

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.357>

<https://orcid.org/0000-0002-8811-5165>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Alvydas Vėželis

3D ultragarsinio vaizdo sistemos,
daugiaparametrės magnetinio rezonanso
tomografijos, transperinealinės biopsijos
ir molekulinų žymenų tyrimas
identifikuojant kliniškai reikšmingą
priešinės liaukos vėžį

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2016–2021 metais Nacionaliniame vėžio institute. Disertacija ginama eksternu.

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Feliksas Jankevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslų medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Darius Skaudickas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

doc. dr. Audrius Dulskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Kastytis Šmigelskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Nomeda Rima Valevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Egils Vjaters (Latvijos universitetas, Latvija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2022 m. lapkričio 4 d. 12.00 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje. Adresas: (M. K. Čiurlionio g. 21/27, Vilnius, LT-03101, Lietuva), tel. (8 5) 239 8700; el. paštas mf@mf.vu.lt. Tel.: (8 5) 239 8700

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.357>

<https://orcid.org/0000-0002-8811-5165>

VILNIUS UNIVERSITY

Alvydas Vėželis

The 3D ultrasound imaging system,
multiparameter magnetic resonance
imaging, transperineal biopsy, and
molecular markers for identification of
clinically significant prostate cancer

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

This dissertation was written between 2016 and 2021 at National Cancer Institute, Lithuania. The dissertation is defended on an external basis.

Academic consultant – Prof. Habil. Dr. Feliksas Jankevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Darijus Skaudickas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

Members:

Assoc. Prof. Dr. Audrius Dulskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001);

Prof. Dr. Kastytis Šmigelskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001);

Prof. Dr. Nomeda Rima Valevičienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001);

Prof. Dr. Egils Vjaters (University of Latvia, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12 P.M. on 4 November 2022 in the Great Hall at the Medical Faculty of Vilnius University.

Address: M. K. Čiurlionio str. 21/27, Vilnius, 03101 Lithuania.

Tel. +370 5239 8700; email mf@mf.vu.lt

The text of this dissertation can be accessed through Vilnius University Library as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

SANTRUMPOS	9
ĮVADAS	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA	13
1.1. Priešinės liaukos vėžio epidemiologiniai duomenys	13
1.1.1. Priešinės liaukos vėžio paplitimas	13
1.1.2. Mirtingumas ir išgyvenamumas sergant priešinės liaukos vėžiu	14
1.2. Priešinės liaukos vėžio rizikos veiksniai	15
1.2.1. Biologiniai ir genetiniai veiksniai	15
1.2.2. Gyvensenos veiksniai	16
1.2.3. Kiti veiksniai	18
1.3. Priešinės liaukos vėžio diagnostika	19
1.3.1. Digitalinis rektalinis priešinės liaukos ištyrimas	20
1.3.2. Priešinės liaukos specifinis antigenas	21
1.3.3. Transrektalinis ultragarsinis tyrimas	22
1.3.4. Priešinės liaukos biopsija ir histologinis ištyrimas	22
1.4. Priešinės liaukos vizualizavimo metodai	26
1.4.1. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminė analizė	26
1.4.2. Daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija	28
1.5. Naujieji molekuliniai priešinės liaukos vėžio žymenys	30
1.5.1. CRISP3 (daug cisteino turintis sekrecijos baltymas-3)	31
1.5.2. LMTK2 (lemuro tirozino kinazė-2)	32
1.5.3. MSMB (<i>beta</i> mikrosemino baltymas)	33
2. BIOMEDICININIO TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	35
2.1. Tyrimo tikslas	35
2.2. Tyrimo uždaviniai	35
2.3. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė	35
2.4. Autoriaus indėlis	36
3. DARBO METODOLOGIJA	37

3.1. Tyrimo eiga	37
3.2. Tiriamųjų imtis	38
3.3. Tyrimo instrumentai	38
3.3.1. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminė analizė.....	38
3.3.2. Daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija	39
3.3.3. Transperinealinė biopsija	42
3.3.4. Priešinės liaukos specifinis antigenas	40
3.3.5. Priešinės liaukos simptomų skalė.....	41
3.3.6. Molekuliniai žymenys: <i>CRISP3</i> , <i>LMTK2</i> , <i>MSMB</i> genų raiškos ir <i>MSMB</i> (-57 C/T) polimorfizmo nustatymas	41
3.3.7. Histopatologinė analizė.....	45
3.3.8. Kliniškai reikšmingo vėžio nustatymas.....	46
3.4. Statistinė duomenų analizė	47
4. REZULTATAI.....	49
4.1. Anamnezė, demografinės ir klinikinės pacientų charakteristikos ...	49
4.1.1. Pacientų demografiniai ir anamnezės ypatumai	49
4.1.2. Pacientų klinikinės ir patologinės charakteristikos	50
4.2. Transperinealinės biopsijos rezultatai ir kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio pasiskirstymas pagal zonas	53
4.3. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos rezultatai diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį	55
4.3.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.....	56
4.4. Daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos rezultatai diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį	57
4.4.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.....	58
4.4.2. Priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistemos PI-RADS-v2 rezultatai	59
4.5. Genetinių žymenų sąsajos su pacientų klinikinėmis ir patologinėmis charakteristikomis	60

4.5.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.....	62
4.5.2. Genetinių žymenų diagnostinis validumas diferencijuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį nuo nereikšmingo.....	62
4.6. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinų žymenų palyginimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį	64
4.6.1. Prognozinių veiksnių vienaveiksnė analizė.....	64
4.6.2. Tiriamųjų veiksnių jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.....	65
4.6.3. Daugiaveiksnė analizė prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.....	73
REZULTATŲ APTARIMAS	76
IŠVADOS	83
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS IR ATEITIES PERSPEKTYVOS	85
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	86
PRIEDAI.....	109
1 priedas: Bioetikos leidimas.....	109
2 priedas: Bioetikos leidimo papildymas.....	110
3 priedas: Asmens informavimo forma	111
4 priedas: Informuoto asmens sutikimo forma	115
5 priedas: Vienaveiksnė analizė	116
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	118
SUMMARY	120
1. INTRODUCTION.....	120
1.1. Background	120
1.2. Aim of study.....	122
1.3. Objectives of study	122
1.4. Scientific novelty and clinical implications	122
2. MATERIALS AND METHODS	124
2.1. Study process	124

2.2. Study sample	124
2.3. Measurement tools and procedures	124
2.4. Data analysis	126
3. RESULTS	127
3.1. Anamnesis, demographic, and clinical characteristics	127
3.2. Transperineal biopsy and clinically significant prostate cancer by zone.....	127
3.3. 3D ultrasound imaging system for identifying clinically significant prostate cancer.....	128
3.4. Multiparameter magnetic resonance imaging for identifying clinically significant prostate cancer	129
3.5. Genetic markers and their associations with clinical and pathological characteristics.....	130
3.6. Comparison of different procedures and indicators for identifying clinically significant prostate cancer	132
CONCLUSIONS.....	136
GYVENIMO APRAŠYMAS	138
PADĖKA	140

SANTRUMPOS

- 3D – trijų dimensijų
- 3D-UVS – trimatės ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema
- CRISP3 (angl. *cysteine-rich secretory protein 3*) – cisteinu turtingas sekrecijos baltymas-3
- DNR – deoksiribonukleino rūgštis
- EPCA (angl. *early prostate cancer antigen*) – ankstyvasis PLV antigenas
- kDNR – kopijinė deoksiribonukleino rūgštis
- MSMB (angl. *microseminoprotein-beta*) – mikrosemino baltymas-*beta*
- DpMRT – daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija
- DRT – digitalinis rektalinis tyrimas
- ES – Europos Sąjunga
- KMI – kūno masės indeksas
- NVI – Nacionalinis vėžio institutas
- p – trumpasis chromosomos petys
- PGR – polimerazės grandininė reakcija
- PI-RADS (angl. *Prostate imaging reporting and data system*) – priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistema
- PLV – priešinės liaukos vėžys
- PSA – priešinės liaukos specifinis antigenas
- RL-PGR – realaus laiko polimerazės grandininė reakcija
- RNR – ribonukleino rūgštis
- q – ilgasis chromosomos petys
- TRUG – transrektalinis ultragarsinis tyrimas

IVADAS

Pasaulyje, daugelyje Europos valstybių ir Lietuvoje priešinės liaukos vėžys (PLV) yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų vyrų onkologinių ligų [1]. Nacionalinio vėžio instituto duomenimis, 2015 metais PLV sudarė 32 proc. vyrų onkologinių ligų [2]. Ši vėžio lokalizacija pagal paplitimą yra pirmoje vietoje Lietuvoje – tiek vyrų, tiek ir bendrosios populiacijos. Be to, PLV pagal mirtingumą yra trečioje vietoje Lietuvos vyrų populiacijoje [3]. 2020 metais mirtys nuo PLV sudarė 6,5 proc. vyrų mirčių nuo navikinių ligų [4].

Nepaisant diagnostinių ir terapinių galimybių tobulėjimo, sergančių PLV pacientų išgyvenamumas išlieka mažas dėl dažnai pavėluotai nustatomos ligos, jos atsinaujinimo, kurio nepastebima arba jis pastebimas per vėlai. Dažnai PLV gydomas tada, kai gydymo visai nereikia, o pakaktų pacientą stebėti. Todėl labai svarbu atskirti kliniškai reikšmingą PLV, kuri reikia gydyti, nuo kliniškai nereikšmingo, kuris nėra gydomas, progresuoja lėtai, neplinta ir nekelia pavojaus paciento gyvybei [5].

Dėl didėjančio sergamumo PLV 2006 metais Lietuvoje buvo pradėta vykdyti Lietuvos PLV ankstyvosios diagnostikos programa, finansuojama Valstybinės ligonių kasos [6]. Atsižvelgiant į programos rekomendacijas, detalesnis paciento ištyrimas rekomenduojamas nustatčius padidėjusią priešinės liaukos specifinio antigeno (PSA) koncentraciją kraujyje (>3 ng/ml). Po urologinės apžiūros, digitalinio rektalinio ir echoskopinio tyrimo pacientui atliekama transrektalinė priešinės liaukos biopsija, kontroliuojant ultragarsu. Taip nustatoma iki 70 proc. PLV atvejų [7]. Standartinės transrektalinės biopsijos paėmimo metu pažeidžiama tiesiosios žarnos gleivinė, galimos komplikacijos – kraujavimas, ūminis priešinės liaukos uždegimas, šlapimo susilaikymas ar sepsis [8].

Kai yra pakartotinės priešinės liaukos biopsijos atlikimo indikacijų, rekomenduojama atlikti transperinealinę biopsiją, kadangi komplikacijų rizika naudojant šį metodą yra mažesnė, o diagnostinė jos vertė siekia iki 85–90 proc. [8]. Be to, klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad PLV nustatymo dažnis padidėja atliekant pakartotines biopsijas transperinealiniu metodu tiems pacientams, kuriems pirminė transrektalinė biopsija buvo neigiama ar neinformatyvi [9].

PSA koncentracijos kraujyje nustatymas iki šiol yra svarbiausias testas diagnozuojant PLV ir stebint ligos eigą. PSA yra specifinis priešinei liaukai, tačiau nespecifinis navikui žymuo, rodantis įvairius (uždegiminius, hipertrofinius, piktybinius ir nepiktybinius) priešinės liaukos pakitimus [10]. Klaidinga diagnozė lemia PLV hiperdiagnostiką, nereikalingą rizikingų

priešinės liaukos biopsijų atlikimą, sveikatos priežiūros sistemos lėšų eikvojimą arba nepakankamą pacientų gydymą, kai to reikia.

Nauji perspektyvūs diagnostikos metodai (3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos tyrimas, daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija) pagerina PLV diagnostiką ir padeda sumažinti nepakankamai pagrįstų „aklų“ biopsijų skaičių. Šie tyrimai pagrįsti neinvazinėmis technologijomis ir leidžia tiksliai nustatyti netgi labai nedidelius PLV židinius.

3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema (3D-UVS, *HistoScanningTM*) – neinvazinis PLV diagnostikos metodas, sukurtas ir pagrįstas trimatės (3D) ultragarsinės diagnostikos modeliu, leidžiantis nustatyti net ir labai nedidelius vėžinius židinius ar priešinės liaukos audinio echogeniškumo pakitimus [11]. Tiriant pacientą naudojamas rektalinis 3D daviklis su magnetiniu rotatoriumi, kurio sukimo kampas siekia 180°. Rektalinio daviklio duomenys perduodami kompiuterinei sistemai, kurioje duomenys analizuojami lyginant su standartizuotais pooperaciniais histologiniais duomenimis, gautais radikalio pašalinus priešinę liauką [12]. 3D-UVS duomenys pagrįsti priešinės liaukos audinio homogeniškumo pakitimų, kurie gali būti tiek uždegiminės, tiek ir navikinės kilmės, nustatymu. Židinių, esančių priešinėje liaukoje, vertinimas priklauso nuo židinio dydžio. Tyrimų duomenys rodo, kad 3D-UVS specifiskumas ir jautrumas, nustatant 0,2 cm³ tūrio židinius, siekia 60–75 proc., o jei židinio tūris 0,5 cm³ ir didesnis – specifiskumas ir jautrumas diagnozuojant priešinės liaukos navikinius pakitimus yra 85–95 proc. [13]. Didelio masto klinikinių tyrimų, vertinančių šios naujos technologijos klinikinę vertę, vis dar trūksta, kadangi literatūroje pateikiami nevienareikšmiai duomenys, teigiama, kad 3D-UVS nėra pakankamai jautrus ir patikimas PLV diagnostikos metodas, kurį būtų galima taikyti kasdienėje klinikinėje praktikoje [14, 15].

Daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija (DpMRT) galima identifikuoti priešinės liaukos naviko židinius, remiantis signalo pokyčiais jos audinyje [16]. Šis tyrimas itin vertingas nustatyti kliniškai reikšmingus navikinius priešinės liaukos židinius transrektalinės biopsijos metu sunkiai pasiekiamose ar nepasiekiamose dalyse [16]. Taikant DpMRT gali būti nustatyta iki 33 proc. kliniškai reikšmingų PLV židinių, nenustatomų biopsijos metu [17]. Nepaisant perspektyvių tyrimų rezultatų, platesnį DpMRT taikymą riboja plačios skirtingų tyrėjų pateikiamos jautrumo ir specifiskumo ribos [18].

Dėl prieš tai aprašytų diagnostikos metodų ir tyrimų ribotumo tikslinga ieškoti naujų PLV žymenų, tarp jų ir molekulinį, kurie padėtų atskirti kliniškai reikšmingą PLV, ir jais remiantis planuoti paciento gydymo

bei stebėjimo taktiką ir tausoti finansinius išteklius. Keleto naujų molekulinų žymenų reikšmingumas ir svarba PLV atveju yra pagrįsta mokslinių tyrimų rezultatais, tačiau, trūkstant jų svarbą patvirtinančių klinikinių tyrimų, šie žymenys dar netaikomi klinikinėje praktikoje diagnozuojant ligą.

Siekiant išplėsti PLV molekulinų žymenų spektrą, šiame darbe tiriami nauji galimi PLV žymenys: daug cisteino turintis sekrecijos baltymas-3 (angl. *Cysteine-rich secretory protein 3, CRISP3*), šio baltymo didelė raiška nustatoma esant PLV; *beta* mikrosemino baltymas (angl. *Microseminoprotein-beta, MSMB*), kurio didelė raiška nustatyta gerybiniuose priešinės liaukos navikuose ir sveikame audinyje, o maža raiška – piktybiniuose navikuose; lemuro tirozino kinazės-2 (angl. *Lemur tyrosine kinase-2, LMTK2*) – ankstyvasis PLV antigenas, kuris gali būti jautrus kraujo žymuo PLV nustatyti prieš transrektalinę priešinės liaukos biopsiją, kontroliuojamą ultragarsu, taip išvengiama nereikalingų biopsijų. Šių žymenų klinikiniai tyrimai sergantiesiems PLV pradėti neseniai, vis dar trūksta susistemintų duomenų, todėl tokie tyrimai ypač aktualūs.

Tyrimais, atliktais disertacinio darbo metu, siekiama įvertinti neinvazinių tyrimų metodų (3D-UVS, DpMRT, molekulinų žymenų) reikšmę identifikuojant kliniškai reikšmingą PLV prieš taikant transperinealinę priešinės liaukos biopsiją. Susisteminta informacija, pateikta kaip rekomendacijos, tikėtina, bus naudinga ir reikšminga gydytojams urologams tiriant pacientus, kuriems įtariamas kliniškai reikšmingas PLV.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Priešinės liaukos vėžio epidemiologiniai duomenys

Dažniausiai diagnozuojama vyrų onkologinė liga yra plaučių vėžys, o antroje vietoje – priešinės liaukos vėžys. Pasaulyje 2018 metais užregistruoti 1 276 106 nauji PLV atvejai ir 358 989 su juo susijusios mirtys, tai sudaro 3,8 proc. visų vyrų mirčių nuo vėžio [19].

1.1.1 Priešinės liaukos vėžio paplitimas

PLV paplitimas skirtingose pasaulio šalyse ir populiacijose skiriasi: didžiausi amžiui standartizuoti sergamumo rodikliai buvo Okeanijos geografiniame regione (Australijoje ir Rytinėje Azijoje, Naujojoje Gvinėjoje, Ramiojo vandenyno salynuose) ir siekia 79,1 / 100 000 gyventojų. Kiek mažesnis sergamumas PLV registruojamas Vakarų Amerikoje – 73,7 ir Europoje – 62,1. Mažiausiai PLV atvejų yra Afrikos ir Azijos šalyse – atitinkamai 26,6 ir 11,5 / 100 000 gyventojų [20].

Europos vėžio registro duomenimis, PLV yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų vyrų vėžio formų Europos Sąjungos (ES) šalyse. Per pastaruosius penkerius metus PLV diagnozė nustatyta 1,3 mln. ES piliečių [21]. Ši vėžio forma sudaro apie 24 proc. visų naujų vėžio atvejų. Daugelyje šalių šie sergamumo rodikliai didėja, nors yra šalių, kuriose jie išlieka stabilūs (Danija, Suomija, Švedija). ES šalyse registruotų naujų PLV susirgimų skaičius 2012 metais siekė 345 000, 2015 metais – 365 000, o 2018 metais šis skaičius padidėjo iki 450 000 per metus. Skirtinguose ES regionuose sergamumas PLV skiriasi – amžiui standartizuotas susirgimų skaičius svyruoja nuo 34 (Graikija) iki 175 / 100 000 gyventojų (Švedija) [21, 22].

Nors didžiausią įtaką PLV paplisti turėjo PSA tyrimo ir PL biopsijos procedūrų pritaikymas klinikinėje praktikoje, didėjantis sergamumas PLV iš dalies yra susijęs su populiacijos senėjimu, kadangi ilgėjant vidutiniam išgyvenimo amžiui bei daugėjant vyresnio amžiaus žmonių, PLV nustatomas dažniau [23].

PSA tyrimas kasdienėje klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti JAV XX a. aštuntojo dešimtmečio pabaigoje. Per keletą metų PLV sergamumo rodikliai padvigubėjo ir sergamumas didėjo iki 1990 metų [22]. Panašios tendencijos ir kitose PSA nustatymą PLV diagnostikai pritaikiusiose šalyse, o Europoje sergamumo PLV didėjimo tendencija vis dar matoma ir dabar. Manoma, kad apie 20–40 proc. PLV atvejų gali būti klaidingai diagnozuoti dėl mažo PSA žymens specifiškumo [5, 10]. Prognozuojama, kad iki 2040

metų PLV atvejų skaičius padidės iki 1 mln. (padidės 80 proc.). Daugiausiai naujų atvejų bus registruojama Afrikoje (padidės 121 proc.), Lotynų Amerikoje ir Karibų šalyse (padidės 101 proc.) bei Azijoje (padidės 101 proc.) [1].

Sergamumas PLV Lietuvoje yra vienas iš didžiausių Europoje – kasmet juo suserga per 3 tūkst. Lietuvos vyrų. Ši vėžio forma sudaro 25 proc. visų Lietuvos vyrams diagnozuojamų vėžio atvejų. Nuo šio vėžio Lietuvoje kasmet miršta 500–600 vyrų [24]. PSA nustatymas kraujyje ankstyvajai PLV diagnostikai Lietuvoje pradėtas taikyti nuo 1998 metų, o nuo 2006 metų pradėta vykdyti Nacionalinė ankstyvosios PLV diagnostikos programa [25]. Nuo šios programos įdiegimo amžiui standartizuotas sergamumas PLV padidėjo nuo 51,9 / 100 000 1998 metais iki 279,3 / 100 000 gyventojų 2007 metais, vėliau iki 2016 metų buvo sergamumo mažėjimas apie 3,8 proc. per metus. Per pirmuosius ketverius Nacionalinės ankstyvosios PLV diagnostikos programos įgyvendinimo metus nustatyti 11 454 nauji PLV atvejai, iš kurių I stadijos PLV nustatyta 0,8 proc. (n = 89), II stadijos – 60,1 proc. (n = 6883), III stadijos – 25,5 proc. (n = 2921), IV stadijos PLV – 3,6 proc. (n = 414), kitais atvejais diagnozuoto PLV stadija nebuvo nurodyta [26]. Didžiausias sergamumo padidėjimas buvo dėl pagerėjusio ankstyvųjų PLV stadijų nustatymo taip pat ir vėlesniuose kitų autorių pateiktuose tyrimuose [27].

1.1.2. Mirtingumas ir išgyvenamumas sergant priešinės liaukos vėžiu

Mirtingumas nuo PLV yra didesnis vyresnio amžiaus asmenų – daugiau nei pusė (55 proc.) visų mirčių įvyksta sulaukus daugiau nei 65 metų [20]. Mirtingumas nuo PLV labai skiriasi įvairiuose pasaulio regionuose: didžiausi mirtingumo rodikliai 2018 metais registruoti Centrinėje Amerikoje (10,7 / 100 tūkst. gyventojų), Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje (10,2) bei Centrinėje ir Rytų Europoje (13,5), mažiausi – Azijoje (3,3–5,4) ir Šiaurės Afrikoje (5,8). Europoje mažiausias mirtingumas nuo PLV nustatytas Pietų Europoje – 7,9 [20]. ES šalyse mirtingumas nuo PLV sudaro apie 10 proc. visų mirčių dėl piktybinių navikų susirgimų: 2012 metais ES užregistruota 72 000, 2015 metais – 77 000 mirčių. Didžiausias mirtingumas registruojamas Lietuvoje (amžiui standartizuotas mirtingumo rodiklis – 36), mažiausias Maltoje – 14 [21].

Išgyvenamumas, sergant PLV, daugelyje ekonomiškai išsivysčiusių šalių didėja, ypač Šiaurės Amerikoje ir Europos regione [21, 23]. *Eurocare* registro duomenimis, PLV yra ketvirta palankiausia penkerių metų išgyvenamumo prognozę tarp piktybinių navikų turinti liga Europoje, kurią diagnozavus, pacientų penkerių metų išgyvenamumas siekia apie 83 proc.: 88

proc. pietinėse ir centrinėse, 76 proc. rytinėse ES šalyse [28]. JAV šis rodiklis yra apie 98 proc. [29]. Didžiausią įtaką išgyvenamumui turi ankstyvosios PLV diagnostikos ir vėlyvųjų ligos stadijų gydymo pažanga, ypač esant metastazinėms PLV formoms [30].

Nepaisant teigiamų išgyvenamumo didėjimo tendencijų Vakarų šalyse, PLV išlieka antrąja pagrindine vyrų mirčių priežastimi [31]. Prognozuojama, kad nuo 2018 iki 2040 metų bendrasis mirtingumas nuo PLV pasaulyje padvigubės, labiausiai – Lotynų Amerikos ir Karibų (132,3 proc.) bei Afrikos (124,4 proc.) regionuose [1]. Tokį bendrą mirtingumo didėjimą, nepaisant mažėjančio sergamumo, iš dalies galėtų paaiškinti gana riboti ankstyvosios PLV diagnostikos ir sveikatos priežiūros (gydymo) teikimo ištekliai besivystančiose šalyse.

Lietuvoje kasmet nuo PLV miršta daugiau nei 500 vyrų [4]. Nepaisant populiacijos mažėjimo, mirčių nuo PLV skaičius didėja – per 2001–2020 metus šis skaičius padidėjo nuo 428 iki 537. Skaičiuojant 100 000 vyrų, mirtingumas per šį laikotarpį padidėjo nuo 12,3 iki 19,2, t. y. daugiau nei 50 proc. [4]. Tai rodo didėjančią PLV naštą sveikatos sistemai.

1.2. Priešinės liaukos vėžio rizikos veiksniai

PLV etiologija nėra tiksliai nustatyta, tačiau yra žinomi PLV rizikos veiksniai, kurie gali lemti jo atsiradimą. Pagrindiniai iš jų – vyresnis amžius, etninė kilmė ir šeiminė PLV anamnezė [32]. Kiti su PLV rizika susiję veiksniai yra sočiųjų riebalų rūgščių ir raudonos mėsos gausa racione, mažas vaisių, daržovių suvartojimas, vitaminų trūkumas, kofeinas, nutukimas, fizinio aktyvumo stoka, uždegiminės ir infekcinės ligos, hiperglikemija, jonizuojančioji spinduliuotė ir cheminės medžiagos [33, 34].

1.2.1. Biologiniai ir genetiniai veiksniai

Amžius. PLV rizika didėja su amžiumi – PLV retai diagnozuojamas jaunesniems nei 40 metų asmenims. Apie 60 proc. atvejų PLV diagnozuojamas vyresniems nei 65 metų vyrams [35]. Vidutinis sergančiųjų amžius diagnozės nustatymo metu yra 66 metai [1]. Nustatyta, kad baltosios rasės atstovų, neturinčių šeiminės PLV anamnezės, PLV rizika padidėja sulaukus 50 metų. Kai yra PLV atvejų šeimoje ir tarp juodaodžių, nepriklausomai nuo šeiminės PLV anamnezės, PLV rizika didėja jau nuo 40 metų [36].

Etninė kilmė. PLV labiau paplitęs tarp afroamerikiečių, karibų kilmės ir juodaodžių vyrų, gyvenančių Europos žemyne, nei kitose etninėse ir

rasinėse grupėse. Manoma, kad PLV atsirasti turi įtakos bendri šioms grupėms būdingi genetiniai veiksniai [22, 37]. Afroamerikiečių genome dažniau randamos 8q24 chromosomos, navikus slopinančio *EphB2* geno ir ląstelių apoptozę reguliuojančio *BCL2* geno anomalijos, susijusios su PLV rizika [38–40]. Afroamerikiečių mirtingumo nuo PLV rodikliai yra gerokai didesni nei kitų etninių grupių. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šios populiacijos genofonde PLV sukeliančios mutacijos yra ne tik dažnesnės, bet ir lemia tokių PLV formų atsparumą gydymui bei didesnę sergančiųjų mirtingumą [22].

Šeiminė anamnezė ir genetiniai veiksniai. Apie 20 proc. ligos atvejų yra susiję su teigiama PLV šeimine anamneze. Rizika susirgti PLV padidėja iki 2,5 karto, esant šio vėžio anamnezei pirmosios kartos giminėje [41]. Šeiminiui PLV paveldėjimui turi įtakos *HOXB13* geno (angl. *Homeobox B-13*), *BRCA2* (angl. *Breast cancer 2*) ir *PALB2* (angl. *Partner and localizer of BRCA2*) onkogenų mutacijos [42, 43]. 2016 metais japonų tyrėjų grupė aprašė *TRRAP* (angl. *Transformation/Transcription Domain Associated Protein*) geną, kurio mutacijos nustatytos kartu su *BRCA2* ir *HOXB13* (angl. *Homeobox B13*) genais sergantiems PLV asmenims [44]. X chromosomoje esantys genai, koduojantys androgenų receptorių, taip pat turi įtakos PLV paveldėti: Xq26.3-q27.3 sričių delecijų aptinkama sporadinių ir paveldimų PLV atvejais [45].

PLV etiopatogenezė taip pat yra susijusi su kitais genetiniais veiksniais. Chromosomoje 1q24-25 esantis genas *HPC1* koduoja fermentą ribonukleazę-L, moduliuojančią ląstelinius antivirusinius gynybos mechanizmus ir apoptotinę ląstelių žūtį [46, 47]. PLV bioptato mėginiuose, kuriuose nustatyta šio geno mutacija, randama genetinių retroviruso pėdsakų (ribonukleino rūgščių) [48]. Lėtinė retrovirusinė infekcija priešinės liaukos audiniuose galimai susijusi su tolesniais navikiniais ląstelių pakitimais ir PLV vystymusi [49].

HPC2/ELAC2 genas, esantis chromosomoje 17p11, koduoja ląstelių proliferaciją reguliuojantį baltymą (*Smad*), kuris, veikdamas per *beta* naviko augimo veiksnio signalo perdavimo sistemą, stimuliuoja PLV vystymąsi [50]. *MSR1* genas chromosomoje 8p22 turi įtakos makrofagų aktyvacijai. Šio geno mutacijos yra susijusios su padidėjusia piktybinio PLV rizika [51]. Manoma, kad yra daugybė kitų mažiau ištirtų žmogaus genomo lokusų, turinčių įtakos PLV išsivystyti [52].

1.2.2. Gyvensenos veiksniai

Žmogaus gyvensena – visų pirma mityba ir fizinis aktyvumas, diagnostikos ir sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumas bei kokybė taip pat turi įtakos sergamumui PLV [53]. Mitybos ir aplinkos veiksnių įtaka PLV

nustatyta imigrantų stebėjimo tyrimuose: iš besivystančių šalių į ekonomiškai išsivysčiusius regionus atvykusių vyrų rizika susirgti PLV padidėja iki keliasdešimties kartų. Į JAV emigravusių afroamerikiečių rizika susirgti PLV yra 40 kartų didesnė nei Afrikos žemyne gyvenančių juodaodžių [54].

Mityba. Gausus mėsos, sočiųjų riebalų ir pieno produktų vartojimas yra susijęs su didesne PLV išsivystymo rizika [32, 34, 55]. Aukštoje temperatūroje (125–300 °C) kepamoje mėsoje susidaro aromatiniai angliavandeniliai ir mutageniniai heterocikliniai aminai, toksiniai azoto junginiai, lemiantys riebalų peroksidaciją ir deoksiribonukleino rūgšties pažaidą dėl laisvųjų radikalų išsiskyrimo [56, 57]. Sočiųjų riebalų metabolizmas skatina kancerogenezę: spartėja bazinis metabolizmas, didėja androgenų, insulino augimo veiksnio ir naviko proliferacijos veiksmų gamyba, laisvųjų deguonies radikalų susidarymas, leukotrienų ir prostaglandinų išsiskyrimas [58]. Pieno produktai ir kalcio papildai taip pat didina PLV riziką [59].

Aprašytas kryžmažiedžių daržovių (brokolių, paprastųjų ir Briuselio kopūstų, kalafiorų, ropių) antikancerogeninis poveikis dėl juose esančių fenietilizocianatų, sulforafano, indol-3-karbinolio ir kitų aktyvių fitocheminių medžiagų [60]. Panašų apsauginį poveikį turi sojos produktuose esantys izoflavonai ir žaliojoje arbatoje esantys katechinai, slopinantys skirtingas kancerogenezės stadijas ir vėžinių ląstelių metastazavimą [61, 62]. Tai paaiškina kur kas mažesnę PLV paplitimą Azijos šalyse, kur šie produktai vartojami kasdien. Dėl pomidorų ir juose esančių antioksidacinių savybių turinčių likopenų įtakos autorių nuomonės nesutampa: kai kuriuose tyrimuose nurodoma teigiama įtaka PVL profilaktikai [63], tačiau kiti autoriai šio poveikio nėra nustatę [64].

Pažymėtina, kad nesaikingas alkoholio vartojimas (>15 g/d) yra ne tik PLV, bet ir kitų vėžio formų rizikos veiksnys [65]. Antra vertus, kavos vartojimas turi priešingą poveikį ir mažina letalaus bei vėlyvųjų stadijų PLV riziką [66].

Vitaminas D. Šio vitamino ir saulės šviesos stoka yra susijusi su padidėjusia PLV atsiradimo rizika. Saulėtose šalyse gyvenančių vyrų rizika sirgti PLV yra mažesnė, o atvirkštinis PLV rizikos ir ultravioletinės spinduliuotės ekspozicijos ryšys aprašomas literatūroje [67, 68]. Rasinius skirtumus ir didesnę tamsaus gymio asmenų sergamumą PLV iš dalies paaiškina galimas vitamino D trūkumas dėl gausaus melanino kiekio pigmentuotoje odoje, blokuojančio ultravioletinių spindulių patekimą ir vitamino D3 sintezę [69]. Vitaminas D ir jo analogai slopina ląstelių proliferaciją ir invaziją, stimuliuoja ląstelių diferenciaciją ir navikinių ląstelių apoptozę [70] [Blutt ir kt. 2000]. Dėl šių savybių tiriama vitamino D analogų

pritaikymo galimybė PLV gydyti, kai antiandrogeninė terapija neveiksminga [71, 72].

Vitaminas E. Šio vitamino, turinčio antioksidacinių ir antikancerogeninių savybių, įtaka ir nauda PLV atsirasti bei jo prevencijai yra mažiau aiški, kadangi publikuojami literatūros duomenys yra skirtingi [73, 74]. Literatūroje nurodoma, kad seleno papildai taip pat mažina PLV atsiradimo riziką [74, 75]. Pabrėžiama genotipo įtaka šios intervencijos veiksmingumui: didelės seleno dozės gali apsaugoti nuo agresyvių PLV formų tik AA superoksido dismutazės-2 genotipą turinčius vyrus, o V alelį turintiems vyrams šio vėžio rizika padidėja [76].

Folatai ir vitaminas B12. Šių junginių trūkumas trikdo deoksiribonukleino rūgšties metilinimo, sintezės ir reparacijos procesus bei gali lemti navikinius ląstelių pakitimus, o padidėjusi šių mikroelementų koncentracija serume gali skatinti PLV augimą ir invaziją [77–79].

Fizinis aktyvumas. Fizinis aktyvumas ir rūkymas yra svarbūs daugelio piktybinių navikų rizikos veiksniai. Reguliarus fizinis aktyvumas ir susilaikymas nuo pasyvaus bei aktyvaus rūkymo gerokai sumažina PLV riziką [80, 81]. PLV riziką taip pat smarkiai mažina dažna ejakuliacija [82].

Nutukimas ir padidėjęs kūno masės indeksas (KMI) glaudžiai susiję su piktybinėmis, greitai progresuojančiomis PLV formomis ir nepalankia ligos baigtimi [32, 83]. Padidėjęs kūno masės indeksas yra pripažintas rizikos veiksnys, įtraukiamas į PLV rizikos vertinimo skaičiuokles [84]. Nutukusių ir fiziškai pasyvių vyrų insulino kiekis kraujo plazmoje yra padidėjęs dėl sutrikusio gliukozės pasisavinimo bei išsivysčiusio atsparumo insulinui. Hiperinsulinemija skatina ląstelių augimą ir proliferaciją bei riebalinio audinio hipertrofiją. Makrofagai riebaliniame audinyje išskiria uždegiminius mediatorius ir palaiko lėtinio uždegimo būklę [83]. Nutukusiems vyrams būdinga reliatyvi PSA hemodiliucija dėl padidėjusio cirkuliuojančio kraujo plazmos tūrio, todėl į tai būtina atsižvelgti interpretuojant PSA tyrimo rezultatus [85].

1.2.3. Kiti veiksniai

Androgenai. Šių junginių įtaka PLV patogenezei aprašyta 1941 metais, pastebėjus teigiamą kastracijos poveikį ligos eigai [86]. *In vitro* tyrimų metu, naudojant diferencijuotas PLV ląstelių kultūras, pastebėta jų augimo, veikiant androgenams, stimuliacija ir žūtis, nutraukus androgenų veikimą. Analogiškų pakitimų buvo ir *in vivo* tyrimų metu. Antiandrogeninė terapija yra klinikinis PLV gydymo pagrindas [87].

Kancerogenai. Yra žinomi aplinkos kancerogenai (insekticidai, herbicidai ir kiti organiniai junginiai), galintys sukelti PLV. Tarp jų yra 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksinas, chlordekonas, bisfenolis-A [88–90]. Be to, nustatyta, kad jonizuojančioji spinduliuotė taip pat didina PLV riziką [91].

Uždegimas. Svarbų vaidmenį PLV patogenezėje turi uždegimas, skatinantis ekstraląstelinio užpildo remodeliavimą ir liaukinio epitelio bei mezenchimos neoplastinius pakitimus. Uždegiminės ląstelės išskiria augimo veiksnius ir citokinus, stimuliuojančius angiogenezę, naviko augimą bei metastazavimą [92]. Priešinės liaukos uždegimą gali sukelti įvairūs veiksniai: infekcija (*Escherichia coli*), lytiniu keliu plintančios ligos – gonorėja, chlamidiozė, trichomonozė, virusai – žmogaus papilomos, *Herpes simplex* virusas, cheminė (šlapimo refliuksas) ir fizinė trauma, taip pat mityba [93–96].

1.3. Priešinės liaukos vėžio diagnostika

Nuo 2006 metų Lietuvoje, siekiant pagerinti ankstyvųjų PLV stadijų diagnostiką, pailginti sergančiųjų išgyvenamumo trukmę ir sumažinti pacientų neįgalumą bei mirtingumą dėl šios ligos, yra vykdoma Valstybinė priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos programa. Patikros metu reguliariai (kas 2 metus) tirinama 50–70 metų vyrų arba nuo 45 metų, esant teigiamai šeiminei PLV anamnezei, PSA koncentracija kraujo serume. Nustačius PSA >3 ng/ml, vyras yra siunčiamas urologo konsultacijai ir tolesniam ištyrimui [6]. Tokia patikra suteikia galimybę diagnozuoti kliniškai dar nepasireiškusį ankstyvosios stadijos PLV, laiku pradėti gydymą ir didinti susirgusiųjų išgyvenamumą. Deja, kartu diagnozuojami ir neretai radikaliai gydomi kliniškai nereikšmingi ar mažai reikšmingi PLV atvejai, taip pat daugėja nepagrįstai atliekamų biopsijų, tyrimų ir gydymo komplikacijų skaičius, yra neracionaliai naudojamos sveikatos priežiūros sistemos lėšos [5, 19, 53]. Sergančiųjų PLV kontrolei skiriami didžiuliai finansiniai ir sveikatos priežiūros sistemos ištekliai – diagnostiniai tyrimai, reguliari stebėseną, gydymas. Dėl šių priežasčių reikia naujų invazinių ir neinvazinių diagnostikos metodų, kurie leistų patikimai diagnozuoti ir diferencijuoti gydymo reikalaujantį kliniškai reikšmingą PLV nuo kliniškai nereikšmingų jo formų [97].

Anksčiau kliniškai reikšmingas PLV buvo diagnozuojamas, jeigu: 1) naviko dydis (tūris) $\geq 0,5$ cm³; 2) bet kokio dydžio naviko diferenciacijos laipsnis pagal Glisono (angl. *Gleason*) skalę ≥ 7 (4+3); 3) diferenciacijos laipsnis pagal Glisono skalę = 7 (3+4), jei naviko ilgis biopsiniame stulpelyje ≥ 4 mm; 4) bet kokio (net ir Glisono skalė 3+3) naviko ilgis bent viename

biopsiniame stulpelyje ≥ 6 mm [98]. Tačiau šiame darbe bus vadovaujamasi kriterijais, kurie yra labiau pritaikyti transperinealinei biopsijai [99]. Vadovaujantis šiomis rekomendacijomis, atsižvelgiama į tokius kriterijus didesnėms nei 0,5 mL priešinės liaukos audinio pažaidoms:

- Glisono indeksas $\geq 4+3$,
- maksimalusis židinio ilgis ≥ 6 mm,
- bendrasis židinių ilgis ≥ 10 mm.

