

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Robertas Adomaitis

ANKSTYVOSIOS DIAGNOSTIKOS PROGRAMOS POVEIKIO
SERGAMUMUI PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽIU LIETUVOJE
VERTINIMAS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas

Prof. dr. Feliksas Jankevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06 B)

Mokslinis konsultantas

Habil. dr. Juozas Kurtinaitis (Vilniaus universiteto Onkologijos institutas,
biomedicinos mokslai, medicina – 06 B) iki 2008 m. lapkričio 28 d.

TURINYS

TURINYS	3
SANTRUMPOS	4
I. ĮVADAS	5
1. Problemos aktualumas	5
2. Tyrimo tikslas	10
3. Tyrimo uždaviniai	10
4. Darbo naujumas	10
5. Ginamieji teiginiai	11
II. LITERATŪROS APŽVALGA	12
1. Prostatos vėžio epidemiologija ir rizikos veiksniai	12
2. Prostatos vėžio diagnostika	14
2.1. Žymenų taikymas ankstyvo prostatos vėžio diagnostikai	15
2.1.1. PSA ir jo formos.....	16
2.1.2. PSA diagnozuojant prostatos vėžį.....	17
2.1.3. PSA kinetika diagnozuojant prostatos vėžį.....	20
2.1.4. fPSA/PSA santykisdiagnostuojant prostatos vėžį.....	21
2.1.5. PSA molekulinės subformos diagnozuojant prostatos vėžį ...	21
2.2. PCA3 testas diagnozuojant prostatos vėžį	22
2.3. Eksperimentiniai prostatos vėžio žymenys	23
3. Digitalinis rektalinis tyrimas diagnozuojant prostatos vėžį.....	24
4. Prostatos biopsijos technika ir jos įtaka vėžiui aptikti	25
5. Organizuota prostatos vėžio patikra	26
5.1. Patikros organizavimo metodikos.....	30
5.2. Patikros grupės amžiaus ribos.....	31
5.3. PSA tyrimo periodiškumas.....	33
6. Ankstyvos patikros poveikis epidemiologiniams rodikliams	34
III. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI	38
2. Duomenų kilmė	39
2.1. Informacija apie suteiktas sveikatos priežiūros paslaugas.....	39
2.2. Informacija apie nustatytą prostatos vėžio diagnozę	41
3. Statistinės analizės metodai.....	41
IV. REZULTATAI	43
1. Tyrimo duomenų bazės sukūrimas	43
2. Tiriamosios grupės demografiniai duomenys	43
3. LPLVADP patikros skvarba.....	44
4. Sergamumas prostatos vėžiu.....	53
V. REZULTATŲ APTARIMAS	65
VI. IŠVADOS	72
VII. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	73
VIII. LITERATŪROS SĄRAŠAS	74
IX. PUBLIKACIJŲ, SANTRAUKŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS	87

SANTRUMPOS

Santrumpa	Santrumpos paaiškinimas lietuvių kalba	Santrumpos paaiškinimas anglų kalba
AIT	Atsitiktinių imčių tyrimas	Randomized trial
AUA	Amerikos urologų asociacija	American Urological Association
BMR	Branduolio magnetinio rezonanso tyrimas	Magnetic resonance imaging
BPG	Bendrosios praktikos gydytojas	General Practitioner
BPSA	Gerybinis PSA	Benign PSA
cPSA	Kompleksinis PSA	Complex PSA
DRT	Digitalinis rektalinis tyrimas, prostatos apčiuopa pirštu per tiesiąją žarną	Digital rectal examination
EAU	Europos urologų asociacija	European Association of Urology
ERSPC	Europos prostatos vėžio patikros atsitiktinių imčių tyrimas	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
fPSA	Laisvasis PSA	Free PSA
hK	Žmogaus kalikreinas	Human kallikrein
iPSA	Neaktyvus PSA	Inactive PSA
LPLVADP	Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programa	Lithuanian prostate cancer early detection program
mRNR	Informacinė ribonukleo rūgštis	Messenger ribonucleic acid
NCCN	Nacionalis kovos su vėžiu tinklas	National Comprehensive Cancer Network
PCa	Prostatos vėžys	Prostate cancer
PCA3	Prostatos vėžio genas 3	Prostate Cancer Gene 3
PCPT	Prostatos vėžio prevencijos tyrimas	The Prostate Cancer Prevention Trial
PLCO	Prostatos, plaučių, storosios žarnos ir kiaušidžių vėžio patikros tyrimas	Prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial
pPSA	Pirmtakinis PSA	Precursor PSA
PSA	Prostatos specifinis antigenas, bendrasis PSA	Prostate specific antigen, total PSA
TMA	Transkripcijos medijuota amplifikacija	Transcription mediated amplification
tPSA	Bendrasis PSA	Total PSA
TRUS	Transrektalinis echoskopinis tyrimas	Transrectal ultrasound examination

