām. Pacientu (vīriešiem) lielākai daļai no simptomu rašanās līdz ārsta apmeklējumam pāriet ievērojami liels laika posms (no vairākiem mēnešiem līdz vairākiem gadiem). Tas skaidrojams ar to, kā vīrieši urinēšanas izmaiņas skaidro ar vecumu izmaiņām un ilgu laiku nav klīniskas pazīmes. Kad vīrieši griežas pie ģimenes ārsta ar sūdzībām par biežāku urinēšanu, apgrūtinātu urinēšanu, pēkšņo nepieciešamību urinēt, urīna noplūdi, erekcijas traucējumu, hematuriju, sāpēm,

tālāk ģimenes ārsts dot nosūtījumu uz bioķīmisko analīzi (t.sk. PSA noteikšanai) un urologa apmeklēšanai.

Urologs veic digitālo prostatas izmeklēšanu caur taisno zarnu, lai iztaustītu priekšdziedzeri un to pārbaudītu attiecībā uz novirzi no normas (PDI). Šī svarīgā uroloģiskā izmeklēšana ļauj novērtēt prostatas dziedzera lielumu un identificēt visus traucējumus. Urologs caur anālo atveri īsā laikā palpē iekšpusi taisnajā zarnā (Andersson, Lantz, & Aly, 2022).

Ja urologam ir aizdomas par prostatas vēzi pacientam ar paaugstinātu PSA koncentrāciju serumā, kā arī saskaņā ar transrektālās USG izmeklēšanas, jeb transrektālu ultrasonogrāfiski vadītu (TRUS) rezultātiem, ieteicams veikt prostatas transrektālās punkcijas multifokālo biopsiju ultraskaņas kontrolē. Pētījumā iekļauti 546 pacientu dati, kuriem bija noteikts PSA un veikta prostatas biopsija. Dati iegūti par 5 gadu laikā savāktiem izmeklējumu rezultātiem.

Lielākā analīžu daļa tika noteikta Daugavpils slimnīcas klīniski-diagnostiskajā laboratorijā, pārējās analīzes tika noteiktas Centrāla laboratorijā un Gulbja laboratorijā. Pacientiem ir paņemti venozo asiņu paraugi un no tiem atdalīts serums. Asins paraugu noņemšanu vēlams veikt no rīta, (atsevišķos gadījumos paraugu var ņemt jebkurā diennakts laikā), 12 stundas pēc ēšanas (lai izslēgtu hormonālo un citu rādītāju ietekmi). Var dzert ūdeni.

PSA ir noteikti, izmantojot klīnisko laboratoriju standarta metodes: ADVIA Centaur PSA analīze ar divu vietu divslāņu imūno analīzi, kurā izmanto tiešo hemiluminometrisko tehnoloģiju ar pastāvīgu divu antivielu daudzumu. Pirmā anti-PSA antivielas Lite reaģentā ar akridīna esteri iezīmēta kazas anti-PSA poliklonāla anti-PSA antivielas. Otrā anti-PSA antivielas cietajā fāzē ir peles anti-PSA monoklonāla anti-PSA antivielas, kas ir kovalenti sapārota ar paramagnētiskajām daļiņām (izmantots ADVIA Centaur XPT analizators). Bioloģiskais references intervāls - 0.0 - 4.0 ng/ml. Vīriešiem, kuru PSA līmenis ir no 4,0 līdz 10, jāveic prostatas biopsija pat ar negatīvu PDI (Moul, 2017).

Parasti onkoloģijas diagnozes noteikšanai tiek izmantota procedūra, kas tiek saukta par TRUS biopsiju. Indikācijas priekšdziedzera primārajai biopsijai: kopējā PSA līmenis asins serumā virs 4,0 ng/ml, aizdomas par prostatas vēzi pēc PDI, un ultraskaņas skenēšanas datiem. Tā ietver priekšdziedzera audu paraugu paņemšanu un pārbaudi uz vēža šūnu klātbūtni. Pasaulē katru gadu tiek veikti vairāk nekā 2 miljoni prostatas biopsiju izmeklēšana. Medicīnas biedrība izvirza stingras prasības šai procedūrai. Pašlaik saskaņā ar Eiropas Uroloģijas asociācijas (EAU) vadlīnijām smalkas adatas 12 punktu ultraskaņas vadīta biopsija ir "zelta" standarts (Hara, Jo & Fujii, 2008).

Biopsiju antibakteriālās profilakses standarts ir perorāla antibiotiku lietošana. Sākt lietot antibakteriālus līdzekļus (ciprofloksacīns) piecas dienas pirms procedūras, lai novērstu prostatas iekaisumu. Optimālā deva un lietošanas ilgums atšķiras (Aron, Rajeev, & Gupta, 2000). Lai procedūra būtu pēc iespējas mazāk nepatīkama, taisnajā zarnā tiks injicēts lokālas anestēzijas līdzeklis.