Siekiant įvertinti atitinkamus rodiklius, Europos urologų asociacijos gairėse nurodoma [100], kad standartiniai tyrimai, atliekami diagnozuojant PLV, turėtų būti:

- digitalinis rektalinis priešinės liaukos ištyrimas;
- PSA koncentracijos serume nustatymas;
- transrektalinis ultragarsinis tyrimas;
- priešinės liaukos biopsija ir histologinis ištyrimas.

1.3.1. Digitalinis rektalinis priešinės liaukos ištyrimas

Digitalinis rektalinis tyrimas (DRT) yra vienas iš svarbiausių PLV diagnostikos tyrimų. Nurodoma, kad iki penktadalio visų PLV atvejų diagnozuojama DRT metu, kai priešinė liauka apčiuopiama palpuojant per tiesiąją žarną. Įvertinama liaukos konsistencija, struktūra, gruoblėtumas. Patologijos atveju radiniai preliminariai diferencijuojami tarp gerybinių hiperplazinių ir piktybinių navikinių pakitimų: pavyzdžiui, nedidelė, kieta priešinė liauka, kai padidėjęs PSA serume, rodo didelę PLV riziką, didelė (>40 cm³) priešinė liauka, kai PSA padidėjimas nedidelis (4–10 ng/ml), dažniausiai randama dėl gerybinės priešinės liaukos hiperplazijos [101]. Iki 5 proc. PLV atvejų būna be padidėjusio PSA [102]. Kai PSA koncentracija normali, patologiniai pakitimai, randami priešinės liaukos digitalinio rektalinio ištyrimo metu, yra nepriklausomas prognozinis veiksnys ir leidžia įtarti kliniškai reikšmingą PLV.

Digitalinio rektalinio ištyrimo metodo jautrumas ir specifiskumas yra atitinkamai 81 proc. ir 40 proc., o teigiama prognozinė vertė siekia 42 proc. [103]. DRT tyrimo jautrumas ir specifiskumas PLV diagnostikoje yra riboti: ankstyvosios stadijos PLV gali nesukelti apčiuopiamų priešinės liaukos pokyčių, jos dydžio ir struktūrinių pokyčių vertinimas dažnai būna subjektyvus, mažesnio nei cT2 (2 mm) stadijos PLV sukeliama pakitimai dažniausiai neapčiuopiami, o dalies vėlyvųjų stadijų PLV sukeliama pakitimų nenustatoma DRT metu, kadangi apčiuopiama tik periferinė liaukos dalis, esanti prie tiesiosios žarnos sienelės [103].

1.3.2. Priešinės liaukos specifinis antigenas

PSA yra priešinės liaukos specifinis glikoproteinas, gaminamas jos epitelinėse ląstelėse ir įeinantis į spermą sudėtį. Nedideli jo kiekiai randami kraujyje ir šis titras nustatomas biocheminės kraujo analizės metu. Padidėjęs PSA kiekis yra jautrus rodiklis, rodantis priešinės liaukos audinio proliferaciją, o mažas šio tyrimo specifiškumas gali lemti PLV hiperdiagnostiką.

PSA yra priešinės liaukos specifinis žymuo, tačiau nėra specifinis priešinės liaukos navikams, kadangi gali būti padidėjęs kitų (neonkologinių arba nepiktybinių) priešinės liaukos ligų metu. Be to, PSA natūraliai yra didesnis tam tikrų etninių grupių, ypač juodaodžių populiacijose [5]. Dėl šios priežasties izoliuoto PSA tyrimo pritaikymas klinikinėje praktikoje diagnozuojant gydymo reikalingą PLV yra ribotas: atliekama per daug nereikalingų biopsinių tyrimų, o pacientams, sergantiems ankstyvųjų stadijų PLV, kurių PSA kiekis kraujyje neviršija normos, diagnozė nenustatoma [10, 102]. PLV hiperdiagnostikos prevencijai siūloma įvairių klinikinių sprendimų: retinti PSA kontrolės intervalus, didinti leidžiamą PSA ribą nuo 3–4 ng/ml iki 6–10 ng/ml [104].

Didelio masto atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, analizuojančių PSA klinikinio panaudojimo įtaką mirtingumui nuo PLV, duomenys prieštaringi. PLCO (angl. *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) tyrimas, atliktas JAV, neparodė teigiamos įtakos mirtingumo nuo PLV dinamikai [105]. Europoje atlikto ERSPC (angl. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) tyrimo duomenimis, mirtingumo sumažėjimas PSA tyrimo grupėje buvo reikšmingas: mirtingumas nuo PLV sumažėjo apie 20 proc. 55–69 metų amžiaus vyrų ir padėjo išvengti 1 iš 1000 vyrų mirčių 11 metų stebėjimo laikotarpiu [106]. Taip pat nustatyta, kad PSA kitimo dinamikos stebėjimas neturi įtakos PLV baigtims ir nėra vertinamas kaip nepriklausomas prognozinis žymuo [106, 107].

Išvestinis dydis – PSA tankis apskaičiuojamas padalijus PSA rodiklį iš priešinės liaukos tūrio. Jis leidžia diferencijuoti gerybinę priešinės liaukos hiperplaziją, kai PSA padidėjęs, nuo PLV, kuri galima įtarti, esant didesniai nei 0,15 ng/ml/cm³ PSA tankiui [108]. Ne visi literatūros šaltiniai patvirtina šio rodiklio svarbą ir tokios ribinės vertės taikymo pagrįstumą. Yra duomenų, kad, taikant PSA tankio ribą >0,15 ng/ml/cm³, lieka nenustatyta iki 30–50 proc. PLV atvejų [109].

1.3.3. Transrektalinis ultragarsinis tyrimas

Transrektalinis ultragarsinis (TRUG) tyrimas priešinės liaukos ligų diagnostikai pradėtas taikyti nuo 1980 metų. Jo metu galima įvertinti priešinės liaukos tūrį ir dydį, struktūrą, simetriją, vaskuliarizaciją, nustatyti pakitusio echogeniškumo darinius, kapsulės pakitimus [101]. Dažnai PLV sudėtinga ar net neįmanoma nustatyti 2D pilkos skalės TRUG metu, ypač esant izoechogeniškiems PLV židiniams, o aptinkami pakitimai sunkiai diferencijuojami nuo PLV ir gerybinės kilmės mazgelių, liekamųjų priešinės liaukos uždegimo, fibrozės ar infarkto reiškinių. Dėl šios priežasties PLV diagnozei patvirtinti būtina priešinės liaukos biopsija ir mėginių histologinis ištyrimas [110]. Naujausi tyrimai aprašo subharmoninio kontrastinio TRUG galimą pranašumą prieš standartinį TRUG tyrimą, tačiau šio tyrimo jautrumas ir specifiškumas yra per mažai reikšmingi [111].

1.3.4. Priešinės liaukos biopsija ir histologinis ištyrimas

Priešinės liaukos biopsija yra esminė PLV diagnostikos grandis, nustatant diagnozę, ligos stadiją, išplitimą, taip pat planuojant tolesnį pacientų stebėjimą ir gydymą. Pagal biopato paėmimo vietą skiriamos transrektalinė, transuretrinė ir transperinealinė priešinės liaukos biopsijos, o pagal paimto biopato kiekį – sekstantinės, oktantinės ar išplėstinės (dešimties ir daugiau mėginių).

Optimalus biopsijos dūrių skaičius priklauso nuo paciento amžiaus ir bendro priešinės liaukos tūrio. Tokį diagnostinį modelį, vadinamą Vienos nomograma, 2005 metais pasiūlė ir praktinį jo patikimumą įvertino *Remzi* su bendraautorais [112]. Taikant Vienos nomogramos modelį, PLV diagnostika itin pagerėjo: PLV atvejų diagnozuota 66,4 proc. daugiau nei atliekant standartinę oktantinę priešinės liaukos biopsiją. Didesnis biopsinių dūrių skaičius adaptuojamas didesnio tūrio priešinei liaukai ir atitinkamai dūrių skaičius mažinamas, jei priešinė liauka yra nedidelė. Toks metodas kur kas pranoko standartiškai atliekamas oktantines biopsijas ir eliminavo kartotinių priešinės liaukos biopsijų poreikį, kadangi diagnostiniu požiūriu faktiškai atitiko pirminę ir kartotinę priešinės liaukos biopsiją. Taikant Vienos nomogramas pirminės ir vienintelės biopsijos metu diagnozuota 36,7 proc. PLV atvejų, palyginti su 22 proc. ir 10 proc. PLV atvejų, nustatomų atliekant atitinkamai tik standartines pirmines ir kartotines oktantines biopsijas [112].

Dažniausiai klinikinėje praktikoje atliekamos *transrektalinės* priešinės liaukos biopsijos TRUG kontrolėje. Esminis šio diagnostinio metodo trūkumas – nepakankamas tyrimo informatyvumas, kadangi iki 30 proc.

atvejų gaunami klaidingai neigiami mėginių histologinio ištyrimo rezultatai [110]. Biopsinių mėginių skaičiaus didėjimas tik iki tam tikros ribos reikšmingai didina PLV aptikimą. Kliniškai reikšmingo PLV nustatymo dažnis klasikinės sekstantinės biopsijos metu siekia 33,3 proc., oktantinės – 39,5 proc., išplėstinės (dešimties ir daugiau mėginių) – 40,2 proc. [113].

Trečdaliui pacientų transrektalinė biopsija neatspindi priešinės liaukos naviko turio ir jo piktybiškumo laipsnio, kadangi dėl techninių ypatumų mėginių iš priešinės liaukos bazės, jos priekinės bei centrinės dalių nėra paimama [114, 115]. Esant klinikiniam PLV įtarimui ir neigiamiems histologinės biopsatų analizės rezultatams, pakartotinė transrektalinė biopsija nepagerina PLV diagnostikos [115].

Transuretrinė priešinės liaukos biopsija atliekama retai. Jos metu yra naudojamas cistoskopas – lankstus vamzdelis su kamera gale. Vamzdelis įkišamas į šlaplę ir audinio mėginiai yra paimami per šlaplės sienelę.

Transperinealinė priešinės liaukos biopsija pranašesnė už transrektalinę priešinės liaukos biopsiją dėl mažesnės infekcijos komplikacijų rizikos (<1 proc.) ir didesnės diagnostinės vertės (85–90 proc.). Biopsinę medžiagą transperinealinės biopsijos metu galima gauti iš bet kurios priešinės liaukos srities ir vietos, taip pat galima atlikti pritaikomasias priešinės liaukos biopsijas pagal 3D ultragarsinio arba magnetinio rezonanso vaizdo algoritminės analizės sistemos nurodytus menamuosius PLV taškus. Transperinealinė priešinės liaukos biopsija gali būti atliekama esant vietinei, bendrajai arba spinalinei nejautrai. Tokios biopsijos tikslumas, diagnozuojant PLV pakartotinės biopsijos metu, taip pat gerokai pranoksta transrektaliai atliekamą tyrimą. JAV tyrėjų grupė parodė, kad 76–80 proc. kliniškai reikšmingo PLV atvejų nenustatoma, jei pakartotinė biopsija atliekama tik transrektalinės biopsijos būdu [115]. Transperinealinės biopsijos, naudojant brachiterapijos tinklelį, metu PLV ne tik nustatomas, bet ir lokalizuojamas. Tinklelis suskirstytas kas 5 mm, todėl dūrius galima atlikti esant 5 mm paklaidai. Šiuo būdu tiksliau nustatomi PLV židiniai, esantys priešinės liaukos viršūnės srityje (iki 30 proc. PLV atvejų), kurią sudėtinga pasiekti atliekant TRUG kontroliuojamą transrektalinę biopsiją [9].

Ūminės transperinealinės priešinės liaukos biopsijos komplikacijos yra retos (<1 proc.): urosepsis, prostatitas, šlapimo susilaikymas. Dažnai (>50 proc. atvejų) procedūra sukelia kitų komplikacijų: kraujavimas (hematospermija, hematurija, kraujavimas iš tarpvietės audinių), vietinė infekcija (epididimitas), užtrukęs tarpvietės skausmingumas. Beveik visiems pacientams ši procedūra sukelia fizinį diskomfortą ir nerimą [8].

Biopsinės medžiagos histologinio ištyrimo metu atmetama arba patvirtinama PLV diagnozė, nustatomas naviko ląstelių diferenciacijos laipsnis pagal Glisono skalę [117]:

- Gx – naviko diferenciacijos įvertinti neįmanoma,
- G1 – gerai diferencijuotos naviko ląstelės, nedidelė anaplazija (2–4 laipsnis),
- G2 – vidutiniškai diferencijuotos naviko ląstelės, vidutinė anaplazija (5–6 laipsnis),
- G3–4 – mažai diferencijuotos arba nediferencijuotos naviko ląstelės, didelė anaplazija (7–10 laipsniai).

Kuo navikinės ląstelės mažiau diferencijuotos, tuo jos piktybiškesnės, labiau skiriasi nuo sveikų audinių, greičiau metastazuoja, o ligos prognozė blogesnė.

Pagal atlikimo metodikas, naudojamas priešinės liaukos biopsijai atlikti, šiuos tyrimus galima skirstyti į šias grupes:

- sisteminė biopsija,
- kognityvinė biopsija,
- metodikos, pagrįstos vaizdų suliejimo technika,
- pasitelkus magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) atliekamos pritaikomosios įtartinų priešinės liaukos židinių biopsijos.

Sisteminė priešinės liaukos biopsija (angl. *Transperineal template prostate mapping*). Šios biopsijos metu išorinei projekcinei priešinės liaukos topografijai naudojamas brachiterapijos tinklelis, kuris yra suskirstytas kas 5 mm ir leidžia atlikti biopsato dūrius atitinkamu atstumu vienas nuo kito. Jos metu dažniausiai atliekamos 12 zonų biopsijos, maksimaliai padidinančios PLV aptikimo galimybę. Nepaisant šių techninių aplinkybių, iki 30 proc. atvejų kliniškai reikšmingas PLV nėra diagnozuojamas, nors iš tikrųjų yra [116]. Didesnis nei 12 biopsinių dūrių skaičius diagnostinio procedūros tikslumo nedidina, nors padidėja kliniškai nereikšmingo PLV diagnozės tikimybė [118]. Nors ir sistemiškai atliekamos, taikinio neturinčios biopsijos dažnai pateikia klaidinančius histologinio tyrimo rezultatus: mėginiai iš navikinio židinio periferinės zonos gali klaidingai atspindėti mažesnę Glisono laipsnį ir naviko dydį biopsate, o kliniškai reikšmingas židiny per dūrio žingsnį yra praleidžiamas. Šiai priešinės liaukos biopsijos metodikai yra būdingos kliniškai reikšmingo PLV vertinimo ir rezultatų interpretavimo klaidos: kliniškai reikšmingo vėžio atvejai neretai praleidžiami arba klaidingai įvertinami kaip kliniškai nereikšmingas PLV, o kliniškai nereikšmingo PLV atvejai hiperdiagnozuojami ir gydomi [118, 119].

Kognityvinė priešinės liaukos biopsija. Tai yra sudėtingesnis, tačiau sąlygiškai greitas ir pigus priešinės liaukos biopsijos būdas, nereikia jokios papildomos programinės įrangos. Atliekant kognityvinę priešinės liaukos biopsiją, pirmiausia peržvelgiami DpMRT vaizdai. Priešinės liaukos biopsija atliekama TRUG kontrolės sąlygomis siekiant, remiantis tyrėjo asmenine patirtimi ir kompetencija, atkurti numatomą PLV židinio vietą pagal DpMRT vaizdus, jų aprašymą ar schemą. Biopsinės adatos taikinio vieta ir kryptis kontroliuojama naudojant brachiterapijos tinklėlį, kuris pozicionuojamas ultragarsu ant paciento prieš biopsijos atlikimą. Tokią biopsiją galima atlikti tiek transrektaliniu, tiek transperinealiniu būdu, priklausomai nuo tikslinės biopato ėmimo vietos [8].

Didžiausių keblumų kognityvinės biopsijos atlikimo metu sudaro DpMRT vaizdo plokštumos atkūrimas atliekant TRUG, kadangi ašinė DpMRT plokštuma nėra tiksliai atkuriamą ultragarsinio tyrimo metu. Tyrimo efektyvumui labiausiai turi įtakos jį atliekančio specialisto patirtis ir techniniai įgūdžiai siekiant atkurti tikslią patologinio židinio vietą biopstatui paimti [8, 120].

Priešinės liaukos biopsija, pagrįsta vaizdų suliejimo technika. DpMRT ir TRUG vaizdų suliejimo technika, leidžianti atlikti tikslines priešinės liaukos biopsijas iš įtariamo patologinio židinio vietos, prilygsta revoliucijai klinikinėje priešinės liaukos biopsijų atlikimo praktikoje. Atlikto DpMRT tyrimo vaizdai pasitelkus specializuotą programinę įrangą perkeliama ant TRUG vaizdinių, kurie gaunami atliekant tyrimą realiuoju laiku. Toks 3D-TRUG ir MRT vizualus suliejimas leidžia nukreipti biopsinę adatą tiksliai į įtariamą PLV židinį, išvengiant „aklo“ mėginių ėmimo tikintis pataikyti į naviko vietą. Nors ir didelį klinikinį potencialą turinti, ši biopsijos atlikimo metodika dar neatitinka klinikiniam „aukso standartui“ taikomų ypatybių. Publikuojami literatūros duomenys rodo, kad taikant šią metodiką, nenustatoma beveik tiek pat priešinės liaukos navikų, kiek ir standartinės biopsinės procedūros atlikimo metu, nors vaizdų suliejimo biopsijos metu nediagnozuoti navikai dažniau būdavo kliniškai nereikšmingi [121].

Vaizdų suliejimo ir kognityvinė tikslinė biopsijos paėmimo metodikos, diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV, mažai skiriasi. Metaanalizėje nustatyta, kad nė viena iš šių technikų nėra pranašesnė lyginamosios analizės metu [122]. Panašių rezultatų pateikiama ir kituose mažesnės apimties tyrimuose [123]. Kai kurie autoriai aprašo galimą DpMRT ir TRUG vaizdų suliejimo pranašumą diagnozuojant PLV. Programinės įrangos vaizdams sulieti naudojimas nedaug ir statistiškai nereikšmingai padidino PLV diagnozės nustatymo tikslumą, palyginti su vizualiai atliekama tiksline kognityvine priešinės liaukos biopsija: PLV aptikimo dažnis buvo

atitinkamai 68 proc. ir 64 proc. [124]. Brangi specializuota programinė DpMRT ir TRUG vaizdų suliejimo įranga, reikalinga priešinės liaukos biopsijai atlikti, riboja šio tyrimo prieinamumą ir platesnį pritaikymą klinikinėje praktikoje. Dėl to kognityvinė priešinės liaukos biopsijos atlikimo technika yra kainos ir kokybės santykiu pranašesnė alternatyva, ypač nustačius pakankamo dydžio ir nesudėtingai pasiekiamus PLV židinius [125].

Magnetinio rezonanso tomografijos kontrolėje atliekama pritaikomoji priešinės liaukos biopsija. Ši biopsijų atlikimo kontrolės technika leidžia tiesiogiai dokumentuoti biopsinės adatos įdūrimo vietą ir tiksliai nustatyti biopsato ėmimo zoną, sumažinti diagnozei nustatyti reikalingų dūrių skaičių. Šios kontrolinės technikos efektyvumą labiausiai lemia priešinės liaukos tūris ir įtariamo navikinio židinio dydis: kuo mažesnė priešinė liauka (< 30 ml) ir didesnis įtariamas židiny (>1,0 cm³), tuo PLV diagnostika patikimesnė. Toks kontrolės technika aktuali aktyviai dėl PLV progreso stebimiems pacientams, stebint PLV progresą ar nustačius naujų navikinių židinių DpMRT metu, ypač esant neigiamiems histologinio tyrimo rezultatams po jau atliktos biopsijos TRUG kontrolėje. MRT kontrolėje pritaikomosios priešinės liaukos biopsijos gali būti atliekamos ir ambulatorinėmis sąlygomis [120].

Šio metodo pritaikymą riboja daug laiko ir finansinių lėšų reikalaujančios procedūros sąnaudos. Dėl šių priežasčių šis metodas nėra pirmiausia pasirenkamas atliekant pirmines priešinės liaukos biopsijas, tačiau atsižvelgiant į minėtus jo pranašumus, tai yra puiki pakartotinių biopsijų atlikimo alternatyva nesant finansinių ir laiko išteklių apribojimų [126].

1.4. Priešinės liaukos vizualizavimo metodai

1.4.1. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminė analizė

3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema (3D-UVS, *HistoScanningTM*) – neinvazinis PLV diagnostikos metodas, sukurtas trimatės (3D) ultragarsinės diagnostikos pagrindu, leidžiantis nustatyti net ir labai nedidelius įtariamus navikinius židinius ar priešinės liaukos audinio homogeniškumo pakitimus. Audinių morfologijos pakitimai aptinkami analizuojant ir vertinant statistinius atspindėto ultragarso duomenis, kurie normalių ir navikinių audinių skiriasi dėl nevienodo ląstelių tankio, struktūrinių netolygumų, vandens kiekio jose, vaskuliarizacijos ir elastinių ypatybių [11]. Tyrimų rezultatų specifiškumą lemia tyrėjo kompetencija priešinės liaukos echoskopinių tyrimų srityje. Nepatyrę ir nekompetentingi tyrėjai gali klaidingai interpretuoti netgi normalaus tyrimo duomenis, kadangi

tiesk PLV būdingi, tiek nevėžiniai pakitimai (kalcifikatai, kt.) ir normalios anatominės struktūros (šlaplė, vidinis ir išorinis sfinkteriai, sėklinės pūslelės) sonoskopo ekrane vaizduojami raudona spalva. Šis tyrimas turi ir kitų techninių subtilybių, į kurias būtina atsižvelgti interpretuojant rezultatus, pavyzdžiui, „kompresijos“ artefaktai, atsirandantys dėl netolygaus transrektalinio ultragarsinio daviklio spaudimo į tiesiosios žarnos sienelę, dėl kurių vidurinė užpakalinės priešinės liaukos dalis būna labiau suspausta, nei priešinės liaukos bazė, viršūnė ir lateraliniai liaukos kraštai [12].

Pirmieji šio metodo klinikinio pritaikymo rezultatai aprašyti 2006 metais tiriant kiaušidžių darinius: nustatytas 98 proc. jautrumas ir 77 proc. specifiškumas identifikuojant navikinius pakitimus [127]. 2008 metais šis tyrimo metodas adaptuotas PLV diagnostikai [128]. 3D-UVS jautrumas ir specifiškumas nustatant $\geq 0,2$ – $0,5$ ml dydžio PLV židinius, skirtingų autorių pateikiamais duomenimis, yra 82–100 proc. ir 37–53 proc. [13, 15].

Dėl šios technologijos sumažėjo „aklai“ atliekamų biopsijų skaičius ir padidėjo histologinės analizės rezultatų informatyvumas, atliekant tikslines biopsijas iš konkretaus patologinio židinio, įtariant kliniškai reikšmingą PLV. 3D-UVS tinkamai apibūdina PLV lokalizaciją ir dydį bei leidžia nustatyti daugiažidinius navikinius pakitimus [128].

Belgijos tyrėjų grupė pritaikė 3D-UVS 94 pacientams, iš kurių 57 buvo aptikti klinikinį įtarimą keliantys priešinės liaukos židiniai. Jų biopsijos buvo atliktos standartiniu „akluoju“ ir 3D-UVS tikslinės židininės biopsijos būdu. Rezultatai atskleidė, kad 3D-UVS duomenimis pagrįsta pritaikimo biopsija 4,5 karto padidino PLV nustatymo efektyvumą, o diagnozei nustatyti reikalingų atlikti biopsijų skaičius gerokai sumažėjo ($p < 0,001$) [129].

3D-UVS kritiškai įvertino *Javed* su bendraautoriais [15]. Jų apžvelgtuose trijuose tyrimuose 3D-UVS tikslinės biopsijos efektyvumas buvo palygintas su TRUG kontroliuojant atliekamos priešinės liaukos biopsijos, standartinės transperinealinės biopsijos ir radikalios prostatektomijos rezultatais. PLV nustatymo dažnis, atliekant 3D-UVS kontroliuojamas biopsijas, buvo mažesnis palyginti tiek su standartinėmis TRUG kontroliuojant atliekamomis procedūromis (38,1 proc. ir 62,5 proc.), tiek ir su transperinealinių biopsijų radiniais (13,4 proc. ir 54,4 proc.). Jokios 3D-UVS būdu įvertinto ir realaus naviko tūrio, dokumentuoto radikaliosios prostatektomijos metu, koreliacijos taip pat nebuvo nustatyta. Apibendrinę gautus rezultatus, autoriai pateikė išvadą, kad 3D-UVS negali būti patikimai taikomas PLV diagnozei patvirtinti kasdienėje klinikinėje praktikoje [15].

Reikia pažymėti, kad šiuo metu vis dar trūksta kokybiškų didelės apimties klinikinių tyrimų, įvertinančių šios naujos technologijos klinikinę vertę, kadangi skirtingų autorių publikuojami duomenys nėra vienareikšmiai.

1.4.2. Daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija

DpMRT – kompleksinis priešinės liaukos ir dubens ištyrimas, leidžiantis tiksliau įvertinti vėžio židinius ir jų piktybiškumo laipsnį, ypač transrektalinės biopsijos metu blogai pasiekiamose ar nepasiekiamose priešinės liaukos dalyse: priekinėje (tranzitorinėje) zonoje ir viršūnės distalinėje dalyje [16]. Šiuo metu tai yra jautriausias ir specifiskiausias tyrimas nustatant ir vertinant kliniškai reikšmingą PLV [130]. Atliktų tyrimų metaanalizės duomenimis, šio tyrimo jautrumas nustatant PLV siekia 78 proc., o specifiskumas – 79 proc. [131]. DpMRT jautrumas, nustatant naviko židinius priešinėje liaukoje, tiesiogiai didėja priklausomai nuo naviko tūrio ir (arba) piktybiškumo [132]. Be to, nustatyta priešinga naviko piktybiškumo (Glisono balų sumos) ir difuzijos restrikcijos sekos skaitinės vertės koreliacija [133].

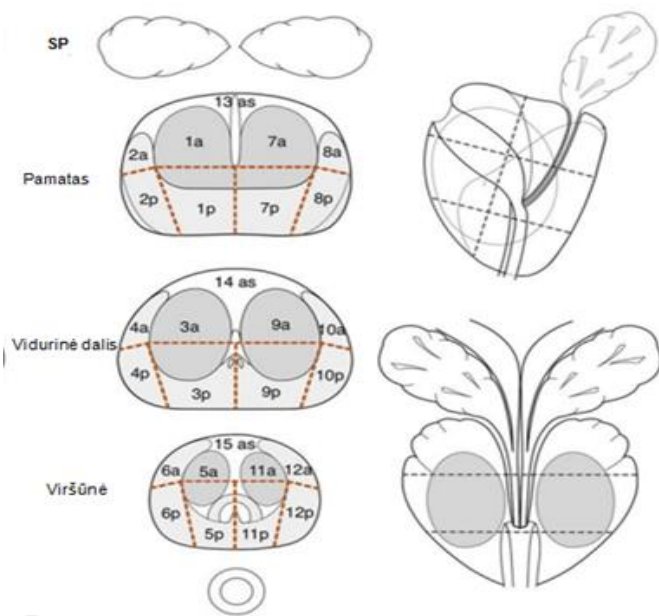
DpMRT indikuotina esant neigiamiems biopsijos histologinio tyrimo rezultatams ir išliekant itin padidėjusiam ar didėjant PSA rodikliui, kai tikslinga atlikti pakartotinę priešinės liaukos biopsiją [100]. DpMRT tyrimo metu patvirtinama arba atmetama priešinės liaukos patologija, taip pat patikslinama pakitimų vieta. Nustačius patologijos židinių TRUG biopsijos metu blogai pasiekiamose ar nepasiekiamose priešinės liaukos dalyse, DpMRT dėka galima planuoti alternatyvią transperinealinę biopsijos taktiką ir atlikti tikslinę priešinės liaukos biopsiją ultragarso ar MRT kontrolėje iš nustatytos pakitimų vietos; dėl to padidėja bioptato histologinės analizės informatyvumas [16].

DpMRT tyrimas atliekamas ne silpnėsiu kaip 1,5 teslos magnetinio lauko stiprumo aparatu, taikant T1W, T2W, DWI, ADC ir dinaminio kontrastavimo režimus bei paviršinę dubens ritę [134]. DpMRT metu vertinama bent viena anatomicinė seka (T2) ir bent dvi funkcinės sekos, dažniausiai – difuzijos restrikcijos (angl. *diffusion-weighted*) ir dinaminio kontrastavimo (angl. *dynamic contrast-enhanced*) sekos [131]. Naviko židiniai identifikuojami pagal signalo pokyčius ir netolygų kontrastinės medžiagos kaupimą priešinėje liaukoje ir navikiniuose audiniuose. Gauti DpMRT vaizdai ir matomi priešinės liaukos pakitimai apibūdinami ir vertinami pagal priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistemą PI-RADS (angl. *Prostate imaging reporting and data system*), kurią 2011 metais pasiūlė ir praktiškai pritaikė Europos urogenitalinės radiologijos draugija, 2015 metais pateikusi atnaujintas rekomendacijas [132]. Lietuvoje ši sistema pradėta naudoti nuo 2013 metų.

PI-RADS-v2 sistemoje kliniškai reikšmingo PLV rizika vertinama penkių balų skale [131]:

- 1–2 balai – labai maža arba maža kliniškai reikšmingo PLV rizika, nustatomi pakitimai dažniausiai gerybiniai;
- 3 balai – vidutinė PLV rizika;
- 4–5 balai – didelė arba labai didelė PLV rizika.

Židininiai priešinės liaukos pakitimai pažymimi standartizuotoje 27 sektorių priešinės liaukos MRT schemoje (3.1 pav.) [133].



3.1 pav. Standartizuota 27 sektorių priešinės liaukos magnetinio rezonanso tomografinė schema. 12 užpakalinių (*p*) ir 12 priekinių (*a*) liaukos sektorių – vidinės skiltinės ir šoninės pamate, vidurinėje dalyje ir viršūnėje. 3 priekinės centrinės stromos skiltys (*as*). Sudaryta pagal [Dickinson ir kt. 2011]

DpMRT padeda greičiau ir tiksliau nustatyti PLV diagnozę, išvengti dalies pakartotinių biopsijų ir laiku pradėti tinkamą gydymą. Nepaisant perspektyvių tyrimų rezultatų, DpMRT kasdienį taikymą riboja plačios jautrumo ir specifiškumo ribos, pateikiamos skirtingų autorių atliktuose tyrimuose [130]. Priešinės liaukos navikinių židinių vertinimas ir interpretavimas pagal PI-RADS sistemą priklauso nuo radiologo kompetencijos ir vertinimo patirties. DpMRT (T2, difuzijos restrikcijos ir dinaminio kontrastavimo) jautrumas ir specifiškumas PLV židiniams nustatyti atitinkamai 74 proc. ir 88 proc., neigiama prognozinė vertė nuo 65 iki 94 proc., teigiama – nuo 31 iki 95 proc. [18].

Atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad DpMRT metu dažniau diagnozuojami kliniškai nereikšmingi PLV atvejai nei didesnės rizikos navikiniai židiniai [132]. 2017 metais paskelbto PROMIS (angl. *Prostate MR Imaging Study*) tyrimo autoriai nurodo, kad grindžiant pakankamai reikšminga teigiama ir neigiama prognozinė DpMRT tyrimo vertė, bent ketvirtis vyrų (27 proc.) gali saugiai išvengti priešinės liaukos biopsijos atlikimo ir 5 proc. sumažėja kliniškai nereikšmingo PLV atvejų. DpMRT atlikimas prieš biopsines procedūras padidina kliniškai reikšmingo PLV nustatymą iki 18 proc. atvejų, palyginti su PLV diagnozės nustatymu pagal standartinę biopsijos atlikimo protokolą [128].

Panašūs pateikiami 2018 metais publikuoto tarptautinio atsitiktinių imčių daugiacentrio PRECISION (angl. *Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?*) tyrimo rezultatai, jame pabrėžiama, kad DpMRT yra artimas idealiam PLV diagnostikos standartui – tyrimas neinvazinis, turi nedaug nepageidaujamų poveikių organizmui, dauguma kliniškai reikšmingų PLV atvejų yra sėkmingai identifikuojami ir gydomi, o kliniškai nereikšmingo PLV atvejų nustatymas minimizuojamas, išvengiant hiperdiagnostikos ir nepagrįstų tolesnių diagnostikos ir gydymo intervencijų. Daugiau nei ketvirtis tyrime dalyvavusių vyrų išvengė priešinės liaukos biopsijos [135].

Keletas kitų prospektyvinių tyrimų toliau ieškojo atsakymo, ar apskritai tikslinga taikyti priešinės liaukos biopsijas kliniškai reikšmingam PLV identifikuoti atliekant DpMRT tyrimą, kurio rezultatai potencialiai leidžia išvengti šių procedūrų. Prancūzijoje atlikto MRI-FIRST tyrimo duomenimis, sisteminės priešinės liaukos biopsijos atlikimas po DpMRT tyrimo padidino PLV diagnostikos tikslumą [136]. Panašių rezultatų pateikiama Nyderlanduose atliktame 4M tyrime, kur sisteminių biopsijų atlikimas padidino kliniškai reikšmingo ir nereikšmingo PLV atvejų skaičių [137]. Tai leidžia daryti prielaidą, kad daugeliu atvejų priešinės liaukos biopsiją tiriamiesiems galima saugiai atidėti.

1.5. Naujieji molekuliniai priešinės liaukos vėžio žymenys

Didžiausia ankstyvosios PLV diagnostikos problema yra atpažinti kliniškai reikšmingą ir kliniškai nereikšmingą PLV. Pirmu atveju pacientui indikuotinas skubus (dažnai radikalus) gydymas, padedantis išsaugoti jo gyvybę, o kliniškai nereikšmingo, neprogresuojančio PLV atveju pakanka tęstinio paciento stebėjimo ir gydymo dažnai neprireikia. Šiandien klinikinėje praktikoje naudojami diagnostiniai metodai neleidžia tiksliai prognozuoti ir nuspėti ankstyvosios stadijos PLV ligos eigos ir progreso [102, 129]. Dėl šios

priežasties tikslinga ieškoti naujų informatyvių diagnostinių ir prognoziinių PLV žymenų, padedančių atskirti kliniškai reikšmingą PLV nuo nereikšmingo. Genetinės analizės technologijos padėjo atrasti naujus molekulinius žymenis, kurie galėtų padėti diferencijuoti priešinės liaukos navikus ir prognozuoti ligos eigą [98, 138].

Toliau apžvelgiami trys potencialūs PLV molekuliniai žymenys – *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genai. Toliau apžvelgiamų tyrimų duomenys rodo, kad padidėjusi *CRISP3* geno raiška ir sumažėjusi *LMTK2* bei *MSMB* genų raiška siejami su didesne PLV rizika.

1.5.1. CRISP3 (daug cisteino turintis sekrecijos baltymas-3)

CRISP3 genas literatūroje aprašytas 1996 metais ir yra lokalizuotas 6 chromosomos trumpojo peties 12.3 regione (6p12.3) [139, 140]. Jis koduoja to paties pavadinimo cisteino daug turintį sekrecijos baltymą-3, kuris dar yra žinomas kaip SGP28, t. y. 28 kDa molekulinės masės specifinis granulių baltymas (angl. *Specific granule protein of 28 kDa*), susidedantis iš 245 aminorūgščių [141]. Jo randama imuninės sistemos ląstelėse (neutrofiluose, eozinofiluose, pre-B ląstelėse), egzokrininės sistemos liaukose (kasoje, seilių liaukose, priešinėje liaukoje), sėklidžių prielipuose, kiaušidėse, sėklidėse, storosios žarnos, užkrūčio ir ašarų liaukose [138].

Šio baltymo sintezę organizme reguliuoja androgenai. Spėjama, kad jis dalyvauja onkogenezės procese reguliuodamas *MSMB* geno raišką ir yra svarbus PLV progresuoti, nors tikslus jo vaidmuo PLV patogenezėje išlieka neaiškus. *CRISP3* raiškos pokyčiai lemia ir *MSMB* raišką, kuris skatina PLV ląstelių apoptozę: didesnė *CRISP3* raiška lemia mažesnę *MSMB* raišką, dėl to lėtėja naviko augimo slopinimo procesas ir didėja PLV išsivystymo rizika [142].

CRISP3 baltymo gausiai aptinkama priešinės liaukos navikuose, tačiau jo nėra sveikame priešinės liaukos audinyje, o gerybiniuose šios liaukos audinio dariniuose šio baltymo kiekis yra labai nedidelis [143]. Didelė *CRISP3* geno raiška siejama su agresyvesniu naviko fenotipu, aukštesniu Glisono laipsniu (GS 6, 7) ir greitesniu ligos progresavimu bei metastazavimu [138]. Esant PLV metastazių, didelė *CRISP3* geno raiška kraujyje yra statistiškai reikšmingai susijusi su mažesniu pacientų išgyvenamumu [142, 143].

1.5.2. LMTK2 (lemuro tirozino kinazė-2)

LMTK2 genas yra lokalizuotas 7 chromosomos ilgajame petyje 21.3 regione (7q21.3) ir koduoja 1503 aminorūgščių tirozino kinazės baltymą, priklausančią su membrana susijusių serino-treonino kinazių šeimai, kurio molekulinė masė 250 kDa [144]. *LMTK2* geno raiška nustatoma įvairiuose žmogaus audiniuose – smegenyse, raumenyse, kasoje, priešinės liaukos epitelinėse ląstelėse [145].

Nors *LMTK2* baltymo funkcijos ląstelėje nėra visiškai žinomos, manoma, kad ši kinazė yra svarbi reguliuojant endosomų judėjimą ir apoptozę [144]. *LMTK2* baltymas taip pat neigiamai reguliuoja neuronų diferenciaciją ir siejamas su nervinio audinio augimo veiksnio (angl. *Nerve growth factor*, NGF) reguliuojamų procesų pokyčiais [146]. Pažymėtina, kad *LMTK2* raiškos dereguliacija gali būti susijusi su cistine fibroze ir PLV. Mutacijos cistinės fibrozės transmembraninio pralaidumo reguliatoriaus (angl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) gene yra susijusios su cistinės fibrozės išsivystymu, o CFTR yra pagrindinis *LMTK2* kinazės aktyvumo substratas [147]. Naujausi viso genomo funkciniai tyrimai (angl. *Genome-wide Association Study*) taip pat parodė, kad *LMTK2* mutacijos yra reikšmingos PLV išsivystyti ir progresuoti, dėl *LMTK2* mutacijų kintant nuo androgenų priklausomo signalinio kelio aktyvumui [148, 149].

Androgenų receptoriai (AR), nuo ligandų priklausomi branduoliniai receptoriai svarbūs PLV vystymuisi. Daugeliui pacientų, kuriems diagnozuotas PLV, skiriami AR antagonistai androgenų sukeltai priešinės liaukos epitelinių ląstelių proliferacijai nuslopinti [150]. Žinoma, kad kinazių signaliniai keliai reguliuoja branduolinių receptorių aktyvumą [151]. Tačiau signaliniai mechanizmai, kurie, dalyvaujant kinazėms, reguliuoja AR funkcijas, nėra gerai suprasti. *LMTK2* baltymas sąveikauja su AR ląstelių citoplazmoje arba branduolyje nepriklausomai nuo to, ar yra androgenų poveikis [148]. Tyrimų duomenys rodo, kad *LMTK2* gali tiesiogiai jungtis su AR ir neigiamai reguliuoti AR aktyvumą priešinės liaukos vėžinėse PTN1A, PC3 ir LNCaP ląstelėse. Nustatyta, kad *LMTK2* baltymo raiškos sumažėjimas PLV sergantiems pacientams padidina tiek nuo androgenų priklausomą, tiek nuo androgenų nepriklausomą AR aktyvumą. Be to, visiškas *LMTK2* raiškos slopinimas esant androgenų poveikiui arba jo nesant padidina PLV ląstelių gyvybingumą ir piktybiškumą [148].