I. ĮVADAS

1. Problemos aktualumas

Priešinės liaukos, arba prostatos, vėžys yra pati dažniausia vyrų onkologinė liga Lietuvoje nuo 2003 metų (1). Ši liga taip pat jau daugelį metų užima antrąją vietą Lietuvos vyrų mirčių nuo onkologinių ligų statistikoje. Iki 2003 metų dažniausia vyrų onkologinė liga buvo plaučių vėžys, kuris ir pastaraisiais metais išlieka pačia letališkiausia vyrų solidinių navikų rūšimi.

Pasaulyje prostatos vėžys yra antra pagal dažnumą vyrams nustatoma solidinio naviko rūšis. 2008 metais visame pasaulyje nuo prostatos vėžio mirė 258 tūkst. vyrų. Daugiau nei pusė šių mirčių įvyksta ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse. Prostatos vėžys yra šeštas pagal mirčių skaičių tarp onkologinių ligų pasaulyje (2).

Per daugelį metų prostatos vėžys įgijo sunkios ir mirtinos ligos įvaizdį. Taip atsitiko dėl to, kad ankstyvose savo vystymosi stadijose ši liga neturi jokių aiškesnių klinikinių požymių. Pacientai į gydytojus paprastai kreipiasi tik pajutę negalavimus, o prostatos vėžio atveju sveikatos sutrikimus sukelia tik vietiškai išplitusi liga ar dauginės metastazės kauluose ir kituose organuose.

Prostatos vėžys dažniausiai išsivysto vyrams perkopusiems 50-ies metų amžiaus ribą. Dažniausiai liga vystosi lėtai ir iki pirmųjų simptomų gali praeiti 10–15 metų. Dauguma Lietuvos vyrų, kurių mirties priežastimi tapo prostatos vėžys sulaukė 70-75 metų ar net vyresnio amžiaus (1). Šie prostatos vėžio natūralios eigos bruožai yra esminiai planuojant naviko ankstyvos diagnostikos priemones ir vertinant jų efektyvumą. Daugelis Lietuvos vyrų, kuriems nustatoma ši liga, jau bus išgyvenę daugiau nei vidutinis šalies vyras. Dabartinės Lietuvos vyresnio amžiaus vyrų mirčių priežasčių lyderės yra širdies ir kraujagyslių ligos (3), todėl tikėtina, kad nemaža dalis vyrų, kuriems gali būti nustatytas prostatos vėžys, per artimiausius 10 metų mirs ne nuo šios ligos.

Visiškai išgydyti prostatos vėžį ir pagerinti pacientų išgyvenamumą, bei sumažinti ligos sukiamų komplikacijų dažnį galima tik nustačius ir išgydžius ligą, kuri dar neišplitusi už prostatos ribų. Esminis persilaužimas diagnozuojant prostatos vėžį įvyko tik XX a. devintojo dešimtmečio pabaigoje. Amerikiečių mokslininkai išskyrė baltymą – prostatos specifinį antigeną (4), kurio koncentracijos padidėjimas žmogaus kraujo serume leidžia anksčiau įtarti prostatos vėžį, t.y. iki atsirandant klinikiniam simptomams. PSA tyrimo paplitimas klinikinėje praktikoje pirmiausia padidino sergamumą šia liga (1). Tik gerokai vėliau pavyko pastebėti išplitusio prostatos vėžio atvejų skaičiaus mažėjimą (5). Prostatos vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo rodikliai, ekspertų nuomone, gerėja ne tik dėl tobulėjančių prostatos vėžio gydymo metodikų, bet ir dėl to, kad diagnozė nustatoma ir gydymas taikomas jaunesniame amžiuje nei anksčiau (6).