Prostatas biopsiju veic, pacientam guļot uz kreisā sāna. Biopsijai lieto 18G adatu ar griezošu galu un automātisku materiāla noņemšanu.

Pētījumā tika izmantota atkārtoti lietojama automātiskās biopsijas sistēma Delta Cut, Pajung Vācija. Adatas gaitu kontrolē adatas fiksators, kas piestiprināts pie rektālā US detektora. Taisnajā zarnā tiek ievadīts neliels ultraskaņas skeneris, kas raida skaņas viļņus, lai izveidotu skaidru priekšdziedzera attēlu. Pēc tam ar tievu adatu tiek paņemti vismaz 10–12 priekšdziedzera audu paraugi. Biopsijas rezultātā iegūst plānus audu cilindrus. Parauga garums ir 1,7 cm, bet diametrs 1 mm, kuru procedūras laikā marķē atbilstoši parauga paņemšanas vietai un pēc tam sagatavo morfoloģiskai izmeklēšanai (Parker et al., 2015).

Audu paraugus nosūta uz laboratoriju histoloģiskai izmeklēšanai. Histoloģiskā izmeklējuma slēdzienu pēc biopsijas var saņemt aptuveni 14 dienas pēc biopsijas. Visbiežākais histoloģiski verificēta prostatas vēža veids ir adenokarcinoma.

Preparātu morfoloģiskā izmeklēšana. Morfoloģiskos izmeklējumus veica ārsts – patologs. Pēc preparāta 24 st. fiksācijas ar 10% formalīna buferšķīdumu. Fiksatora daudzums jāņem 20-100 reizes lielāks par fiksējamā materiāla gabala tilpumu. Ar punkcijas biopsiju no dažādām vietām iegūtie priekšdziedzera audu paraugi uz patoloģijas laboratoriju parasti tiek nosūtīti atsevišķās mēģenēs un jāapstrādā atsevišķās kasetēs (Iczkowski, Casella, & Seppala, 2002).

Pēc audu paraugu laboratoriskas apstrādes – papildu fiksācijas, dehidratācijas pieaugošā spirtu koncentrācijā, audu infiltrācijas ar parafīnu un materiāla ieguldīšanas parafīna kasetēs – izgatavoja histoloģiskos preparātus, kurus krāsoja ar hemotoksilīnu – eoziņu pēc vispārpieņemtas metodikas. Rezultātā šūnu kodoli nokrāsojas zili violetā krāsā, citoplazma – rozā krāsā. Ir noderīgi parasti montēt pārklājošos audu griezumus, ja papildus nepieciešama imūnhistoloģiska krāsošana.

Glīsona rādītājs (audzēja pakāpe). Histoloģiski izmeklējot preparātus, noteica audzēja histoloģisko veidu saskaņā ar *ISUP* (Starptautiskās Uroloģiskās Patoloģijas biedrības) prostatas vēža klasifikāciju pēc diagnostiskiem kritērijiem un malignitātes pakāpi pēc Glīsona. Katram perēklim individuāli tika noteikts minimālais un maksimālais Glīsona rādītājs.

Par katru biopsijas vietu jāziņo procentuālais to biopsijas audu paraugu daudzums, kuros ir karcinoma, un atbilstošā šūnu malignitātes pakāpe pēc *ISUP* 2005. gada Glīsona klasifikācijas (Epstein, Allsbrook, & Amin, 2005).

Pašreiz kā standarts CA ļaundabīguma pakāpes noteikšanai tiek izmantota Glīsona skala, kas izstrādāta 1967.gadā un atjaunināta 2014. Glīsona pakāpes tiek izmantotas, lai aprakstītu prostatas adenokarcinomas augšanas modeļus, un tie ir saistīti ar slimības smagumu. Saskaņā ar šo sistēmu prostatas vēzis tiek sadalīts piecās pakāpēs (*ISUP* pakāpes jeb klases), pamatojoties uz diferenciācijas dziedzera modeļiem. Tas svārstās no 1 (laba prognoze) līdz 5 (slikta prognoze). (Linkon, Labib, & Hasan, 2021).