Nustatyta, kad *LMTK2* raiška PLV audiniuose yra kur kas mažesnė nei sveikame priešinės liaukos audinyje. Todėl manoma, kad sumažėjusi *LMTK2* raiška gali būti susijusi su PLV išsivystymo rizika [149]. Tyrimai atskleidė antionkogeninį *LMTK2* veikimo mechanizmą dėl sąveikos su

miozinu IV – PSA ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (angl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGF) raiškos reguliatoriumi [152]. Sumažėjusi LMTK2 baltymo raiška nustatyta PLV audiniuose, palyginti su jo raiška gerybinės priešinės liaukos hiperplazijos ar sveiko priešinės liaukos audinio. Todėl galima kelti prielaidą, kad LMTK2 dalyvauja priešinės liaukos navikų patogenezės ir progresavimo procesuose [148, 149]. Atsižvelgiant į nustatytą LMTK2 geno ir PLV ryšį, tikslinga toliau tirti šį patogenezės mechanizmą.

1.5.3. MSMB (*beta* mikrosemino baltymas)

MSMB baltymas yra koduojamas to paties pavadinimo geno, esančio 10 chromosomos ilgojo peties 11.22 regione (10q11.2) [153]. Jis aprašytas 1980 metais dviejų nepriklausomų tyrėjų grupių tiriant spermos sudėtį. Pirmieji autoriai jį pavadino PSP94 – priešinės liaukos sekrecijos baltymu, susidedančiu iš 94 aminorūgščių (angl. *Prostate secretory protein of 94 amino acids*) [154]. MSMB pastarąjį pavadinimą suteikė kita tyrėjų grupė, kuri nustatė, kad šie baltymai dengia spermatozoidų paviršių, palaiko vyrų reprodukcinę funkciją ir yra vieni iš pagrindinių baltymų, kuriuos kartu su PSA ir priešinės liaukos rūgšties fosfataze išskiria priešinės liaukos epitelioцитai [155].

MSMB nėra specifinis priešinės liaukos baltymas, tačiau jo raiška vyksta būtent priešinėje liaukoje. MSMB kartu su PSA iš priešinės liaukos latakų patenka į kraują, kur jų kiekis yra nepastovus ir gali kisti. MSMB dalyvauja imuninės sistemos reguliavimo procesuose ir slopina PLV vystymąsi, kadangi pasižymi stipriomis proapoptotinėmis savybėmis [156]. Didelė šio baltymo raiška nustatoma gerybiniame priešinės liaukos epitelyje ir sveikuose audiniuose, sumažėjusi – navikiniuose dariniuose [157]. PVL sergančių asmenų kraujo serume ir šlapime nustatoma mažesnė MSMB koncentracija, kuri susijusi su ligos stadija: sumažėjusi MSMB koncentracija leidžia įtarti vėlyvųjų stadijų PLV [158]. MSMB raiška labai sumažėja ar net nebevyksta PLV metastazavus, todėl manoma, kad MSMB ne tik lemia PVL ląstelių apoptozę ir slopina naviko augimą, bet ir mažina PLV plitimą į gretimus audinius bei metastazių formavimąsi [159].

MSMB raiška priešinės liaukos navikiniame audinyje atvirkščiai proporcinga PLV diferenciacijos laipsniui pagal Glisono skalę: mažesnė MSMB raiška būdinga vėlyvesnėms PLV stadijoms ir didesnio Glisono balo navikams (didesnei ląstelių anaplazijai), o geriau diferencijuotuose navikuose dažniau nustatoma didesnė MSMB raiška [158].

Plačiau yra tiriamas MSMB geno polimorfizmas ir jo įtaka PLV rizikai bei patogenezei. MSMB geno promotorinėje sekoje, -57 pozicijoje įvykus

citozino pakaitai į timidiną (-57 C/T), susiformuoja rizikos alelis rs10993994, kuris yra siejamas su padidėjusia PLV rizika ir atlieka svarbų vaidmenį PLV patogenezėje [160]. Šis T alelis lemia mažesnę *MSMB* promotoriaus aktyvumą ir mažesnę *MSMB* raišką, palyginti su C aleliu: esant CT ir TT genotipams *MSMB* raiška kraujo serume yra mažesnė, palyginti su jos raiška CC genotipo asmenų kraujo serume [160]. Keliamo hipotezė, kad CC homozigotų rizika sirgti PLV yra mažiausia, CT heterozigotų – vidutinė, o TT homozigotų – didžiausia [155]. TT genotipas susijęs ne tik su didesne PLV rizika, bet ir agresyvesne jo forma, o CC genotipas dažniau nustatomas mažiau agresyvių PLV atvejais [162]. Publikuojami ir kontroversiški tyrimų rezultatai, jais remiantis teigiama, kad sąsajos tarp *MSMB* (-57 C/T) polimorfizmo ir PLV rizikos nėra [159].

Apibendrinant apžvelgtą literatūrą galima daryti išvadą, kad kliniškai reikšmingo (progresuojančio) ir nereikšmingo (neprogresuojančio) PLV atvejų atpažinimas šiuo metu yra esminė klinikinė problema, o integruotas molekulinį žymenų, klinikinių, histopatologinių ir vaizdinės diagnostikos duomenų vertinimas yra būtinas optimaliam PLV gydymui parinkti. Dėl esamų diagnostinių metodų ribotumo šiandien dar ne visada pavyksta ankstyvoje ligos stadijoje atskirti kliniškai reikšmingą PLV nuo kliniškai nereikšmingo. Tiksliai ankstyvoji PLV diagnostika užtikrintų nereikalingų chirurginių intervencijų mažėjimą ar net eliminavimą. Taigi, tikslinga išsamiai ieškoti įvairių rodiklių, kurie galėtų padėti nustatant kliniškai reikšmingą vėžį – tiek naudojant inovatyvius technologinius būdus (tokius kaip 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema ir daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija), tiek ir atsižvelgiant į genetinius veiksnius.

2. BIOMEDICININIO TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

2.1. Tyrimo tikslas

Įvertinti priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų reikšmę, siekiant identifikuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

2.2. Tyrimo uždaviniai

1. Įvertinti priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos rezultatus nustatant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį pacientams, kuriems atlikta priešinės liaukos transrektalinė biopsija.
2. Įvertinti priešinės liaukos daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos (pagal PI-RADS-v2 sistemą, skenuojant 1,5 teslos aparatu) tyrimų rezultatus nustatant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį pacientams, kuriems atlikta priešinės liaukos transrektalinė biopsija.
3. Nustatyti *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genų raišką bei *MSMB* (-57 C/T) polimorfizmo dažnį tiriamųjų pacientų kraujyje ir jų galimybes identifikuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.
4. Palyginti 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų sąsajų vertę identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

2.3. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

1. Šiame darbe kompleksiskai įvertinta priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų reikšmė, siekiant identifikuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį pacientams po neigiamos transrektalinės priešinės liaukos biopsijos.

2. Kompleksiškai įvertintos neinvazyvių diagnostikos tyrimo metodų praktinių galimybių vertės diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV prieš atliekant minimaliai invazyvų diagnostikos metodą – transperinealinę biopsiją.

3. Įvertinta genetinių žymenų (*CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB* genų raiška bei *MSMB* (-57 C/T) polimorfizmas) prognozinė klinikinė vertė diagnozuojant kliniškai reikšmingą ir nereikšmingą PLV.

2.4. Autoriaus indėlis

Autorius dalyvavo rengiant tyrimo protokolą ir reikalingus dokumentus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimui gauti. Ambulatoriškai atrinkti pacientai, kuriems buvo kliniškai įtariamas PLV po neigiamų transrektalinių priešinės liaukos biopsijų atsakymų. Be to, autorius rinko būtinus klinikinius duomenis apie tyrimo dalyvius, koordinavo mokslinio darbo eigą, dalyvavo atrenkant molekulinis genetinius žymenis tyrimams. Disertacijos autorius nuo 2013 metų Nacionaliniame vėžio institute asmeniškai atliko apie 600 transperinealinių priešinės liaukos biopsijų, iš jų – 200 biopsijų biomedicininiam tyrimui. Jis taip pat susipažino su genų raiškos (*CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB*) nustatymo etapais: ribonukleino rūgšties (RNR) gryninimu iš kraujo, kopijinės deoksiribonukleino rūgšties (kDNR) sinteze ir atvirkštinės transkripcijos kiekybine polimerazės grandinine reakcija (AT-kPGR) bei pirosekvenavimo metodika. Kartu su dalyvavusiu tyrime radiologu susipažino ir vertino 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos rezultatus, dalyvavo juos interpretuojant. Taip pat dalyvavo atliekant statistinę analizę, interpretavo, susistemino ir aprašė gautus rezultatus. Mokslo darbą viešino skaitydamas pranešimus Lietuvos ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose, kartu su bendraautoriais rengė mokslines publikacijas.

3. DARBO METODOLOGIJA

3.1. Tyrimo eiga

Biomedicininiam tyrimui vykdyti išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-16-842-348). Pagal protokole numatytus įtraukimo kriterijus pacientai atrinkti į tyrimą Nacionalinio vėžio instituto (NVI) Konsultacinėje poliklinikoje įprastinės onkourologo konsultacijos metu nuo 2016 m. balandžio iki 2018 m. rugsėjo mėn.

Biomedicininio tyrimo plano ir atskirų etapų aprašymas bei schema pateikiama 3.1 lentelėje. Pacientai tyrime dalyvavo 5 savaites, kurių metu turėjo 5 apsilankymus:

1. Pirmo apsilankymo metu pacientas buvo informuojamas apie tyrimo tikslą, eigą, diagnostikos metodus, galimą riziką ir nepatogumus, mokslinę naudą, teisę nutraukti dalyvavimą tyrime, asmens duomenų konfidencialumo apsaugą. Pacientui sutikus dalyvauti tyrime ir pasirašius Informuoto asmens sutikimo formą, buvo surinkti bendriniai demografiniai ir tyrimui reikalingi duomenys, paimti kraujo ir šlapimo mėginiai, atliktas digitalinis rektalinis tyrimas. Likusiame po tyrimo kraujyje, panaudojus atvirkštinės transkripcijos kiekybinės polimerazės grandininės reakcijos (AT-kPGR) metodą, įvertinta *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genų raiška. *MSMB* polimorfizmas buvo ištirtas pritaikius pirosekvenavimo metodiką.
2. Antro apsilankymo metu buvo atlikti TRUG ir 3D-UVS tyrimai.
3. Trečio apsilankymo metu atliktas DpMRT tyrimas ir priešinės liaukos pakitimų vertinimas pagal PI-RADS-v2 sistemą.
4. Ketvirto apsilankymo metu kliniškai (ne)reikšmingo PLV histologiniam patikslinimui pacientai stacionarizuoti į NVI Onkourologijos skyrių transperinealinei priešinės liaukos biopsijai atlikti.
5. Penkto apsilankymo metu buvo įvertinti ištyrimo duomenys ir parinkta tolesnio paciento stebėjimo ar gydymo taktika, atsižvelgiant į histologinio priešinės liaukos biopsijos mėginių ištyrimo rezultatus.

3.1 lentelė. Pacientų ištirimo schema

Duomenys ir tyrimai	Apsilankymas				
	Pirmas (0 savaitė)	Antras (1 savaitė)	Trečias (2 savaitė)	Ketvirtas (3 savaitė)	Penktas (5 savaitė)
Informuoto asmens sutikimo forma	+				
Demografiniai duomenys	+				
Gretutinės ligos ir vartojami vaistai GPH gydyti	+				
Digitalinis rektalinis tyrimas	+				
Transrektalinis ultragarsinis tyrimas		+			
3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema		+			
Transperinealinė priešinės liaukos biopsija, naudojant tinklėlį				+	
Daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija (DpMRT)			+		
Kraujo tyrimas (kreatininas, kalis, natris, gliukozė, BKT, krešėjimo rodikliai)	*			+	
Molekulinių žymenų tyrimai (<i>CRISP3</i> , <i>LMTK2</i> , <i>MSMB</i>)	+				
Priešinės liaukos specifinio antigeno (PSA) tyrimas	+				
Šlapimo tyrimas (ir šlapimo pasėlis, esant nitritų)	+				
Tarptautinė priešinės liaukos simptomų skalė (TPSS)	+				+
Paciento ištirimo duomenų ir komplikacijų įvertinimas					+

Pastabos: BKT – bendras kraujo tyrimas; GPH – gerybinė priešinės liaukos hiperplazija.

* pirmojo vizito metu atliktas tik kreatinino tyrimas prieš DpMRT tyrimą.

3.2. Tiriamųjų imtis

Į prospektyvinį apžvalginį tyrimą buvo įtraukta 200 vyrų, kuriems nustatytas padidėjęs PSA, įtartas PLV ir atlikta sisteminė transrektalinė priešinės liaukos biopsija, kurios histologinio tyrimo rezultatai buvo neigiami. Imtis sudaryta taikant šiuos tinkamumo kriterijus:

- įtraukimo kriterijai:
 - pacientai nuo 45 iki 75 metų amžiaus;
 - paciento sutikimas dalyvauti biomediciniame tyrime, pasirašant Informuoto paciento sutikimo formą;
 - PSA koncentracijos kraujyje didėjimas praėjus bent 4 mėnesiams po atliktos transrektalinės priešinės liaukos biopsijos, esant neigiamam histologinio tyrimo rezultatui;
- neįtraukimo kriterijai:
 - atsisakymas dalyvauti tyrime;
 - patirtos chirurginės priešinės liaukos operacijos (transuretrinė priešinės liaukos rezekcija, adenomektomija, suprapubinės fistulės suformavimas);
 - ūminė šlapimo takų infekcija, ūminis arba lėtinis bakterinis priešinės liaukos uždegimas;
 - kitos lokalizacijos gretutinis piktybinis navikas;
 - paciento funkcinė būklė pagal ECOG ≥ 3 balai;
 - kontraindikacijos DpMRT atlikti (inkstų funkcijos nepakankamumas, širdies stimulatorius, poodinis širdies defibriliatorius, kiti metaliniai, elektroniniai, mechaniniai ar magnetiniai implantai);
 - socialiai pažeidžiami asmenys – studentai, kariai, NVI darbuotojai, socialinės globos įstaigose gyvenantys asmenys.

3.3. Tyrimo instrumentai

3.3.1. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminė analizė

3D ultragarsinio vaizdo algoritminė analizė (arba priešinės liaukos histoskenavimo procedūra) atlikta ambulatorinėmis sąlygomis. Pacientui gulint ant kairiojo šono, sulenktomis per kelius kojomis, į tiesiąją žarną pro išangę įstumtas ultragarsinis daviklis, pozicionuotas geriausioje priešinės liaukos atžvilgiu padėtyje.

Pirmiausia buvo atliktas įprastinis priešinės liaukos TRUG tyrimas, kurio metu įvertinti standartiniai skersiniai ir išilginiai priešinės liaukos

vaizdai, juose pažymėtos priešinės liaukos viršūninė, vidurinė ir bazinė sritys, reikalingos, kad į 3D vaizdo skenavimą ir vėlesnį atkūrimą būtų įtrauktas visas priešinės liaukos tūris.

Tyrėjo valdomas 180° kampu besisukantis ultragarsinis daviklis automatiškai atliko viso priešinės liaukos tūrio skenavimą. Gauti duomenys išsiųsti į „*HistoScanningTM*“ aparato kompiuterinę sistemą tolesnei analizei ir vaizdų analizei. Baigus skenavimą, daviklis iš tiesiosios žarnos buvo ištraukiamas, o pacientas palydimas į laukiamąjį.

Gautieji 3D plokštumų vaizdai buvo vertinami monitoriaus ekrane, juose rankiniu būdu tiksliai apibrėžiami priešinės liaukos kontūrai tolesnei kompiuterinei audinių charakteristikos analizei, kuri atlikta specializuota kompiuterine programa automatizuotu būdu.

Po atlikto histoskenavimo ir 3D vaizdų atkūrimo kompiuterinė programa suformuodavo bendrą erdvinį 3D priešinės liaukos žemėlapi, kuriame skirtingomis spalvomis iliustruojami audinio echogeniškumo pakitimai. Vaizdavimui naudojama spalvinė gama nuo violetinės ir rausvos iki ryškiai raudonos spalvos, kuri rodo galimus vėžinius pakitimus.

Trimačiuose erdviniuose priešinės liaukos vaizduose pakitusių audinių židiniai matomi tiksliai tose liaukos anatomicinėse dalyse, kur jos iš tiesų yra. Įranga leidžia išmatuoti jų tūrį. Histoskenavimo metu sumaketuotas priešinės liaukos vaizdas ir žemėlapis buvo išsaugomi aparato atmintyje ir NVI duomenų bazėje, o rezultatai ir jų interpretacija paaiškinti pacientui.

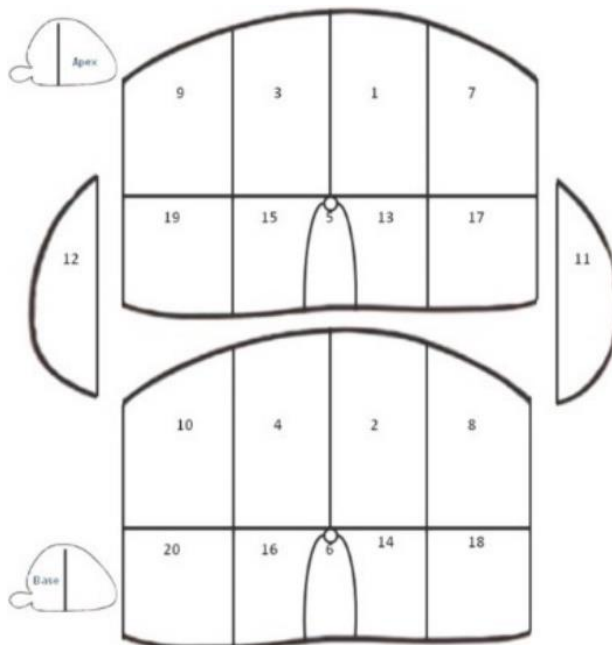
3.3.2. Daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija

DpMRT tyrimas buvo atliktas 1,5 teslos „*Philips Achieva*“ aparatu, naudojant dubeninę ritę. Šio tyrimo protokolą sudarė tokios sekos:

1. T2W-TSE seka aksialiniai, koronariniai ir sagitaliniai pjūviai (skenavimo pjūvio storis 4 mm) – vertinti židininiai pakitimai skirtingose priešinės liaukos zonose (išskiriant periferinę, tranzitorinę, centrinę zonas), sėklinėse pūslelėse, periprostatiniai audiniai (ekstrakapsuliniam plitimui įvertinti);
2. STIR-aTSE *cor* seka, apimant dubens sritį iki aortos bifurkacijos – galimiems židiniams kauluose ir metastazėms limfmazgiuose įvertinti (skenavimo pjūvio storis 5 mm);
3. T1W-aTSE seka – hemoragijai priešinės liaukos audiniuose, sėklinėse pūslelėse, taip pat galimiems židiniams kauluose ir metastazėms limfmazgiuose įvertinti (skenavimo pjūvio storis 5 mm);

4. Difuzijos restrikcijos sekos (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) su skirtingomis b vertėmis (0, 500 ir 1000 s/mm²) ir pagal DWI apskaičiuotą žemėlapi ADC;
5. Sekos su intraveniniu kontrastavimu: dinaminio kontrastavimo sekos (e-THRIVE-T1 sekos su riebalų supresija pagrindu) aksialiniais pjūviais (temporalinė rezoliucija 6,4–7,9 s) ir WAVE seka (aksialiniais pjūviais). Naudota intraveninė MRT kontrastinė medžiaga gadolino pagrindu. Rezultatus analizavo, interpretavimo ir pateikė patyręs radiologas. Stebėti pakitimai priešinei liaukai vertinti T2, DWI, ADC ir e-THRIVE sekose, taip pat įvertinti atnaujintais standartizuotais kriterijais – PI-RADS (angl. *Prostate Imaging Reporting Archiving System*) antrosios versijos (PI-RADS-v2) balais [132]. Židiniui kiekvienoje sekoje (T2; DWI/ADC ir e-THRIVE atskirai) buvo priskirtas balas nuo 1 iki 5 ir išvestas bendras galutinis PI-RADS-v2 balas nuo 1 iki 5, nurodantis reikšmingo PLV riziką (1 – labai maža; 2 – maža; 3 – vidutinė; 4 – tikėtina; 5 – labai tikėtina). Taip pat buvo apskaičiuotas PI-RADS-v2 nuo 3 iki 5 balų įvertintų židinių tūris, skaičiuotas vertinant židinio dydį milimetrais T2 aksialiniuose ir sagitaliniuose pjūviuose, ir tūris, apskaičiuotas pagal formulę: ilgis × plotis × aukštis × 0,52.

Priešinės liaukos audinio pakitimai pateikti 20 zonų žemėlapyje, atitinkančiame aksialinį T2W MRT vaizdą su standartiniu brachiterapijos tinkleliu, naudojamu transperinealinei biopsijai atlikti (3.2 pav.) [115].



3.2 pav. Modifikuota 20 zonų priešinės liaukos magnetinio rezonanso tomografinė schema, pritaikyta priešinės liaukos biopsijai pagal Barzell [115]. 1 – kairioji parasagitalinė priekinė viršūninė zona; 2 – kairioji parasagitalinė priekinė bazinė zona; 3 – dešinioji parasagitalinė priekinė viršūninė zona; 4 – dešinioji parasagitalinė priekinė bazinė zona; 5 – vidurio linijos viršūninė zona; 6 – vidurio linijos bazinė zona; 7 – kairioji medialinė priekinė viršūninė zona; 8 – kairioji medialinė priekinė bazinė zona; 9 – dešinioji medialinė priekinė viršūninė zona; 10 – dešinioji medialinė priekinė bazinė zona; 11 – kairioji lateralinė zona; 12 – dešinioji lateralinė zona; 13 – kairioji parasagitalinė užpakalinė viršūninė zona; 14 – kairioji parasagitalinė užpakalinė bazinė zona; 15 – dešinioji parasagitalinė užpakalinė viršūninė zona; 16 – dešinioji parasagitalinė užpakalinė bazinė zona; 17 – kairioji medialinė užpakalinė viršūninė zona; 18 – kairioji medialinė užpakalinė bazinė zona; 19 – dešinioji medialinė užpakalinė viršūninė zona; 20 – dešinioji medialinė užpakalinė bazinė zona

Priešinės liaukos pažaida, jos PI-RADS-v2 balas ir lokalizacija pateikiamos kartu su atitinkamomis brachiterapijos tinklelio koordinatėmis. Nustačius PI-RADS-v2 balą ≥ 3 , priešinės liaukos pakitimai buvo laikyti kliniškai reikšmingais.

3.3.3. Transperinealinė biopsija

Tiriamiesiems priešinės liaukos biopsija buvo atlikta ketvirto apsilankymo metu stacionare, praėjus dviem savaitėms po MRT atlikimo. Prieš procedūrą buvo atlikti bendrieji kraujo ir kraujo krešumo tyrimai, įvertinta elektrokardiograma ir bendra paciento sveikatos būklė.

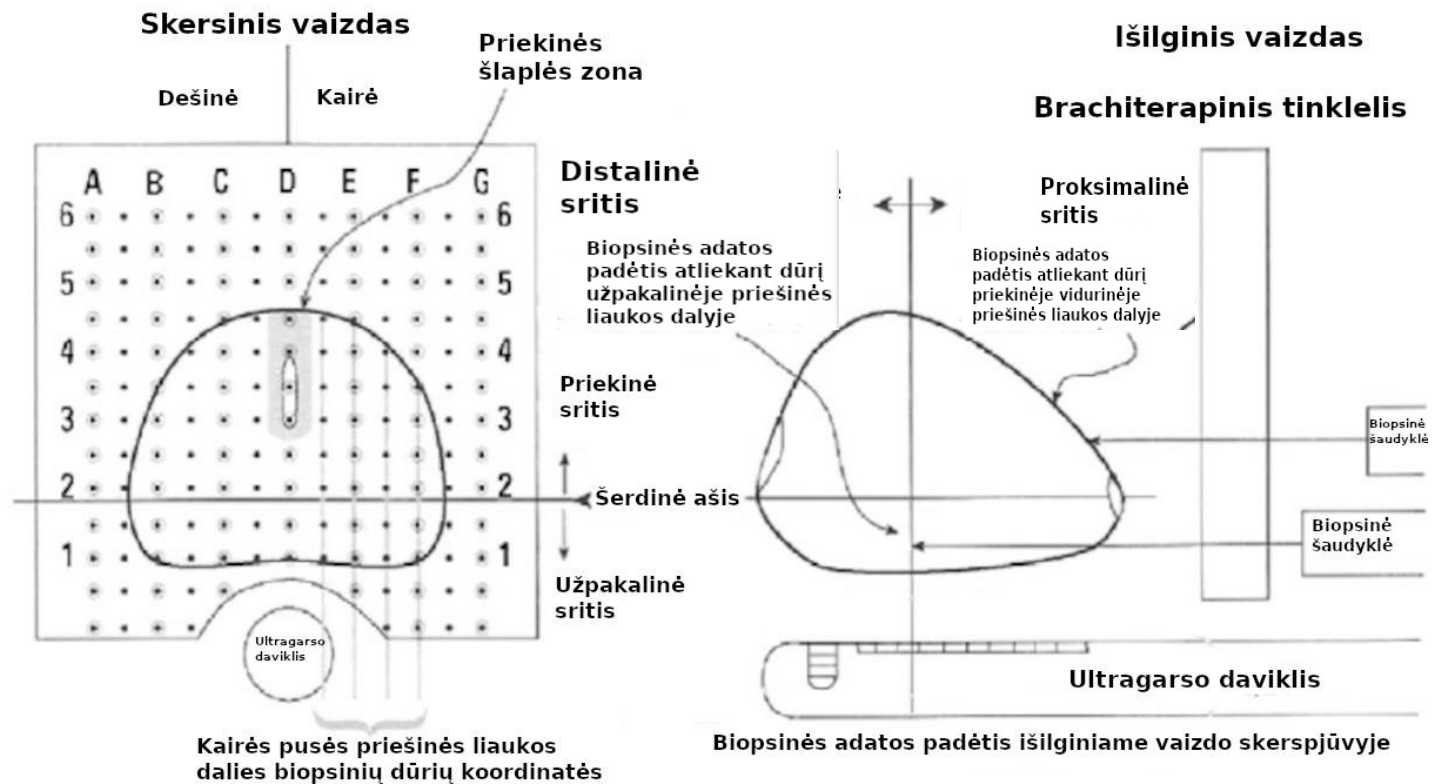
Žarnynui paruošti prieš procedūrą buvo skirtos „Microlax“ (sorbitolis+natrio citratas+natrio laurilsulfoacetatas) žvakutės vakare prieš tyrimą ir ryte, jei pacientas pats nepasituštino, taip pat paciento paprašyta nusišlapinti prieš procedūrą. Infekcinių komplikacijų profilaktikai 30–60 min. prieš biopsinės procedūros atlikimą skirta vienkartinė intraveninė 200–400 mg ciprofloksacino dozė, po procedūros tęsiant peroralinę preparato vartojimą 500 mg $\times$ 2 k./d. 5 dienas.

Premedikacijai prieš procedūrą buvo skiriami intraveninis midazolamo 0,2–0,3 mg/kg ir fentanilio tirpalai 1–2 μ g/kg. Bendroji nejautra indukuota intraveniniu propofolio tirpalu 2 mg/kg. Anestezijai palaikyti buvo skirtos sevoflurano dujos per laringinę kaukę, palaikant maksimalią alveolinę koncentraciją neviršijant 1,0–1,2, taip pat fentanilio boliusai 1 μ g/kg pagal poreikį.

Pooperacinio pykinimo ir vėmimo profilaktikai skirta 4–8 mg intraveninio deksametazono tirpalo, pooperaciniam nuskausminimui – deksketoprofeno 30 mg intraveninė injekcija.

Šlapimo susilaikymo prevencijai dėl poprocedūrinio audinių pabrinkimo ir šlaplei pozicionuoti, siekiant išvengti pažeidimo biopsine adata dūrio metu, prieš biopsijos atlikimą Folio kateteriu kateterizuota šlapimo pūslė. Biopsijos buvo atliktos transperinealiniu būdu steriliomis sąlygomis, taikant bendrąją nejautrą, pacientui esant litotomijos padėtyje, pagal NVI nustatytus diagnostikos ir gydymo standartus.

Procedūros buvo atliktos TRUG kontrolėje, biopsinės adatos kryptį kontroliuojant nukreipiamuoju plastikiniu brachiterapijos tinkleliu (3.3 pav.).

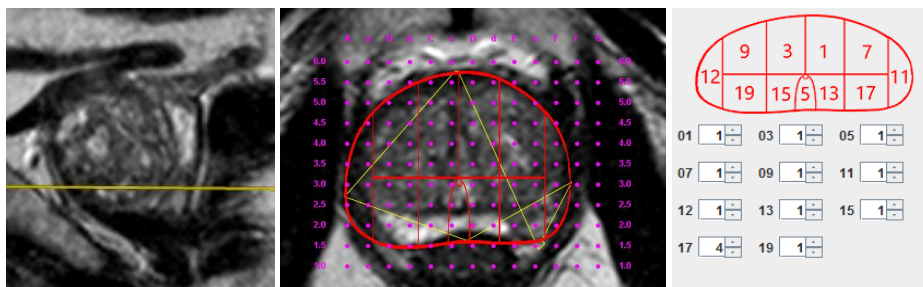


3.3 pav. Transperinealinė priekinės liaukos schema atliekant sistemines ir kognityvines priekinės liaukos biopsijas

Tyrimo metu buvo taikytos trys priešinės liaukos biopsijos metodikos:

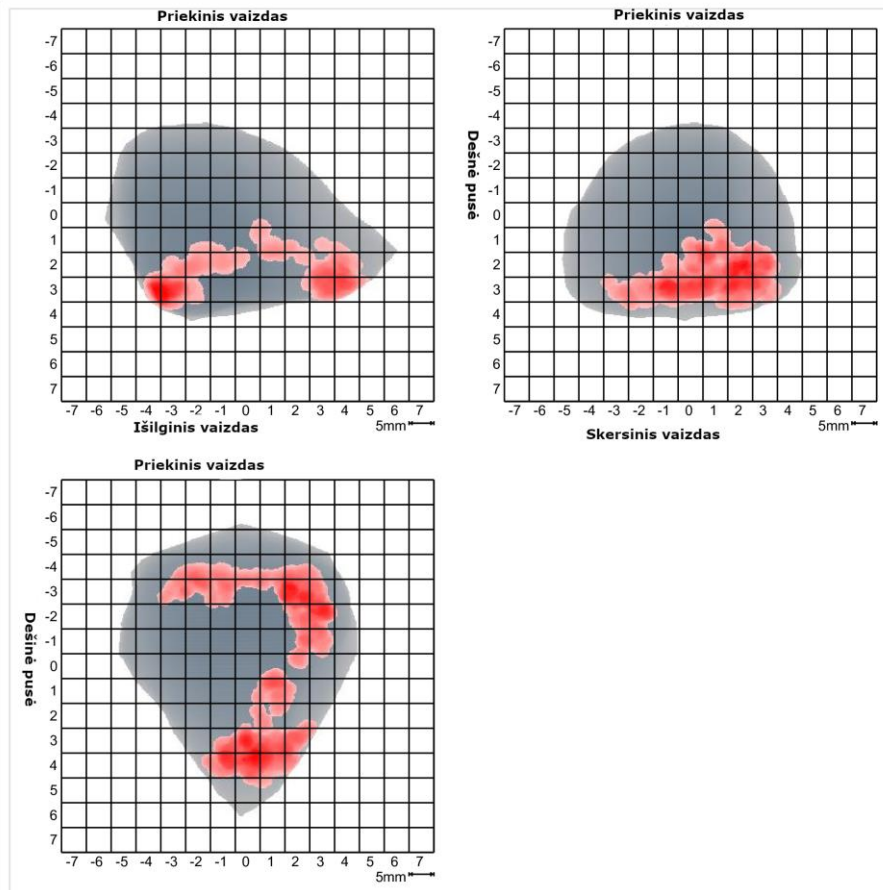
- kognityvinė biopsija pagal DpMRT rezultatus;
- kognityvinė biopsija pagal 3D-UVS rezultatus;
- sisteminė 20 zonų dūrių biopsija naudojant brachiterapijos tinklą.

Kognityvinė biopsija pagal DpMRT rezultatus. Remiantis šia metodika taikyti biopsiniai dūriai pagal DpMRT nustatytus ir pažymėtus patologinius židinius, įvertintus PI-RADS-v2 sistemoje 3–5 balais, atliekant po vieną papildomą dūrį vienam židiniui. Biopsiniai dūriai buvo atlikti pagal radiologo pažymėtus koordinacinių taškus paciento aplikacijos scheme (3.4 pav.). Aplikacijos prototipas buvo sukurtas Vilniaus universiteto Duomenų mokslo ir skaitmeninių technologijų institute, „Java“ programavimo kalba („MS Windows“, „macOS“ ir kitoms operacinėms sistemoms, palaikančioms „Java“ įrankius). Aplikacija buvo sukurta darbui vertinant priešinės liaukos MRT bazės ir viršūnės pjūvius DICOM (angl. *Digital Imaging and Communications in Medicine*) formatu. Ši programa gali pavaizduoti pjūvių vaizdus ir leidžia su jais dirbti skirtingu didinimo režimu siekiant didesnio tikslumo. Įrankis buvo sukurtas pagal *Simmons* ir bendraautorių pateiktą metodiką [13]. Programa leidžia pažymėti priešinės liaukos ribas ir nurodytame stačiakampyje pavaizduoti sumažintą arba padidintą Barzelio (*Barzell*) modifikuotą schemą atitinkamam pjūviui. Aplikacija taip pat gali pavaizduoti priešinės liaukos biopsijos šablono, apskaičiuotą pagal DICOM byloje nurodytą mastelį, ir priskirti rezultatą kiekvienai Barzelio zonai. Modifikuota Barzelio 20 schema buvo naudota dėl detalesnio priešinės liaukos anatominių segmentų žemėlapiu išdėstymo. Tai ypač aktualu atliekant kognityvines priešinės liaukos biopsijas pagal dmMRT koordinates ir remiantis 3D-UVS rezultatais gautus židinius.



3.4 pav. PI-RADS-v2 4 balų priešinės liaukos pažaida 17 zonoje pagal Barzelio schemą, atitinkanti E2.0 koordinatę brachiterapijos tinklelyje (šlaplė D2.5 koordinatėje)

Kognityvinė biopsija pagal 3D-UVS rezultatus. Pagal šią metodiką atliekama po vieną papildomą dūrį į įtariamą PLV židinį, kuris buvo aptiktas priešinės liaukos audinių histoskenavimo (3D-UVS) metu ir nustatytas $\geq 0,5$ ml tūrio (3.5 pav.).



3.5 pav. 3D-UVS kompiuterinės analizės rezultatai: priešinės liaukos tūris – 46,93 cm³, bendras židinių tūris priešinėje liaukoje – 2,50 cm³

Sisteminė 20 zonų dūrių biopsija pagal modifikuotą Barzelio schemą, naudojant brachiterapijos tinklėlį. Pagal šią metodiką, kuri buvo atlikta visiems tiriamiesiems, išorinei projekcinei priešinės liaukos topografijai naudojamas brachiterapijos tinklėlis, suskirstytas kas 5 mm ir leidžiantis atlikti bioptato dūrius atitinkamu atstumu vienas nuo kito pagal modifikuotos Barzelio schemos zonas (3.2 pav.).

Atsižvelgiant į klinikinę situaciją ir nustatytų židinių skaičių, kiekvienam pacientui buvo atlikta nuo 20 iki 24 biopsinės adatos dūrių. Gauta biopsinė audinių medžiaga pažymėta ir identifikuota pagal paėmimo vietą ir išsiųsta tolesniam histologiniam ištyrimui.

Po procedūros nubudęs pacientas grąžintas į palatą. Šlapimo takų kateteris ištrauktas po 12 valandų. Nesant poprocedūrinių komplikacijų, pacientas išleistas į namus kitą dieną po procedūros.

3.3.4. Priešinės liaukos specifinis antigenas

PSA dar žinomas kaip gama seminoproteinas arba kalikreinas-3. Tai yra glikoproteininis fermentas, priklausantis peptidazių grupei ir išskiriamas priešinės liaukos epitelinių ląstelių. PSA yra gaminamas ejakuliatui, kadangi jis skystina sėklą ir taip įgalina jos laisvą judėjimą lytiniais takais [163]. PSA nedaug aptinkama sveikų vyrų kraujo plazmoje, bet dažnai būna padidėjęs jo kiekis esant priešinės liaukos ligoms, iš jų ir vėžiui [164]. Padidėjęs PSA rodo nebūtinai naviko, bet taip pat priešinės liaukos uždegimą arba hiperplaziją [165]. Reikia pažymėti, kad PSA terminas yra netikslus, kadangi šio baltymo aptinkama ne tik priešinėje liaukoje ir sėkloje, bet ir kituose skysčiuose, net ir moterims [166]. Dėl to, padidėjusi PSA koncentracija gali būti klaidingai teigiamas PLV rodiklis [167].

Priešinės liaukos tyrimuose yra naudojamas ne tik PSA koncentracijos rodiklis, bet ir jo tankis. Manoma, kad PSA tankis gali būti tikslesnis rodiklis nei tiesiog PSA koncentracija [168]. Pavyzdžiui, *Nordström* ir kt. [167] tyrimas atskleidė, kad vyrams, kuriems nustatytas ≥ 7 Glisono balas, PSA koncentracija buvo beveik nereikšminga (OR = 0,99), o PSA tankis buvo susijęs su statistiškai reikšminga didesne PLV rizika (OR = 1,06). Tai rodo, kad nagrinėjant galimą PSA svarbą PLV, aktualu įvertinti ne tik PSA koncentraciją, bet ir šio baltymo tankį.

Dar vienas susijęs kriterijus yra PSA didėjimo greitis. Apie tai, kad PSA koncentracijos didėjimo sparta gali būti jautrus ir specifinis PLV rizikos rodiklis, tyrimai parodė dar 1992 m. [169]. Pavyzdžiui, 2,0 ng/mL padidėjimas per metus gali būti siejamas su didesne mirties nuo PLV rizika [170]. Antra vertus, įvairiuose tyrimuose naudojamos nevienodos PSA didėjimo greičio ribinės vertės, kadangi jam būdingas netiesinis didėjimas. Dėl to yra svarbu įvertinti PSA rodiklių ribines vertes atsižvelgiant į geriausią prognozinį potencialą.

Šiame mokslo darbe PSA tyrimas buvo atliekamas kraujo mėginių laboratorijose įvairiose Lietuvos sveikatos priežiūros įstaigose. PSA tankis buvo skaičiuojamas kaip PSA ir priešinės liaukos tūrio santykis. PSA

didėjimo greitis apskaičiuotas naudojant kliniškes kalkuliatoriaus nomogramas.

3.3.5. Priešinės liaukos simptomų skalė

1992 metais Amerikos urologų asociacija sukūrė priešinės liaukos simptomų skalę, kurią sudarė 7 klausimai, ir ji vadinta AUA-7. Tai skalė, skirta gerybinės priešinės liaukos hiperplazijos simptomatikai vertinti. Vėliau Pasaulio sveikatos organizacija pasiūlė šią skalę papildyti dar vienu klausimu bendrai gyvenimo kokybei įvertinti. Nuo to laiko ši skalė vadinama IPSS santrumpa (angl. *International Prostate Symptom Score*, liet. Tarptautinė priešinės liaukos simptomų skalė, TPSS).