Lietuvoje PSA tyrimas plačiau pradėtas naudoti tik apie 2000 metus. Daugelis pacientų šį tyrimą atlikdavo urologo rekomenduoti arba asmenine iniciatyva. Dažnėjant PSA tyrimo taikymui praktikoje sergamumas prostatos vėžiu Lietuvoje išaugo. Tarp naujai diagnozuojamų priešinės liaukos navikų, vėlyvų stadijų liga Lietuvoje iki 2006 metų vis dar sudarydavo daugiau nei pusę atvejų (1). Esminio persilaužimo diagnozuojant prostatos vėžį nebuvo galima tikėtis dėl keleto priežasčių: 1) PSA tyrimo žinomumo visuomenėje buvo per menkas; 2) PSA tyrimą pacientai dažniausiai apmokėdavo savo lėšomis; 3) pirminės sveikatos priežiūros grandyje sveikų asmenų profilaktinis tikrinimas buvo menkai skatinamas.

Bendrojo PSA koncentracija kraujo serume yra plačiausiai šiuo metu pasaulyje naudojamas priešinės liaukos vėžio žymuo. Apie šį žymenį sukaupta daugiausia informacijos, tačiau netyla ir diskusijos dėl jo trūkumų. Kol kas PSA tyrimas yra vienintelis, kuris gali būti pritaikytas didelės apimties ankstyvos diagnostikos programose.

Urologinė pagalba Lietuvoje yra teikiama atsižvelgiant į Europos urologų asociacijos (EAU) diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, kurios yra atnaujinamos kiekvienais metais. 2005 metų EAU rekomendacijose buvo

nurodoma, kad kol kas dar nesurinkta pakankamai duomenų, kad PSA nustatymu grindžiamos plačios priešinės liaukos vėžio diagnostikos programos galėtų būti vienareikšmiškai rekomenduojamos. Vis dėlto PSA patikrų naudą patvirtinantys duomenys iš Šiaurės Amerikos (7) paskatino kitas šalis, tarp jų ir Lietuvą, pradėti priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programas.

2006 metais Lietuvoje buvo pradėta įgyvendinti "Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos finansavimo programa"(LPLVADP)(8). Šios tęstinės programos priemonės apmokamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų. LPLVADP siekiama pagerinti ankstyvųjų priešinės liaukos vėžio stadijų diagnostiką, taikyti radikalius priešinės liaukos vėžio gydymo metodus, siekiant pailginti ligonių išgyvenamumą, sumažinti neįgalumą ir mirtingumą nuo šios ligos. Pagal programą pas BPG atvykę 50–75 metų vyrai informuojami apie prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos galimybes, atlikus PSA tyrimą identifikuojami asmenys, kuriems įtariamas prostatos vėžys. LPLVADP skatina sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus taikyti šiuolaikinius priešinės liaukos piktybinių navikų ankstyvosios diagnostikos metodus. LPLVADP finansavimo metodika orientuota į pacientui patogesnių ambulatorinių paslaugų teikimą.

Ankstyvų stadijų priešinės liaukos vėžiu sergantiems pacientams Lietuvoje yra sudarytos palankios sąlygos pasirinkti efektyvius radikalaus gydymo metodus: laparoskopinę ar atvirą radikalią prostatektomiją, modernų išorinį spindulinį gydymą ar brachiterapiją.

Nustačius ir išgydžius ankstyvą prostatos vėžį, pacientai gali išvengti pažengusios ligos sukeltamų komplikacijų ar sunkios metastazinio proceso sukeltos mirties, tačiau ši nauda pasireiškia tik išgyvenus keletą ar net 10 metų po radikalaus gydymo. Psichologiniai ir fiziniai sutrikimai dėl diagnostinių ir gydymo veiksmų gali pasireikšti iš karto. Suprantant galimą žalą, LPLVADP informuoto paciento sutikimui dalyvauti patikroje yra skiriamas ypatingas dėmesys. Prieš duodamas kraujo PSA tyrimui pacientas informuojamas, kad radus kraujo serume PSA koncentraciją, viršijančią nustatytą ribą, bus rekomenduotas tolesnis specialus ištyrimas ir prostatos

biopsija. Taip pat pacientui paaiškinamos dažniausios tyrimų komplikacijos, dabartinės priešinės liaukos vėžio gydymo galimybės ir jų įtaka gyvenimo kokybei. Pacientas savo sutikimą patvirtina pasirašydamas LPLVADP metodikos numatytoje formoje.