Glīsona rādītājs ir viens no veidiem, kā noteikt prostatas vēža augšanas ātrumu, agresivitāti un smagumu. Palielinoties Glīsona skaitlim, šūnu diferenciācijas pakāpe samazinās. Prostatas vēzim ir raksturīga izteikti neviendabīga histoloģiskā uzbūve, un parasti tas satur šūnas ar dažādu malignizācijas pakāpi. Lai definētu kopējo malignitātes pakāpi, patologs nosaka un piešķir pirmo skaitli atbilstoši visizplatītākajām tumora malignajām šūnām, otro skaitli atbilstoši nākamajai pēc izplatības maligno šūnu grupai. Ja audzējs nav sadalāms vairākās daļās pēc izplatības pakāpes, tad otrs skaitlis tiek pielīdzināts un ir vienāds ar pirmo. Saskaitot minētos divus skaitļus, veidojas summa (*Gleason score*), kas raksturo tumora malignitātes pakāpi. Glīsona summa atrodas robežās no 2 līdz 10 (Pron G., 2015). Svarīga ir ne tikai summa, bet arī rādītāju secība. Summa Glīsona skalā dažādiem audzējiem var būt vienāda, taču to ļaundabīguma pakāpe būs atšķirīga, piemēram, $7=3+4$ un $7=4+3$. Otrais variants būs agresīvāks un bīstamāks. Pirmais cipars tiek uzskatīts par vissvarīgāko – tas norāda audzējā visbiežāk sastopamā šūnu tipa diferenciācijas pakāpi un ir galvenais slimības prognozes novērtēšanā. Otrā vērtība ir audzēja sastāvdaļa ar augstāko ļaundabīgo audzēju pakāpi, tā tiek iekļauta summā neatkarīgi no audzēja daudzuma.

Saskaņā ar *ISUP* novērtējumu (Grade klases noteikšana) Glīsona 3+3 vērtējums atbilst 1. Grade klasei; 3+4 ietilpst Grade 2.klasē; 4+3 Grade 3. klasē; 4+4, 3+5 un 5+3 Grade 4. klasē. Visbeidzot, 4+5, 5+4 un 5+5 ietilpst Grade 5.klasē (Ali Hasan et al., 2021).

No iegūtiem 5 gada perioda datiem, izveidota datu bāze, kur iekļauts datu iegūšanas gads, pacienta vecums, Glīsona rādītājs, Grade klase. Katram pacientam piešķirta diagnoze – LPH vai CA prostatas. Datus ierakstīja datorā programmas MS Excel tabulā, konvertēja firmas (ASV) PASW datorprogrammā SPSS Statistics 18.0 turpmākajai datu apstrādei. Statistiskai analīzei, datu salīdzināšanai izmanto vai neparametrisku statistisku testu *Mann-Whitney U* tests, kā arī dažu grupu salīdzinājumam izvēlēts *Kruskal Wallis* tests. Savstarpējo attiecību analīzei izmantots Pīrsona korelācijas aprēķins.

Rezultāti un diskusija

Results and Discussion

Darbā analizēti dati no pacientiem, kuri tika nosūtīti uz Daugavpils slimnīcu prostatas biopsijai, ar mērķi noteikt galīgo diagnozi un turpmāk izvēlēties ārstēšanas taktiku. Dati apkopoti par laika posmu no 2018. līdz 2022. gadam. Pacientu skaits un vecums, kas sadalīts pa izmeklējuma gadiem atspoguļo 1. tabula.

1.tabula. Pacientu skaits un vidējais pacientu vecums izmeklējuma periodā
(autoru veidots)

Table 1 Number of patients and their average age during the examination period
(created by the authors)

Gads	Pacientu skaits	Vidējais vecums ± SEM (gadi)	Minimālais vecums (gadi)	Maksimālais vecums (gadi)
2018	127	66,75±0,67	48	86
2019	128	67,95±0,72	49	88
2020	111	68,40±0,82	46	88
2021	100	70,44±0,86	50	88
2022	80	65,47±0,82	47	84

SEM – vidējo standartkļūda

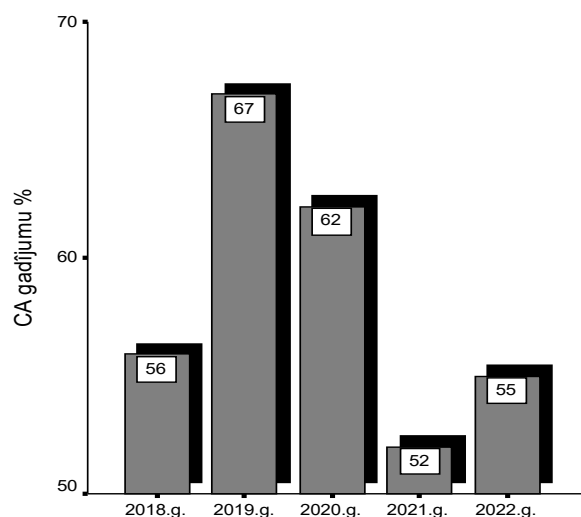
SEM – standart error of mean

Kopumā tika pārbaudīti 546 cilvēki, kuru vidējais vecums bija $67,8 \pm 0,35$ gadi. Pēģito gadu pacientu vecuma diapazons ir vienāds. Tas saistīts ar to, ka skrīningam tiek pakļauti pacienti vecumā no 45-50 gadiem.