Skalę sudaro klausimai, susiję su šlapinimosi išbaigtumu, dažnumu, šlapimo srovės stiprumu ir kitais su šlapinimosi funkcija susijusiais reiškiniais. Ją pildo pats pacientas. Skalė taip pat tinka simptomų dinamikai stebėti. Yra tyrimų, rodančių, kad TPSS gali būti naudinga nustatant PLV. Pavyzdžiui, *Hosseini* ir kt. [171] nustatė, kad 50 metų ir vyresnių vyrų grupėje TPSS pasizymėjo 78 proc. jautrumu ir 59 proc. specifiškumu, susijusiu su PLV.

Taigi, vertinant simptomus, pacientams buvo duodama anketa su TPSS klausimais, kurią jų buvo prašoma užpildyti prieš transperinealinę PL biopsiją ir po transperinealinės PL biopsijos, kai pacientas atvykdavo sužinoti biopsijos rezultatų. Pagal anketos atsakymus buvo apskaičiuotas suminis TPSS balas. Skalės teiginiai vertinami nuo 0 („niekada“) iki 5 („beveik visada“), jos suminis balas varijuoja nuo 0 iki 35.

3.3.6. Molekuliniai žymenys: *CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB* genų raiškos ir *MSMB* (-57 C/T) polimorfizmo nustatymas

CRISP3, *LMTK2*, *MSMB* genų raiškos tyrimą sudarė trys etapai: ribonukleino rūgšties (RNR) gryninimas iš kraujo, kopijinės deoksiribonukleino rūgšties (kDNR) sintezė ir atvirkštinės transkriptazės kiekybinė polimerazės grandininė reakcija (AT-kPGR).

RNR gryninimas iš kraujo. RNR gryninti iš kraujo naudotas *QIAamp RNA Blood Mini Kit* komercinis rinkinys (*Qiagen*, Vokietija). RNR gryninimas atliktas remiantis gamintojo rekomendacijomis. Išgrynintos visuminės RNR kokybė ir koncentracija nustatyta *NanoDrop 2000c* spektrofotometru (*Thermo Scientific*, JAV) laikantis prietaiso gamintojo instrukcijų. Koncentracija ir grynumas buvo vertinami matuojant sugertį 230

nm (fonas), 260 nm (specifinis nukleino rūgštims) ir 280 nm (būdingas baltymams) bangų ilgiais. A260 / A280 santykis rodo, ar tirpale nėra baltymų priemaišų, grynos RNR šis santykis yra apie 1,9–2,1. A260 / A230 santykis rodo, ar nėra fenolio priemaišų, grynos RNR šis santykis yra 2,0–2,2. Išgryninta suminė RNR buvo saugoma -80 °C temperatūroje, kol bus panaudota kDNR sintezei.

Kopijinės DNR sintezė. Kopijinės DNR sintezei naudotas komercinis rinkinys *RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)*. kDNR sintezė atlikta laikantis gamintojo rekomendacijų. Kiekvienam tiriamam mėginiui buvo paruošti du mėgintuvėliai: į vieną iš jų dedama atvirkštinė transkriptazė, o į kitą – ne, neigiamai kontrolei (kontroliniame mėginyje AT- kPGR metu neturi vykti padauginimas). Paruošti reakcijų mišiniai buvo veikiami temperatūromis *Labcycler Gradient (SensoQuest GmbH, Vokietija)* termocikleryje. Iki AT-kPGR susintetinta kDNR buvo laikoma -80 °C temperatūroje.

Atvirkštinės transkriptazės kiekybinė polimerazės grandininė reakcija. Genų raiškos tyrimams atlikti naudotas *Kapa SYBR® FAST qPCR Kit Master Mix (2X) Universal* mišinys (*Kapa Biosystems, JAV*). Kiekybinis *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genų raiškos įvertinimas buvo atliktas naudojant į dvigrandę DNR įsiterpiančio dažo fluorescencijos pagrindu. Atliekant AT-kPGR buvo naudota endogeninė kontrolė (β -aktinas), AT- ir neigiama kontrolė. Kiekvienam mėginiui buvo atlikti 3 pakartojimai.

Tyrimo metu paruošti keturi mišiniai kiekvienai pradmenų porai (*CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB*, β -aktinas), jie sudaryti iš komponentų, pateiktų 3.2 lentelėje. Tyrime naudoti pradmenys pateikiami 3.3 lentelėje. AT-kPGR reakcija atlikta naudojant prietaisą *Mastercycler® ep realplex (Eppendorf, Vokietija)* ir tokius temperatūros režimus: pradinis ciklas – 3 minutės 95 °C; 40 vienodų ciklų: denatūracija – 10 sekundžių 95 °C, pradmenys prisijungimas – 15 sekundžių 60 °C, DNR grandinės ilginimas – 15 sekundžių 72 °C.

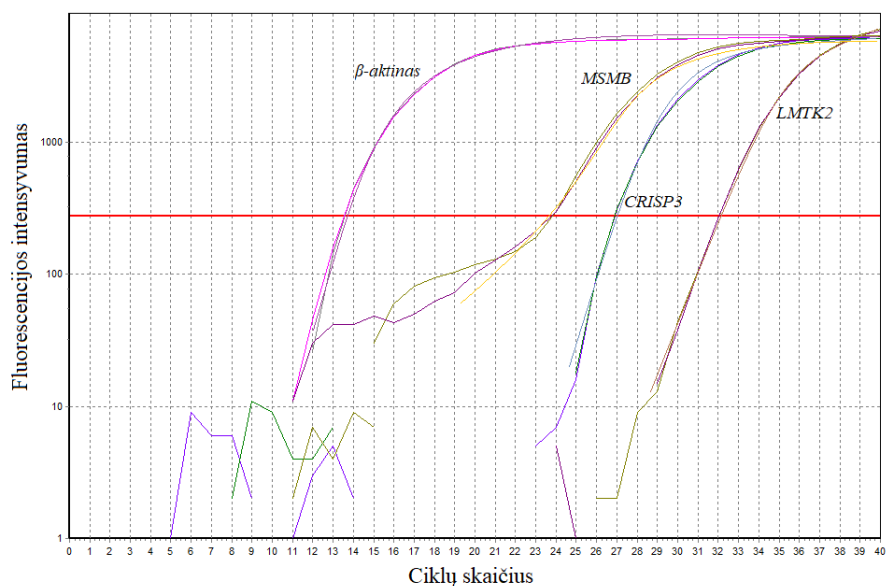
3.2 lentelė. Reakcijos mišinio komponentai

<i>Kapa SYBR® FAST qPCR Kit Master Mix (2X) Universal</i>	12,5 μ l
Tiesioginis pradmuo	3 μ l
Atvirkštinis pradmuo	3 μ l
kDNR	2 μ l
Vanduo be nukleazijų	4,5 μ l
Bendrasis tūris	25 μ l

3.3 lentelė. *CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB* ir β -aktino AT-kPGR pradmenų sekos

Genas	Tiesioginis pradmuo (5'→3')	Atvirkštinis pradmuo (5'→3')
<i>CRISP3</i>	CACAATGAACTGAGGAGA GCAGTATC	TGTCTGTAATTGCACTGGT TTGC
<i>LMTK2</i>	AACTGTGTATCCTGCTGTA AGG	CTGCTGGTGGTGTGAAAT CTA
<i>MSMB</i>	AAATTTTCATGTTGCACCCT TG	CCATTCACTGACAGAACA GGTC
β -aktinas	AACTGGTCTCAAGTCAGT GTACAGG	TCCCCCAACTTGAGATGT ATGAAG

Genų raiškos analizei buvo naudotas rezultatus normalizuojantis, pastovios raiškos genas – β -aktinas. C_t reikšmė (angl. *threshold cycle*) yra ciklas, per kurį fluorescencija kerta reakcijos slenkstį. Gautos ΔC_t reikšmės (kurios yra skirtumas tarp pastovios raiškos ir tiriamų genų C_t reikšmių) panaudotos statistinėje analizėje lyginant pacientų ir kontrolės grupes (3.6 pav.).



3.6 pav. Tiriamųjų β -aktino, *MSMB*, *CRISP3* ir *LMTK2* genų linijinės kreivės, gautos AT-kPGR metodu

Vieno nukleotido polimorfizmo (VNP) nustatymas. MSMB (-57 C / T) geno polimorfizmo tyrimo eiga susideda iš trijų etapų: 1) DNR gryninimas iš kraujo, 2) polimerazės grandininė reakcija, 3) pirosekoskaita.

DNR gryninimas iš kraujo. DNR gryninti iš kraujo buvo naudotas QIAamp DNA Blood Mini Kit (50) rinkinys (Qiagen, Vokietija). DNR gryninimas atliktas pagal gamintojo rekomendacijas. Išgrynintos DNR kokybė ir koncentracija nustatyta NanoDrop 2000c spektrofotometru (Thermo Fisher Scientific, JAV). Išskirtos DNR švarumui nustatyti buvo naudojami A260 / A280 ir A260 / A230 santykiai. Švarios DNR A260 / A280 santykis turėtų būti apie 1,8, o A260 / A230 – 1,8–2,2. Išgryninta DNR buvo laikoma -20 °C temperatūroje, kol buvo panaudota pagausinti PGR būdu.

Polimerazės grandininė reakcija. Iš kraujo išgryninta DNR paruošiama PGR reakcijai naudojant PyroMark PCR Kit rinkinį (Qiagen, Vokietija), pagal gamintojo rekomendacijas. PGR reakcijos mišinio komponentai pateikiami 3.4 lentelėje.

3.4 lentelė. PGR reakcijos mišinio komponentai

2X PyroMark PCR Master	12,5 µl
10X CoralLoad	2,5 µl
Pradmenų mišinys	2,75 µl
DNR	2 µl
Vanduo be nukleazijų	5,25 µl
Bendrasis tūris	25 µl

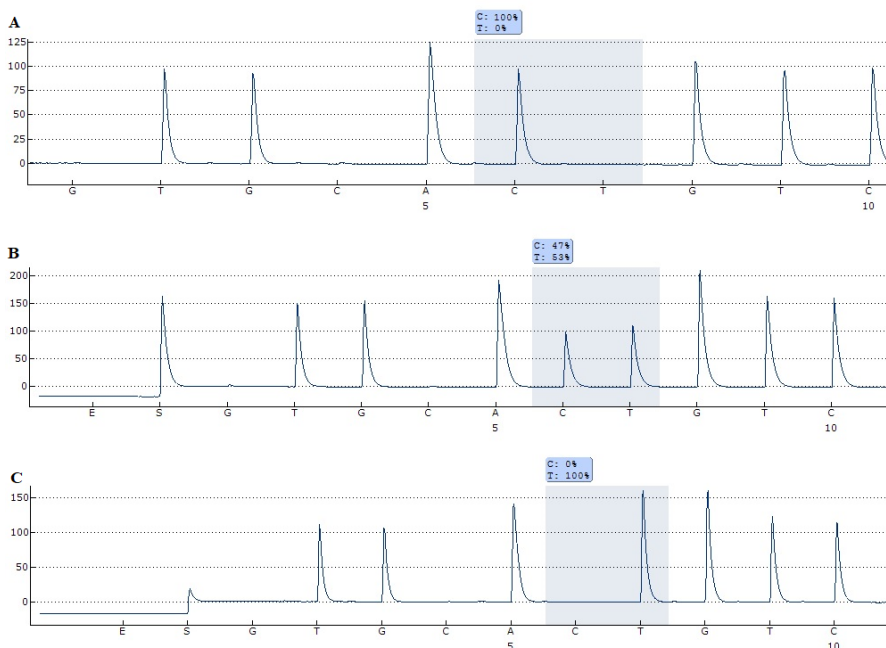
Analizuojamai DNR sekai pagausinti PGR metodu buvo naudojamas MSMB -57C>T tiesioginis pradmuo (5'→3') TCCTTTTGATAGTCAACCCCTCTGT ir atvirkštinis pradmuo (5'→3') AGGCAAAGCTGCATCAAAT su prijungtu biotino žymeniu.

PGR metodas atliktas naudojant prietaisą Labcycler (SensoQuest, Vokietija). Naudota pagausinimo programa, kurioje buvo nustatyti atitinkami temperatūros parametrai: pradinis ciklas – 15 minučių 95 °C; 45 vienodi ciklai: denatūracija 30 sekundžių 94 °C, pradmens prisijungimas 30 sekundžių 60 °C, DNR grandinės ilginimas 30 sekundžių 72 °C. Gauta DNR buvo laikoma - 20 °C temperatūroje iki naudojimo pirosekoskaitos reakcijai.

Pirosekoskaita. PGR metodu pagausinta DNR naudojama pirosekoskaitos reakcijai. MSMB polimorfizmui nustatyti buvo naudojamas PyroMark® Q24 (Qiagen, Vokietija) prietaisas ir bioluminescencija pagrįstas pirosekoskaitos nustatymo metodas pagal PyroMark® Q24 gamintojo instrukciją. Sekvenuojama MSMB geno seka: 5'-TGAC/

TGTCGAATGCGTGGTTGCCCTCTCCA-3'. DNR grynumo vertinimo kontrolei buvo naudotas vanduo.

Visa VNP nustatymo eiga atlikta pagal gamintojo rekomendacijas, kur pirosekoskaitos programa kuriama *PyroMark Q24 Software* programine įranga (versija 2.0.6, *Qiagen*, 2009), o gauti duomenys analizuojami *PyroMark Q24 Software* programa (3.7 pav.).



3.7 pav. *MSMB* (-57 C/T) geno polimorfizmo pirograma kraujyje. A – *MSMB* (-57 C/T) geno polimorfizmo CC genotipas; B – *MSMB* (-57 C/T) geno polimorfizmo CT genotipas; C – *MSMB* (-57 C/T) geno polimorfizmo TT genotipas

Nagrinėjant genetinių žymenų diagnostinį validumą diferencijuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį nuo nereikšmingo, buvo vertinami žymenų raiškos rodikliai, palyginti su kontrolinės grupės duomenimis. Atliekant kitus genetinių žymenų skaičiavimus tokių lyginamųjų rodiklių atsisakyta dėl pernelyg mažo kontrolinės grupės imties tūrio.

3.3.7. Histopatologinė analizė

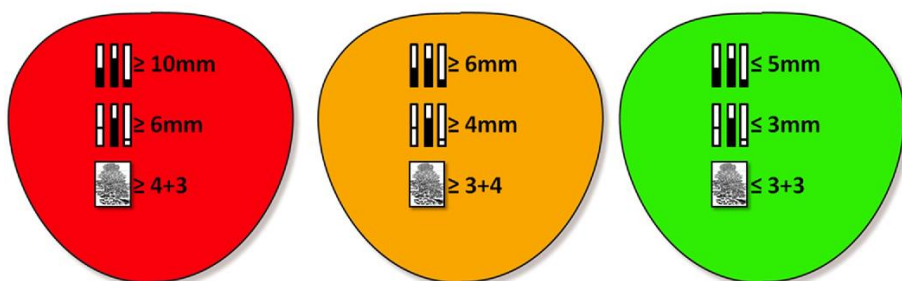
Priešinės liaukos audinio pakitimai vertinti pagal Glisono skalę, atsižvelgiant į 2014 metų Tarptautinės urologų draugijos rekomendacijas [172]. Pagal biopsijos histologinės analizės išvadas tiriamieji buvo sugrupuoti į šias grupes:

- Pacientai, kuriems buvo gerybiniai priešinės liaukos pakitimai (GPP; n = 95);
- Pacientai, kuriems nustatytas PLV (n = 105); ši grupė buvo suskirstyta į du pogrupius:
 - kliniškai reikšmingo PLV (krPLV; n = 41),
 - kliniškai nereikšmingo PLV (knPLV; n = 64).

Glisono pirmas skaitmuo (*Gleason-1*) rodo dominuojantį ląstelių morfologijos tipą, antras skaitmuo (*Gleason-2*) – nedominuojantį. Dažniausiai Glisono indeksas vertinamas sumuojant pirmą ir antrą balą, taip gaunamas bendrasis Glisono balas.

3.3.8. Kliniškai reikšmingo vėžio nustatymas

PLV klinikinis reikšmingumas buvo vertinamas vadovaujantis *Ahmed* ir kt. [99] pateikta schema (3.8 pav.).



3.8 pav. Kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio kriterijai pagal *Ahmed* ir kt. [99]. Pastaba: raudona spalva rodo 0,5 mL pažaidų riziką, oranžinė – 0,2 mL pažaidų riziką, žalia – kliniškai nereikšmingą priešinės liaukos vėžį

Vadovaujantis *Ahmed* ir kt. [99] tyrimo rekomendacijomis, kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti buvo naudojami transperinealinės biopsijos rezultatai. Laikantis rekomendacijų buvo vertinami trys kriterijai didesnėms nei 0,5 mL pažaidoms:

- Glisono indeksas $\geq 4+3$;
- maksimalusis židinio ilgis $\geq 6\text{ mm}$;
- bendrasis židinių ilgis $\geq 10\text{ mm}$.

Kliniškai reikšmingas vėžys buvo fiksuojamas nustačius bent vieno iš šių kriterijų atitiktį patologiniam kriterijui. Vėliau yra publikuoti *Epstein* ir kt. [172] vėžio nustatymo kriterijai, tačiau jų gausumas iš dalies riboja galimybes

pritaikyti praktikoje ne tik dėl gausos, bet ir dėl logistinių bei finansinių ribotumų.

3.4. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 21.0“ (Armonk, NY: IBM Corp, JAV, 2012) ir „Statistica 10.0“ (TIBCO Software Inc., JAV, 2017) statistines programas. Skirtumai tarp grupių vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Aprašomojoje statistikoje tolydieji kintamieji buvo vertinti pagal vidurkio, standartinio nuokrypio, medianos, tarpkvartilinio intervalo (angl. *Interquartile range*, IQR) charakteristikas, o diskretieji kintamieji – procentais ir absoliučiomis reikšmėmis (n). Tolydžiųjų kintamųjų normalumas vertintas atsižvelgiant į asimetriją ir ekscesą – jeigu šių koeficientų reikšmės viršydavo 1,00, normaliojo skirstinio prielaida buvo atmetama ir taikomi neparametriniai statistikos metodai, o jeigu neviršydavo, – parametriniai metodai.

Poriniams tolydiesiems kintamiesiems buvo taikyti porinis t kriterijus (esant normaliajam skirstiniui) ir Vilkoksono ranginis kriterijus (nesant normaliojo skirstinio). Tolydiesiems kintamiesiems palyginti dviejose grupėse buvo taikytas Mano-Vitnio kriterijus (atsižvelgiant į nenormalųjį skirstinį), diskretiesiems kintamiesiems – chi kvadratu kriterijus.

Diagnostinis validumas buvo vertinamas sudarant ROC (angl. *Receiver operator characteristic*) kreives, pagal kurias buvo nustatomas prognozinis potencialas pagal AUC (plotą po kreive, angl. *Area under curve*) ir optimalios ribinės reikšmės (angl. *Cut-off values*) kliniškai reikšmingam PLV nustatyti. „Auksiniu standartu“ buvo pasirenkamas kliniškai reikšmingas vėžys, identifikuotas histologiškai pagal transperinealinės biopsijos rezultatus (trys kriterijai didesnės nei 0,5 mL pažaidoms). ROC kreivių analizė buvo naudojama genetinių ir klinikinių kintamųjų efektyvumui palyginti diagnozuojant PV ir kliniškai reikšmingą PV bei apskaičiuojant AUC, pavaizduojant tyrimo jautrumo priklausomybę nuo specifiškumo ir parodant tyrimo vertę. Apskaičiuotas kiekvieno tyrimo metodo jautrumas, specifiškumas, teigiamoji prognozinė vertė (TPV) ir neigiamoji prognozinė vertė (NPV), taip pat bendrasis tikslumas.

Atskirų vertinimo procedūrų diagnostinis potencialas buvo vertinamas apskaičiuojant jautrumą, specifiškumą, teigiamąją ir neigiamąją prognozes vertes. Proporcijų 95 proc. pasikliautiniai intervalai buvo apskaičiuojami remiantis binominio tiksliojo skirstinio skaičiavimais.

Veiksnių sąsajoms su kliniškai reikšmingu PLV įvertinti buvo atliekama vienaveiksnė ir daugiaveiksnė logistinė regresinė analizė.

Daugiaveiksnio modelio tikslumas buvo vertinamas apskaičiuojant *Nagelkerke* R^2 koeficientą ir bendrąjį prognozavimo tikslumo procentą. Daugiaveiksnė analizė dviem kintamiesiems buvo vadinama dviveiksne analize. Logistine regresija buvo apskaičiuoti galimybių santykiai (OR) ir jų 95 proc. pasikliautiniai intervalai. Į daugiaveiksnės logistinės regresijos analizės modelį įtraukti statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) kintamieji, nustatyti vienaveiksnės regresinės analizės metodu.

4. REZULTATAI

4.1. Anamnezė, demografinės ir klinikinės pacientų charakteristikos

4.1.1. Pacientų demografiniai ir anamnezės ypatumai

Tyrimė dalyvavo 200 vyrų nuo 46 iki 75 metų amžiaus. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $62,1 \pm 6,0$ metų (mediana 62 m.). Taip pat nustatyta, kad iš viso 11,5 proc. tiriamųjų anamnezėje nurodė, jog jų broliai arba tėvai yra sirgę priešinės liaukos vėžiu. Pastebėta tendencija, kad galimas paveldimumas buvo didesnis vyrų iki 55 metų amžiaus ir visiškai nebuvo nustatyta 70 metų ir vyresnių pacientų grupėje (4.1 lent.).

4.1 lentelė. Tiriamųjų amžius ir priešinės liaukos vėžys šeimos anamnezėje

Amžiaus grupė (visa tyrimo imtis)			Priešinės liaukos vėžys šeimos anamnezėje, proc. amžiaus grupėje	
Metai	N	Proc.	N	Proc.
45–49	5	2,5	1	20,0
50–54	19	9,5	5	26,3
55–59	39	19,5	4	10,3
60–64	60	30,0	7	11,7
65–69	61	30,5	6	9,8
70–75	16	8,0	0	0,0
Visi	200	100,0	23	11,5

Tyrimo pradžioje buvo įvertinti ambulatoriniai klinikiniai pacientų duomenys. Tai duomenys, verifikuoti pagal klinikinę išraišką, iki histopatologinės analizės, todėl jų objektyvumas turėtų būti vertinamas atsargiai. Iš šių duomenų matyti, kad 59,5 proc. tiriamųjų buvo nustatyta gerybinė priešinės liaukos hiperplazija ir 34,5 proc. – lėtinis prostatitas. Taip pat pažymėtina, kad 21,5 proc. pacientų buvo diagnozuoti abu šie sutrikimai ir tik 27,5 proc. – nė vienas iš jų (4.2 lent.).

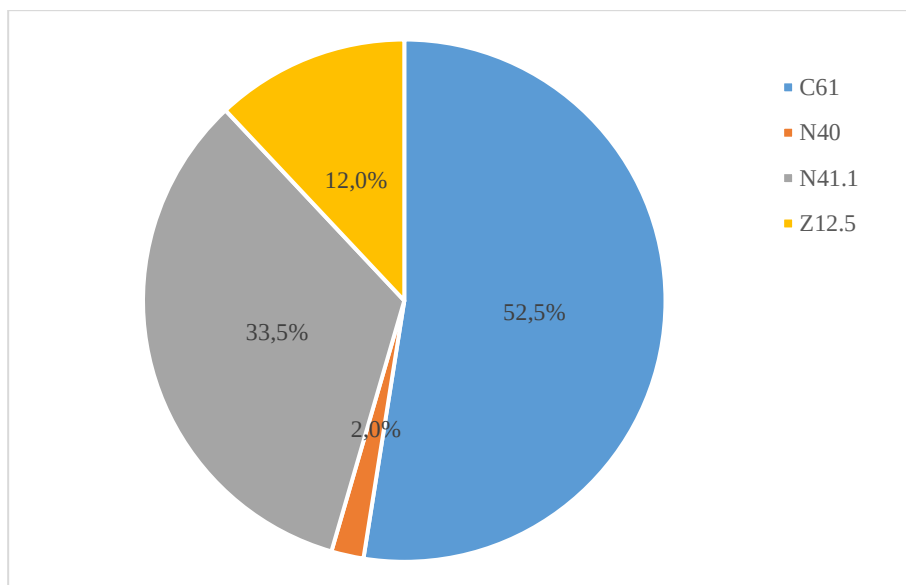
4.2 lentelė. Ambulatoriniai klinikiniai pacientų rezultatai gerybinės priešinės liaukos hiperplazijos ir lėtinio prostatito atžvilgiu

Būklė		N	Proc.
Gerybinė priešinės liaukos hiperplazija	Nenustatyta	81	40,5
	Nustatyta	119	59,5
Lėtinis prostatitas	Nenustatyta	131	65,5
	Nustatyta	69	34,5

Renkant iš pacientų anamnezės duomenis, jų buvo klausiama, kokius vaistus jie yra anksčiau vartoję dėl gerybinės priešinės liaukos hiperplazijos ir lėtinių uždegiminių priešinės liaukos ligų. Paaiškėjo, kad daugelis pacientų vartojo *alfa* blokatorius (41,5 proc.), 14,5 proc. vartojo 5- *alfa* slopiklius, o 5,0 proc. taikyta fitoterapija.

4.1.2. Pacientų klinikinės ir patologinės charakteristikos

Diagnostiniu požiūriu pacientai buvo įvertinti pagal TLK-10 klasifikaciją. Paaiškėjo (4.1 pav.), kad šiek tiek daugiau nei pusei tyrimo dalyvių buvo diagnozuota C61 (Priešinės liaukos piktybinis navikas) – iš viso 52,5 proc. Trečdaliui pacientų (33,5 proc.) diagnozuota N41.1 (Lėtinis prostatitas), retais atvejais – N40 (Priešinės liaukos hiperplazija) ir Z12.5 (Specialus patikrinimas dėl piktybinių navikų).

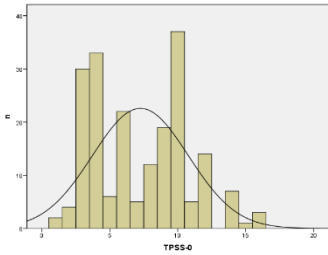
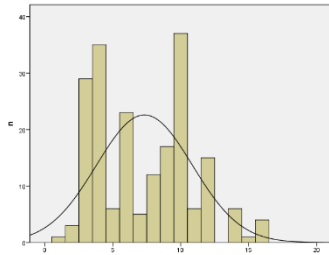


4.1 pav. Pacientų skirstinys pagal TLK-10 diagnozės kodą

Remiantis digitalinio rektalinio tyrimo duomenimis nustatyta (4.3 lent.), kad didžiosios dalies pacientų atveju priešinė liauka buvo abipus standi (90,5 proc.), o kitokie išreiškimo variantai buvo reti – išreikšta dešinėje 4,5 proc., išreikšta kairėje 2,0 proc., elastinga 3,0 proc.

Pacientai buvo įvertinti naudojant priešinės liaukos simptomų skalę du kartus – prieš transperinealinę biopsiją ir po jos (4.2 pav.). Jos rezultatai buvo labai panašūs (vidurkis atitinkamai 7,2 ir 7,3 balo, mediana 7 balai) ir buvo stipriai susiję ($t = -3,06$, $p = 0,003$). Šios skalės simptomų skaičius

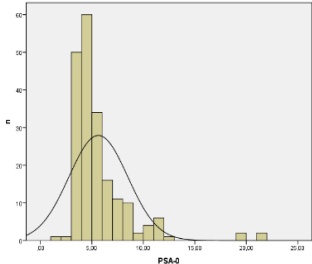
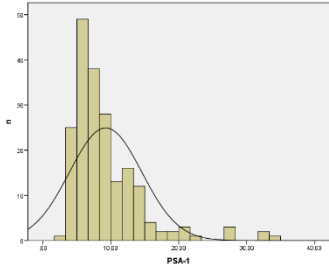
varijavo nuo 1 iki 16 – nuo 1 iki 7 balų turėjo 51,0 proc., nuo 8 iki 16 balų – 49,0 proc. pacientų ir šis pasiskirstymas tarp dviejų matavimų visiškai nepasikeitė.

Rodiklis	Prieš transperinealinę biopsiją	Po transperinealinės biopsijos
Vidurkis	7,25 balo	7,33 balo
SN	3,53 balo	3,53 balo
Mediana	7,0 balo	7,0 balo
IQR	4,0–10,0 balo	4,0–10,0 balo
Asimetrijos koeficientas	0,31	0,35
Eksceso koeficientas	-0,85	-0,82
Skirstinys		

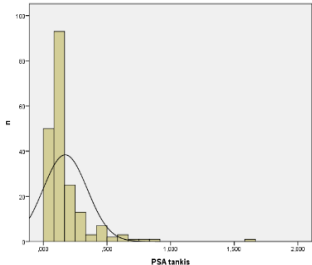
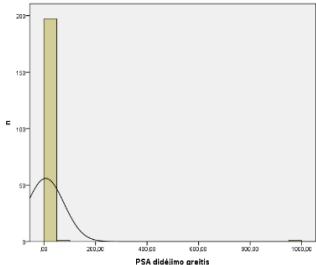
4.2 pav. Priešinės liaukos simptomų skalės ypatumai

Pastaba: SN – standartinis nuokrypis, IQR – tarpkvartilis intervalas (šios santrumpos bus naudojamos ir tolesniuose paveiksluose)

Taip pat du kartus buvo įvertintas ir PSA (4.3 pav.). Nors jo reikšmės buvo stipriai susijusios ($z = -12,26$, $p < 0,001$), tačiau jo vidutinė sklaida skyrėsi – mediana tarp matavimų padidėjo nuo 4,8 iki 7,6 ng/mL. Be to, buvo apskaičiuoti išvestiniai PSA rodikliai (tankis ir didėjimo greitis), kurių skirstiniai buvo labai nutolę nuo normaliojo skirstinio. Iš viso 35,0 proc. tiriamųjų buvo nustatytas didesnis nei $0,15 \text{ ng/mL}^2$ PSA tankis, kitų 65,0 proc. jis buvo mažesnis (4.4 pav.).

Rodiklis	PSA koncentracija prieš transrektalinę biopsiją	PSA koncentracija prieš transperinealinę biopsiją
Vidurkis	5,6 ng/mL	9,2 ng/mL
SN	2,86 ng/mL	5,33 ng/mL
Mediana	4,8 ng/mL	7,6 ng/mL
IQR	4,0–6,2 ng/mL	7,6–11,0 ng/mL
Asimetrijos koeficientas	2,98	2,24
Eksceso koeficientas	11,73	6,32
Skirstinys		

4.3 pav. Priešinės liaukos specifinio antígeno koncentracija

Rodiklis	PSA tankis	PSA didėjimo greitis
Vidurkis	0,171 ng/mL ²	6,74 ng/mL/m.
SN	0,173 ng/mL ²	70,94 ng/mL/m.
Mediana	0,122 ng/mL ²	0,90 ng/mL/m.
IQR	0,083–0,187 ng/mL ²	0,4–1,8 ng/mL/m.
Asimetrijos koeficientas	4,15	13,97
Eksceso koeficientas	25,45	196,231
Skirstinys		

4.4 pav. Priešinės liaukos specifinio antígeno tankis ir didėjimo greitis

Atlikus sisteminę transrektalinę biopsiją buvo įvertinti jos rezultatai histopatologiniu požiūriu (4.3 lent.). Rezultatai atskleidė, kad dažniausiai buvo lėtinis prostatitas, būdingas 29 proc. pacientų. Kiek mažiau nei

dešimtadalio tiriamųjų buvo matomas sveikas priešinės liaukos audinys arba didelė viduepitelinė neoplazma.

4.3 lentelė. Sisteminės transrektalinės biopsijos histopatologiniai rezultatai

Rezultatas	n	proc.
Sveikas priešinės liaukos audinys	19	9,5
Gerybinė hiperplazija	2	1,0
Lėtinis prostatitas	58	29,0
Didelė viduepitelinė neoplazma	15	7,5

4.2. Transperinealinės biopsijos rezultatai ir kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio pasiskirstymas pagal zonas

Prieš atliekant transperinealinės biopsijos procedūrą buvo įvertintas priešinės liaukos tūris transrektaliniu ultragarsu. Priešinės liaukos tūrio vidurkis siekė $69,07 \pm 41,17$ mL, o mediana – 60,56 mL.

Remiantis transperinealinės biopsijos rezultatais, buvo nustatomas kliniškai reikšmingas vėžys. Pagal tarptautines rekomendacijas buvo vertinami trys kriterijai – Glisono indeksas ≥ 7 (4+3), maksimalusis židinio ilgis ≥ 6 mm ir bendrasis židinių ilgis ≥ 10 mm. Kliniškai reikšmingas vėžys buvo diagnozuojamas nustačius bent vieno iš šių kriterijų atitiktį patologiniam kriterijui.

Atliekant transperinealinę biopsiją buvo daromi dūriai į tam tikras priešinės liaukos zonas. Laikantis Barzelio zonavimo principų, priešinė liauka yra skirstoma į nevienodos apimties 20 zonų. Gauti rezultatai parodė (4.4 lent.), kad didžiausia tikimybė aptikti kliniškai reikšmingo vėžio židinių yra 2 zonoje (4,5 proc.) ir 8 zonoje (3,5 proc.), kiek mažiau – 10 zonoje (2,5 proc.). Daugiau nei 1 proc. atvejų kliniškai reikšmingas vėžys buvo nustatytas 1, 9, 11 ir 17 zonose, o visose kitose zonose kliniškai reikšmingo PLV paplitimas neviršijo 1 proc.

4.4 lentelė. Kliniškai reikšmingo vėžio paplitimas pagal Barzelio zonas

Zona	Atvejai	Kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio paplitimas, proc.	
		reikšmė	95 proc. PI
1 – kairioji parasagitalinė priekinė viršūninė	3 iš 204	1,47	0,30–4,24
2 – kairioji parasagitalinė priekinė bazinė	9 iš 200	4,50	2,08–8,37
3 – dešinioji parasagitalinė priekinė viršūninė	1 iš 203	0,49	0,01–2,71
4 – dešinioji parasagitalinė priekinė bazinė	2 iš 200	1,00	0,12–3,57
5 – vidurio linijos viršūninė	0 iš 216	0,00	0,00–1,69
6 – vidurio linijos bazinė	1 iš 212	0,47	0,01–2,60

7 – kairioji medialinė priekinė viršūninė	1 iš 206	0,49	0,01–2,67
8 – kairioji medialinė priekinė bazinė	7 iš 200	3,50	1,42–7,08
9 – dešinioji medialinė priekinė viršūninė	3 iš 202	1,49	0,31–4,28
10 – dešinioji medialinė priekinė bazinė	5 iš 203	2,46	0,80–5,65
11 – kairioji lateralinė	3 iš 201	1,49	0,31–4,30
12 – dešinioji lateralinė	2 iš 201	1,00	0,12–3,55
13 – kairioji parasagitalinė užpakalinė viršūninė	2 iš 230	0,87	0,11–3,11
14 – kairioji parasagitalinė užpakalinė bazinė	1 iš 234	0,43	0,01–2,36
15 – dešinioji parasagitalinė užpakalinė viršūninė	1 iš 248	0,40	0,01–2,23
16 – dešinioji parasagitalinė užpakalinė bazinė	1 iš 238	0,42	0,01–2,32
17 – kairioji medialinė užpakalinė viršūninė	4 iš 207	1,93	0,53–4,87
18 – kairioji medialinė užpakalinė bazinė	2 iš 227	0,88	0,11–3,15
19 – dešinioji medialinė užpakalinė viršūninė	0 iš 216	0,00	0,00–1,69
20 – dešinioji medialinė užpakalinė bazinė	1 iš 250	0,40	0,01–2,21

Pastaba: PI – pasikliautinasis intervalas

Diagnozuojant patologiją, priešinės liaukos piktybiniai navikai buvo nustatyti 105 pacientams (52,5 proc.). Jiems buvo įvertintas ląstelių patologijos laipsnis pagal Glisono kriterijus (4.5 lent.). Glisono pirmas balas (*Gleason-1*) rodo dominuojantį ląstelių morfologijos tipą, antras balas (*Gleason-2*) – nedominuojantį.

4.5 lentelė. Glisono kriterijai sergančiųjų priešinės liaukos vėžiu grupėje

<i>Gleason-1</i> balas	<i>Gleason-2</i> balas		Iš viso:
	3 balai	4 balai	
3 balai	81 (77,1 proc.)	19 (18,1 proc.)	100
4 balai	5 (4,8 proc.)	0 (0,0 proc.)	5
Iš viso:	86	19	105

Rezultatai parodė, kad daugeliu atvejų (77,1 proc.) buvo nustatytas Glisono indeksas 3+3. Rimtesnės nedominuojančios pažaidos buvo 18,1 proc., o dominuojančios – 4,8 proc. atvejų (4.8 lent.).

Kliniškai reikšmingam priešinės liaukos vėžiui nustatyti yra atsižvelgiama ne tik į Glisono indekso kriterijų, bet ir židinio ilgio charakteristikas – maksimalų ir bendrąjį ilgį. Šių dviejų rodiklių ypatumai pateikiami 4.6 lentelėje.

4.6 lentelė. Priešinės liaukos pažaidos židinių apimtis: aprašomoji analizė

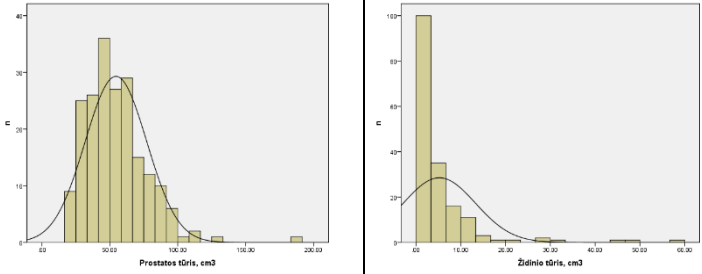
Rodiklis	Maksimalusis židinio ilgis	Bendras židinio ilgis
Vidurkis	4,32 mm	9,31 mm
SN	4,12 mm	10,58 mm
Mediana	3,0 mm	5,3 mm
IQR	1,0–6,0 mm	1,1–14,5 mm
Asimetrijos koeficientas	1,43	1,76
Eksceso koeficientas	2,16	3,63

Susumavus rodiklius, svarbius kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti, galima teigti, kad iš viso skaičiuojant Barzelio zonose buvo aptikti 49 kliniškai reikšmingo vėžio židiniai. Nedidelei daliai pacientų kliniškai reikšmingo PLV židinių buvo aptikta dviejose zonose, tad iš viso buvo nustatytas 41 kliniškai reikšmingo vėžio atvejis (20,5 proc. visų pacientų). Jiems visiems buvo diagnozuotas priešinės liaukos piktybinis navikas, o pastarosios diagnozės bendroje struktūroje tai sudarė 39,0 proc. atvejų (41 iš 105). Dažniausiai patologija nustatyta pagal bendrąjį židinių ilgį (19,5 proc.), kiek rečiau – pagal maksimalųjį židinio ilgį (14,5 proc.), o Glisono indekso kriterijus parodė itin mažą dalį kliniškai reikšmingo vėžio atvejų (2,5 proc.).