Programos finansavimo metodika nenumato lėšų pas gydytoją neatvykusių vyrų informavimui, tačiau didelis žiniasklaidos ir gydytojų draugijų dėmesys šiai temai nuolat gausina gerai informuotų pacientų skaičių.

Pagal LPLVADP tolesnis specialus ištyrimas vyrui rekomenduojamas, jei PSA koncentracija viršija 3 ng/ml. Urologas tirdamas pacientą atsiųstą dėl padidinto PSA privalo atlikti apžiūrą, prostatos DRT, išmatuoti prostatos tūrį ultragarsu, atlikti prostatos biopsiją kontroliuojamą ultragarsu.

2009 m. buvo paskelbti dviejų didelių prostatos vėžio diagnostikai skirtų atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai (9, 10). Europos prostatos vėžio patikros atsitiktinių imčių tyrimas (angl. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) parodė, kad prostatos vėžio organizuota atrankinė patikra panaudojant PSA testą gali 20 % sumažinti mirštamumą nuo šios ligos. Vis dėlto diskusijos dėl organizuotos PSA patikros taikymo dar nesibaigė, nes tam, kad išvengtume vieno mirties nuo prostatos vėžio atvejo, reikia patikrinti apie 1400 vyrų ir radikaliai gydyti 48 vyrus. Kai kurie autoriai, pritaikę papildomas statistikos metodikas minėto tyrimo duomenims, daro prielaidą, kad mirštamumo sumažėjimas yra net kelis kartus didesnis (11). Kol kas nėra aprobuotų priemonių, kurios leistų apriboti santykinai didelį nereikalingų diagnozių ir gydymo atvejų skaičių, kuris būdingas ankstyvai prostatos vėžio patikrai.

Europos urologų asociacijos 2011 metų gairėse PSA tyrimą siūloma atlikti tik gerai informuotam vyrui, kuris to tyrimo pageidauja (12). Nuo pačios pradžios LPLVADP yra sumanyta ir vykdoma kaip informuoto paciento ištyrimas. Lietuvoje vykdoma ankstyvo prostatos vėžio patikros programa yra viena iš nedaugelio pasaulyje, kai plataus masto programoje stengiamasi ne tik išaiškinti prostatos vėžio atvejus, bet ir išvengti diagnostinių veiksmų, didinančių kliniškai nereikšmingo prostatos vėžio atvejų skaičių ir verčiabčių

skirti nereikalingą gydymą. Lietuvoje pasirinkta pacientų tiesioginio konsultavimo taktika. Tikimasi, kad pašnekesys su bendrosios praktikos gydytoju ir, jei reikia, su urologu bus gana veiksminga priemonė atrenkant pacientus PSA tyrimui ir prostatos biopsijai.

Pirminės sveikatos priežiūros centrai yra plačiausias sveikatos įstaigų tinklas Lietuvoje, leidžiantis tiesiogiai dirbti su sveikais asmenimis. Per bendrosios praktikos gydytojus vykdoma PSA patikra yra pirmoji programos veiksmų pakopa. Šios patikros efektyvumas gali paveikti vėlyvus LPLVADP rezultatus. LPLVADP duomenų analizė gali padėti įvertinti tiesioginio gydytojo kontakto poveikį PSA patikra grindžiamos prostatos vėžio diagnostikos programos rezultatams. Tikėtina, kad PSA patikra dar ne vienerius metus išliks svarbia prostatos vėžio ankstyvosios diagnostikos priemone. Mirtingumo mažėjimą skelbiančių tyrimų rezultatai gali paskatinti sveikatos priežiūros organizatorius kitose šalyse naudoti PSA tyrimą organizuotai patikrai. Lietuvos ankstyvoji patirtis gali tapti vertingu informacijos šaltiniu kuriant efektyvesnes ligos užleistumo ir mirtingumo nuo prostatos vėžio mažinimo priemones.