Kā aprakstīts metodoloģijas sadaļā pēc veiktajām procedūrām, kas ietvēra asins PSA marķieru noteikšanu un biopsijas, ar paraugu (parasti no 8 līdz 10 audu paraugiem) histoloģiskai novērtēšanai, katrs pacients tika novērtēts pēc Glissona metodes. Turklāt Glissona rādītājs tika pārveidots par ISUP (Starptautiskās Uroloģiskās Patoloģijas biedrības) rādītāju (Grade vērtējums)

Šie dati tika iekļauti datu bāzē statistikas apstrādei. Pamatojoties uz histoloģisko atradi, visi pacienti tika iedalīti 2 grupās – LPH un prostatas vēzis (CA prostatas).

1. attēlā parādīts vēža gadījumu procentuālais sadalījums starp pārbaudītajiem pacientiem pa gadiem.



1.attēls. Prostatas ļaundabīgo izmaiņu gadījumu % laika periodā
no 2018. līdz 2022.g (autoru veidots)

Figure 1 The frequency of cases of malignant changes of the prostate in the period
from 2018 until 2022 (created by the authors)

Atšķirības gan konkrētajā gadā izmeklēto cilvēku skaitā, gan viņu vidējā vecumā, gan diagnosticēto vēža procentuālajā daļā ir skaidrojamas ar subjektīvu faktoru un objektīvu apstākļu kombināciju (piemēram, Covid-19 epidēmijas izraisītā pacientu izolācija, medicīniskās konsultācijas pieejamība, finansējuma iespējas valstī un reģionā utt.).

Prostatas vēža diagnozi pārliecinoši var noteikt, tikai pamatojoties uz biopsiju. Tomēr visus pacientus uz šo procedūru nosūtīt nav iespējams. Ārstam ir uzdevums, no vienas puses, savlaicīgi noteikt pareizu diagnozi, veicot prostatas audu histoloģisku analīzi, no otras puses, neveikt nepamatotas manipulācijas, kas var būt saistītas ar komplikācijām. Biopsijas sarežģījumi ir saskatāma (makro) hematūrija, hematospermija, asiņošana no taisnās zarnas, prostatīts, paaugstināta temperatūra > 38.5, urīna aizture (Middleton, Thompson, & Austenfeld, 1995).

Lēmums par nosūtīšanu uz biopsiju tiek pieņemts, ņemot vērā fizikālo, instrumentālo izmeklējumu rezultātus un PSA biomarkiera vērtību. Pēdējo vērtību interpretācija nav viennozīmīga. No vienas puses, audzēja attīstība vairumā gadījumu ir saistīta ar PSA vērtību palielināšanos virs pieņemtajiem atsauces intervāliem. Pētījumā 2. tabulā parādīts LPH un vēža vidējas PSA vērtības.

2.tabula **PSA rādītāji grupās ar LPH un CA prostatas** (autoru veidots)

Table 2 **PSA values in patients with prostate hyperplasia and CA**

(created by the authors)

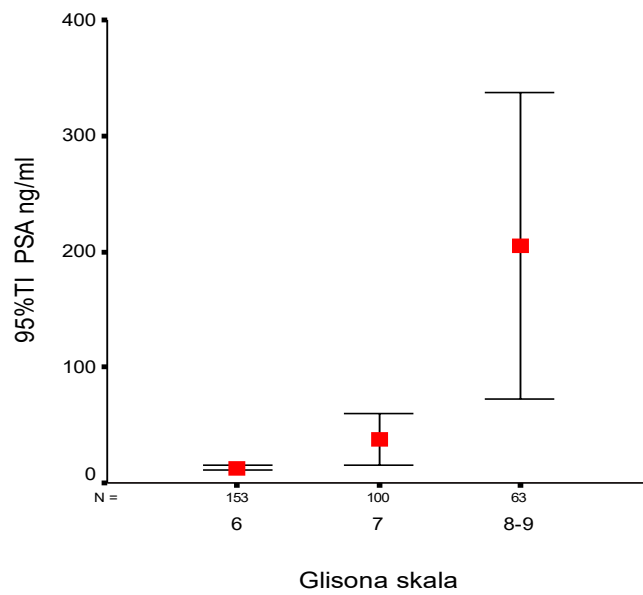
Pacientu grupa	Pacientu skaits	Vidējais PSA ± SEM (ng/ml)	Minimālais PSA (ng/ml)	Maksimālais PSA (ng/ml)
LPH	223	11,06±1,13	1	229
CA	320	61,04±14,26	0	3122