4.3. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos rezultatai diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Siekiant įvertinti priešinės liaukos 3D-UVS analizės sistemos rezultatus diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV, pagrindiniais šios analizės rodikliais pasirinkti priešinės liaukos tūris ir židinio tūris. Būtent šiuos rodiklius vertinant ir buvo nustatomos algoritminės sistemos galimybės tinkamai identifikuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

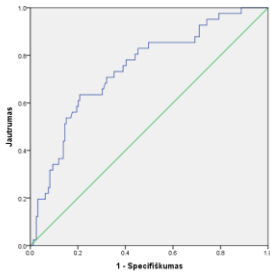
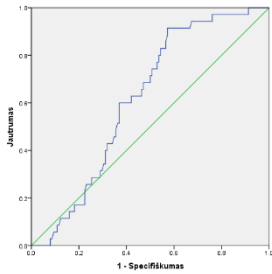
Pirmiausia buvo įvertintos aprašomosios priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio charakteristikos (4.5 pav.). Nustatyta, kad vidutinis priešinės liaukos tūris siekė kiek daugiau nei 50 cm³ (mediana 50,98 cm³), o židinio tūrio mediana buvo 2,62 cm³. Atkreiptinas dėmesys, kad abu šie rodikliai buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį.

Rodiklis	Priešinės liaukos tūris	Židinio tūris
Vidurkis	54,517 cm ³	5,211 cm ³
SN	22,694 cm ³	8,066 cm ³
Mediana	50,98 cm ³	2,62 cm ³
IQR	37,15–65,78 cm ³	1,12–5,68 cm ³
Asimetrijos koeficientas	1,38	4,07
Eksceso koeficientas	4,65	20,22
Skirstinys		

4.5 pav. Priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio charakteristikos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos duomenimis

4.3.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Įvertinus aukščiau pateiktus duomenis, toliau buvo aiškinamasi, kokios ribinės reikšmės galėtų būti tikslingiausios diferencijuojant kliniškai reikšmingą PLV. Buvo sudaromos ROC kreivės, kurios parodė, kad geriausia jautrumo ir specifiškumo sąveika buvo nustatant ribinę reikšmę 41,03 cm³ priešinės liaukos tūriui ir 1,965 cm³ – židinio tūriui. Reikia pažymėti, kad didesnis prognozinis potencialas yra vertinant priešinės liaukos, o ne židinio tūrį (atitinkamai 0,74 ir 0,62). Be to, priešinės liaukos tūris pasižymi geresniu jautrumu ir ypač specifiškumu negu židinio tūris (4.6 pav.).

Rodiklis	Priešinės liaukos tūris	Židinio tūris
Plotas po kreive	0,74	0,62
Optimali rizikos reikšmė, cm ³	<41,03	<1,965
Jautrumas, proc.	63,4	60,0
Specifiškumas, proc.	79,2	63,0
TPV, proc.	44,1	29,2
NPV, proc.	89,4	86,1
Tikslumas, proc.	76,0	62,4
ROC kreivė		

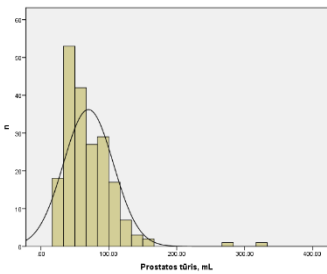
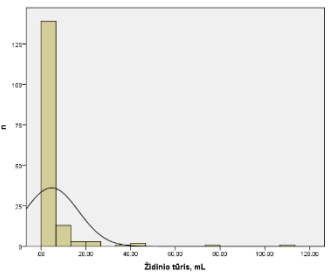
4.6 pav. Diagnostinis validumas kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti: priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio vertinimas 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema

Pastaba: TPV – teigiamoji prognozinė vertė, NPV – neigiamoji prognozinė vertė.

4.4. Daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos rezultatai diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Siekiant įvertinti priešinės liaukos DpMRT rezultatus diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV, iš pradžių buvo analizuojami priešinės liaukos tūris ir židinio tūris. Pagal šiuos rodiklius buvo vertinama, ar DpMRT metodu nustatytos vertės gali tinkamai identifikuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

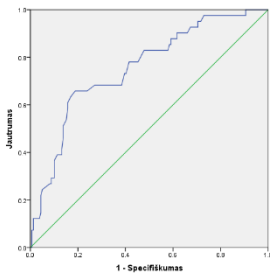
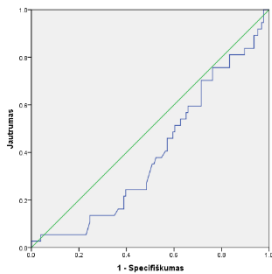
Gauti rezultatai parodė, kad priešinės liaukos tūrio mediana siekė 62 mL, o židinio tūrio – 1,26 mL. Reikia pažymėti, kad abu šie rodikliai buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį (4.7 pav.).

Rodiklis	Priešinės liaukos tūris	Židinio tūris
Vidurkis	69,920 mL	4,715 mL
SN	36,712 mL	11,971 mL
Mediana	62,00 mL	1,26 mL
IQR	46,80–87,75 mL	0,46–3,52 mL
Asimetrijos koeficientas	2,58	6,06
Eksceso koeficientas	13,06	43,94
Skirstinys		

4.7 pav. Priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio charakteristikos vertinant daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu

4.4.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

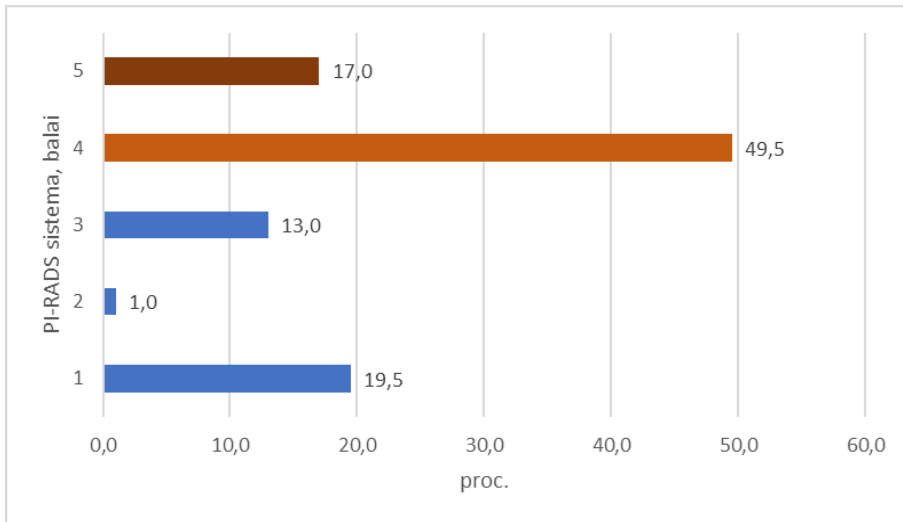
Įvertinus priešinės liaukos tūrio duomenis, toliau buvo nagrinėjama, kokios ribinės reikšmės galėtų būti tikslingiausios diferencijuojant kliniškai reikšmingą PLV. Sudarytos ROC kreivės parodė, kad geriausia jautrumo ir specifiškumo sąveika nustatant ribinę reikšmę yra 48,5 mL priešinės liaukos tūriui ir 0,95 mL – židinio tūriui. Reikia pažymėti, kad kaip ir 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės atveju, didesnis prognozinis potencialas yra vertinant priešinės liaukos tūrį, o ne židinio tūrį (atitinkamai 0,76 ir 0,40). Be to, priešinės liaukos tūris pasižymi daug geresniu jautrumu ir specifiškumu negu židinio tūris (4.8 pav.). Taip pat galima pažymėti, kad židinio tūris vertinant DpMRT turėtų didesnę potencialą apgrežiant jo ribines reikšmes, kadangi jo bendrasis tikslumas nesiekia 50 proc.

Rodiklis	Priešinės liaukos tūris	Židinio tūris
Plotas po kreive	0,76	0,40
Optimali rizikos reikšmė, mL	<48,5	<0,95
Jautrumas, proc.	65,9	24,3
Specifiškumas, proc.	81,1	51,6
TPV, proc.	47,4	12,9
NPV, proc.	90,2	69,9
Tikslumas	78,0	45,4
ROC kreivė		

4.8 pav. Diagnostinis validumas kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti: priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio vertinimas daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu

4.4.2. Priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistemos PI-RADS-v2 rezultatai

Naudojant priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistemą (PI-RADS-v2), daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu buvo vertinama reikšmingo PLV rizika (4.9 pav.). Taikant šią sistemą paaiškėjo, kad neprobleminiai atvejai (t. y. balas mažiau nei 3) buvo nustatyti 20,5 proc. pacientų, vidutinė rizika (3 balai) – 13 proc., o didelė rizika (daugiau nei 3 balai) – 66,5 proc. tyrime dalyvavusių vyrų.



4.9 pav. Priešinės liaukos vėžio rizikos vertinimas naudojant PI-RADS-v2 sistemą

Siekiant nustatyti, kaip kliniškai reikšmingo vėžio rizika pagal PI-RADS-v2 metodą yra susijusi su rizika, įvertinta kompleksiskai transperinealinės biopsijos metodu, buvo apskaičiuota santykinė rizika. Gauti rezultatai parodė, kad statistiškai reikšmingai didesnė kliniškai reikšmingo vėžio rizika buvo nustatyta tik PI-RADS-v2 sistemos 5 balų grupėje (2,89), o 3 ir 4 balų atveju rizika buvo didesnė, tačiau tai buvo statistiškai nereikšminga (4.7 lent.).

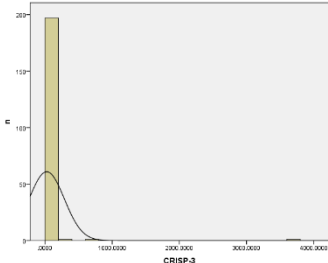
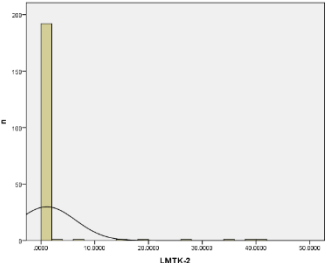
4.7 lentelė. Kliniškai reikšmingo PL vėžio histopatologiniai radiniai pagal PI-RADS-v2 kategorijas

PI-RADS-v2 kategorija	Kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio paplitimas, proc.	Santykinė rizika	95 proc. PI
Mažiau kaip 3 balai	12,2	1,00	—
3 balai	19,2	1,58	0,51–4,92
4 balai	19,2	1,57	0,63–3,93
5 balai	35,3	2,89	1,13–7,40

4.5. Genetinių žymenų sąsajos su pacientų klinikinėmis ir pataloginėmis charakteristikomis

Šiuo tyrimu buvo siekiama nustatyti, ar tirti genetiniai žymenys – *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genų raiška ir *MSMB* geno polimorfizmas – gali prognozuoti kliniškai reikšmingą PLV. Du žymenys buvo tolydieji, vienas –

diskretusis. Tolydieji žymenys *CRISP3* ir *LMTK2* buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, tad vertinant jų vidutinę reikšmę tikslingiau vertinti medianą. Remiantis gautais duomenimis, *CRISP3* mediana siekė 0,5, o *LMTK2* – 0,09 (4.10 pav.).

Rodiklis	<i>CRISP3</i>	<i>LMTK2</i>
Vidurkis	25,4	1,08
SN	261,8	5,34
Mediana	0,5	0,09
IQR	0,33–0,99	0,05–0,20
Asimetrijos koeficientas	13,37	6,29
Eksceso koeficientas	184,00	40,36
Skirstinys		
MSMB geno polimorfizmo paplitimas		
MSMB	CC	3,5 proc.
	CT	87,0 proc.
	TT	9,5 proc.

4.10 pav. Genetinių žymenų aprašomosios charakteristikos

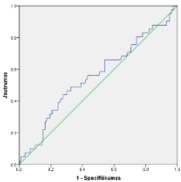
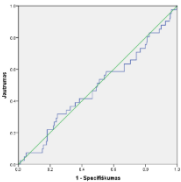
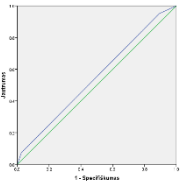
Įvertinus *MSMB* genetinio žymens polimorfizmo variantus nustatyta, kad CC polimorfizmo variantas susijęs su 4 kartus didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika, nors nesiekia statistinio reikšmingumo. Esant *MSMB* geno CT polimorfizmo variantui, ši rizika yra didesnė 2 kartus, tačiau taip pat nėra statistiškai reikšminga (4.8 lent.).

4.8 lentelė. Kliniškai reikšmingo vėžio santykinė rizika vertinant pagal nustatytą *MSMB* (-57 C/T) geno polimorfizmą

MSMB polimorfizmas	Kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio paplitimas, proc.	Santykinė rizika	95 proc. PI
CC	42,9	4,07	0,85–19,48
CT	20,7	2,07	0,84–5,11
TT	10,5	1,00	—

4.5.1. Diagnostinis validumas prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Įvertinus žymenis buvo siekiama nustatyti, kokios ribinės reikšmės galėtų būti tikslingiausios diferencijuojant kliniškai reikšmingą PLV. Sudarytos ROC kreivės parodė (4.11 pav.), kad geriausia jautrumo ir specifiškumo sąveika būna nustatant ribinę reikšmę 0,723 *CRISP3* genui ir 0,0636 *LMTK2* genui. *MSMB* turi 3 galimus polimorfizmo variantus, iš kurių TT variantas yra susijęs su mažiausia kliniškai reikšmingo PLV rizika. Atskirų žymenų prognozinis potencialas labai skiriasi – didžiausias tikslumas būdingas *CRISP3*, o mažiausias – *MSMB*. Antra vertus, *MSMB* pasižymi labai dideliu jautrumu (95 proc.) ir labai mažu specifiškumu (11 proc.).

Rodiklis	<i>CRISP3</i>	<i>LMTK2</i>	<i>MSMB</i>
Plotas po kreive	0,56	0,48	0,55
Optimali rizikos reikšmė	>0,723	>0,06355	<3
Jautrumas, proc.	48,8	58,5	95,1
Specifiškumas, proc.	67,3	33,3	10,7
TPV, proc.	27,8	18,5	21,5
NPV, proc.	83,6	75,7	89,5
Tikslumas, proc.	63,5	38,5	28,0
ROC kreivė			

4.11 pav. Diagnostinis validumas kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti: genetinių žymenų vertinimas

Pastaba: TPV – teigiamoji prognozinė vertė, NPV – neigiamoji prognozinė vertė (šios santrumpos bus naudojamos ir tolesniuose paveiksluose).

4.5.2. Genetinių žymenų diagnostinis validumas diferencijuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį nuo nereikšmingo

Šiam uždaviniui pasiekti buvo lyginami tik pacientai, kuriems buvo nustatytas kliniškai reikšmingas arba kliniškai nereikšmingas PLV. Gauti

rezultatai parodė (4.9 lent.), kad lyginant kliniškai reikšmingo ir nereikšmingo PLV grupes skirtumas būna tik pagal *LMTK2* geno raišką, jai priskiriant -3,80 ribinę reikšmę. Specifiškai pažymėtina, kad kliniškai reikšmingo PLV atvejams būdingesnės žemos *LMTK2* reikšmės. Geno *MSMB* išskirstymas skirtingomis alelių kombinacijomis jokių reikšmingų sąsajų neatskleidė ($p > 0,05$).

4.9 lentelė. Sergančiųjų kliniškai nereikšmingu ir kliniškai reikšmingu priešinės liaukos vėžio genetinių žymenų palyginimas

Rodiklis	Kliniškai nereikšmingas priešinės liaukos vėžys	Kliniškai reikšmingas priešinės liaukos vėžys	p
<i>LMTK2</i> mediana (IQR)	-3,78 (0,18–54)	-3,82 (0,22–49)	0,12
<i>LMTK2</i> ribinė reikšmė $\leq -3,80$	42,6 proc.	61,2 proc.	0,05
<i>CRISP3</i> mediana (IQR)	-3,57 (0,14–53)	-3,59 (0,20–50)	0,80
<i>CRISP3</i> ribinė reikšmė $\leq -3,58$	47,2 proc.	54,0 proc.	0,49
<i>MSMB</i> mediana (IQR)	-3,91 (0,13–53)	-3,94 (0,11–50)	0,79
<i>MSMB</i> ribinė reikšmė $\leq -3,92$	47,2 proc.	54,0 proc.	0,49
<i>MSMB CT</i> mediana (IQR)	-3,90 (0,13–45)	-3,94 (0,12–42)	0,74
<i>MSMB CT/TT</i> mediana (IQR)	-3,90 (0,13–47)	-3,94 (0,13–45)	0,93
<i>MSMB CC/CT</i> mediana (IQR)	-3,90 (0,13–49)	-3,94 (0,12–47)	0,86
<i>MSMB</i> SNP:			
CC	7,4 proc.	10,0 proc.	0,89
CT	87,0 proc.	84,0 proc.	
TT	5,6 proc.	6,0 proc.	
<i>MSMB</i> SNP:			
CC	7,4 proc.	10,0 proc.	0,90
CT+TT	92,6 proc.	90,0 proc.	
<i>MSMB</i> SNP:			
CC+CT	94,4 proc.	94,0 proc.	0,75
TT	5,6 proc.	6,0 proc.	

Identifikavus, kad tik *LMTK2* genas gali turėti prognozinę svarbą siekiant diferencijuoti kliniškai reikšmingą PLV nuo nereikšmingo vėžio, buvo atliekama logistinė regresinė analizė. Jos rezultatai parodė, kad šis genetinis žymuo, jį vertinant -3,80 ribinės reikšmės aspektu, turi stiprų prognozinį potencialą. Būtent, -3,80 ir didesnės *LMTK2* geno raiškos reikšmės susijusios su mažesne kliniškai reikšmingo vėžio rizika (OR = 0,28, $p = 0,007$). Atitinkamai galima teigti, kad mažesnės *LMTK2* geno raiškos reikšmės susijusios su 3,57 karto didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika.

4.6. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų palyginimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Vienas iš svarbiausių mūsų darbo uždavinių buvo palyginti 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų sąsają vertę identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

Įvertinus visus veiksnius, galimai susijusius su kliniškai reikšmingu priešinės liaukos vėžiu, toliau buvo vertinama, kurie iš tų veiksnių gali nepriklausomai nuo kitų prognozuoti šią patologiją. Pirmiausia buvo atlikta vienaveiksni logistinė regresinė analizė, kadangi siekta identifikuoti veiksnius, kurie turi pakankamą tikimybę būti tarp nepriklausomų veiksnių, bei atsirinkti, kurie iš labai panašių veiksnių (pavyzdžiui, PSA rodiklio du matavimai) arba skirtingų ribinių reikšmių turi didesnę tikimybę prognozuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

4.6.1. Prognozinį veiksnių vienaveiksni analizė

Atlikus vienaveiksni logistinę regresinę analizę, labiausiai ($p < 0,05$) išryškėjo šių veiksnių prognozinė vertė: amžiaus grupė iki 50 metų, PSA rodiklis, jo tankis ir didėjimo greitis, taip pat priešinės liaukos ir židinių tūriai matuojant visais metodais bei PI-RADS-v2 sistemos 5 balų grupė (4.10 lent. ir 5 priedas). Jų galimybių santykis varijavo iki 22,50 – tokia didelė rizika būdinga pačiai jauniausiai tyrimo dalyvių grupei, 45–49 metų vyrams. Kiti stiprūs prognoziniai veiksniai kliniškai reikšmingam PLV buvo PSA tankis ir priešinės liaukos tūris, kurių galimybių santykis varijavo tarp 6 iki 11. Lyginant skirtingas diagnostines procedūras, didesniu potencialu pasižymi daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija.

4.10 lentelė. Potencialių prognozinį veiksnių sąsajos su kliniškai reikšmingu vėžiu: vienaveiksni logistinė regresinė analizė

Veiksny	Reikšmė	p	OR	95 proc. PI
Amžius, metai	70–75	1,00		
	45–49	0,024	22,50	1,51–335,34
	50–54	0,239	4,00	0,40–40,10
	55–59	0,286	3,28	0,37–29,12
	60–64	0,263	3,37	0,40–28,26
	65–69	0,140	4,89	0,60–40,20
Priešinės liaukos specifinis antigenas prieš transrektalinę biopsiją	<4,78ng /mL	1,00		
	>4,78 ng/mL	0,015	2,47	1,20–5,12

Priešinės liaukos specifinis antigenas prieš transperinealinę biopsiją	<9,125 ng/mL	1,00		
	>9,125 ng/mL	0,001	3,47	1,71–7,05
PSA tankis (ribinė reikšmė 0,1475 ng/mL ²)	<0,1475 ng/mL ²	1,00		
	>0,1475 ng/mL ²	<0,001	10,58	4,65–24,06
PSA tankis (ribinė reikšmė 0,15 ng/mL ²)	≤0,15 ng/mL ²	1,00		
	>0,15 ng/mL ²	<0,001	8,11	3,73–17,67
PSA didėjimo greitis	<1,35 ng/mL/m.	1,00		
	>1,35 ng/mL/m.	0,008	2,61	1,28–5,32
Priešinės liaukos tūris 3D-UVS metodu	>41,03 cm ³	1,00		
	<41,03 cm ³	<0,001	6,62	3,15–13,90
Priešinės liaukos židinio tūris 3D-UVS metodu	>1,965 cm ³	1,00		
	<1,965 cm ³	0,015	2,56	1,20–5,47
Priešinės liaukos tūris DpMRT metodu	>48,5 mL	1,00		
	<48,5 mL	<0,001	8,29	3,89–17,70
Židinio tūris DpMRT metodu	>0,95 mL	1,00		
	<0,95 mL	0,011	0,34	0,15–0,78
PI-RADS-v2 sistema	Iki 3 balų	1,00		
	3 balai	0,434	1,71	0,44–6,62
	4 balai	0,322	1,71	0,59–4,94
	5 balai	0,022	3,93	1,22–12,66
Priešinės liaukos tūris prieš atliekant transperinealinę biopsiją	>47,64 mL	1,00		
	<47,64 mL	<0,001	7,19	3,36–15,41

Pastaba: 3D-UVS – 3D ultragarsinio vaizdo algoritminė sistema, DpMRT – daugiaparametrė magnetinio rezonanso tomografija, PI-RADS-v2 – priešinės liaukos vaizdinių tyrimų aprašymo ir duomenų pateikimo sistema.

4.6.2. Tiriamųjų veiksmų jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Toliau lyginant skirtingus veiksmus, pagal kuriuos būtų galima identifikuoti kliniškai reikšmingą PLV, buvo atlikta jautrumo ir specifiškumo analizė, apskaičiuotos teigiamos ir neigiamos prognozės vertės bei bendrasis prognozavimo tikslumas (4.11 lent.).

Rezultatai parodė, kad didžiausiu jautrumu kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti pasižymi MSMB genas (95 proc.), tačiau reikia pažymėti, kad jam yra būdingas ir pats mažiausias specifiškumas (11 proc.). Tarp kitų jautriausių veiksmų yra PSA tankis, kurio jautrumas ir specifiškumas viršija 70 proc. Antra vertus, pagal specifiškumą labiausiai išsiskiria PI-RADS-v2 rodiklis – esant ribinei vertei tarp 4 ir 5 balų, jo specifiškumas siekia 86 proc., kas yra daugiau nei bet kurio kito nagrinėto kintamojo.

Teigiamoji ir neigiamoji prognozės vertės priklauso ne tik nuo testo jautrumo ir specifiškumo, bet ir nuo kliniškai reikšmingo PLV paplitimo. Šiame tyrime nustatyta, kad visų nagrinėtų kintamųjų neigiamoji prognozė

vertė buvo didesnė negu teigiamoji – tai reiškia, kad šių kintamųjų tikslumas yra didesnis teisingai identifikuojant ne kliniškai reikšmingo PLV atvejus, bet šios patologijos nebuvimą. Pavyzdžiui, PSA tankio neigiamoji prognozė reikšmė viršija 90 proc., nors teigiamoji prognozė reikšmė yra tik kiek daugiau nei 40 proc. Tačiau kitų kintamųjų šie rodikliai dar mažesni, nors priešinės liaukos tūris matuojant 3D ultragarsu bei DpMRT buvo labai panašus į PSA tankio prognozės vertės charakteristikas.

Vertinant 200 pacientų imties bendrąjį tikslumą buvo nustatyta, kad geriausiu tikslumu pasižymi priešinės liaukos tūrio (74–78 proc.) ir PSA tankio matavimai (74–76 proc.), faktiškai nepriklausomai nuo matavimo procedūros. Panašus, nors ir nedaug mažesnis tikslumas nustatytas panaudojus PI-RADS-v2 sistemą, ribinę vertę fiksuojant tarp 4 ir 5 balų.

Žvelgiant iš šių procedūrų perspektyvos pažymėtina, kad priešinės liaukos rodiklių naudojimo tikslumas taikant 3D ultragarsinio vaizdo, DpMRT arba transperinealinės biopsijos procedūrą yra labai panašus, todėl įvardyti kurią nors iš jų kaip akivaizdžiai geresnę ar tikslesnę pagrindo nėra. Iš genetinių žymenų didžiausias tikslumas būdingas *CRISP3* (64 proc.), kuris pastebimai nusileidžia minėtiems priešinės liaukos rodikliams, tačiau yra akivaizdžiai geresnis nei *LMTK2* ir *MSMB* paveldimųjų veiksnių.

4.11 lentelė. Priešinei liaukai specifinių veiksnių diagnostinis palyginimas nustatant kliniškai reikšmingą vėžį

Veiksny	Reikšmės	Jautrumas, proc.	Specifiškumas , proc.	TPV, proc.	NPV, proc.	Tikslumas, proc.
PSA prieš transrektalinę biopsiją	>4,78 ng/mL	68,3	53,5	27,5	86,7	56,5
PSA prieš transperinealinę biopsiją	>9,125 ng/mL	58,5	71,1	34,3	86,9	68,5
PSA tankis	>0,1475 ng/mL ²	78,0	74,8	44,4	93,0	75,5
PSA tankis	>0,15 ng/mL ²	73,2	74,8	42,9	91,5	74,5
PSA didėjimo greitis	>1,35 ng/mL/m.	50,0	72,3	31,3	85,2	67,8
Priešinės liaukos simptomų skalė	>7 balai	41,5	49,1	17,3	76,5	47,5
Priešinės liaukos tūris, nustatytas 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema	<41,03 cm ³	63,4	79,2	44,1	89,4	76,0
Židinio tūris, nustatytas 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema	<1,965 cm ³	60,0	63,0	29,2	86,1	62,4
Priešinės liaukos tūris, nustatytas daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija	<48,5 mL	65,9	81,1	47,4	90,2	78,0
Židinio tūris, nustatytas daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija	<0,95 mL	24,3	51,6	12,9	69,9	45,4
PI-RADS-v2 kategorija	>4	29,3	86,2	35,3	82,5	74,5
Priešinės liaukos tūris, nustatytas transperinealinės biopsijos metu	<47,64 mL	70,7	74,8	42,0	90,8	74,0
<i>CRISP3</i> genas	>0,723	48,8	67,3	27,8	83,6	63,5
<i>LMTK2</i> genas	>0,06355	58,5	33,3	18,5	75,7	38,5
<i>MSMB</i> genas	<3	95,1	10,7	21,5	89,5	28,0

4.6.3. Daugiaveiksnė analizė prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Kadangi kai kurie iš nagrinėtų galimų prognozinį rodiklių yra akivaizdžiai multikolinearūs, jų atrankai daugiaveiksnei regresinei analizei buvo pasirinktas tas variantas, kuriam būdingas didesnis galimybių santykis (t. y. didesnis prognozinis potencialas):

- amžiaus grupė: dichotomizuojant buvo vengiama išskirti 45–49 metų ir 70+ metų amžiaus grupes, kadangi jose buvo sąlygiškai mažas tyrimo dalyvių skaičius, dėl ko tokių grupių įtraukimas į daugiaveiksnę analizę iš esmės sumažintų modelio prognozinį tinkamumą. Dėl to pasirinktos 55 metų ir 60 metų ribinės reikšmės, kurios parodė, kad dėl statistinio nereikšmingumo amžius daugiaveiksniams skaičiavimams yra netinkamas;
- PSA rodiklis: pasirenkamas antrojo matavimo (OR = 3,47), o ne pirmojo (OR = 2,47) rodiklis;
- PSA tankis: pasirenkamas naudojant ROC kreivių metodu apskaičiuotą grupavimą (OR = 10,58), kuris yra stipriau prognozuojantis nei 0,15 ng/mL² riba (OR = 8,11);
- Priešinės liaukos tūris buvo vertinamas naudojant 3D ultragarso sistemą (OR = 6,62), daugiaparametrę MRT (OR = 8,29) ir transperinealinę biopsiją (OR = 7,19), iš kurių stipriausia sąsaja buvo daugiaparametrės MRT;
- židinio tūris vertinamas naudojant 3D ultragarso sistemą (OR = 2,56) ir daugiaparametrę MRT (OR = 2,92), iš kurių stipresnė sąsaja buvo daugiaparametrės MRT.

Taigi, atsižvelgiant į tokius vienaveiksnės regresinės analizės rezultatus, daugiaveiksniam modeliui buvo atrinkti šie kintamieji:

- PSA rodiklis prieš transperinealinę biopsiją, kurio ribinė reikšmė 9,125 ng/mL;
- PSA tankis, kurio ribinė reikšmė 0,1475 ng/mL²;
- PSA didėjimo greitis, kurio ribinė reikšmė 1,35 ng/mL/m.;
- Priešinės liaukos tūris vertinant DpMRT metodu, kurio ribinė reikšmė 48,5 mL;
- Židinio tūris vertinant DpMRT metodu, kurio ribinė reikšmė 0,95 mL;
- PI-RADS-v2 rodiklis, kurio ribinė reikšmė tarp 4 ir 5 balų.

Daugiaveiksnės analizės rezultatai parodė, kad galima nustatyti du nepriklausomus nuo kitų veiksnus, kurie geriausiai ir statistiškai reikšmingai prognozuoja kliniškai reikšmingą PLV – tai PSA tankis ir priešinės liaukos tūris, įvertintas DpMRT metodu (4.12 lent.). Nustatyta, kad PSA tankis, didesnis už 0,1475 ng/mL², yra susijęs su 3,6 karto didesnėmis kliniškai

reikšmingo PLV galimybėmis, o priešinės liaukos tūris, mažesnis už 48,5 mL, – su 2,9 karto didesnėmis galimybėmis. Visi kiti veiksniai buvo statistiškai nereikšmingi, nors didelis židinio tūris siekė tendencijos ribą ($p < 0,10$). Bendras šio daugiaveiksnio modelio tikslumas siekė 78 proc.

4.12 lentelė. Potencialių prognozinių veiksnių sąsajos su kliniškai reikšmingu vėžiu: daugiaveiksnė logistinė regresinė analizė

Veiksny	Reikšmė	p	OR	95 proc. PI
PSA prieš transperinealinę biopsiją	<9,125 ng/mL	1,00		
	>9,125 ng/mL	0,381	1,64	0,54–4,98
PSA tankis	<0,1475 ng/mL ²	1,00		
	>0,1475 ng/mL ²	0,039	3,58	1,07–12,00
PSA didėjimo greitis	<1,35 ng/mL/m.	1,00		
	>1,35 ng/mL/m.	0,418	1,47	0,58–3,70
Priešinės liaukos tūris, nustatytas daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija	>48,5 mL	1,00		
	<48,5 mL	0,037	2,90	1,06–7,93
Židinio tūris, nustatytas daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija	>0,95 mL	1,00		
	<0,95 mL	0,075	0,42	0,16–1,09
PI-RADS-v2 kategorija	0–4	1,00		
	5	0,816	1,13	0,40–3,17
Nagelkerke R ²	0,33			
Prognozinis tikslumas, proc.	77,8			

Paaikšėjus, kad yra du nepriklausomi kintamieji, kurie gali sėkmingai prognozuoti kliniškai reikšmingą PLV, buvo atlikta dviveiksnė analizė, ji parodė, kad abiejų nepriklausomų kintamųjų įtraukimas į bendrą prognozinį modelį jo tikslumą gali padidinti iki 80 proc. (4.13 lent.).

4.13 lentelė. Pagrindinių prognozinių veiksnių sąsajos su kliniškai reikšmingu vėžiu: dviveiksnė logistinė regresinė analizė

Veiksny	Reikšmė	p	OR	95 proc. PI
PSA tankis	<0,1475 ng/mL ²	1,00		
	>0,1475 ng/mL ²	<0,001	5,79	2,31–14,53
Priešinės liaukos tūris, nustatytas daugiaparametre magnetinio rezonanso tomografija	>48,5 mL	1,00		
	<48,5 mL	0,004	3,58	1,50–8,55
Nagelkerke R ²	0,33			
Prognozinis tikslumas, proc.	80,5			

Galiausiai buvo palyginta, kurie iš logistinės regresinės analizės modelių pasižymi geresnėmis savybėmis, kai yra įtraukiami PSA tankio ir priešinės liaukos tūrio rodikliai. Rezultatai parodė, kad jų prognozinis tikslumas skiriasi nedaug ir svyruoja ties 80 proc. riba (4.14 lent.).

4.14 lentelė. Pagrindinių prognozių veiksnių sąsajos su kliniškai reikšmingu vėžiu: logistinės regresinės analizės palyginimas

Analizės lygmuo	Rodiklis	PSA tankis	Priešinės liaukos tūris
Vienaveiksnė	OR	10,58	8,29
	p	<0,001	<0,001
	Nagelkerke R ²	0,28	0,24
	Prognozinis tikslumas, proc.	79,5	79,5
Daugiaveiksnė	OR	3,58	2,90
	p	0,039	0,037
	Nagelkerke R ²	0,33	
	Prognozinis tikslumas, proc.	77,8	
Dviveiksnė	OR	5,79	3,58
	p	<0,001	0,004
	Nagelkerke R ²	0,33	
	Prognozinis tikslumas, proc.	80,5	

Gauti rezultatai rodo, kad bent vieno iš šių veiksnių įvertinimas sudaro labai panašias galimybes prognozuoti kliniškai reikšmingą PLV, todėl klinikinėje praktikoje būtų galima rinktis tiesiog vieną iš jų. Tačiau vertėtų atkreipti dėmesį, kad PSA tankis pasižymi didesniu jautrumu (78 proc.), o priešinės liaukos tūris – didesniu specifiškumu (81 proc.).

REZULTATŲ APTARIMAS

PLV tiek Lietuvoje, tiek ir kitose Europos bei pasaulio šalyse yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų onkologinių vyrų ligų. Nepaisant diagnostinių ir terapinių priemonių pažangos, sergančiųjų išgyvenamumas išlieka mažas dėl dažnai pavėluotai nustatomos ligos. Antra vertus, PLV neretai yra gydomas tada, kai gydymo visai nereikia, o pakaktų pacientą tik stebėti – dėl to yra labai svarbu atskirti kliniškai reikšmingą PLV, kurį reikia gydyti. Šio mokslinio darbo tikslas buvo įvertinti priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo sistemos, DpMRT, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų reikšmę, siekiant identifikuoti kliniškai reikšmingą PLV. Šie neinvaziniai tyrimo metodai galėtų sudaryti prielaidas nustatyti kliniškai reikšmingą vėžį, kas gali būti naudinga gydytojams urologams ateityje tiriant pacientus, kuriems įtariamas kliniškai reikšmingas PLV.

Šio darbo rezultatai parodė, kad minėtiems diagnostiniams metodams yra būdingas ribotas prognozinis validumas. Taip, panaudojus 3D-UVS vertinant priešinės liaukos tūrį, galima pasiekti 76 proc. tikslumą, o vertinant židinio tūrį – 62 proc. Panašiu tikslumu pasižymi ir DpMRT metodas (atitinkamai 78 proc. ir 45 proc.), nors verta išryškinti PI-RADS-v2 sistemoje nustatomą 5 kategoriją, kuri yra susijusi su 2,9 karto didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika.

Darbe taip pat buvo vertinamas ir genetinių žymenų potencialas, tačiau duomenys parodė, kad *CRISP3*, *LMTK2* ir *MSMB* genai savo tikslumu nedaug nusileidžia prieš tai išvardytų metodų tikslumui, nors reikia pažymėti, kad *LMTK2* kitaip nei *CRISP3* ir *MSMB* genai reikšmingai padeda diferencijuoti kliniškai reikšmingą PLV nuo nereikšmingo.

Lyginant įvairių metodų vertę identifikuojant kliniškai reikšmingą PLV nustatyta, kad tiksliausiai PLV nustatomas DpMRT metu. Taip pat paaiškėjo, kad histologiškai nustatytą kliniškai reikšmingą vėžį tiksliausiai parodo PSA tankis ir priešinės liaukos tūris vertinant DpMRT metodu. Bent vieno iš šių veiksnių įvertinimas sudaro labai panašias galimybes prognozuoti kliniškai reikšmingą PLV, tačiau reikia pažymėti, kad PSA tankis pasižymi didesniu jautrumu (78 proc.), o priešinės liaukos tūris – geresniu specifiškumu (81 proc.).

3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema yra neinvazinis PLV diagnostikos metodas, sukurtas trimatės (3D) ultragarsinės diagnostikos pagrindu, leidžiantis nustatyti net ir labai nedidelius įtariamus navikinius židinius ar priešinės liaukos audinio homogeniškumo pakitimus. Dėl to yra labai svarbu įvertinti, ar šis potencialiai labai tikslus metodas gali būti tikslingai naudojamas nustatyti kliniškai reikšmingą PLV, juolab kad

rezultatų specifiškumą gali lemti taip pat ir tyrėjų gebėjimai echoskopinių tyrimų srityje bei galimi artefaktai.

2008 metais šis tyrimo metodas buvo adaptuotas PLV diagnostikai. *Simmons* ir bendraautorai [13], atlikę nedidelės imties ($n = 31$) tyrimą nustatė, kad identifikuojant $\geq 0,2$ ml dydžio PLV židinius būna 90 proc. jautrumas ir 72 proc. specifiškumas, o $\geq 0,5$ ml dydžio – atitinkamai 90 proc. ir 73 proc. Vėlesnis panašių imčių tyrimas atskleidė [15], kad diagnostinis tikslumas gali priklausyti ir nuo to, kurioje liaukos dalyje yra navikas: 3D-UVS jautrumas ir specifiškumas užpakalinėje liaukos dalyje yra atitinkamai 100 proc. ir 13 proc., o priekinėje – 6 proc. ir 82 proc. Vėlesni tyrimai parodė, kad šis metodas galimai nėra toks naudingas. Pavyzdžiui, Anglijoje atlikto didelės imties PICTURE tyrimo ($n = 331$) duomenimis, $\geq 0,5$ ml židiniams nustatyti 3D-UVS būdingas 93 proc. jautrumas ir vos 1 proc. specifiškumas [173]. Dar mažesnis naudingumas nustatytas atlikus metaanalizę – metodo jautrumas buvo 20 proc., o specifiškumas – 12 proc. [174].

Taigi, palyginti su naujausiais duomenimis, galima teigti, kad mūsų tyrime pavyko gauti gana didelį 3D-UVS metodo tikslumą diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV. Šiame tyrime nustatyta, kad vertinant pagal židinio tūrį, metodas pasižymi 60 proc. jautrumu ir 63 proc. specifiškumu, o pagal priešinės liaukos tūrį – dar didesniu (atitinkamai 63 proc. ir 79 proc.) tikslumu. Tai galėjo lemti aplinkybė, kad kliniškai reikšmingo PLV diferenciacijai buvo pasirinktos optimalios ribinės reikšmės vadovaujantis ROC kreivių metodu. Dėl to galima teigti, kad 3D-UVS metodas gali būti naudojamas kliniškai reikšmingam PLV nustatyti, tačiau tam yra labai svarbu pasirinkti tinkamas ribines vertes. Dėl to reikia turėti omenyje, kad 3D-UVS nėra pakankamai tikslus PLV diagnozei patvirtinti kasdienėje klinikinėje praktikoje [15].