2. Tyrimo tikslas

Įvertinti LPLVADP poveikį sergamumui ankstyvos stadijos prostatos vėžiu pagal skirtingas amžiaus grupes ir efektyvumą mažinant prostatos vėžio užleistumą Lietuvoje.

3. Tyrimo uždaviniai

1. Sukurti duomenų bazę leidžiančią išanalizuoti organizuotos patikros (LPLVADP) ryšį su sergamumu skirtingų klinikinių stadijų prostatos vėžiu Lietuvoje.
2. Išanalizuoti LPLVADP patikros paslaugos teikimo tendencijas ir skvarbą įvairaus amžiaus vyrų grupėse.
3. Išanalizuoti LPLVADP poveikį 50–75 metų vyrų sergamumo prostatos vėžiu struktūrai pagal stadijas.

4. Darbo naujumas

Atsitiktinių imčių klinikinių prostatos vėžio patikros tyrimų, naudojančių PSA testą, rezultatai leidžia tikėtis ligos užleistumo ir mirtingumo mažėjimo. Šių tyrimų duomenys dar nereiškia, kad PSA patikra realioje populiacijoje turės tokį patį poveikį. Poveikis ligos užleistumui ir mirtingumui priklauso nuo bendrosios patikros skvarbos. Hiperdiagnostikos ir nereikalingo gydymo mastai yra tiesiogiai susiję su vyresnio amžiaus vyrų patikros intensyvumu. Tirolio (Austrija) srities patirtis rodo, kad siūlant PSA patikrą per masinės informacijos priemones, įmanoma patikrinti apie 80 %, bet nereikalingo gydymo mastai šiuo atveju yra ne mažesni nei 20 % visų radikaliai gydytų pacientų.

Šis mokslinis darbas yra pirmas nacionaliniu mastu atliekamos PSA tyrimu pagrįstos patikros programos poveikio sergamumui vertinimas. Darbe analizuojamas organizuotos patikros skvarbos populiacijoje aspektas ir iki šiol

detaliai nenagrinėtos BPG teikiamos paslaugos galimybės mažinant skirtingo amžiaus vyrų prostatos vėžio užleistumą.

Šio mokslinio darbo rezultatai pirmiausia gali būti naudojami didinant nacionalinės programos efektyvumą. Pateiktas BPG teikiamos PSA patikros paslaugos galimybių vertinimas skirtingo amžiaus vyrų grupėse padės atsakyti į randomizuotų tyrimų iškeltą klausimą – kaip būtų galima suderinti PSA tyrimu paremtos patikros naudą ir neigiamą poveikį.

5. Ginamieji teiginiai

1. LPLVADP patikros skvarba 50–75 metų vyrų populiacijoje nevienoda skirtingose amžiaus grupėse.
2. Bendrosios praktikos gydytojo teikiama informavimo ir PSA patikros paslauga mažina prostatos vėžio užleistumą.

II. LITERATŪROS APŽVALGA

1. Prostatos vėžio epidemiologija ir rizikos veiksniai

Prostatos vėžys yra epitelinis piktybinis navikas, kuris vystosi vyro urogenitalinės sistemos liaukoje – prostatoje. Autopsijų metu atliktų prostatos tyrimų duomenys leidžia manyti, kad pirmieji mikroskopiniu tyrimo būdu aptinkami naviko židiniai prostatoje gali atsirasti jau ketvirtajame vyro gyvenimo dešimtmetyje (13, 14). Tiriant gyvus asmenis prostatos vėžys dažniausiai nustatomas sulaukusiems daugiau nei 50 metų. Daugeliu atvejų prostatos vėžys yra lėtai augantis, mažo agresyvumo navikas (15). Vyrai, kuriems nustatytas mažos rizikos prostatos vėžys, net negydomi per gyvenimą nepajunta jokių simptomų ir dažniau miršta nuo priežasčių, tiesiogiai nesusijusių su prostatos vėžiu. Pacientų mirties priežastimi tampa agresyvūs, palyginti greitai augantys, invazyvūs ir metastazavimu pasižymintys prostatos navikai (16). Vietiškai išplitę jie gali sukelti skausmus, šlapinimosi sutrikimus. Intensyviai augantis prostatos navikas dažnai užspaudžia viršutinius šlapimo takus ir gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą. Vėlyvose savo vystymosi stadijose prostatos vėžys išplinta į limfmazgius ir kitus organus, dažniausiai kaulus, plaučius, rečiau kepenis. Pažengusiam prostatos vėžiui gydyti reikalinga androgenų gamybą bei veikimą blokuojanti terapija, turinti daug šalutinių poveikių. Kaulinių metastazių turintys pacientai kenčia stiprius skausmus, taip pat neretai patiria patologinius kaulų lūžius.