SEM – vidējo standartkļūda

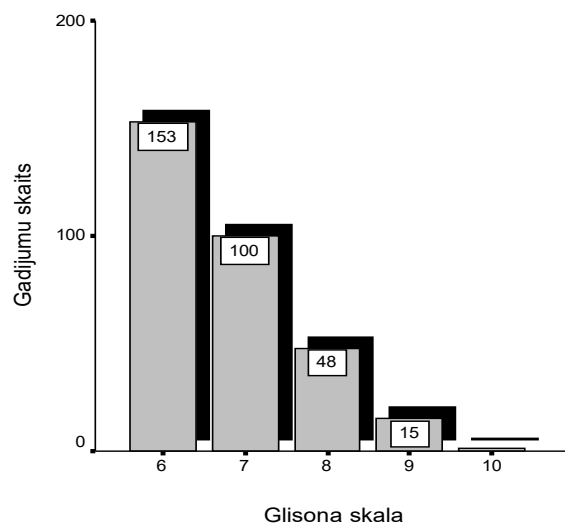
SEM – standart error of mean

Vidējais PSA līmenis ļaundabīga audzēja gadījumā ir 5,5 reizes augstāks nekā labdabīgas prostatas hiperplāzijas gadījumā. Salīdzinājums ar *Mann-Whitney U* testu parāda lielu PSA atšķirību starp abām grupām. Parametrs $z = -5,78$ ar $p < 0,0001$ nozīmīguma līmenī.

Turklāt, jo ļaundabīgāks veidojums, jo augstāks PSA līmenis. Statistiskai salīdzināšanai tika atlasītas trīs grupas pēc Glīsona rādītājiem, kuras pārstāvēja lielākais pacientu skaits. 2. attēlā parādītas vidējās PSA vērtības pacientu grupās ar audzēju rādītājiem 6, 7 un 8-9 pēc Glīsona. Atšķirību apstiprina statistiskā rādītāja $\chi^2 = 67,46$ aprēķins pēc *Kruskal-Wallis* metodes ar salīdzināšanas grupu atšķirības nozīmīgumu $p < 0,0001$.



2. attēls. Vidējās PSA vērtības pacientiem ar dažādiem Glīsona rādītājiem (autoru veidots)
Figure 2 Mean PSA values in patients with different Gleason scores (created by the authors)



3. attēls. Dažādu vēža pakāpju gadījumu skaita sadalījums (autoru veidots)
Figure 3 Distribution of the number of cases of different grades of cancer (created by the authors)

Ja izskatīt, kā pēc biežuma sadalās pacientu grupas ar dažādu ļaundabīgo procesu pakāpi, tad atklājas, ka biežāk sastopami pacienti ar mazāk ļaundabīgiem audzējiem, un, palielinoties ļaundabīgo audzēju pakāpei, to skaits samazinās. Tas parādīts 3. attēlā, kur x ass parāda ļaundabīgo audzēju pakāpes pēc Glīsona skalas.

Līdzīgi varam parādīt Grade klases sadalījumu. Parasti praktizējošie ārsti

izmanto šo kritēriju klīniskajam novērtējumam. 3. tabulā parādīts šī rādītāja biežuma sadalījums pētījuma izlasē.

3. tabula. PSA rādītāji grupās ar LPH un CA prostatas (autoru veidots)
Table 3 PSA values in patients with prostate hyperplasia and CA
 (created by the authors)

Grade klase	Gadījumu skaits	Gadījumu % visā izlasē	% starp CA	Kumulatīvais %
1	151	27,7	47,9	47,9
2	62	11,4	19,7	67,6
3	40	7,3	12,7	80,3
4	49	9,0	15,6	95,9
5	13	2,4	4,1	100,0
Kopā	315	57,7	100,0	
Trūkstošas vērtības	231	42,3		
Pavisām kopā	546	100,0		

Darbā tika analizēta vecuma un pētīto rādītāju attiecība. Salīdzinājumam tika izmantota korelācijas analīze ar Pīrsona korelācijas koeficienta aprēķinu. Rezultāts ir parādīts 4. tabulā.

Redzams, ka gan Glīsona vērtējums, gan Grade klase pozitīvi un būtiski korelē ar pacientu vecumu, kas nozīmē, kā gados vecākiem pacientiem biežāk sastopamas ļaundabīgās prostatas vēža formas.