Mūsų tyrime gana panašiu, kaip ir 3D-UVS metodo, tikslumu pasižymėjo ir **DpMRT** – kompleksinis priešinės liaukos ir dubens ištyrimas, sudarantis galimybę tiksliau įvertinti vėžio židinius ir jų piktybiškumo laipsnį, ypač transrektalinės biopsijos metu blogai pasiekiamose ar nepasiekiamose priešinės liaukos dalyse. Kai kurie autoriai mano, kad DpMRT yra jautriausias ir specifiskiausias tyrimas diagnozuojant kliniškai reikšmingą PLV [130]. Pavyzdžiui, 2018 metais publikuotas tarptautinis daugiacentris PRECISION tyrimas parodė, kad DpMRT yra artimas idealiam PLV diagnostikos standartui – jis neinvazinis, turi mažai nepageidaujamų poveikių organizmui, dauguma kliniškai reikšmingų PLV atvejų yra sėkmingai identifikuojami ir gydomi, o kliniškai nereikšmingo PLV atvejų nustatymas minimizuojamas, išvengiant hiperdiagnostikos ir nepagrįstų tolesnių diagnostikos ir gydymo intervencijų [135].

2021 metais publikuoti meta analizės rezultatai parodė [175], kad šis metodas gali būti labai jautrus nustatant kliniškai reikšmingą PLV: diagnozuojant tokį susirgimą esant PI-RADS-v2 sistemos ≥ 3 balams būna 96 proc. jautrumas, tačiau tik 33 proc. specifiškumas. Tai rodo, kad DpMRT gali būti labai naudingas aptikti, bet ne atmesti kliniškai reikšmingą PLV. Dėl nepakankamos imties šiame tyrime nebuvo galimybės statistiškai reikšmingai įvertinti gautus duomenis. Remiantis mūsų duomenimis, galima teigti, kad PI-RADS-v2 sistemos 5 balai yra susiję su statistiškai reikšminga 2,9 karto didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika.

Antra vertus, kitaip nei parodė minėta meta analizė, mūsų tyrimo duomenimis, DpMRT pasižymėjo didesniu specifiškumu, o ne jautrumu. Šiuo metodu vertinant priešinės liaukos turį buvo nustatytas 66 proc. jautrumas ir 81 proc. specifiškumas (bendras tikslumas 81 proc.). Taigi, nepaisant gana daug žadančių atskirų tyrimų rezultatų, DpMRT kasdienį taikymą riboja plačios jautrumo ir specifiškumo ribos, pateikiamos skirtingų autorių atliktuose tyrimuose [130]. Šių rodiklių įvairovę galima aiškinti tuo, kad skirtinguose tyrimuose buvo naudojami nevienodi klinikinio reikšmingumo kriterijai ir apibrėžimai, skirtingi tyrimo dizainai (iš jų ir retrospektyvieji), taip pat nepakankamai informatyvūs ir nepalyginami referenciniai testai. Be to, reiktų nepamiršti, kad priešinės liaukos navikinių židinių vertinimas ir interpretavimas pagal PI-RADS-v2 sistemą priklauso nuo radiologo kompetencijos ir vertinimo patirties.

Kitų prospektyvinių tyrimų metu buvo toliau ieškoma atsakymo, ar apskritai tikslinga taikyti priešinės liaukos biopsijas kliniškai reikšmingam PLV identifikuoti atliekant DpMRT tyrimą, kurio rezultatai potencialiai leidžia išvengti šių procedūrų. Prancūzijoje atlikto MRI-FIRST tyrimo duomenimis, sisteminės priešinės liaukos biopsijos atlikimas po DpMRT tyrimo, neatsižvelgiant į jo rezultatus, PLV diagnostikos tikslumą padidino nuo 32 proc. iki 38 proc. Šis padidėjimas daugiausia buvo nulemtas dažniau identifikuotų kliniškai nereikšmingo PLV atvejų (atitinkamai 6 proc. ir 22 proc.) [136]. Analogiški rezultatai pateikti Nyderlanduose atliktame 4M tyrime, kur sisteminių biopsijų atlikimas padidino kliniškai reikšmingo PLV atvejų skaičių nuo 25 proc. iki 30 proc., o kliniškai nereikšmingo PLV atvejų padaugėjo nuo 14 proc. iki 23 proc. [137]. Tokie autorių pateikti duomenys leidžia daryti išvadą, kad nesant kliniškai reikšmingo PLV požymių DpMRT tyrimo metu, priešinės liaukos biopsiją daugeliui tiriamųjų galima saugiai atidėti.

Ankstesnių **genetinių žymenų** tyrimų metu nustatyta, kad *CRISP3* yra gausiai aptinkama priešinės liaukos navikuose, jo nėra sveikame priešinės liaukos audinyje, o gerybiniuose priešinės liaukos audinio dariniuose šio

baltymo kiekis yra labai nedidelis [143]. Be to, didelė *CRISP3* raiška siejama su agresyvesne naviko eiga ir greitesniu ligos progresavimu [138]. Mūsų tyrimo duomenimis, šis genetinis žymuo pasižymi 64 proc. tikslumu ir jam būdingas didesnis specifiškumas, o jautrumas nesiekia 50 proc. Be to, mūsų tyrime paaiškėjo, kad naudojant *CRISP3* negalima diferencijuoti kliniškai reikšmingo PLV nuo nereikšmingo. Kai kurie pastaraisiais metais atlikti tyrimai vis dar rodo, kad *CRISP3* yra reikšmingas PLV prognozinis veiksnys [176], todėl tikslinga atlikti išsamesnius šio geno tyrimus, juolab kad su šiuo žymeniu atlikti tik *in vitro* (ląstelių) ir eksperimentinių gyvūnų tyrimai.

Kitaip nei *CRISP3* genas, kurio jautrumas nustatant kliniškai reikšmingą PLV nesiekė 50 proc., *MSMB* pasižymėjo dideliu diagnostiniu jautrumu – net 95 proc., tačiau šiam genui buvo būdingas vos 11 proc. specifiškumas. Tai reiškia, kad analizuojant šį žymenį galima aptikti didžiąją dalį kliniškai reikšmingo PLV, tačiau iš esmės tai įmanoma tik dėl to, kad surandama daug klaidingai teigiamų atvejų (78 proc.). Tai galima aiškinti tuo, kad *MSMB* nėra specifinis priešinės liaukos baltymas, tačiau jo raiška vyksta būtent priešinėje liaukoje ir *MSMB* kartu su PSA iš priešinės liaukos latakų patenka į kraują. Nors kai kurie ankstesni tyrimai nustatė, kad *MSMB* geno polimorfizmo įvertinimas gali 1,2–1,6 karto didinti PLV riziką [177], tačiau mūsų tyrimo duomenys to nepatvirtino – *MSMB* nepadėjo aiškiai atskirti kliniškai reikšmingo PLV atvejų tiek visų pacientų grupėje, tiek ir iš PLV atvejų.

Taigi, mūsų atlikto tyrimo imtyje *CRISP3* ir *MSMB* genų prognozinis potencialas nustatant kliniškai reikšmingą PLV buvo gana ribotas, nors kai kurie kiti tyrimai ir rodo daugiau žadančius rezultatus. Tačiau, vertindami *LMTK2* geno prognozinį potencialą, pastebėjome didesnes jo panaudojimo galimybes. Viena vertus, bendros pacientų imties, tarp kurių buvo ne tik priešinės liaukos vėžio, bet ir hiperplazijos atvejų, *LMTK2* pasižymėjo gana mažu tikslumu (38 proc.), nors jautrumas ir buvo nedaug didesnis (58 proc.). Antra vertus, analizuojant tik PLV atvejų rezultatus nustatyta, kad šis genetinis žymuo gali padėti diferencijuoti kliniškai reikšmingą PLV nuo nereikšmingo. Jau ir ankstesni tyrimai parodė, kad maža *LMTK2* raiška gali būti susijusi su PLV išsivystymo rizika [149]. Tai nustatyta ir mūsų tyrime, kad sumažėjusi *LMTK2* koncentracija buvo susijusi su 3,6 karto didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika, palyginti su kliniškai nereikšmingo PLV atvejais. *LMTK* genų grupės ryšys yra ne tik priešinės liaukos, bet ir kitų navikų atvejais, todėl manoma, kad *LMTK* baltymų modulatoriai gali turėti klinikinės reikšmės ieškant naujų PLV gydymo būdų [178].

Mūsų tyrimo rezultatai, susiję su **veiksnių prognozinio validumu**, parodė, kad lyginant 3D-UVS, DpMRT, transperinealinės biopsijos ir

molekulinių žymenų vertę identifikuojant kliniškai reikšmingą PLV, labiausiai išsiskiria DpMRT – būtent ji geriausiai identifikuoja šią būklę. Reikia pažymėti, kad šių skirtingų sistemų palyginimo kituose mokslo darbuose nepavyko aptikti, todėl tai rodo, kad mūsų tyrimo duomenys yra gana inovatyvūs ir potencialiai naudingi darant tyrimo dizaino pasirinkimus ateities tyrimuose.

Nepaisant to, kad kituose tyrimuose 3D-UVS, DpMRT ir kiti PLV nustatymo būdai nebuvo plačiai palyginami, vis tik yra pavienių tyrimų, kai lyginti skirtingi įvertinimo metodai. Pavyzdžiui, *Klotz* ir bendraautorai [179] nustatė, kad ultragarsas yra nebrangus, vienkartinis tyrimas, kurio jautrumas yra didesnis nei DpMRT, o specifiskumas yra panašus identifikuojant kliniškai reikšmingą PLV. Antra vertus, DpMRT yra panašaus prognozinio validumo kaip ir sisteminė biopsija [180]. Visai neseniai atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė [181] parodė, kad DpMRT pasižymi panašiu tikslumu kaip ir sisteminė biopsija, nors DpMRT yra nedaug tikslesnė prognozuojant kliniškai reikšmingą PLV (plotas po kreive atitinkamai 0,99 ir 0,92).

Mūsų tyrimo metu taip pat paaiškėjo du pagrindiniai, statistiškai reikšmingi veiksniai, kurie prognozuoja kliniškai reikšmingą PLV – tai PSA tankis ir priešinės liaukos tūris. Pirmasis pasižymi didesniu jautrumu, o antrasis – specifiskumu. Taigi, norint aptikti ir nepažiūrėti kliniškai reikšmingo PLV geriau naudoti PSA tankį, o siekiant išvengti per didelio klaidingai teigiamų atvejų skaičiaus – naudoti specifiškesnę priešinės liaukos tūrio rodiklį, įvertintą DpMRT metodu. Yra ir anksčiau atliktų tyrimų, kurie parodė, kad šie kintamieji gali būti tikslingai naudojami kliniškai reikšmingam PLV nustatyti.

Pavyzdžiui, *Aminsharifi* ir bendraautorai [182] nustatė, kad PSA tankis nepriklausomai nuo tiriamųjų rasės ir kūno masės indekso gali būti naudojamas PLV nustatyti. Kiti tyrėjai pabrėžia, kad PSA tankis kaip rodiklis yra svarbesnis, negu vien tik PSA koncentracija [183]. Be to, nustatyta, kad PSA tankis susijęs su kliniškai reikšmingu PLV net ir kontroliuojant pagal tokius rodiklius kaip amžius, šeimos istorija, anksčiau atliktos biopsijos, bendrasis PSA kiekis – visa tai gali sumažinti PLV hiperdiagnostikos mastą [167]. Panašių rezultatų parodė ir kitas tyrimas, kuriame PSA tankis buvo susijęs su kliniškai reikšmingo PLV išsivystymu, nors jame PLV buvo susijęs taip pat su PI-RADS-v2 balu [184], mūsų tyrimas to nepatvirtino. Apskritai PSA tankio įvertinimo svarbą įvairūs tyrėjai pabrėžia ne tik kaip kliniškai reikšmingo PLV kriterijų, bet ir dėl to, kad tai gali sumažinti nereikalingų priešinės liaukos biopsijų skaičių [185] ir leisti išvengti sutrikimų, atsirandančių dėl priešinės liaukos biopsijos [167], pavyzdžiui, adatų dūrių skaičius prognozuoja ūminį šlapimo nelaikymą [186].

Reikia pažymėti, kad PSA tankis yra naudojamas kaip labiau vėžiui specifinis PSA išvestinis dydis. Šiuo metu nėra aiškos ribos, kokia yra PSA tankio norma. Įvairiuose tyrimuose siūlytos ribos varijuoja nuo 0,08 iki 0,30 ng/mL² [182, 167], o dažniausiai naudojamos vertės 0,15 ir 0,20 ng/mL² [187]. Mūsų tyrime parodyta, kad ribinė vertė ties 0,15 yra tikslesnė ir turi didesnę diagnostinę potencialą nei kitos reikšmės. Taigi, PSA tankis galėtų padėti išvengti nereikalingų priešinės liaukos biopsijų. *Záleský* ir bendraautorai nustatė, kad DpMRT ir PSA tankio derinys galėtų sumažinti atliktų biopsijų skaičių 22 proc., o praleistų kliniškai reikšmingų PLV atvejų – iki 4 proc. [188]. Kito tyrimo duomenimis, tos pačios kombinacijos (DpMRT ir PSA tankis) kliniškai reikšmingo PLV nustatymo dažnumas buvo 76–97 proc. ir tai galėtų sumažinti nereikalingų biopsijų skaičių [189].

Mūsų tyrime taip pat nustatyta, kad didesnis priešinės liaukos tūris susijęs su didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika. Galima daryti prielaidą, kad tiek PSA tankį, tiek ir priešinės liaukos tūrį galima vertinti kartu ir taip padidinti tikimybę tiksliau nustatyti neaiškius PLV atvejus. Šių abiejų rodiklių svarbą įžvelgia ir kai kurie kiti mokslininkai, jų teigimu, į PSA tankį tikslinga atsižvelgti priklausomai nuo priešinės liaukos tūrio – ypač kai priešinės liaukos tūris yra mažas arba vidutinis [190]. Kiti tyrėjai pažymi, kad priešinės liaukos tūris yra svarbus nustatant kliniškai reikšmingą PLV priklausomai nuo PSA rodiklio [191]. Be to, priešinės liaukos tūrio svarba pažymima net ir nepriklausomai nuo PI-RADS-v2 balo [192, 193]. Taigi, anksčiau atlikti tyrimai patvirtina, kad DpMRT metodu įvertintas priešinės liaukos tūris gali būti naudingas rodiklis nustatyti kliniškai reikšmingo PLV atvejus.

Aptariant šio **tyrimo ribotumus** reikia pažymėti, kad nors kitų panašaus pobūdžio tyrimų kontekste mūsų tyrimo imtis buvo gana nemaža ($n = 200$), nepaisant to, buvo rezultatų, kuriuose pastebėta nepakankama tyrimo galia dėl per mažo imties tūrio. Tai ypač buvo aktualu daugiamačiuose modeliuose, kuriems reikia santykinai didesnių imčių nei paprastesniems duomenų analizės metodams.

Kitas iš galimų tyrimo ribotumų yra sisteminės biopsijos metodas, kai buvo imama po vieną mėginį iš kiekvienos Barzelio zonos, neatsižvelgiant į priešinės liaukos zonos dydį. Nors optimalus biopsijų kiekis yra diskusijų objektas [194], kiti tyrimai rodo, kad tikslinga daryti 23–53 mėginius transperinealinėje priešinės liaukos biopsijoje [195–198], o 20 mėginių gali būti nepakankama dėl didesnių priešinių liaukų ilgio. Antra vertus, MRT tampa vis labiau prieinama procedūra, o jos diagnostinis tikslumas yra panašus kaip ir sisteminių biopsijų [196, 198] – tai rodo, kad MRT gali būti ne mažiau tikslus, o kartu ir saugesnis būdas dėl mažesnio galimų komplikacijų skaičiaus.

Nepaisant to, kad biopsijos medžiaga buvo analizuojama patyrusio patologo, kai kurie tyrimai rodo, kad variacija tarp Glisono kriterijų vertintojų gali kažkiek skirtis [199].

Dar vienas iš svarbių šio mokslinio darbo ribotumų yra tai, kad kliniškai reikšmingam PLV nustatyti buvo pasirinktos ribinės reikšmės vadovaujantis ROC kreivių metodu šios konkrečios imties pagrindu. Tai yra objektyvus kiekybinis metodas, tačiau kartu tai reiškia, kad šiame tyrime nustatytas ribines vertes gali būti tikslinga įvertinti ir kituose ateities tyrimuose, tai atliekant su kitomis imtimis.

IŠVADOS

Atlikus transperinealinę biopsiją pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs PSA, bet sisteminė transrektalinė biopsija vėžio diagnozės nepatvirtino, 105 iš 200 pacientų (52,5 proc.) nustatytas priešinės liaukos vėžys (PLV), 41 iš jų (20,5 proc.) nustatytas kliniškai reikšmingas PLV. Apibendrinus gautus rezultatus, padarytos tokios atitinkančios iškeltus tyrimo uždavinius išvados:

1. Priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema pacientams, kuriems atlikta priešinės liaukos transrektalinė biopsija, yra riboto tikslingumo, kadangi šiuo metodu įvertinto priešinės liaukos tūrio diagnostinis tikslumas pasirinkus optimalias rizikos reikšmes kliniškai reikšmingam vėžiui nustatyti siekia 76 proc., o židinio tūrio – 62 proc. Iš šių rodiklių jautresnis ir specifiškesnis yra priešinės liaukos tūris, ribine reikšme pasirinkus 41,03 cm³.

2. Priešinės liaukos vertinimas daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu (pagal PI-RADS-v2 sistemą, skenuojant 1,5 teslos aparatu) pacientams, kuriems atlikta priešinės liaukos transrektalinė biopsija, yra panašaus tikslumo kaip ir 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema. Magnetinio rezonanso metodu vertinant priešinės liaukos tūrį pasiekiamas 78 proc. tikslumas, o vertinant židinio tūrį – 45 proc. tikslumas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį. Iš priešinės liaukos tūrio ir židinio tūrio rodiklių jautresnis ir specifiškesnis yra priešinės liaukos tūris, ribine reikšme pasirinkus 48,5 mL. Vertinant kliniškai reikšmingo vėžio nustatymą taikant PI-RADS-v2 sistemą išryškėja 5 kategorija, susijusi su 2,9 karto didesne kliniškai reikšmingo vėžio diagnozės rizika, palyginti su mažiausios rizikos (<3 balų) kategorija.

3. Ištyrus trijų molekulinį žymenų (*CRISP3*, *LMTK2*, *MSMB*) potencialą siekiant diagnozuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, nustatytos ribotos šių žymenų diagnostinės galimybės. Iš šių žymenų didžiausią tikslumą turi *CRISP3* (64 proc.), bet jis yra gerokai mažesnis negu kai kurių rodiklių, gaunamų naudojant 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos ir daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodus. Kita vertus, *MSMB* geno polimorfizmui būdingas itin didelis jautrumas (95 proc.), tačiau ir labai mažas specifiškumas (11 proc.). *LMTK2* žymuo padeda diferencijuoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį nuo nereikšmingo – mažesnė už pasirinktą ribinę vertę (-3,80) *LMTK2* geno raiška susijusi su 3,6 karto didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika.

4. Lyginant 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos, daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės

biopsijos ir molekulinų žymenų vertę identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, išryškėjo, kad histologiškai nustatytą priešinės liaukos vėžį geriausiai identifikuoja daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos duomenys. Taip pat paaiškėjo, kad histologiškai nustatytą kliniškai reikšmingą vėžį tiksliausiai padeda identifikuoti PSA tankis, ribine reikšme pasirinkus $0,1475 \text{ ng/mL}^2$ (78 proc. jautrumu), ir priešinės liaukos tūris vertinant daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu, ribine reikšme pasirinkus 48,5 mL (81 proc. specifiškumu). Šie veiksniai susiję su didesne kliniškai reikšmingo vėžio diagnozės rizika (atitinkamai 3,6 ir 2,9 karto).

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS IR ATEITIES PERSPEKTYVOS

1) Kliniškai reikšmingam priešinės liaukos vėžiui diagnozuoti naudojant daugiaparametrio magnetinio rezonanso metodą nerekomenduojama papildomai taikyti 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos metodo, kadangi jis pasižymi ribotu jautrumu ir specifiškumu. Dėl to 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos naudojimas rutininėje klinikinėje praktikoje neturi pakankamo pagrindo.

2) Kliniškai reikšmingam priešinės liaukos vėžiui nustatyti tikslinga taikyti PSA tankio (ribinė reikšmė $0,1475 \text{ ng/mL}^2$) ir priešinės liaukos tūrio (ribinė reikšmė $48,5 \text{ mL}$) rodiklius. Priešinės liaukos tūrį rekomenduojama įvertinti daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu, kadangi jam būdingas didesnis nei kitų radiologinių metodų tikslumas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

3) Kadangi PSA tankis ir priešinės liaukos tūris (matuojant daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos metodu) pasižymi panašiu tikslumu prognozuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, klinikinėje praktikoje galima rinktis vieną iš jų.

4) Tais atvejais, kai PSA tankio ir (arba) priešinės liaukos tūrio rodikliai rodo padidėjusią kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio riziką, rekomenduojama atlikti tikslesnę nei 12 dūrių biopsiją dėl klaidingai neigiamos daugiaparametrės magnetinio rezonanso tomografijos diagnostikos rezultatų rizikos vertinant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

5) Sudarius didesnę pacientų, kuriems histologiškai diagnozuotas kliniškai reikšmingas priešinės liaukos vėžys, imtį, ateityje sukurti algoritmą, padėsiantį prieš atliekant invazinę diagnostinę biopsijos procedūrą įvertinti kliniškai reikšmingo priešinės liaukos vėžio tikimybę.

6) Atsižvelgiant į ribotą DpMRT metodo jautrumą nustatant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, biopsiją tikslinga atlikti tik esant papildomų rodiklių, susijusių su didesne kliniškai reikšmingo PLV rizika.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Prieinama internete: <https://gco.iarc.fr/tomorrow> [tikrinta 2020-01-02].
2. Nacionalinis vėžio institutas. Statistiniai duomenys: Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2015 metais. Prieinama internete: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/> [tikrinta 2021-07-15].
3. Smailyte G, Aleknaviciene B. Incidence of prostate cancer in Lithuania after introduction of the Early Prostate Cancer Detection Programme. *Public Health*. 2012 Dec;126(12):1075-7. doi:10.1016/j.puhe.2012.01.016. Epub 2012 Feb 29.
4. Higienos institutas. Sveikatos statistika: Mirusių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes (ilgasis diagnozių sąrašas). Prieinama internete: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=204 [tikrinta 2021-07-15].
5. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):374-83. doi:10.1093/jnci/djp001. Epub 2009 Mar 10.
6. LR SAM Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos finansavimo programos patvirtinimo“ 2015 (Valstybės žinios, 2015, Nr. 152-5617).
7. Redmond CE, Nason GJ, Kelly ME, McMahon C, Cantwell CP, Quinlan DM. Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate: Is the Information Accessible, Usable, Reliable and Readable? *Curr Urol*. 2015 May;8(1):32-7. doi:10.1159/000365686. Epub 2015 May 20.
8. Abdulmajed MI, Hughes D, Shergill IS. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cancer: a review. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Mar;12(2):175-82. doi:10.1586/17434440.2015.990376. Epub 2014 Dec 11.
9. Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ, Pereira N, Langley SE, Denham P, Bott SR. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int*. 2012 Apr;109(8):1170-6. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10480.x. Epub 2011 Aug 19.
10. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening:

- lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul 3;94(13):981-90. doi:10.1093/jnci/94.13.981.
11. Simmons LAM, Autier P, Moore CM, Emberton M. Ultrasound spectral interrogation of histological grade in prostate cancer using prostate HistoScanning. *Eur. Urol. Suppl.* 2011; 10(2): 302. doi:10.1016/S1569-9056(11)60949-4.
 12. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsens D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Feb;101(3):293-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x. Epub 2007 Oct 8.
 13. Simmons LA, Autier P, Zát'ura F, Braeckman J, Peltier A, Romic I, Stenzl A, Treurnicht K, Walker T, Nir D, Moore CM, Emberton M. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanningTM. *BJU Int.* 2012 Jul;110(1):28-35. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10734.x. Epub 2011 Nov 17.
 14. Hamann MF, Hamann C, Schenk E, Al-Najar A, Naumann CM, Jünemann KP. Computer-aided (HistoScanning) biopsies versus conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: do targeted biopsy schemes improve the cancer detection rate? *Urology.* 2013 Feb;81(2):370-5. doi:10.1016/j.urology.2012.08.072.
 15. Javed S, Chadwick E, Edwards AA, Beveridge S, Laing R, Bott S, Eden C, Langley S. Does prostate HistoScanningTM play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. *BJU Int.* 2014 Oct;114(4):541-8. doi:10.1111/bju.12568. Epub 2014 Mar 20.
 16. Dianat SS, Carter HB, Pienta KJ, Schaeffer EM, Landis PK, Epstein JI, Trock BJ, Macura KJ. Magnetic resonance-invisible versus magnetic resonance-visible prostate cancer in active surveillance: a preliminary report on disease outcomes. *Urology.* 2015 Jan;85(1):147-53. doi:10.1016/j.urology.2014.06.085. Epub 2014 Oct 16.
 17. Guo R, Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015 Sep;18(3):221-8. doi:10.1038/pcan.2015.20. Epub 2015 May 19.
 18. De Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Feb;202(2):343-51. doi:10.2214/AJR.13.11046.

19. 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 Nov;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
20. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Prieinama internete: <https://gco.iarc.fr/today>, [tikrinta 2019-12-30].
21. Crocetti E. Epidemiology of prostate cancer in Europe. Centre for Parliamentary Studies. 2015; 55.
22. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019; 10(2):63–89. doi:10.14740/wjon1191.
23. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018 Nov;12(6):1807-1823. doi:10.1177/1557988318798279. Epub 2018 Sep 11.
24. Gondos A, Krilaviciute A, Smailyte G, Ulys A, Brenner H. Cancer surveillance using registry data: Results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme. *Eur J Cancer*. 2015 Aug;51(12):1630-7. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.009. Epub 2015 Jun 1.
25. Patasius A, Innos K, Barchuk A, Ryzhov A, Leja M, Misins J, Yaumenenka A, Smailyte G. Prostate cancer incidence and mortality in the Baltic states, Belarus, the Russian Federation and Ukraine. *BMJ Open*. 2019 Oct 9;9(10):e031856. doi:10.1136/bmjopen-2019-031856.
26. Adomaitis R. Ankstyvosios diagnostikos programos poveikio sergamumui priešinės liaukos vėžiui Lietuvoje vertinimas. Daktaro disertacija, 2012. Vilniaus universitetas.
27. Patasius A, Smailyte G. Changing Incidence and Stage Distribution of Prostate Cancer in a Lithuanian Population-Evidence from National PSA-Based Screening Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 3;16(23):4856. doi:10.3390/ijerph16234856.
28. Patasius A, Smailyte G. Changing Incidence and Stage Distribution of Prostate Cancer in a Lithuanian Population-Evidence from National PSA-Based Screening Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 3;16(23):4856. doi:10.3390/ijerph16234856.
29. National Cancer Institute (NCI), Bethesda, MD. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2015. Prieinama internete: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ [tikrinta 2021-03-08].

30. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, Benard V, Henley SJ, Anderson RN, Fedewa S, Sherman RL, Kohler BA, Dearmon BJ, Lake AJ, Ma J, Richardson LC, Jemal A, Penberthy L. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018 Jul 1;124(13):2801-2814. doi:10.1002/cncr.31549. Epub 2018 May 22.
31. Prostate Cancer Foundation (PCF). Prostate Cancer Survival Rates. By the Numbers: Diagnosis and Survival. Prieinama internete: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/what-is-prostate-cancer/prostate-cancer-survival-rates/> [tikrinta 2021-07-15].
32. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-490. doi:10.1002/cncr.20408.
33. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):72-81. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a000798.
34. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, Evangelou E, Ntzani E, Gunter MJ, Norat T, Ioannidis JP, Tsilidis KK. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:61-69. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.026. Epub 2016 Nov 4.
35. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones*. 2016 Jul;48(3):228-238.
36. National Cancer Institute (NCI), Bethesda, MD. All Cancer Sites Combined. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2018. Prieinama internete: <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php> [tikrinta 2021-07-15].
37. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011 Aug 9;105(4):481-5. doi:10.1038/bjc.2011.273.
38. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate*. 2011 Jul;71(10):1054-63. doi:10.1002/pros.21320. Epub 2011 Jan 12.
39. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American men. *PLoS One*. 2011;6(5):e19494. doi:10.1371/journal.pone.0019494. Epub 2011 May 16.

40. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res.* 2009 Apr 20;1(3):235-48.
41. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e27130. doi:10.1371/journal.pone.0027130. Epub 2011 Oct 31.
42. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, Schleutker J, Syrjäkoski K, Mannermaa A, ..., Winqvist R. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature.* 2007 Mar 15;446(7133):316-9. doi:10.1038/nature05609. Epub 2007 Feb 7.
43. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1;16(7):2115-21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2871. Epub 2010 Mar 9.
44. Hayano T, Matsui H, Nakaoka H, Ohtake N, Hosomichi K, Suzuki K, Inoue I. Germline Variants of Prostate Cancer in Japanese Families. *PLoS One.* 2016 Oct 4;11(10):e0164233. doi:10.1371/journal.pone.0164233.
45. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, ..., Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet.* 1998 Oct;20(2):175-9. doi:10.1038/2477.
46. Chen H, Griffin AR, Wu YQ, Tomsho LP, Zuhlke KA, Lange EM, Gruber SB, Cooney KA. RNASEL mutations in hereditary prostate cancer. *J Med Genet.* 2003 Mar;40(3):e21. doi:10.1136/jmg.40.3.e21.
47. Zhou A, Paranjape J, Brown TL, Nie H, Naik S, Dong B, Chang A, Trapp B, Fairchild R, Colmenares C, Silverman RH. Interferon action and apoptosis are defective in mice devoid of 2',5'-oligoadenylate-dependent RNase L. *EMBO J.* 1997 Nov 3;16(21):6355-63. doi:10.1093/emboj/16.21.6355.
48. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog.* 2006 Mar;2(3):e25. doi:10.1371/journal.ppat.0020025. Epub 2006 Mar 31. Retraction in: *PLoS Pathog.* 2012 Sep;8(9). doi:10.1371/annotation/7e2efc01-2e9b-4e9b-aef0-87ab0e4e4732.
49. Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U*

- S A. 2009 Sep 22;106(38):16351-6. doi:10.1073/pnas.0906922106. Epub 2009 Sep 8. Retraction in: Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Aug 19;111(33):12270.
50. Noda D, Itoh S, Watanabe Y, Inamitsu M, Dennler S, Itoh F, Koike S, Danielpour D, ten Dijke P, Kato M. ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF-beta/Smad-induced growth arrest of prostate cells. *Oncogene*. 2006 Sep 14;25(41):5591-600. doi:10.1038/sj.onc.1209571. Epub 2006 Apr 24.
 51. Maier C, Vesovic Z, Bachmann N, Herkommer K, Braun AK, Surowy HM, Assum G, Paiss T, Vogel W. Germline mutations of the MSR1 gene in prostate cancer families from Germany. *Hum Mutat*. 2006 Jan;27(1):98-102. doi:10.1002/humu.20271.
 52. Stanford JL, FitzGerald LM, McDonnell SK, Carlson EE, McIntosh LM, Deutsch K, Hood L, Ostrander EA, Schaid DJ. Dense genome-wide SNP linkage scan in 301 hereditary prostate cancer families identifies multiple regions with suggestive evidence for linkage. *Hum Mol Genet*. 2009 May 15;18(10):1839-48. doi:10.1093/hmg/ddp100. Epub 2009 Feb 27.
 53. Baade PD, Youlden DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res*. 2009 Feb;53(2):171-84. doi:10.1002/mnfr.200700511.
 54. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, Quraishi SM, Zhang H, Hsing AW. Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate Cancer*. 2011;2011:947870. doi:10.1155/2011/947870. Epub 2011 Aug 1.
 55. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*. 2007 Feb;18(1):41-50. doi:10.1007/s10552-006-0082-y.
 56. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross AJ. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 1;170(9):1165-77. doi:10.1093/aje/kwp280. Epub 2009 Oct 6.
 57. Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses*. 2007;68(3):562-4. doi:10.1016/j.mehy.2006.08.025. Epub 2006 Oct 11.

58. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol*. 2010 Aug;7(8):442-53. doi:10.1038/nrurol.2010.102. Epub 2010 Jul 20.
59. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Dec 7;97(23):1768-77. doi:10.1093/jnci/dji402. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 1;98(5):366.
60. Singh SV, Srivastava SK, Choi S, Lew KL, Antosiewicz J, Xiao D, Zeng Y, Watkins SC, Johnson CS, Trump DL, Lee YJ, Xiao H, Herman-Antosiewicz A. Sulforaphane-induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2005 May 20;280(20):19911-24. doi:10.1074/jbc.M412443200. Epub 2005 Mar 11.
61. Handayani R, Rice L, Cui Y, Medrano TA, Samedi VG, Baker HV, Szabo NJ, Shiverick KT. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1):75-82. doi:10.1093/jn/136.1.75.
62. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006 Sep;6(5):389-406. doi:10.2174/187152006778226468.
63. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007 Oct 1;121(7):1571-8. doi:10.1002/ijc.22788.
64. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jan;15(1):92-8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0563.
65. Rizos Ch, Papassava M, Golias Ch, Charalabopoulos K. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol*. 2010 Jul;32(2):66-70.
66. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Mucci LA. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):876-84. doi:10.1093/jnci/djr151. Epub 2011 May 17.

67. Barnett CM, Beer TM. Prostate cancer and vitamin D: what does the evidence really suggest? *Urol Clin North Am.* 2011 Aug;38(3):333-42. doi:10.1016/j.ucl.2011.04.007. Epub 2011 Jun 14.
68. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012 Mar-Apr;30(2):216-9. doi:10.1016/j.urolonc.2011.11.014.
69. Mitra D, Bell N, Feldman D. Racial, geographic, genetic, and body habitus effects on vitamin D metabolism. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, eds. *Vitamin D.* San Diego, California: Academic Press; 1997:521–532.
70. Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev.* 1998-1999;17(4):353-60. doi:10.1023/a:1006102124548.
71. Blutt SE, Polek TC, Stewart LV, Kattan MW, Weigel NL. A calcitriol analogue, EB1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. *Cancer Res.* 2000 Feb 15;60(4):779-82.
72. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist.* 2012;17(9):1171-9. doi:10.1634/theoncologist.2012-0051. Epub 2012 Jul 25.
73. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009 Jan 7;301(1):39-51. doi:10.1001/jama.2008.864. Epub 2008 Dec 9.
74. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 20;92(24):2018-23. doi:10.1093/jnci/92.24.2018.
75. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003 May;91(7):608-12. doi:10.1046/j.1464-410x.2003.04167.x.

76. Chan JM, Oh WK, Xie W, Regan MM, Stampfer MJ, King IB, Abe M, Kantoff PW. Plasma selenium, manganese superoxide dismutase, and intermediate- or high-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3577-83. doi:10.1200/JCO.2008.18.8938. Epub 2009 Jun 15.
77. Tomaszewski JJ, Cummings JL, Parwani AV, Dhir R, Mason JB, Nelson JB, Bacich DJ, O'Keefe DS. Increased cancer cell proliferation in prostate cancer patients with high levels of serum folate. *Prostate*. 2011 Sep;71(12):1287-93. doi:10.1002/pros.21346. Epub 2011 Feb 9.
78. Petersen LF, Brockton NT, Bakkar A, Liu S, Wen J, Weljie AM, Bismar TA. Elevated physiological levels of folic acid can increase in vitro growth and invasiveness of prostate cancer cells. *BJU Int*. 2012 Mar;109(5):788-95. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10437.x. Epub 2011 Jul 19.
79. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, Chen L, Harris R, Davis M, Marsden G, Johnston C, Lane JA, Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Ueland PM, Grau MV, Baron JA, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC, Smith AD, Martin RM. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jun;19(6):1632-42. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0180. Epub 2010 May 25.
80. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Jan;43(1):96-110. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.03.006. Epub 2011 Jun 2.
81. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010 Apr;100(4):693-701. doi:10.2105/AJPH.2008.150508. Epub 2009 Jul 16.
82. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1578-86. doi:10.1001/jama.291.13.1578.
83. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):800-9. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.013. Epub 2012 Nov 15.
84. Parekh N, Lin Y, Dipaola RS, Marcella S, Lu-Yao G. Obesity and prostate cancer detection: insights from three national surveys. *Am J Med*. 2010 Sep;123(9):829-35. doi:10.1016/j.amjmed.2010.05.011.

85. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, Wang Y, Terris MK, Aronson WJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Amling CL, Moul JW, Freedland SJ. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007 Nov 21;298(19):2275-80. doi:10.1001/jama.298.19.2275.
86. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):948-51; discussion 952.
87. Rove KO, Crawford ED. Traditional androgen ablation approaches to advanced prostate cancer: new insights. *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):14-21.
88. Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer*. 2013 Jul 1;119(13):2399-404. doi:10.1002/cncr.27941. Epub 2013 May 13.
89. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. 2003 May 1;157(9):800-14. doi:10.1093/aje/kwg040.
90. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1-2):27-34. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.05.002. Epub 2011 May 13.
91. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Gehr-Swain B, Hall A, Wilkinson R, Eeles R, Muir K. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jun 3;98(11):1852-6. doi:10.1038/sj.bjc.6604370. Epub 2008 May 13.
92. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256-69. doi:10.1038/nrc2090.
93. Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e85179. doi:10.1371/journal.pone.0085179.
94. Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. 2005 Jul-Aug;37(7):506-12.
95. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health*. 2010 Apr;46(4 Suppl):S20-6. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.01.016.

96. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future Oncol.* 2010 Aug;6(8):1289-311. doi:10.2217/fon.10.95.
97. O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol.* 2008 Oct;26(5):415-22. doi:10.1007/s00345-008-0277-9. Epub 2008 Jun 21.
98. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ, Montorsi F, Roach M 3rd, Schröder F, van Poppel H, Stief CG, Stephenson AJ, Zelefsky MJ. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1096-106. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.031. Epub 2012 Feb 24.
99. Ahmed HU, Hu Y, Carter T, Arumainayagam N, Lecomnet E, Freeman A, Hawkes D, Barratt DC, Emberton M. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):458-64. doi:10.1016/j.juro.2011.03.147. Epub 2011 Jun 15.
100. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.
101. Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, Acquafondata M, Landsittel D, Masterson R, Getzenberg RH. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1419-23. doi:10.1097/01.ju.0000116545.94813.27.
102. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels--must we find them? *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2292-4. doi:10.1056/NEJMe048003.
103. Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract.* 2014 Dec;64(629):e783-7. doi:10.3399/bjgp14X682861.
104. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culin D, Wheeler T; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N*

- Engl J Med. 2012 Jul 19;367(3):203-13. doi:10.1056/NEJMoa1113162. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):582.
105. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18;104(2):125-32. doi:10.1093/jnci/djr500. Epub 2012 Jan 6.
 106. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):981-90. doi:10.1056/NEJMoa1113135. Erratum in: N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2137.
 107. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):529-34. doi:10.1093/jnci/djj131.
 108. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21. doi:10.1016/s0022-5347(17)37394-9.
 109. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. 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. doi:10.1016/s0022-5347(17)35233-3.
 110. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. Where Do Transrectal Ultrasound- and Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies Miss Significant Prostate Cancer? Urology. 2017 Dec;110:154-160. doi:10.1016/j.urology.2017.08.028. Epub 2017 Sep 1.