Sergamumas prostatos vėžiu auga visame pasaulyje jau kelis dešimtmečius (2). Šis rodiklis ypač didelis tokiuose ekonomiškai išsivysčiusiuose regionuose kaip Šiaurės Amerika, Skandinavija ir Australija. Azijos šalyse sergamumas prostatos vėžiu gerokai mažesnis (17). Sergamumo augimas siejamas su paplitusiu PSA tyrimo naudojimu ankstyvai diagnostikai, todėl regionuose, kuriuose sveikatos priežiūros sistema yra menkai išplėtotą, sergamumas prostatos vėžiu 20 kartų mažesnis (2) nei, tarkim JAV. Prostatos vėžys yra

antra pagal dažnumą vyrų onkologinė liga, tačiau apie tris ketvirtadalius naujų atvejų nustatoma ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse.

Mirtingumas nuo prostatos vėžio pasaulyje įvairuoja daug mažiau, nes PSA tyrimo taikymas šiam rodikliui turi gerokai mažesnę poveikį nei sergamumui. 2008 metais nuo prostatos vėžio pasaulyje mirė daugiau kaip 250 tūkst. vyrų. Vakarų Europoje ši onkologinė liga pagal nusinešamų gyvybių skaičių atsilieka tik nuo plaučių vėžio. Nors sergamumas prostatos vėžiu tūkstantmečio pradžioje dar augo, mirtingumo rodikliai pradėjo mažėti tose šalyse, kuriose oportunistinė PSA patikra buvo aktyvi (2).

Kaip ir daugelio onkologinių ligų, prostatos vėžio priežasčių ar rizikos veiksnių vienareikšmiškai nurodyti negalime. Atlikta nemažai tyrimų ieškant prostatos vėžio atsiradimo veiksnių. Sergamumas prostatos vėžiu labai skiriasi įvairiose šalyse, todėl manoma, kad šią ligą ir greitesnę jos vystymąsi gali lemti paveldimumas ir aplinkos sąlygos. Šias prielaidas patvirtina kai kurių tyrimų rezultatai. Gronberg su kolegomis nustatė, kad prostatos vėžiu sergančio ligonio giminaičiai (broliai, sūnūs) turi kelis kartus didesnę riziką sirgti šia liga (18). Paveldimas prostatos vėžys gali sudaryti apie dešimtadalį visų prostatos vėžio atvejų. Pastebėta, kad sergančiųjų giminėms prostatos vėžys aptikamas bene dešimčia metų anksčiau, todėl šie asmenys taip pat gali mirti dėl prostatos vėžio santykinai jaunesni. Aplinkos sąlygų ir mitybos įpročių reikšmę parodo JAV gyvenančių japonų sergamumas prostatos vėžiu, kuris yra gerokai didesnis nei jų tautiečių, gyvenančiųjų Japonijoje (19). JAV gyvenančių juodaodžių mirtingumas nuo prostatos vėžio yra vienas didžiausių pasaulyje, tačiau šių pacientų mažesnės galimybės laiku gauti kvalifikuotą medicinos pagalbą gali būti ne mažiau svarbios nei genetiniai veiksniai (20).

Prostatos vėžio ląstelių gyvavimas priklauso nuo vyriškųjų lytinių hormonų, tačiau šių hormonų reikšmė vėžio atsiradimui ir vystymuisi nėra iki galo aiški. Pastebėta, kad mažesnis už normalų testosterono lygis (hipogonadizmas) yra susijęs su mažesniu sergamumu prostatos vėžiu. Deja, hipogonadizmas yra susijęs ir su didesniu nei paprastai agresyvaus prostatos vėžio atvejų skaičiumi (21).