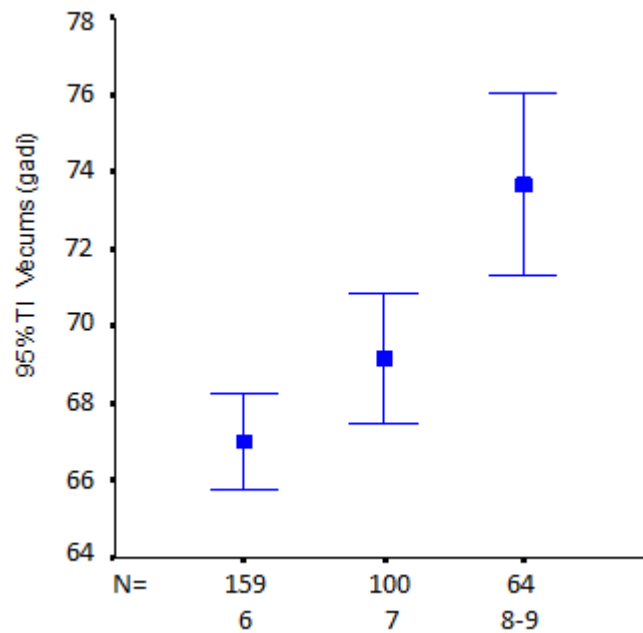
4. tabula. Pīrsona korelācija starp vecumu un prostatas histoloģijas novērtējumu pēc Glīsona, kā arī Grade klases (autoru veidots)
Table 4 Pearson Correlation between patients age and Gleason values and Grade values (created by the authors)

		Glīsona vērtējums	Grade klase
Vecums	<i>Pīrsona korelācija</i>	0,268(**)	0,290(**)
	<i>p-vērtība</i>	0,000	0,000
	N	318	315

** Korelācija būtiska 0.01 līmenī (abpusēji)

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

To demonstrē arī 4. attēls, kurā parādīts vidējais vecums pacientu grupās ar dažādiem Glīsona ļaundabīgo audzēju rādītājiem iepriekš minētajās salīdzinājumam atlasītajās grupās (6, 7 un 8-9 rādītājiem pēc Glīsona). Statistiskais salīdzinājums pēc *Kruskal-Wallis* metodes ar indeksa $\chi^2 = 24,504$ aprēķinu apstiprināja lielu atšķirību starp grupām pie p -vērtības $< 0,0001$.



4. attēls. Vidējais vecums pacientiem dažādās CA grupās pēc Glīsona vērtējuma (autoru veidots)

Figure 4 Average age of patients in different CA groups according to Gleason score (created by the authors)

Tādējādi gados vecākiem cilvēkiem pirmo reizi vēzis tiek atklāts ļaundabīgākā formā nekā jaunākiem. Šie dati atbilst literatūrā aprakstītajiem pētījumiem. Matt McMillen (2022) uzskata, ka pacientiem, kas vecāki par 70 gadiem, risks saslimt ar ļaundabīgāku formu ir 4 reizes lielāks un vēža gaita ir agresīvāka

Ārstam, lemjot par pacienta nosūtīšanu uz biopsiju, jānovērtē slimības simptomi, PSA dati, pacienta individuālie riski (blakusslimības, punkcijas komplikāciju risks, psiholoģiskais stāvoklis utt.). Kā zināms no prakses un apstiprināts arī šajā pētījumā gados vecākiem cilvēkiem prostatas vēzis var attīstīties uz labdabīgas hiperplāzijas fona, ko, savukārt, pavada PSA palielināšanās.

Šajā pētījumā 41,3% pacientu ar paaugstinātu PSA pēc audzēja histoloģiskās izmeklēšanas tika diagnosticēta LPH (Glīsona rādītājs zem 5). Savukārt 52,4% pacientu ar ļaundabīgām izmaiņām audu paraugos bija normālas PSA vērtības. Tas viss apgrūtina pacienta vadīšanas taktikas izvēli. Kā redzams, ļaundabīgākās formas rodas gados vecākiem pacientiem, kuriem biopsijas metožu izmantošana ir visproblemātiskākā.

Tiek analizēta pētāmās slimības diagnozes uzstādīšanas dinamika 5 gadu laikā. Šim nolūkam var piemērot tādu statistisko kritēriju kā Glīsona skalas rādītāju korelācija ar piecu gadu pētījuma secību, jo diagnostikas mērķis ir samazināt pirmreizēji diagnosticētu smagu vēža gadījumu skaitu. Pīrsona korelācijas koeficientu vērtības parādītas 5. tabulā. Abos aprēķinos bija nozīmīga

un negatīva korelācijas koeficientu vērtība ar $p < 0,01$. Tas nozīmē, ka laika posmā no 2018. līdz 2022. gadam Glīsona indeksa augstāko vērtību īpatsvars samazinājās, kas liecina par savlaicīgāku vēža diagnostiku.