111. Gupta I, Freid B, Masarapu V, Machado P, Trabulsi E, Wallace K, Halpern E, Forsberg F. Transrectal Subharmonic Ultrasound Imaging for Prostate Cancer Detection. *Urology*. 2020 Apr;138:106-112. doi:10.1016/j.urology.2019.12.025. Epub 2019 Dec 30.
112. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, Harik M, Marihart S, Marberger M, Djavan B. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 1260-1; author reply 1261. doi:10.1097/01.ju.0000173924.83392.cc.
113. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):163-6; discussion 166-7.
114. Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol*. 2002 May;9(5):257-60. doi:10.1046/j.1442-2042.2002.00456.x.
115. Han M, Chang D, Kim C, Lee BJ, Zuo Y, Kim HJ, Petrisor D, Trock B, Partin AW, Rodriguez R, Carter HB, Allaf M, Kim J, Stoianovici D. Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2012 Dec;188(6):2404-9. doi:10.1016/j.juro.2012.07.107. Epub 2012 Oct 22.
116. Barzell WE, Melamed MR, Cathcart P, Moore CM, Ahmed HU, Emberton M. Identifying candidates for active surveillance: an evaluation of the repeat biopsy strategy for men with favorable risk prostate cancer. *J Urol*. 2012 Sep;188(3):762-7. doi:10.1016/j.juro.2012.04.107. Epub 2012 Jul 19.
117. Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2018 Dec;11(4):759-774. doi:10.1016/j.path.2018.07.003.
118. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, Wheeler TM, Schlossberg S, Penson DF, Taneja SS. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2039-46. doi:10.1016/j.juro.2013.02.072. Epub 2013 Feb 26.
119. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Aytekin O. Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques. *Radiographics*. 2012 May-Jun;32(3):819-37. doi:10.1148/rg.323115053.
120. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A,

- Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20.
121. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, Beecher K, Vira MA, Kavoussi LR, Siegel DN, Villani R, Ben-Levi E. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1749-54. doi:10.1016/j.juro.2013.12.007. Epub 2013 Dec 12.
 122. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):517-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.041. Epub 2016 Aug 25.
 123. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, Bitker MO, Leroy X, Mège-Lechevallier F, Comperat E, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):461-9. doi:10.1148/radiol.13121501. Epub 2013 Apr 11.
 124. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):343-51. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.048. Epub 2013 Nov 8.
 125. Bhatt NR, Breen K, Haroon UM, Akram M, Flood HD, Giri SK. Patient experience after transperineal template prostate biopsy compared to prior transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Cent European J Urol*. 2018;71(1):43-47. doi:10.5173/ceju.2017.1536. Epub 2017 Dec 19.
 126. Schimmöller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Quentin M. MRI-Guided In-Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jan;206(1):92-9. doi:10.2214/AJR.15.14579.

127. Lucidarme, O, Akakpo, J, Lauratet, B, Granberg, S, Sideri, M, Mashiach, R, Bleiberg, H, Nir, D, Autier, P, LeFranc, J, Grenier, P, et al, , HistoScanning: A New Computer-aided Diagnostic Tool for Distinguishing Benign from Malignant Ovarian Masses: A Multicentric Study Report. Radiological Society of North America 2006 Scientific Assembly and Annual Meeting, November 26 – December 1, 2006, Chicago, IL. Prieinama internete: <http://archive.rsna.org/2006/4429810.html> [tikrinta 2021-05-10].
128. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Bleiberg H, Govindaraju S, Emberton M. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1560-5. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07878.x. Epub 2008 Aug 14.
129. De Coninck V, Braeckman J, Michielsen D. Prostate HistoScanning: a screening tool for prostate cancer? *Int J Urol.* 2013 Dec;20(12):1184-90. doi:10.1111/iju.12148. Epub 2013 Apr 17.
130. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J.* 2017 Feb;64(2):B5327.
131. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1112-1121. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.033. Epub 2014 Nov 6.
132. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR guidelines. PI-RADS v2. Prostate Imaging and Report and Data System: version 2. 2015. Prieinama internete: http://www.esur.org/fileadmin/content/user_upload/PIRADS_v2_20141223.pdf [tikrinta 2021-03-08].
133. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94. doi:10.1016/j.eururo.2010.12.009. Epub 2010 Dec 21.
134. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur*

- Radiol. 2012 Apr;22(4):746-57. doi:10.1007/s00330-011-2377-y. Epub 2012 Feb 10.
135. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18.
 136. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2. Epub 2018 Nov 21.
 137. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):570-578. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.023. Epub 2018 Nov 23.
 138. Al Bashir S, Alshalalfa M, Hegazy SA, Dolph M, Donnelly B, Bismar TA. Cysteine- rich secretory protein 3 (CRISP3), ERG and PTEN define a molecular subtype of prostate cancer with implication to patients' prognosis. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 7;7:21. doi:10.1186/1756-8722-7-21.
 139. Kosari F, Asmann YW, Cheville JC, Vasmataz G. Cysteine-rich secretory protein-3: a potential biomarker for prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1419-26.

140. Genecards.org. CRISP3 Gene - GeneCards | CRISP3 Protein | CRISP3 Antibody. Priename internete: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CRISP3&keywords=crisp3> [tikrinta 2021-03-08].
141. Pathak BR, Breed AA, Nakhawa VH, Jagtap DD, Mahale SD. Growth inhibition mediated by PSP94 or CRISP3 is prostate cancer cell line specific. *Asian J Androl.* 2010 Sep;12(5):677-89. doi:10.1038/aja.2010.56. Epub 2010 Aug 2.
142. Dahlman A, Rexhepaj E, Brennan DJ, Gallagher WM, Gaber A, Lindgren A, Jirström K, Bjartell A. Evaluation of the prognostic significance of MSMB and CRISP3 in prostate cancer using automated image analysis. *Mod Pathol.* 2011 May;24(5):708-19. doi:10.1038/modpathol.2010.238. Epub 2011 Jan 14.
143. Bjartell A, Johansson R, Björk T, Gadaleanu V, Lundwall A, Lilja H, Kjeldsen L, Udby L. Immunohistochemical detection of cysteine-rich secretory protein 3 in tissue and in serum from men with cancer or benign enlargement of the prostate gland. *Prostate.* 2006 May 1;66(6):591-603. doi:10.1002/pros.20342.
144. Dey I, Bradbury NA. Activation of TPA-response element present in human Lemur Tyrosine Kinase 2 (*Imtk2*) gene increases its expression. *Biochem Biophys Res.* 2017 Sep 21;12:140-150. doi:10.1016/j.bbrep.2017.09.006.
145. Cruz DF, Farinha CM, Swiatecka-Urban A. Unraveling the Function of Lemur Tyrosine Kinase 2 Network. *Front Pharmacol.* 2019 Jan 29;10:24. doi:10.3389/fphar.2019.00024.
146. Kawa S, Fujimoto J, Tezuka T, Nakazawa T, Yamamoto T. Involvement of BREK, a serine/threonine kinase enriched in brain, in NGF signalling. *Genes Cells.* 2004 Mar;9(3):219-32. doi:10.1111/j.1356-9597.2004.00714.x.
147. Wang H, Brautigan DL. Peptide microarray analysis of substrate specificity of the transmembrane Ser/Thr kinase KPI-2 reveals reactivity with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and phosphorylase. *Mol Cell Proteomics.* 2006 Nov;5(11):2124-30. doi:10.1074/mcp.M600188-MCP200. Epub 2006 Aug 3.
148. Shah K, Bradbury NA. Kinase modulation of androgen receptor signaling: implications for prostate cancer. *Cancer Cell Microenviron.* 2015;2(4):e123. doi:10.14800/ccm.1023. Epub 2015 Nov 19.
149. Harries LW, Perry JR, McCullagh P, Crundwell M. Alterations in LMTK2, MSMB and HNF1B gene expression are associated with the development of prostate cancer. *BMC Cancer.* 2010 Jun 22;10:315. doi:10.1186/1471-2407-10-315.

150. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2007; 9 Suppl 1(Suppl 1):S3-8.
151. Atanaskova N, Keshamouni VG, Krueger JS, Schwartz JA, Miller F, Reddy KB. MAP kinase/estrogen receptor cross-talk enhances estrogen-mediated signaling and tumor growth but does not confer tamoxifen resistance. *Oncogene.* 2002 Jun 6;21(25):4000-8. doi:10.1038/sj.onc.1205506.
152. Puri C, Chibalina MV, Arden SD, Kruppa AJ, Kendrick-Jones J, Buss F. Overexpression of myosin VI in prostate cancer cells enhances PSA and VEGF secretion, but has no effect on endocytosis. *Oncogene.* 2010 Jan 14;29(2):188-200. doi:10.1038/onc.2009.328. Epub 2009 Oct 26.
153. Genecards.org. MSMB Gene - GeneCards | MSMB Protein | MSMB Antibody. Priename internete: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSMB&keywords=MSMB> [tikrinta 2021-03-08].
154. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 Oct;127(1-2):27-34. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.05.002. Epub 2011 May 13.
155. Sutcliffe S, De Marzo AM, Sfanos KS, Laurence M. MSMB variation and prostate cancer risk: clues towards a possible fungal etiology. *Prostate.* 2014 May;74(6):569-78. doi:10.1002/pros.22778. Epub 2014 Jan 24.
156. Whitaker HC, Warren AY, Eeles R, Kote-Jarai Z, Neal DE. The potential value of microseminoprotein-beta as a prostate cancer biomarker and therapeutic target. *Prostate.* 2010 Feb 15;70(3):333-40. doi:10.1002/pros.21059.
157. Väänänen RM, Lilja H, Cronin A, Kauko L, Rissanen M, Kauko O, Kekki H, Vidbäck S, Nurmi M, Alanen K, Pettersson K. Association of transcript levels of 10 established or candidate-biomarker gene targets with cancerous versus non-cancerous prostate tissue from radical prostatectomy specimens. *Clin Biochem.* 2013 May;46(7-8):670-4. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.01.019. Epub 2013 Feb 4.
158. Sjöblom L, Saramäki O, Annala M, Leinonen K, Nättinen J, Tolonen T, Wahlfors T, Nykter M, Bova GS, Schleutker J, Tammela TL, Lilja H, Visakorpi T. Microseminoprotein-Beta Expression in Different Stages of Prostate Cancer. *PLoS One.* 2016 Mar 3;11(3):e0150241. doi:10.1371/journal.pone.0150241. Erratum in: *PLoS One.* 2016;11(4):e0153732. PMID

159. Peng T, Zhang L, Zhu L, Mi YY. MSMB gene rs10993994 polymorphism increases the risk of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Apr 25;8(17):28494-28501. doi:10.18632/oncotarget.15312.
160. Mhatre DR, Mahale SD, Khatkhatay MI, Achrekar SK, Desai SS, Jagtap DD, Dhabalia JV, Tongaonkar HB, Dandekar SP, Varadkar AM. The rs10993994 in the proximal MSMB promoter region is a functional polymorphism in Asian Indian subjects. *Springerplus*. 2015 Jul 28;4:380. doi:10.1186/s40064-015-1164-7.
161. Waters KM, Stram DO, Le Marchand L, Klein RJ, Valtonen-André C, Peltola MT, Kolonel LN, Henderson BE, Lilja H, Haiman CA. A common prostate cancer risk variant 5' of microseminoprotein-beta (MSMB) is a strong predictor of circulating beta-microseminoprotein (MSP) levels in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2639-46. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0427. Epub 2010 Aug 24.
162. Kader AK, Sun J, Isaacs SD, Wiley KE, Yan G, Kim ST, Fedor H, DeMarzo AM, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW, Trock B, Zheng SL, Xu J, Isaacs W. Individual and cumulative effect of prostate cancer risk-associated variants on clinicopathologic variables in 5,895 prostate cancer patients. *Prostate*. 2009 Aug 1;69(11):1195-205. doi:10.1002/pros.20970.
163. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):383-91. doi:10.1200/JCO.2003.02.083.
164. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2031-6. doi:10.1016/s0022-5347(17)32299-1.
165. Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013 May 24;14(6):11034-60. doi:10.3390/ijms140611034.
166. Wimpissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W. The female prostate revisited: perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate. *J Sex Med*. 2007 Sep;4(5):1388-93; discussion 1393. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00542.x. Epub 2007 Jul 18.
167. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):57-63. doi:10.1038/s41391-017-0024-7. Epub 2017 Dec 19.

168. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) density: defining the optimal PSA range and patients for using PSA density to predict prostate cancer using extended template biopsy. *Urology*. 2017;105:123–8. Doi:10.1016/j.urology.2017.04.015.
169. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
170. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):125-35. doi:10.1056/NEJMoa032975.
171. Hosseini M, Ebrahimi SM, SeyedAlinaghi S, Mahmoodi M. Sensitivity and specificity of international prostate symptom score (IPSS) for the screening of Iranian patients with prostate cancer. *Acta Med Iran*. 2011;49(7):451-5.
172. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R, ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014 Aug 1;38(8):e6-19.
173. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for significant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE): a prospective cohort validating study assessing Prostate HistoScanning. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(2):261-267. doi:10.1038/s41391-018-0094-1
174. Morozov A, Kozlov V, Rivas JG, et al. A systematic review and meta-analysis of Histoscanning™ in prostate cancer diagnostics [published online ahead of print, 2021 Apr 7]. *World J Urol*. 2021;10.1007/s00345-021-03684-8. doi:10.1007/s00345-021-03684-8.
175. Wadera A, Alabousi M, Pozdnyakov A, et al. Impact of PI-RADS Category 3 lesions on the diagnostic accuracy of MRI for detecting prostate cancer and the prevalence of prostate cancer within each PI-RADS category: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2021;94(1118):20191050. doi:10.1259/bjr.20191050.
176. Volpert M, Furic L, Hu J, et al. CRISP3 expression drives prostate cancer invasion and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(7):415-430. doi:10.1530/ERC-20-0092.

177. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008;40(3):316-321. doi:10.1038/ng.90.\
178. Ferrari E, Naponelli V, Bettuzzi S. Lemur Tyrosine Kinases and Prostate Cancer: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5453. Published 2021 May 21. doi:10.3390/ijms22115453.
179. Klotz L, Chin J, Black PC, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial [published correction appears in doi:10.1001/jamaoncol.2021.0685]. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):534-542. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7589
180. Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, et al. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(1):E11-E16. doi:10.5489/cuaj.6712.
181. Baccaglini W, Glina FA, Pazeto CL, et al. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(1):3-11.e1. doi:10.1016/j.clgc.2020.06.008.
182. Aminsharifi A, Howard L, Wu Y, et al. Prostate Specific Antigen Density as a Predictor of Clinically Significant Prostate Cancer When the Prostate Specific Antigen is in the Diagnostic Gray Zone: Defining the Optimum Cutoff Point Stratified by Race and Body Mass Index. *J Urol.* 2018;200(4):758-766. doi:10.1016/j.juro.2018.05.016.
183. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):20015. Published 2020 Nov 17. doi:10.1038/s41598-020-76786-9.
184. Westphalen AC, Fazel F, Nguyen H, et al. Detection of clinically significant prostate cancer with PI-RADS v2 scores, PSA density, and ADC values in regions with and without mpMRI visible lesions. *Int Braz J Urol.* 2019;45(4):713-723. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0768.
185. Deniffel D, Healy GM, Dong X, et al. Avoiding Unnecessary Biopsy: MRI-based Risk Models versus a PI-RADS and PSA Density Strategy for Clinically Significant Prostate Cancer [published online ahead of print, 2021 May 25]. *Radiology.* 2021;204112. doi:10.1148/radiol.2021204112.

186. Buskirk SJ, Pinkstaff DM, Petrou SP, Wehle MJ, Broderick GA, Young PR, Weigand SD, O'Brien PC, Igel TC. Acute urinary retention after transperineal template-guided prostate biopsy. *Int J Rad Onc.* 2004;59.5:1360-1366. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.01.045.
187. Schoots IG, Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Remmers S, van Leenders GJLH, Bangma CH, Roobol MJ. Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. *Transl Androl Urol.* 2018;7(1):132-144. doi:10.21037/tau.2017.12.29.
188. Záleský M, Stejskal J, Adamcova V, Hrbáček J, Minarik I, Pavlicko A, Votrubova J, Babjuk M, Zachoval R. Use of prostate specific antigen density combined with multiparametric magnetic resonance imaging improves triage for prostate biopsy. *Urol Int.* 2019;103:33-40. doi:10.1159/000500350.
189. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, Miyagawa T. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU international.* 2017;119.2:225-233. doi:10.1111/bju.13465.
190. Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate.* 2020;80(16):1444-1449. doi:10.1002/pros.24078.
191. Erdogan A, Polat S, Keskin E, Turan A. Is prostate volume better than PSA density and free/total PSA ratio in predicting prostate cancer in patients with PSA 2.5-10 ng/mL and 10.1-30 ng/mL?. *Aging Male.* 2020;23(1):59-65. doi:10.1080/13685538.2019.1578741.
192. Hermie I, Van Besien J, De Visschere P, Lumen N, Decaestecker K. Which clinical and radiological characteristics can predict clinically significant prostate cancer in PI-RADS 3 lesions? A retrospective study in a high-volume academic center. *Eur J Radiol.* 2019;114:92-98. doi:10.1016/j.ejrad.2019.02.031.
193. Bhat NR, Vetter JM, Andriole GL, Shetty AS, Ippolito JE, Kim EH. Magnetic Resonance Imaging-Defined Prostate-Specific Antigen Density Significantly Improves the Risk Prediction for Clinically Significant Prostate Cancer on Biopsy. *Urology.* 2019;126:152-157. doi:10.1016/j.urology.2018.12.010.
194. Nakai Y, Tanaka N, Anai S, Miyake M, Hori S, Tatsumi Y, Morizawa Y, Fujii T, Konishi N, Fujimoto K. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate

- biopsy. *BMC urology*. 2017;17.1:1-6. doi:10.1186/s12894-017-0219-1.
195. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Barratt D, Charman SC, Freeman A, et al. Accuracy of transperineal targeted prostate biopsies, visual estimation and image fusion in men needing repeat biopsy in the PICTURE trial. *J Urol*. 2018;200.6:1227-1234. doi:10.1016/j.juro.2018.07.001.
 196. Deng T, Zhang J, Meng Y, Zhou Y, Li W. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12524. doi:10.1097/MD.00000000000012524.
 197. Valerio M, Anele C, Bott SRJ, et al. The Prevalence of Clinically Significant Prostate Cancer According to Commonly Used Histological Thresholds in Men Undergoing Template Prostate Mapping Biopsies. *J Urol*. 2016;195(5):1403-1408. doi:10.1016/j.juro.2015.11.047.
 198. Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2013;189(3):860-866. doi:10.1016/j.juro.2012.10.009.
 199. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol*. 2001;32(1):81-88. doi:10.1053/hupa.2001.21135.

PRIEDAI

1 priedas: Bioetikos leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS

ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-04-12 Nr.158200-16-842-348

Tyrimo pavadinimas:

3D ultragarsinio vaizdo sistemos, daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų tyrimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį

Protokolo Nr.:

II-2016-1

Versija:

2

Data:

2016-04-11

Asmens informavimo ir informuoto

asmens sutikimo forma:

Versija:

2.0

Data:

2016-04-11

Pagrindiniai tyrėjai:

Alvydas Vėželis

Įstaigos pavadinimas:

Nacionalinis vėžio institutas

Onkourologijos skyrius

Adresas:

Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

Leidimas galioja iki:

2021-04-01

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/04, vykusio 2016 m. balandžio 12 d. sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	ne
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylius	medicina	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

2 priedas: Bioetikos leidimo papildymas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo „3D ultragarsinio vaizdo sistemos, daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinį žymenų tyrimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį“ pagrindiniam tyrėjui *A. Vėželiui*

2016-12-13 Nr. 158200-742-PP1-30

DĖL LEIDIMO Nr.158200-16-842-348 PAPILDYMO Nr.1

PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leist papildyti 2016-04-11 išduotą leidimą Nr. 158200-16-842-348.

Komiteto posėdžio, vykusio 2016-12-13 metu pritarta jūsų prašymui įtraukti papildomą tyrėją Sonatą Jarmalaitę, biologę, genetikę.

Pirmininkė

Laura Malinauskienė

3 priedas: Asmens informavimo forma

*Tyrimo Nr. II-2016-1 Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma, versija 2.0
2016 m. balandžio 11d.*

ASMENS INFORMAVIMO FORMA

Biomedicininio tyrimo pavadinimas 3D ULTRAGARSINIO VAIZDO SISTEMOS,
DAUGIAPARAMETRINĖS MAGNETINIO
REZONANSO TOMOGRAFIJOS,
TRANSPERINEALINĖS BIOPSIJOS IR
MOLEKULINIŲ ŽYMENŲ TYRIMAS
IDENTIFIKUOJANT KLINIŠKAI REIKŠMINGĄ
PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽĮ

Protokolo numeris, versija II-2016-1, 2.0
Tiriamąjio vardas, pavardė

Tiriamąjio numeris

Norėtume pakviesti Jus dalyvauti biomedicininiame tyrime „3D ultragarsinio vaizdo sistemos, daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinio žymenų tyrimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį“.

Dalyvavimas tyrime yra visiškai savanoriškas. Jūs pats nuspręsite, ar dalyvauti šiame tyrime. Šios asmens informavimo formos tikslas yra papasakoti Jums apie tyrimą, kad Jūs galėtumėte nuspręsti, ar norite jame dalyvauti. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti arba pasitraukti iš tyrimo bet kuriuo metu, ir šis atsisakymas niekaip neįtakos Jūsų tolimesnės medicininės priežiūros. Svarbu, kad prieš apsispręsdami, suprastumėte, kodėl ir kaip šis tyrimas atliekamas. Prašome Jūsų atidžiai perskaityti šią informaciją. Kai tyrimą atliksiantis gydytojas atsakys į visus Jums iškilusių klausimų ir Jūs nuspręsite jame dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią formą.

Šio biomedicininio tyrimo atlikimui pritarė Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas. **Tyrimo tikslas** – įvertinti priešinės liaukos 3D ultragarsinio vaizdo sistemos, daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos, transperinealinės biopsijos ir molekulinio žymenų reikšmę, siekiant identifiкуoti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį.

Pasaulyje ir daugelyje Europos valstybių priešinės liaukos vėžys yra viena dažniausiai nustatoma onkologinė liga tarp vyrų. Nepaisant diagnostinių ir terapinių galimybių tobulėjimo, sergančiųjų priešinės liaukos vėžiu pacientų išgyvenamumas išlieka vis dar mažas dėl dažno ligos atsinaujinimo, kuris nepastebimas arba pastebimas per vėlai. Taip pat gana dažnai pacientai, sergantys priešinės liaukos vėžiu, gydomi tada, kai gydyti visai nereikia, o pakanka tik stebėti. Todėl labai svarbu atskirti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, kurį reikia gydyti, nuo kliniškai nereikšmingo vėžio, kuris nėra gydomas, progresuoja lėtai, neišplinta, neišsivysto iki pavojingų gyvybei simptomų.

Svarbu įtraukti naujus perspektyvius diagnostikos metodus tokius kaip 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistemos tyrimas ir daugiaparametrinė magnetinio rezonanso tomografija, biopsijų procedūroje, siekiant sumažinti nepakankamai pagrįstų aklų biopsijų skaičių bei pagerinti priešinės liaukos vėžio diagnostiką. 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema tai diagnostikos metodas, pagrįstas trijų dimensijų (3D) ultragarso bangų sistema priešinės liaukos audinio vientisumo pažeidimo identifikavimui. Tai neinvazinė technologija, kuri leidžia tiksliai nustatyti labai nedidelius vėžio židinius priešinėje liaukoje. Daugiaparametrinė magnetinio rezonanso tomografija, tai kompleksinis priešinės liaukos ir dubens ištyrimas, kuris leidžia tiksliau įvertinti vėžio židinius ir jų piktybiškumo laipsnį, kai tiriamajam PSA koncentracija kraujyje kyla, tačiau biopsijos mėginyje vėžys nebuvo nustatytas.

Taip pat aktualu rasti naujų kraujo rodiklių (molekulinio žymenų), kurie padėtų atskirti kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį, taip išvengiant nereikalingos biopsijos paėmimo procedūros. Nauji molekuliniai kraujo rodikliai, tai tokie rodikliai, kurių reikšmingumas ir

svarba jau yra nustatyti moksliniuose tyrimuose, tačiau vis dar nepatvirtinti klinikiniuose tyrimuose, todėl jų negalima taikyti įprastoje klinikinėje praktikoje diagnozuojant ligą.

Kraujo rodiklio PSA (priešinės liaukos specifinis antigenas) koncentracijos nustatymas iki šiol išlieka svarbiausias testas, diagnozuojant priešinės liaukos vėžį bei stebint ligos eigą. Ir nors PSA yra specifinis priešinės liaukos žymuo, tačiau jis nėra specifinis navikui, todėl gana dažnai PSA koncentracijos padidėjimo susieti su priešinės liaukos vėžiu negalima, nes šis rodiklis gali būti ir nepiktybinės priešinės liaukos ligos rodiklis. Šiame tyrime bus tiriami trys nauji molekuliniai kraujo rodikliai. Tai baltymas CRISP3, kurio didelė raiška nustatoma priešinės liaukos navikuose; gerybiniuose priešinės liaukos navikuose ir sveikame audinyje baltymo CRISP3 raiška dažniausiai nenustatoma arba identifiukuojama labai maža raiška. Antrasis baltymas tai MSMB, kurio didelė raiška nustatyta gerybiniuose priešinės liaukos navikuose bei sveikame audinyje, maža raiška – navikuose. Trečiasis rodiklis, kuris bus nustatomas kraujyje tai EPCA (ankstyvas priešinės liaukos vėžio antigenas), kuris gali būti jautres kraujo žymuo priešinės liaukos vėžiui nustatyti prieš atliekant transrektalinę priešinės liaukos biopsiją ultragarso kontrolėje, taip išvengiant nereikalingų biopsijų.

Tyrimė kviečiami dalyvauti 18-75 m. vyrai, kuriems praėjus ne mažiau 4 mėnesiams po transrektalinės priešinės liaukos biopsijos yra nustatomas PSA koncentracijos kraujyje didėjimas. Iš viso numatoma ištirti apie 200 asmenų. Tyrimas bus vykdomas nuo 2016 m. balandžio mėn. iki 2021 m. balandžio mėn.

Tyrimė Jūs dalyvausite penkias savaites, kurių metu numatyti penki vizitai. Pirmojo vizito metu gydytojas detalai informuos Jus apie planuojamo tyrimo tikslą, eigą, taikomus diagnostikos metodus, galimą riziką ir nepatogumus, numatomą mokslinę naudą, Jūsų teisę atšaukti raštu asmens sutikimą dalyvauti tyrime bei informacijos konfidencialumo garantijas. Jums sutikus dalyvauti tyrime bus registruojami demografiniai (amžius, vėžio diagnozė šeimoje, gretutinės ligos, vartojami vaistai) ir tyrimui reikalingi duomenys. Bus paimti kraujo ir šlapimo mėginiai ištyrimui, reikalingi atlikti tyrime suplanuotas procedūras. Likusiame po tyrimo kraujyje bus vertinama *CRISP3* ir *EPCA* genų raiška ir MSMB geno mutacijos. Taip pat ateityje nauji molekuliniai žymenys, kurie dar nėra taikomi kasdieninėje onkologijos praktikoje, bet tikimasi, kad jie bus naudingi diagnozuojant vėžį.

Antrojo vizito metu bus atliekama digitalinė rektalinė priešinės liaukos apčiuopa. Tyrimo metu gydytojas per tiesiąją žarną pirštu čiupdamas nustato, ar priešinėje liaukoje nėra kietų ar padidėjusių sričių. Jūs busite ištirtas transrektaliniu ultragarsu ir 3D ultragarsinio vaizdo algoritminės analizės sistema. Transrektalinis priešinės liaukos tyrimas ultragarsu visada panaudojamas apžiūrėti priešinę liauką, jei nustatoma padidėjusi PSA koncentracija kraujyje ar apčiuopiama pakitusi priešinė liauka. Tyrimo metu per įšeinamąją angą į tiesiąją žarną įstumiamas nedidelis ultragarso daviklis, kuris skleidžia ultragarso bangas. Ultragarsinės įrangos suformuotas priešinės liaukos vaizdas matomas ekrane. Tyrimo metu galima atlikti priešinės liaukos biopsiją.

Trečiojo vizito metu pakitimams priešinėje liaukoje įvertinti Jums bus atlikta daugiaparametrinė magnetinio rezonanso tomografija.

Ketvirtąjį vizitą metu kliniškai reikšmingo/nereikšmingo priešinės liaukos vėžio diagnozės patvirtinimui Jūs būsite stacionarizuojamas NVI Onkourologijos skyriuje transperinealinei priešinės liaukos biopsijai. Tai biopsijos būdas, kai mėginiai paimami adata, duriant ją į priešinę liauką per tarpvietę. Tarpvietė – tai kūno vieta tarp išorinių lyties organų ir išangės. Transperinealinė priešinės liaukos biopsija bus atliekama bendrinėje nejautroje pagal NVI nustatytus diagnostikos ir gydymo standartus.

Penktąjį vizitą metu bus įvertinti ištyrimo duomenys ir sprendžiama dėl tolesnio Jūsų stebėjimo (kliniškai nereikšmingas vėžys) ar gydymo (kliniškai reikšmingas vėžys) taktikos.

Tyrimo nauda. Jums pageidaujant, gausite išsamią informaciją apie tyrimo rezultatus. Taip pat, Jūs turite teisę susipažinti su savo asmeniniais duomenimis ir ištaisyti netikslus, neišsamius duomenis.

Tyrimo nauda tiriamiesiems bus tik mokslinė, tačiau apibendrinti tyrimo metu gautų rezultatų duomenys bus vertingi bei naudingi ateityje sergantiesiems ta pačia liga.

Tiriamiesiems biomedicininio tyrimo metu bus atliekamas įprastas ištyrimas priešinės liaukos vėžio diagnozei nustatyti. Tiriamieji dėl dalyvavimo tyrime nepatirs moralinės, fizinės ir finansinės žalos, todėl kompensacija nenumatoma. Pagrindinis tyrėjas, tyrėjai ir mokslinis konsultantas finansinės naudos iš šio tyrimo neturės.

Galimi tyrimo nepatogumai. Tiek dalyvaujantys, tiek nedalyvaujantys tyrime tiriamieji priešinės liaukos vėžio diagnozės patvirtinimui stacionarizuojami NVI Onkourologijos skyriuje transperinealinei priešinės liaukos biopsijai. Transperinealinė priešinės liaukos biopsija atliekama bendrinėje nejautroje pagal NVI nustatytus diagnostikos ir gydymo standartus. Galimi nepageidaujami reiškiniai bus tokie patys kaip ir tiriant pagal NVI patvirtintas standartines ištyrimo procedūras (tarpvietės hematoma, tarpvietės skausmas, kraujavimas šlapinant, šlapimo susilaikymas, šlapimo takų infekcija). Molekulinių kraujo rodiklių tyrimas kraujyje bus nustatomas likusioje po visų privalomų tyrimų medžiagoje. Papildomai kraujas nebus imamas. Nepageidaujami reiškiniai nenumatomi. Tačiau imant kraujo mėginius tyrimams galite jausti nedidelį skausmą, dūrio vietoje galima kraujosruva (mėlynė), galimi reti nualpimo atvejai.

Galima rizika bei žala. Jums dalyvaujant tyrime nebus skiriama jokių papildomų gydymų vaistinių preparatų. Atliekami tyrimai saugūs, todėl Jums dalyvaujant tyrime papildomos rizikos ir žalos nenumatoma. Nebus atliekamos jokios papildomos invazinės procedūros.

Visiems tiriamiesiems biomedicininio tyrimo metu bus atliekamas įprastas ištyrimas priešinės liaukos vėžio diagnozei nustatyti. Tiriamieji dėl dalyvavimo tyrime nepatirs moralinės, fizinės ir finansinės žalos, todėl kompensacija nenumatoma.

Konfidencialumo užtikrinimas. Jūsų konfidencialumas garantuojamas. Visi medicininiai dokumentai, gauti dalyvaujant šiame tyrime, liks slapti. Jokiuose biomedicininio tyrimo dokumentuose (išskyrus Informuoto asmens sutikimo formą) Jūsų vardas ir pavardė nebus nurodomi. Jūs būsite identifikuojamas tik specialiu numeriu, pagal kurį asmens tapatybę galės nustatyti tik tyrimo pagrindinis tyrėjas. Iš mokslinių publikacijų nebus galima identifikuoti tiriamųjų asmenų. Tyrimo dokumentai bus saugomi 10 metų, už jų saugojimą atsakingas pagrindinis tyrėjas Alvydas Vėželis.

Nacionalinio vėžio instituto (NVI) Mokslinė taryba davė leidimą atlikti šį tyrimą. Biomedicininio tyrimo vykdymo kokybės kontrolę organizuoja ir kontroliuoja NVI direktoriaus pavaduotojas mokslui ir mokymui bei mokslinis sekretorius. Pagrindinis tyrėjas sudarys sąlygas kontroliuoti biomedicininį tyrimą, atlikti auditą, etinę priežiūrą ir inspekciją, suteikiant galimybę tiesiogiai prieiti prie pradinių dokumentų.

Jūsų teisės į Jūsų asmens duomenis. Jūs turėsite teisę susipažinti su Jūsų asmens duomenimis bei reikalauti juos pataisyti, jei jie neteisingi.

Dalyvavimo biomedicininiame tyrime atšaukimas. Sutikęs dalyvauti biomedicininiame tyrime Jūs turite teisę atšaukti savo informuoto asmens sutikimą. Šiuo atveju, Jūs pateikiate rašytinį prašymą pagrindiniam tyrėjui atšaukti sutikimą biomedicininiame tyrime. Jei prašymas siunčiamas paštu, pagrindinis tyrėjas per 3 darbo dienas raštu patvirtina prašymo gavimą. Tyrėjas, gavęs Jūsų prašymą, nedelsiant nutraukia informacijos apie Jus rinkimą, pašalina duomenis iš tiriamųjų asmenų kompiuterinės bazės ir sunaikina pasirašytą sutikimo formą.

Kas peržiūrėjo šį tyrimą? Visus mokslinius tyrimus peržiūri nepriklausoma žmonių grupė, vadinama mokslinių tyrimų etikos komitetu, siekiant apsaugoti Jūsų saugumą, teises, gerovę ir orumą. Šį tyrimą peržiūrėjo ir jam pritarė Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komitetas.

*Tyrimo Nr. II-2016-1 Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma, versija 2.0
2016 m. balandžio 11d.*

Papildomos informacijos teikimas. Už šį tyrimą atsakingas tyrėjas yra gydytojas Alvydas Vėželis. Tyrimas vykdomas Nacionaliniame vėžio institute, Santariškių 1, Vilnius, LT-08660. Jei Jums iškiltų bet kokių klausimų dėl šio tyrimo, prašome susisiekti su juo elektroniniu paštu avezelis@gmail.com, telefonu: 8-5-2786758 (darbo dienomis), 8-698-40112 (ne darbo dienomis).

Jūs taip pat galite kreiptis į nešališkus trečiuosius asmenis:

Jeigu kils klausimų apie Jūsų, kaip mokslinio tyrimo dalyvio, teises, turėtumėte susisiekti su: Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komitetas, adresas: M. K. Čiurlionio g. 21/27, Vilnius, LT-03101. El.paštas: rbtek@mf.vu.lt. Tel.: 8-5-2686998.

4 priedas: Informuoto asmens sutikimo forma

*Tyrimo Nr. II-2016-1 Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma, versija 2.0
2016 m. balandžio 11d.*

INFORMUOTO TIRIAMOJO SUTIKIMO FORMA

Aš perskaičiau šią informaciją ir supratau tyrimo „**3D ULTRAGARSINIO VAIZDO SISTEMOS, DAUGIAPARAMETRINĖS MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS, TRANSPERINEALINĖS BIOPSIJOS IR MOLEKULINIŲ ŽYMENŲ TYRIMAS IDENTIFIKUOJANT KLINIŠKAI REIKŠMINGĄ PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽĮ**“ tikslus.

Aš turėjau galimybę aptarti smulkmenas ir užduoti iškilusius klausimus; į visus klausimus man buvo suprantamai atsakyta ir aš suprantu, kas man yra siūloma.

Aš buvau informuotas apie tyrimą ir suprantu, kad šis tyrimas yra svarbus, gerinant diagnostiką ir yra patvirtintas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto.

Aš supratau, kad mano dalyvavimas tyrime yra laisvanoriškas ir aš galiu nevaržomas iš jo pasitraukti bet kuriuo metu, nenurodydamas priežasties, ir šis sprendimas neturės neigiamo poveikio mano sveikatos priežiūrai.

Man pažadėtas konfidencialumas bei gautų duomenų saugumas. Aš taip pat sutinku, kad šio tyrimo rezultatai gali būti publikuojami, bet mano tapatybė nebus atskleista.

Sąmoningai ir laisva valia sutinku dalyvauti tyrime, kuris man buvo išaiškintas.

Man bus duota šios informacijos ir pasirašytos sutikimo formos kopija. Pasirašydamas šią sutikimo formą, aš neatsisakau jokių savo įstatymais numatytų teisių.

Tiriamąjo vardas, pavardė (didžiosiomis raidėmis) ir parašas:

Data ir laikas

Tyrėjo vardas, pavardė (didžiosiomis raidėmis) ir parašas:

ALVYDAS VĖŽELIS

Data ir laikas

5 priedas: Vienaveiksnė analizė

Veiksny	Reikšmė	p	OR	95 proc. PI
Amžius, metai	70–75	1,00		
	45–49	0,024	22,50	1,51–335,34
	50–54	0,239	4,00	0,40–40,10
	55–59	0,286	3,28	0,37–29,12
	60–64	0,263	3,37	0,40–28,26
	65–69	0,140	4,89	0,60–40,20
	55+	1,00		
	45–54	0,267	1,72	0,66–4,48
	45–59	1,00		
	60+	0,683	1,16	0,56–2,41
Brolis arba tėvas, sirgęs priešinės liaukos vėžiu	Ne	1,00		
	Taip	0,353	0,55	0,16–1,94
Alfa blokatoriai	Ne	1,00		
	Taip	0,156	0,59	0,28–1,22
5-alfa slopikliai	Ne	1,00		
	Taip	0,155	0,40	0,12–1,41
Fitoterapija	Ne	1,00		
	Taip	0,968	0,97	0,20–4,74
Priešinės liaukos specifinis antigenas prieš transrektalinę biopsiją	<4,78ng /mL	1,00		
	>4,78 ng/mL	0,015	2,47	1,20–5,12
Priešinės liaukos specifinis antigenas prieš transperinealinę biopsiją	<9,125 ng/mL	1,00		
	>9,125 ng/mL	0,001	3,47	1,71–7,05
PSA tankis (ribinė reikšmė 0,1475 ng/mL ²)	<0,1475 ng/mL ²	1,00		
	>0,1475 ng/mL ²	<0,001	10,58	4,65–24,06
PSA tankis (ribinė reikšmė 0,15 ng/mL ²)	≤0,15 ng/mL ²	1,00		
	>0,15 ng/mL ²	<0,001	8,11	3,73–17,67
PSA didėjimo greitis	<1,35 ng/mL/m.	1,00		
	>1,35 ng/mL/m.	0,008	2,61	1,28–5,32
TPSS skalės suma	0–7 balai	1,00		
	>7 balai	0,280	0,68	0,34–1,37
Priešinės liaukos tūris 3D-UVS metodu	>41,03 cm ³	1,00		
	<41,03 cm ³	<0,001	6,62	3,15–13,90
Priešinės liaukos židinio tūris 3D-UVS metodu	>1,965 cm ³	1,00		
	<1,965 cm ³	0,015	2,56	1,20–5,47
Priešinės liaukos tūris DpMRT metodu	>48,5 mL	1,00		
	<48,5 mL	<0,001	8,29	3,89–17,70
Židinio tūris DpMRT metodu	>0,95 mL	1,00		
	<0,95 mL	0,011	0,34	0,15–0,78
PI-RADS-v2 sistema	Iki 3 balų	1,00		
	3 balai	0,434	1,71	0,44–6,62
	4 balai	0,322	1,71	0,59–4,94
	5 balai	0,022	3,93	1,22–12,66

Priešinės liaukos tūris prieš atliekant transperinealinę biopsiją	>47,64 mL	1,00		
	<47,64 mL	<0,001	7,19	3,36–15,41
<i>CRISP3</i> genas	<0,723	1,00		
	>0,723	0,058	1,96	0,98–3,93
<i>LMTK2</i> genas	>0,06355	1,00		
	<0,06355	0,332	1,42	0,70–2,86
<i>MSMB</i> (-57 C/T) geno polimorfizmas	TT	1,00		
	CT	0,301	2,22	0,49–10,04
	CC	0,083	6,38	0,78–51,78

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Straipsniai disertacijos tema:

1. **Vezelis A**, Simiene J, Dabkeviciene D, Kincius M, Ulys A, Suziedelis K, Jarmalaite S, Jankevicius F (2021). LMTK2 as potential biomarker for stratification between clinically insignificant and clinically significant prostate cancer. *Journal of Oncology*, 2021. DOI:10.1155/2021/8820366.
2. **Vėželis A**, Platkevičius G, Kinčius M, Gumbys L, Naruševičiūtė I, Briedienė R, Petroška D, Ulys A, Jankevicius F (2021). Systematic and MRI-cognitive targeted transperineal prostate biopsy accuracy in detecting clinically significant prostate cancer after previous negative biopsy and persisting suspicion of malignancy. *Medicina*, 57(1), 57. DOI:10.3390/medicina57010057.
3. **Vezelis A**, Platkevicius G, Kincius M, Naruseviciute I, Ulys A, Jankevicius F (2020). Prostate 3D ultrasound-guided imaging device (HistoScanning) performance detecting clinically significant prostate cancer. *Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 25(1), 460–463.
4. Pažemeckaitė S, **Vėželis A**, Ulys A, Kinčius M, Jankevicius F (2018). 3D ultragarsinio vaizdo sistemos, daugiaparametrinės magnetinio rezonanso tomografijos, transperininės biopsijos panaudojimas identifikuojant kliniškai reikšmingą priešinės liaukos vėžį: klinikinis atvejis. *Onkologija: Žurnalo „Internistas“ priedas*. Vilnius: „Baltijos ir idėjų grupė“ ir partneriai, 2018, Nr. 1 (22).
5. **Vėželis A**, Pažemeckaitė S, Palionytė R, Ulys A, Kinčius M, Jankevicius F (2018). Transperineal template-guided mapping biopsy and multiparametric MRI for detection of clinically significant prostate cancer in patients after initial negative transrectal ultrasound-guided biopsy. *Journal of Oncology Research Forecast*. Centreville, VA: Science Forecast Publications, 2018, vol. 1, ed. 2.
6. Platkevicius G, **Vezelis A**, Kincius M, Naruseviciute I, Ulys A, Jankevicius F, Preidis A (2019, May). Prostate HistoScanning underperform to detect clinically significant prostate cancer in patients undergoing transperineal template mapping prostate biopsy. In *Scandinavian Journal of Urology* (Vol. 53, pp. 31–32). 2–4 Park Square, Milton Park, Abingdon OX14 4RN, Oxon, England: Taylor & Francis Ltd. DOI:10.1080/21681805.2019.1619285.
- 7.