5.tabula. Pīrsona korelācija starp Glīsona un Grade rādītājiem ar 5 gadu laika posmu (autoru veidots)

Table 5 Pearson correlation between Gleason scores and Grade scores and 5-year period (created by the authors)

Gads	Gads un Glīsona	Gads un Grade
ρ	-0,153(**)	-0,164(**)
p -vertība	<0,006	<0,004
N	318	318

** Korelācija būtiskā $p < 0.01$ līmenī

** Correlation is significant at the 0.01 level

Darbā ir konstatētas grūtības, īpaši attiecībā uz pacientu vecuma kategoriju. Šīs problēmas risinājums būs jaunāko laboratoriskās diagnostikas metožu, piemēram, PCA3 marķieru noteikšanas plašāka ieviešana.

PCA3 gēna noteikšana pēcmasāžas urīnā ir viens no vismodernākajiem jaunākiem molekulārajiem prostatas vēža pārbaudēm. PCA3 ir nekodējoša RNS, kas raksturīga prostatai. Tests atklāj prostatas vēža biomarķieri (PCA3 gēnu) urīnā. Ja šis gēns ir "pārmērīgi izteikts" (tas ir konstatēta augsta gēna aktivitāte), tad ārsts pieņem augstu prostatas vēža risku. Tiek uzskatīts, ka ar augstu gpc3 gēna aktivitāti prostatas vēzis tiks diagnosticēts 80% gadījumu. Pētījuma metode ir polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR). PCA3 references intervāls ir > 25 . Mērvienības: mcg/l (mikrogrami litrā). Izpildes laiks: 12 dienas.

Jaunākie pētījumi rāda, ka kompjūtertomoģrafijas (CT) un magnētiskās rezonanses (MRI) iespējas ir ierobežotas un nepieciešams veikt pozitronu emisijas tomogrāfijas/kompjūtertomoģrafijas (PET/CT) izmeklējumu.

Secinājumi Conclusions

- 1) Saskaņā ar pētījumu, kurā piedalījās 546 vīrieši ar vidējo vecumu $67,8 \pm 0,35$ gadi, 320 gadījumos tika diagnosticēts prostatas vēzis. Pārējiem tiek diagnosticēts LPH (labdabīga prostatas hipertrofija). Diagnozi apstiprināja prostatas biopsijas histoloģiska izmeklēšana.
- 2) Konstatēts, ka izmanto Glīsona rādītāju (vērtējums piecu punktu skalā) lai kvantitatīvi noteiktu audzēja ļaundabīguma pakāpi.
- 3) Pierādīts, ka, jo augstāks šis rādītājs (ļaundabīgāks audzējs), jo retāk tas pirmo reizi tika diagnosticēts.
- 4) Noteikts, ka ļaundabīgo audzēju pakāpe korelē ar vecumu - vidējais vecums pacientiem ar ļaundabīgo audzēju 6. pakāpē pēc Glīsona skalas bija zemāks nekā pacientiem ar 7. pakāpi, savukārt, vēl zemāks tas bija pacientiem ar 8-

9. pakāpi. To statistiski apstiprina *Kruskala-Volisa* metode starpības nozīmīguma līmenī $p < 0,0001$. Tas tiek parādīts kā statistiski nozīmīga pozitīva Glīsona punktu korelācija ar vecumu.
- 5) Noteikta vidējā PSA vērtība LPH grupā ir $11,06 \pm 1,13$ ng/ml, bet grupā ar CA $61,04 \pm 14,26$ ng/ml, kas ir 5,5 reizes lielāks (atšķirības nozīmīguma līmenis $p < 0,0001$).
 - 6) Konstatēts, ka Glīsona rādītājs un PSA vērtības pozitīvi un statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$) korelēja: jo augstāks ir Glīsona rādītājs, jo augstāka ir vidējā PSA vērtība.
 - 7) Noteikts, ka pieaugot pacienta vecumam, palielinās gan audzēja ļaundabīguma pakāpe, gan PSA rādītāji. Tāpēc gados vecākiem pacientiem, lai diagnosticētu patoloģiju, ir jāizmanto papildu izmeklēšanas metodes, kas ir ģenētiskā analīze ar PCF3 gēna noteikšanu urīnā un pozitronu emisijas datortomogrāfija (PET/CT).
 - 8) Novērtējot diagnostiska procesa dinamiku (5 gadu laikā), tiek izmantota Glīsona punktu korelācija un rezultātā tiek iegūtā negatīvā un būtiskā korelācija, kas liecina, ka smagākas vēža formas īpatsvars laika gaitā ir samazinājies un tā ir pozitīva tendence diagnostikā.

Kopsavilkums

Summary

In a study of 546 men with a mean age of 67.8 ± 0.35 years, 320 cases were diagnosed with prostate-cancer. The rest have BPH (benign prostatic hypertrophy). The diagnosis was confirmed by histological examination of the prostate biopsy. To quantify the degree of malignancy of the tumor, the Gleason score and its derivative Grade (score on a five-point scale) were used. It is shown that the higher this score was (the more malignant the tumor), the less often it was first diagnosed. On the other hand, it was shown that the degree of malignancy correlates with age - the average age of patients with a grade of malignancy of 6 on the Gleason scale was lower than in patients with a grade of 7, which, in turn, was lower than in patients with a grade of 8-9. This is statistically confirmed by the Kruskal-Wallis method at the level of significance of the difference $p < 0.0001$. It is shown as a statistically significant positive correlation of Gleason scores (as well as grade grades) with age. Pearson's correlation coefficient in the first case $r = +0.268$, in the second case $r = +0.290$ and $p < 0.001$. In these patients, PSA was determined too. Mean PSA values in the BPH group were 11.06 ± 1.13 ng/ml. And in the group with CA 61.04 ± 14.26 ng/ml, which is 5.5 times higher (significance level of difference $p < 0.0001$). Gleason score and PSA values positively and statistically significantly ($p < 0.0001$) correlated: the higher the Gleason score, the higher the mean PSA value. Thus, with an increase of the age of the patient, both the degree of malignancy of the tumor and PSA values increase. Therefore, in

older patients, in order not to miss the disease, it is necessary to use additional diagnostic methods, such as genetic analysis with the detection of PCF3 gene in urine, positron emission computed tomography (PET/CT). To assess the dynamics of the diagnostic process for 5 years, statistical criteria such as the correlation of Gleason scores with the five-year study sequence can be applied. The resulting negative and significant correlation indicates that the proportion of more severe forms of cancer has decreased over time, which is a positive trend in diagnosis.

Pateicība **Acknowledgement**

Autori izsaka sirsnīgu pateicību Patoloģijas nodaļas vadītājam ārstampatologam Dmitrijam Muravjovam par sadarbību.

Literatūra **References**

- Aron, M., Rajeev, T., & Gupta, N. (2000). Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJ*, 85(6), 682-5, 10759665.
- Epstein, J., Allsbrook, W., Amin M. et al. (2005). The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29(9), 1228-42, 16096414.
- European Association of Urologists. (2022). Prostate cancer. Retrieved from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
- Hara, R., Jo, Y., Fujii, T., et al. (2008). Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*, 71(2), 191-5, 18308081.
- Iczkowski, K., Casella, G., Seppala, R. et al. (2002). Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*, 59(5), 698-703, 11992843.
- Joel, A., Lantz, A. & Aly, M. (2022). Digital Rectal Examination in Stockholm3 Biomarker-based Prostate Cancer Screening, *European Urology Open Science*, 44, 69-75, S2666168322008771.
- Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs. (2017). Pirmreizēji reģistrēto gadījumu skaits ar ļaundabīga audzēja diagnozi 2010.-2017. gadā. Pieejams: <https://www.spkc.gov.lv/lv/search?q=prostata&page=1>
- Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs. (2020). Latvijas reģionu veselības profils 2010-2019. Pieejams: <https://www.spkc.gov.lv/lv/media/5071/download?attachment>
- Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs. (2020). Veselības aprūpes pakalpojumu onkoloģijas jomā uzlabošanas plāna 2017.–2020. gadam izpilde. Pieejams: <https://www.spkc.gov.lv/lv/veselibas-sistemas-darbibas-snieguma-novertejums>
- Lietotāja rokasgrāmata ADVIA Centaur® XPT Immunoassay System, Siemens, (REF. 10816701 Rev. A, 2014-09).
- Linkon, A. H. M., Labib, M. M., Hasan, T., & Hossain, M. (2021). Deep learning in prostate cancer diagnosis and Gleason grading in histopathology images: An extensive study. *Informatics in Medicine Unlocked*, 24, 100582.
- McMillen, M. (2022). Prostate Cancer in Older People. Retrieved from

Leice et al., 2023. Prostatas vēža diagnostikas dinamikas analīze reģionālajā slimnīcā laikā periodā no 2018. līdz 2022.gadam

- <https://www.webmd.com/prostate-cancer/prostate-cancer-late-in-life-diagnosis>.
- Middleton, R., Thompson, I., Austenfeld, M. et al. (1995). Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *The American Urological Association*, 154(6), 2144-8, 7500479.
- Moul, J. (2017). Comparison of DRE and PSA in the Detection of Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 197, 2, S208-S20, j.juro.2016.11.031.
- Parker, C., Gillessen, S., Heidenreich, A., & Horwich, A. (2015). Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v69-v77.
- Pron, G. (2015). Prostate-Specific Antigen (PSA)–Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 5(10), 1–64, PMC4561549.
- Waldron, N., Chowdhury, S., & McCahill, C. (2023). Prostate cancer. *Medicine*, 48-52, j.mpmed.2022.10.013.