Pranešimai mokslinėse konferencijose:

1. Kincius M, Gumbrys L, **Vezelis A**, Platkevičius G, Naruseviciute I, Briediene R, Ulys A, Jankevicius F. Multi-parametric MRI performance using PI-RADS v2 in detecting clinically significant prostate cancer after negative biopsy and persisting suspicion of malignancy. November 2019. European Urology Supplements 18(11):e3416. DOI:10.1016/S1569-9056(19)34589-0.
2. Platkevičius G, **Vezelis A**, Kincius M, Naruseviciute I, Ulys A, Jankevicius F. Prostate 3D transrectal ultrasound performance detecting clinically significant prostate cancer in patients with rising PSA level after previously negative prostate biopsy. 6th Baltic Meeting in conjunction with the EAU. Tallinn (Estonia), 24–25 May 2019. European Urology Open Science, 18(3):e2427-e2523. DOI:10.1016/S1569-9056(19)32146-3.
3. **Vėželis A**, Kinčius M, Lesauskaitė J, Ulys A, Jankevičius F. Selection criteria for evaluation of insignificant prostate cancer after transperineal template mapping biopsies. Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU Around the World), Athens, 17–20 October, 2019.
4. **Vėželis A**, Kinčius M, Ulys A, Jankevičius F. Transperineal prostate mapping biopsies in combination with prostate HistoScanning for detection of clinically significant prostate cancer. Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU Around the World), Athens, 17–20 October, 2019.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

1.1. Background

In many European countries and worldwide prostate cancer is one of the most frequently diagnosed oncological diseases among men [1]. In 2015 it comprised 32% of all male oncological diseases in Lithuania [2] and is leading compared to other localisations. In addition, prostate cancer is the third leading cause of male mortality in Lithuania [3], comprising 6.5% of male deaths due to oncological diseases [4].

Despite improving diagnostic and therapeutic alternatives, the survival of prostate cancer patients is still low due to late diagnosis and relapse. In addition, prostate cancer treatment is sometimes provided in cases when only observation is necessary. Therefore, the differentiation of clinically significant prostate cancer from the non-significant (cases that do not have lethal outcomes) is of crucial clinical importance [5].

In 2006, an early prostate cancer diagnosis programme was launched in Lithuania, financed by the National Health Insurance Fund under the Ministry of Health [6]. Based on its recommendations, a detailed patient examination is necessary when prostate-specific antigen (PSA) concentration is >3 ng/ml. After the urological check-up, digital rectal and echoscopy examination, they conduct the transrectal biopsy. Using this procedure, 70% of prostate cancer cases are detected [7]. However, some untoward effects come with this such as bleeding, acute prostatitis, sepsis etc. [8].

If the indications for recurrent prostate biopsy are evident, a transperineal biopsy is recommended due to the lower rate of its complications as well as a higher diagnostic value of 80–90% [8]. Moreover, clinical trials demonstrate that transperineal biopsy is useful in patients with negative or non-informative primary transrectal biopsy [9].

Detecting PSA levels in the blood remains the most relevant test for prostate cancer diagnosis and monitoring. PSA is a specific marker for the prostate but not for the tumour and indicates a variety of prostate changes (inflammatory, hypertrophic, malignant, or non-malignant) [10]. Wrong diagnoses result in prostate cancer hyperdiagnosis, unnecessary prostate biopsies, wastage of health care resources, and inadequate treatment of patients.

The new diagnostic methods (such as 3D ultrasound imaging system, and multiparameter magnetic resonance imaging) improve the diagnosis of

prostate cancer and help reduce the number of under-supported biopsies. These studies are based on non-invasive technologies and enable the accurate identification of even very small prostate cancer foci.

The 3D ultrasound imaging system (*HistoScanningTM*) is a non-invasive prostate cancer diagnostic method based on a 3-dimensional diagnostic model. It enables the detection of very small foci of cancer or changes in the echogenicity of prostate tissue [11]. The data are based on the detection of changes in the homogeneity of prostate tissue, which can be of inflammatory or tumour origin. This depends on the size of the foci. Studies show that the specificity and sensitivity of histoscanning for 0.2 cm³ foci are 60–75%, and for 0.5 cm³ or greater it reaches 85–95% [13]. Large-scale clinical trials on this new technology are still missing, and they are not sufficiently consistent to support its use in routine clinical practice [14, 15].

Multiparameter magnetic resonance imaging (mpMRI) enables the identification of prostate tumour foci based on signal changes in its tissue [16]. This procedure is particularly valuable in identifying clinically significant foci in difficult-to-reach or inaccessible parts during transrectal biopsy [16]. Up to 33% of prostate cancer foci can be detected with multiparameter magnetic resonance imaging if they were not detected using a biopsy [17]. Despite promising studies, the wider application of multiparameter magnetic resonance imaging is limited due to the wide range of sensitivity and specificity issues reported by different investigators [18].

Due to the limitations of the diagnostic methods and studies described above, it is relevant to look for new markers of prostate cancer, including molecular ones, that would help differentiate clinically significant prostate cancer, plan and monitor treatment, and save financial resources. The significance and importance of some new molecular markers for prostate cancer are already established, but in the absence of clinical trials confirming their importance, these markers are not yet used in clinical practice to diagnose the disease.

To expand the spectrum of molecular markers for prostate cancer, new potential markers are investigated in this dissertation: 1) cysteine-rich secretory protein 3 (CRISP3), which is highly expressed in prostate cancer cases; 2) microseminoprotein-beta (MSMB), which is highly expressed in benign prostate tumours and healthy tissue, and rare in malignancies; and 3) lemur tyrosine kinase-2 (LMTK2), an early prostate cancer antigen that can be a sensitive blood marker for prostate cancer detection before transrectal biopsy, thus enabling to avoid unnecessary biopsies. Clinical trials of these markers have only recently been initiated for prostate cancer cases, so the systematic data are still lacking, making such studies particularly relevant.

The research in this dissertation aims to evaluate the significance of non-invasive research methods (histoscanning, multiparameter magnetic resonance imaging, molecular markers) in identifying clinically significant cases of prostate cancer before applying a transperineal prostate biopsy. This information is likely to be useful and relevant to urologists in future studies and practice with patients under the risk of clinically significant prostate cancer.

1.2. Aim of study

To assess the significance of the 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, transperineal biopsy, and molecular markers for the identification of clinically significant prostate cancer.

1.3. Objectives of study

5. To assess the significance of a 3D ultrasound imaging system for the identification of clinically significant prostate cancer in patients after transrectal prostate biopsy.
6. To assess the significance of multiparameter magnetic resonance imaging (based on PI-RADS-v2 system with 1.5 T device) for the identification of clinically significant prostate cancer in patients after transrectal prostate biopsy.
7. To evaluate the CRISP3, LMTK2 and MSMB gene expression and MSMB gene polymorphism (-57 C/T) in patients' blood and their potential for identification of clinically significant prostate cancer.
8. To compare the 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, transperineal biopsy, and molecular markers in association with clinically significant prostate cancer.

1.4. Scientific novelty and clinical implications

1. This study comprehensively evaluates the significance of the 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, transperineal biopsy, and molecular markers for the identification of clinically significant cases of prostate cancer in patients after negative transrectal prostate biopsy.

2. The research comprehensively evaluates the non-invasive diagnostic methods and their predictive potential for clinically significant prostate cancer cases before transperineal prostate biopsy.

3. The predictive value of genetic markers (CRISP3, LMTK2, MSMB) is assessed for a differentiation of clinically significant versus non-significant cases of prostate cancer.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study process

The study was conducted with the permission of the Vilnius Regional Biomedical Research Committee (No. 158200-16-842-348). The subjects for the study were enrolled at the National Cancer Institute (Lithuania) from April 2016 to September 2018. Patients were informed about the study, gave informed consent to participate, and participated in the study for 5 weeks. Every patient underwent 5 visits in total, where they received diagnostic procedures, genetic assessment, 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, and other procedures.

2.2. Study sample

The prospective study enrolled 200 men with increased PSA, suspected prostate cancer, and previous transrectal prostate biopsy. The eligibility criteria:

- Inclusion criteria:
 - Age 45 to 75 years old;
 - Agreement to participate in biomedical research and signing of informed consent;
 - Blood PSA concentration increase for at least 4 months following transrectal prostate biopsy with negative histology;
- Exclusion criteria:
 - Refusal to participate;
 - Previous prostate surgery;
 - Acute urinary infection, acute or chronic bacterial prostatitis;
 - Malign tumour in other localisation;
 - Functional state ECOG ≥ 3 points;
 - Contraindications for multiparameter magnetic resonance imaging;
 - Socially vulnerable subgroups (students, military, staff of research site, persons from social care settings).

2.3. Measurement tools and procedures

The 3D ultrasound imaging system was performed on an out-patient basis. This is a transrectal procedure using an ultrasound-guided imaging device. During the procedure, prostate images are obtained across horizontal, vertical, and frontal axes. The *HistoScanningTM* device analyses the images in

a computerised system with a display and specific software which enables the overall 3D mapping of the prostate. Different colours of the mapping indicate the likely oncological changes, which can also provide volume information.

Multiparameter magnetic resonance imaging was conducted using a 1.5 T device *Philips Achieva*. This was performed using sequences of T2W-TSE, STIR-aTSE, T1W-aTSE, diffusion-weighted imaging (DWI), and sequences with intravenous contrasting. Later, the Prostate Imaging Reporting Archiving System (PI-RADS-v2) was applied [132]. The foci in every sequence were assigned a score (from 1 to 5) that indicates the risk of prostate cancer: 1 – very low, 2 – low, 3 – intermediate, 4 – high, and 5 – very high. The foci scored 3 to 5 were also assessed in terms of their volume. The changes in prostate tissue were provided using a 20-zones mapping and axial T2W MRT image with a standard brachytherapy grid [115].

Transperineal biopsy was conducted during the 4th in-patient visit, following 2 weeks after MRI. Before the procedure, the blood sampling and electrocardiography were performed with a general health assessment of the patient. A biopsy was performed with transrectal ultrasound control using a brachytherapy grid and 3 techniques. 1) *Cognitive biopsy based on multiparameter magnetic resonance imaging* was performed for cases with a PI-RADS-v2 score of 3–5 points. It was conducted using the app *Java* software language with a DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) format. This tool was created based on Simmons et al. [13]. The app enables the marking of the prostate gland and Barzell zoning. 2) *Cognitive biopsy based on 3D-ultrasound* was conducted with an extra shot to the suspected tumour focus defined with histoscanning as ≥ 0.5 ml in volume. 3) *Systematic 20-zones biopsy using a brachytherapy grid* was based on Barzell zoning and conducted on all study subjects. Overall, every patient received 20 to 24 biopsy shots.

Prostate-specific antigen (PSA) is a glycoprotein produced for ejaculate where it liquefies the semen [163]. It is frequently elevated in cases of prostate disorders, including cancer [164], but the increase may also indicate prostatitis or hyperplasia [165]. In this study, PSA levels were obtained using the blood samples with an additional calculation of PSA density (PSA and prostate volume ratio).

International Prostate Symptom Score (IPSS) is an 8-item screening tool used for urinary and prostate function. The responses vary from 0 (not at all) to 5 (almost always), with a total score ranging from 0 to 35.

The following **molecular markers** were selected: CRISP3, LMTK2, and MSMB. The gene expression included 3 stages: (1) ribonucleic acid extraction, (2) complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) synthesis, and

(3) reverse transcription polymerase chain reaction. Nucleotide polymorphism was performed for MSMB only and included 3 stages: (1) DNA extraction from blood, (2) polymerase chain reaction, and (3) pyrosequencing. For a differentiation of clinically significant from non-significant cases of prostate cancer, the data of the control group were used.

Histopathology analysis included the Gleason grading system based on the recommendations of the International Society of Uro pathology [172]. The primary grade (Gleason-1) indicates the dominant pattern of the tumour, while the second grade (Gleason-2) is the next-most frequent pattern. These two grades are frequently summed.

Clinically significant prostate cancer was defined based on criteria by Ahmed et al. [99] for transperineal biopsy results. The significant cancer was diagnosed if either of 3 conditions were met: Gleason score $\geq 4+3$, maximum focus length ≥ 6 mm, or total foci length ≥ 10 mm.

2.4. Data analysis

Statistical data were analysed using *IBM SPSS Statistics 21.0* (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and *Statistica 10.0* (TIBCO Software Inc., 2017) software. Statistically significant associations were considered in cases of $p < 0.05$.

Descriptive analysis included means, standard deviations, medians, interquartile ranges (IQR), percentages, and absolute prevalences. Normality was based on skewness and kurtosis. Paired samples were analysed using paired samples of the t-test and Wilcoxon signed-rank test. Independent samples were compared using the Mann-Whitney and chi-squared tests. Diagnostic validity was based on receiver operator characteristics (ROC), areas under curve (AUC), and optimal cut-offs for clinically significant PC, including sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and overall accuracy.

The associations of potential predictors and clinically significant cancer were assessed using univariate and multivariate logistic regression analysis. The model fit was based on *Nagelkerke* R^2 and overall precision percentage. The strength of associations was expressed in odds ratios (OR).

3. RESULTS

3.1. Anamnesis, demographic, and clinical characteristics

In total, the study comprised 200 men aged 46 to 75 years (mean age 62.1 ± 6.0 years). Of them, 59.5% had benign prostate hyperplasia and 34.5% had chronic prostatitis. Based on ICD-10, diagnosis C61 (malignant neoplasm of prostate) was identified for 52.5%, N41.1 (chronic prostatitis) – for 33.5% of patients. The mean IPSS score before the transperineal biopsy was 7.25 ± 3.53 points, after the biopsy – 7.33 ± 3.53 points ($t = -3.06$, $p = 0.003$), half of the patients (49.0%) scored 8 points or more. The median PSA level during that period increased from 4.8 to 7.6 ng/mL.

3.2. Transperineal biopsy and clinically significant prostate cancer by zone

Before the procedure, the mean prostate gland volume was 69.07 ± 41.17 mL (median 60,56 mL). Based on biopsy results, the clinically significant cancer was identified through Barzell zones. It was found that the highest probability of cancer focus was in zone 2 (4.5%) and zone 8 (3.5%), slightly less in zone 10 (2.5%). The probabilities of at least 1% were also observed in zones 1, 9, 11 and 17, all others being prevalent in less than 1% of the cases (Table 1).

Table 1. Clinically significant prostate cancer by Barzell zone

Zone	Cases	Prevalence, %	
		Value	95% CI
1 – left parasagittal anterior apical	3 of 204	1.47	0.30–4.24
2 – left parasagittal anterior basal	9 of 200	4.50	2.08–8.37
3 – right parasagittal anterior apical	1 of 203	0.49	0.01–2.71
4 – right parasagittal anterior basal	2 of 200	1.00	0.12–3.57
5 – midline apical	0 of 216	0.00	0.00–1.69
6 – midline basal	1 of 212	0.47	0.01–2.60
7 – left medial anterior apical	1 of 206	0.49	0.01–2.67
8 – left medial anterior basal	7 of 200	3.50	1.42–7.08
9 – right medial anterior apical	3 of 202	1.49	0.31–4.28
10 – right medial anterior basal	5 of 203	2.46	0.80–5.65
11 – left lateral	3 of 201	1.49	0.31–4.30
12 – right lateral	2 of 201	1.00	0.12–3.55
13 – left parasagittal posterior apical	2 of 230	0.87	0.11–3.11
14 – left parasagittal posterior basal	1 of 234	0.43	0.01–2.36
15 – right parasagittal posterior apical	1 of 248	0.40	0.01–2.23

16 – right parasagittal posterior basal	1 of 238	0.42	0.01–2.32
17 – left medial posterior apical	4 of 207	1.93	0.53–4.87
18 – left medial posterior basal	2 of 227	0.88	0.11–3.15
19 – right medial posterior apical	0 of 216	0.00	0.00–1.69
20 – right medial posterior basal	1 of 250	0.40	0.01–2.21

The malignant tumours of the prostate were identified in 105 patients (52.5%), with (77.1%) scoring 3 on both Gleason grades, the rest being graded either on Gleason-1 (4.8%) or Gleason-2 (18.1%). The median maximum focal length was 3 mm, total focal length was 5.3 mm.

Based on all criteria, there were 41 cases of clinically significant prostate cancer (20.5% of all patients and 39.0% of patients with a diagnosis of prostate cancer).

3.3. 3D ultrasound imaging system for identifying clinically significant prostate cancer

The main indicators obtained from the 3D ultrasound imaging system and used in diagnosing clinically significant prostate cancer were prostate gland volume and focus volume. First, the general characteristics were calculated, which found the median of prostate volume being 50.98 cm³ with the focus of the volume at 2.62 cm³.

Then, diagnostic validity was calculated for the predictive potential to detect clinically significant prostate cancer. Based on ROC analysis, the best cut-offs were 41.03 cm³ of prostate volume and 1.965 cm³ of focus volume. Of note, a better predictive potential was observed with prostate but not focus volume (0.74 and 0.62, respectively). In addition, prostate volume showed a higher sensitivity and especially higher specificity compared to focus volume (Figure 1).

Indicator	Prostate gland volume	Focus volume
Area under curve	0.74	0.62
Optimal cut-off, cm ³	<41.03	<1.965
Sensitivity,%	63.4	60.0
Specificity,%	79.2	63.0
TPV,%	44.1	29.2
NPV,%	89.4	86.1
Accuracy,%	76.0	62.4

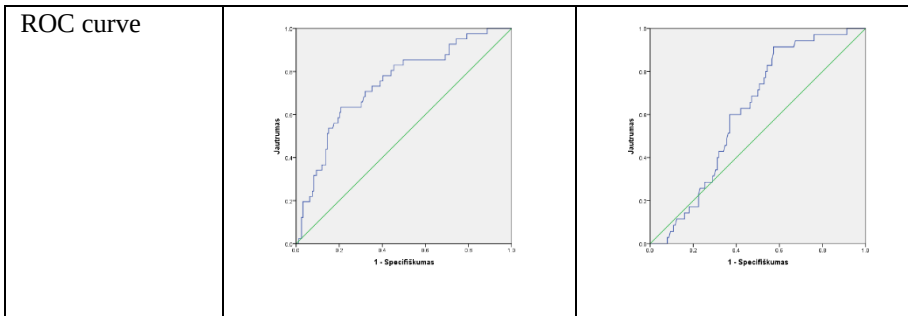


Figure 1. Diagnostic validity of prostate and focus volume for clinically significant prostate cancer based on the 3D ultrasound imaging system

3.4. Multiparameter magnetic resonance imaging for identifying clinically significant prostate cancer

The first indicators obtained from multiparameter magnetic resonance imaging and used in diagnosing clinically significant prostate cancer were prostate gland volume and focus volume. First, the general characteristics were calculated, which found the median of prostate volume being 62 mL with the focus of the volume at 1.26 mL.

Then, diagnostic validity was calculated for the predictive potential to detect clinically significant prostate cancer. Based on ROC analysis, the best cut-offs were 48.5 mL of prostate volume and 0.95 mL of focus volume. A better predictive potential was observed with prostate but not focus volume (0.76 and 0.40, respectively). In addition, the prostate volume shows a higher sensitivity and higher specificity compared to focus volume (Figure 2). Moreover, the focus volume would have higher diagnostic potential with reversed values, because its overall accuracy falls below 50%.

Indicator	Prostate gland volume	Focus volume
Area under curve	0.76	0.40
Optimal cut-off, mL	<48.5	<0.95
Sensitivity,%	65.9	24.3
Specificity,%	81.1	51.6
TPV,%	47.4	12.9
NPV,%	90.2	69.9
Accuracy	78.0	45.4

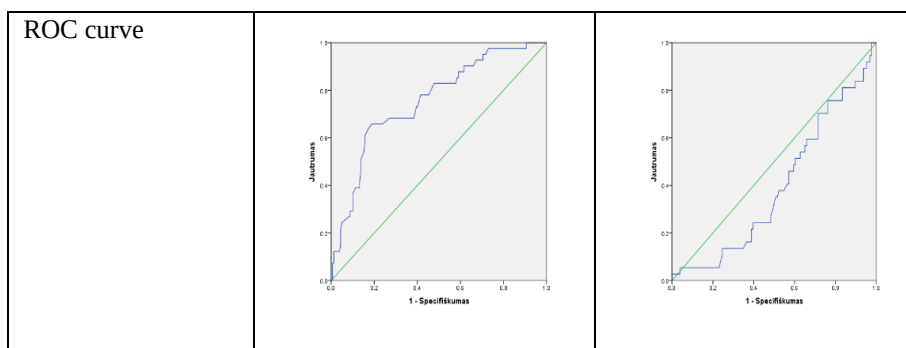


Figure 2. Diagnostic validity of prostate and focus volume for clinically significant prostate cancer based on multiparameter magnetic resonance imaging

In addition to prostate and focus volumes, the PI-RADS-v2 system was also analysed for a diagnostic potential. In descriptive analysis it was found that 20.5% of patients had scores below 3 points, a medium risk of 3 points was in 13%, and a high risk of 4 or 5 points – in 66.5% of patients.

Furthermore, the risk for clinically significant prostate cancer based on PI-RADS-v2 was calculated. It was found that a significant risk increase was observed only in cases with a score of 5 points – they had 2.89 times higher risk compared to patients with a score below 3 points. Meanwhile, the risk increase was also observed in cases with scores of 3 and 4 points, but the difference was not significant (Table 2).

Table 2. Clinically significant prostate cancer risk based on PI-RADS-v2 category

PI-RADS-v2 category	Prevalence of clinically significant prostate cancer	Relative risk	95% CI
Below 3 points	12.2	1.00	—
3 points	19.2	1.58	0.51–4.92
4 points	19.2	1.57	0.63–3.93
5 points	35.3	2.89	1.13–7.40

3.5. Genetic markers and their associations with clinical and pathological characteristics

This study analysed genetic markers of CRISP3, LMTK2, and MSMB as potential diagnostic indicators for an increased risk of clinically significant prostate cancer. The median of CRISP3 was 0.5, and that of LMTK2 – 0.09. Meanwhile, the dominant polymorphism of MSMB was CT (87.0%), while

CC was related to a non-significantly higher risk of clinically significant prostate cancer.

Later, the diagnostic validity was assessed for predictive potential to detect clinically significant prostate cancer. Based on ROC analysis (Figure 3), the best cut-offs were 0.723 for CRISP3 and 0.0636 for LMTK2. Among MSMB polymorphisms, the TT showed the lowest risk of clinically significant prostate cancer. The best overall accuracy was the feature of CRISP3, while the least accurate results were found using MSMB. On the other hand, MSMB showed the highest sensitivity (95%) and extremely small specificity (11%).

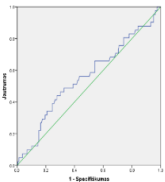
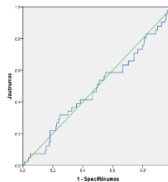
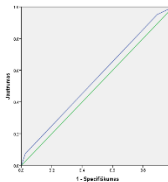
Indicator	<i>CRISP3</i>	<i>LMTK2</i>	<i>MSMB</i>
Area under curve	0.56	0.48	0.55
Optimal cut-off	>0.723	>0.06355	<3
Sensitivity,%	48.8	58.5	95.1
Specificity,%	67.3	33.3	10.7
TPV,%	27.8	18.5	21.5
NPV,%	83.6	75.7	89.5
Accuracy,%	63.5	38.5	28.0
ROC curve			

Figure 3. Diagnostic validity of genetic markers for clinically significant prostate cancer

In addition, the genetic markers were also analysed to establish their potential to differentiate clinically significant cases of prostate cancer from the non-significant ones. The findings indicate that the best differentiation is characteristic of LMTK2 with the cut-off at -3.80 (Table 3).

Table 3. Genetic markers characteristics and differentiation of clinically significant and non-significant prostate cancer cases

Indicator	Clinically non-significant prostate cancer	Clinically significant prostate cancer	p
LMTK2 median (IQR)	-3.78 (0.18–54)	-3.82 (0.22–49)	0.12
LMTK2 cut-off $\leq -3,80$	42.6%	61.2%	0.05
CRISP3 median (IQR)	-3.57 (0.14–53)	-3.59 (0.20–50)	0.80
CRISP3 cut-off $\leq -3,58$	47.2%	54.0%	0.49
MSMB median (IQR)	-3.91 (0.13–53)	-3.94 (0.11–50)	0.79
MSMB cut-off $\leq -3,92$	47.2%	54.0%	0.49
MSMB CT median (IQR)	-3.90 (0.13–45)	-3.94 (0.12–42)	0.74
MSMB CT/TT median (IQR)	-3.90 (0.13–47)	-3.94 (0.13–45)	0.93
MSMB CC/CT median (IQR)	-3.90 (0.13–49)	-3.94 (0.12–47)	0.86
MSMB SNP:			
CC	7.4%	10.0%	0.89
CT	87.0%	84.0%	
TT	5.6%	6.0%	
MSMB SNP:			
CC	7.4%	10.0%	0.90
CT+TT	92.6%	90.0%	
MSMB SNP:			
CC+CT	94.4%	94.0%	0.75
TT	5.6%	6.0%	

After the identification of LMTK2 as the best genetic marker a logistic regression analysis was conducted, which found that higher than -3.80 values of gene expression lead to OR=0.28 ($p=0.007$), i.e., a decreased risk of clinically significant prostate cancer. In other words, lower gene expression was related to 3.57 times higher odds of clinically significant cancer.

3.6. Comparison of different procedures and indicators for identifying clinically significant prostate cancer

One of the main objectives of this research work was to compare the 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, transperineal biopsy, and molecular markers for the prediction of clinically significant prostate cancer. Following the assessment of separate indicators in association with clinically significant prostate cancer, further analysis was conducted to establish the independent factors associated with this condition.

First, the univariate logistic regression analysis was performed to identify the potential factors and to select variables that show better predictive potential. The strongest significant factors were age below 50 years, PSA level, density and velocity, the volume of the prostate gland and foci, and PI-RADS-v2 category. Their odds for clinically significant cancer varied up to 22.5, while from the perspective of procedures, the best potential was observed in multiparameter magnetic resonance imaging.

Further, the sensitivity and specificity analyses were conducted. Here the MSMB was found with the highest sensitivity (95%) but extremely low specificity (11%). Another strongly sensitive indicator was PSA density (at least 70%), while the highest specificity was found for the PI-RADS-v2 category – the risk definition of 4 to 5 points showed 86% specificity. From the perspective of predictive values, the negative predictive values were always higher than positive predictive values, which indicates that these variables have higher accuracy in the precise prediction of absence rather than presence of clinically significant prostate cancer.

The overall accuracy in the total sample of this study was highest for the volume of the prostate gland (74–78%) and PSA density (74–76%), almost independently from the procedure of measurements. Similar, but slightly lower accuracy was found for the PI-RADS-v2 system. Among genetic markers, the highest accuracy was found for CRISP3 (64%), which was considerably lower when compared to prostate indicators.

Given that several of the analysed indicators are strongly associated and therefore multicollinear, the selection for multivariate regression analysis was based on a higher odds ratio, which indicates higher predictive potential. Thus, in multivariate analysis, the following indicators were selected:

- PSA before transperineal biopsy with a cut-off value of 9.125 ng/mL;
- PSA density with a cut-off value of 0.1475 ng/mL²;
- PSA velocity with a cut-off value of 1.35 ng/mL/year;
- Prostate gland volume as measured using multiparameter magnetic resonance imaging with a cut-off value of 48.5 mL;
- Focus volume as measured using multiparameter magnetic resonance imaging with a cut-off value of 0.95 mL;
- PI-RADS-v2 score with a cut-off value between 4 and 5 points.

The multiple logistic regression revealed that there are two independent factors that most strongly predict a case of clinically significant prostate cancer – these are PSA density and prostate gland volume as measured by multiparameter magnetic resonance imaging (Table 4). Here, the PSA density above 0.1475 ng/mL² was associated with 3.6 higher odds of

cancer, while prostate volume below 48.5 mL – with 2.9 times higher odds. All other factors in the model were non-significant, though high focus volume had a trend for increased risk of cancer ($p < 0.10$). The overall precision of this multivariate model was 78%.

Table 4. Potential predictors of clinically significant prostate cancer: multivariate logistic regression analysis

Indicator	Value	p	OR	95% CI
PSA before transperineal biopsy	<9.125 ng/mL	1,00		
	>9.125 ng/mL	0,381	1,64	0,54–4,98
PSA density	<0.1475 ng/mL ²	1,00		
	>0.1475 ng/mL ²	0,039	3,58	1,07–12,00
PSA velocity	<1.35 ng/mL/y	1,00		
	>1.35 ng/mL/y	0,418	1,47	0,58–3,70
Prostate gland volume (multiparameter magnetic resonance imaging)	>48.5 mL	1,00		
	<48.5 mL	0,037	2,90	1,06–7,93
Focus volume (multiparameter magnetic resonance imaging)	>0.95 mL	1,00		
	<0.95 mL	0,075	0,42	0,16–1,09
PI-RADS-v2 category	0–4	1,00		
	5	0,816	1,13	0,40–3,17
Nagelkerke R ²	0.33			
Model precision,%	77.8			

Based on the findings that there were two independent predictors of clinically significant prostate cancer, the bivariate modelling was performed, which revealed that such a predictive model can increase its overall precision up to 80% (Table 5).

Table 5. Predictors of clinically significant prostate cancer: bivariate logistic regression analysis

Indicator	Value	p	OR	95% CI
PSA density	<0.1475 ng/mL ²	1,00		
	>0.1475 ng/mL ²	<0,001	5,79	2,31–14,53
Prostate gland volume (multiparameter magnetic resonance imaging)	>48.5 mL	1,00		
	<48.5 mL	0,004	3,58	1,50–8,55
Nagelkerke R ²	0.33			
Model precision,%	80.5			

Finally, the different logistic regression models were compared regarding their features and depending on the set of variables. The findings suggest that the model precision is very similar and varies at 80% (Table 6).

Table 6. The main predictive factors and clinically significant prostate cancer: comparison of different logistic regression models

Level of analysis	Indicator	PSA density	Prostate volume
Univariate	OR	10.58	8,29
	p	<0.001	<0,001
	<i>Nagelkerke R²</i>	0.28	0,24
	Model precision,%	79.5	79,5
Multivariate	OR	3.58	2,90
	p	0.039	0,037
	<i>Nagelkerke R²</i>	0.33	
	Model precision,%	77.8	
Bivariate	OR	5.79	3,58
	p	<0.001	0,004
	<i>Nagelkerke R²</i>	0.33	
	Model precision,%	80.5	

The study findings demonstrate that having either one of the two independent indicators gives very similar opportunities to predict a clinically significant case of prostate cancer, so in clinical practice, either one of them may be chosen. However, it can be noted that better sensitivity is a characteristic of PSA density (78%), while better specificity – of prostate gland volume (81%).

CONCLUSIONS

After transperineal biopsy in patients with increased PSA levels, but systematic transrectal biopsy showing no cancer diagnosis, 105 of 200 patients (52.5%) were diagnosed with prostate cancer, and 41 of them (20.5%) had clinically significant prostate cancer. Based on this study's findings, it can be concluded that:

1. The 3D ultrasound imaging system in patients after a transrectal prostate biopsy had limited use, because its diagnostic accuracy with optimal cut-offs reached 76% for prostate gland volume and 62% for focus volume. Among these two indicators, higher sensitivity and specificity were characteristics of prostate gland volume with a cut-off of 41.03 cm³.

2. Multiparameter magnetic resonance imaging based on the PI-RADS-v2 system with a 1.5 T device for patients after transrectal prostate biopsy demonstrated a similar accuracy to the 3D ultrasound imaging system. For clinically significant prostate cancer, the magnetic resonance showed a 78% accuracy based on prostate gland volume and 45% accuracy based on focus volume. Among these two indicators, higher sensitivity and specificity were characteristics of prostate gland volume with a cut-off of 48.5 mL. An assessment of the PI-RADS-v2 categories highlighted grade 5, which was associated with a 2.9 times higher risk of clinically significant prostate cancer when compared to the lowest risk category (below 3 points).

3. The analysis of CRISP3, LMTK2, and MSMB genetic markers showed that the highest accuracy was characteristic of CRISP3 (64%), though it was considerably lower than indicators obtained using the 3D ultrasound imaging system and multiparameter magnetic resonance imaging. On the other hand, MSMB showed very high sensitivity (95%) and extremely low specificity (11%). The LMTK2 enabled a differentiation of clinically significant and non-significant cases of prostate cancer: based on a cut-off value of -3.80, the LMTK2 expression was related to a 3.6 times higher odds of clinically significant prostate cancer.

4. A comparison of the 3D ultrasound imaging system, multiparameter magnetic resonance imaging, transperineal biopsy, and molecular markers for prediction of clinically significant prostate cancer showed that the most accurate procedure was multiparameter magnetic resonance imaging. The best predictors of clinically significant prostate cancer were PSA density with a cut-off value of 0.1475 ng/mL² (78% sensitivity) and prostate gland volume with a cut-off value of 48.5 mL (81% specificity). These factors were independently associated with an increased

risk (3.6 and 2.9 times higher, respectively) of developing clinically significant prostate cancer.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas:	Alvydas
Pavardė:	Vėželis
Gimimo data:	1972-12-20
Išsimokslinimas	Aukštasis universitetinis
Pagrindinė darbovietė	Nacionalinis vėžio institutas, Santariškių g. 1, Vilnius, LT-08660, Lietuva
Telefono Nr.	+370 698 40112
El. paštas	avezelis@gmail.com , alvydas.vezelis@nvi.lt
Mokymosi įstaigos:	
1979–1991 m.	Ukmergės m. 5-oji vidurinė mokykla
1991–1997 m.	Kauno medicinos akademija, Medicinos fakultetas
1997–1998 m.	Vilniaus universitetas, medicinos gydytojo kvalifikacija
1998–2002 m.	Vilniaus universitetas, bendrosios chirurgijos gydytojo kvalifikacija
2002–2004 m.	Vilniaus universitetas, gydytojo urologo kvalifikacija, medicinos praktikos licencija Nr. MPL-00175
2004–2007 m.	Vilniaus universitetas, Ekonomikos fakultetas, vadybos ir verslo administravimo magistro kvalifikacinis laipsnis, specializacija – marketingas
Darbo patirtis:	
Nuo 2004 m. iki dabar	Nacionalinis vėžio institutas (buvęs Vilniaus universiteto Onkologijos institutas), Onkourologijos skyrius, gydytojas urologas
Mokymosi kursai ir stažuotės:	
2002 m.	Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Abdominalinės chirurgijos klinika, gydytojo endoskopoautojo sertifikatas
2004 m.	Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, reabilitacijos ir onkologijos klinika, gydytojo echoskopoautojo sertifikatas

2009 m.	Marijos Skłodovskos-Kiuri onkologijos centras, Varšuva, Lenkija, prostatos brachiterapijos teoriniai ir praktiniai kursai
2013 m.	ESTRO prostatos vėžio brachiterapijos tobulinimosi kursai, Kelnas, Vokietija
2020 m.	Essen-Mitte klinika, Esenas, Vokietija, teoriniai ir praktiniai „BiopSee Fusion“ sistemos kursai
Draugijų ir asociacijų narys:	
2004 m.	Lietuvos urologų draugijos narys, Lietuvos ultragarso asociacijos narys, Europos urologų asociacijos (EAU) narys
Praktinių interesų kryptis:	Onkourologinių ligų diagnostika ir chirurginis gydymas
Mokslinių interesų kryptis:	Minimaliai invazinės prostatos procedūros (prostatos brachiterapija, krioterapija, transrektalinės ir transperinealinės prostatos biopsijos)

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju mokslinio darbo konsultantams – Vilniaus universiteto Santaros klinikų direktoriui prof. dr. Feliksui Jankevičiui ir Nacionalinio vėžio instituto laikinai einančiai direktoriaus pareigas prof. dr. (HP) Sonatai Jarmalaitei už suteiktą galimybę ir paramą vykdant šį mokslinį darbą.

Esu ypač dėkingas prof. dr. (HP) Janinai Didžiapetrienai, kuri paskatino smalsumą moksliniam darbui. Nuoširdžiai dėkoju už visapusišką globą, padaršimus ir patarimus, siekiant kuo geresnių mokslinio darbo rezultatų.

Labai ačiū Nacionalinio vėžio instituto Onkourologijos skyriaus vedėjui dr. Albertui Uliui, skyriaus urologams ir personalui, taip pat Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų, Respublikinės Panevėžio, Respublikinės Šiaulių ligoninių urologams už bendradarbiavimą ir pagalbą atliekant klinikinę mokslinio darbo dalį.

Noriu padėkoti Nacionalinio vėžio instituto gydytojams radiologams, genetinės diagnostikos laboratorijos ir molekulinės onkologijos laboratorijos darbuotojams, taip pat Valstybinio patologijos centro gydytojams patologams už pagalbą analizuojant ir vertinant klinikinę mokslinio darbo rezultatų dalį.

Esu labai dėkingas savo šeimai už nuolatinį rūpestį, tikėjimą ir palaikymą.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 16 egz.