Spėjama, kad didelis sočiųjų riebalų rūgščių ir mažas skaidulinių medžiagų kiekis dietoje gali būti susiję su didesne rizika susirgti prostatos vėžiu. Deja, žinios apie prostatos vėžio patogenezę ir epidemiologiją kol kas menkai prisideda prie tikslaus šios ligos atsiradimo rizikos veiksnių apibrėžimo (22), o pacientų amžius lieka pagrindiniu patikros pradžios kriterijumi.

2. Prostatos vėžio diagnostika

Prostatos vėžio ankstyvai diagnostikai gali būti naudojamos šios priemonės:

- 1) paciento fizinis ištyrimas, kurio būtinoji dalis yra priešinės liaukos apčiuopa pirštu per tiesiąją žarną (digitalinis rektalinis tyrimas);
- 2) laboratoriniai tyrimai
 - a. bendrasis PSA;
 - b. laisvasis PSA;
 - c. kitos PSA izoformos;
 - d. PCA3 testas;
- 3) instrumentiniai tyrimai
 - a. transrektalinė prostatos echoskopija;
 - b. branduolio magnetinio rezonanso tomografija.

Galutinė prostatos vėžio diagnozė turi būti nustatoma ištyrus prostatos biopsijos mėginius ar operacinę medžiagą. Šiuo metu be išlygų prioritetą teikiamas stulpelinei prostatos biopsijai, nes aspiracinės biopsijos mėginiai nesuteikia tyrėjams pakankamai informacijos apie naviko dydį ir agresyvumą (negalima pritaikyti Gleasono verinimo skalės). Viso pasaulio patologams tenka ištirti didelį skaičių prostatos biopsinių mėginių, todėl jau yra parengti ir aprobuoti tokių mėginių apdorojimo ir vertinimo standartai (23).

Digitalinis rektalinis tyrimas (DRT) buvo naudojamas prostatos vėžio diagnostikai dar iki atsirandant PSA tyrimui. Šis tyrimas išlieka aktualus ir šiandien, nes daugelis prostatos vėžio atvejų aptinkami periferinėje zonoje, kurios didžiąją dalį galima apčiuopti pirštu. Naviko židiniai, didesni nei 0,2 ml, jau gali būti apčiuopiami. Net ir esant PSA < 2 ng/ml prostatos vėžio įtarimas

DRT būdu iki 30 % atvejų pasitvirtina atlikus prostatos biopsiją (24). Nors ir paprastas, DRT yra ir gana ribotas prostatos vėžio įtarimo metodas: tai subjektyvus tyrimas, reikalaujantis nemažos patirties mėginant nustatyti prostatos vėžį, kai liga ankstyvos stadijos.

Prostatos išyrimas echoskopu yra dažniausiai naudojamas vaizdinis tyrimo metodas prostatos vėžiui diagnozuoti. Kadangi daugelis prostatos vėžio židinių lokalizuojasi periferinėje zonoje, tai per tiesiąją žarną atliekama prostatos echoskopija padeda daug tiksliau vertinti prostatą nei tyrimas ultragarsu per pilvo priekinę sieną (transabdominalinė echoskopija). Klasikinių hipoechogeninių prostatos vėžio židinio vaizdą pavyksta pamatyti tik daliai pacientų, sergančių prostatos vėžiu (25), todėl transrektalinė prostatos echoskopija gali būti naudojama tik kartu su kitais prostatos vėžio diagnostikos metodais. Šiuo metu pasiūlyta keletas atspindėto ultragarso signalo papildomo skaitmeninio apdorojimo metodikų, kurios turėtų padėti tiksliau identifikuoti prostatos vėžio židinius. Kol kas naudojant kontrastinę madžiagą atliekamos prostatos transrektalinės echoskopijos ir prostatos elastingumo matavimo (sonoelastografijos) metodikos yra klinikinių tyrimų stadijos ir naudojamos daugiausia pritaikomųjų prostatos biopsijų planavimui (26).

Sparčiai besivystanti branduolio magnetinio rezonanso tomografijos technologija vis dažniau naudojama jau nustatytam ar įtariamam prostatos navikui charakterizuoti. 1,5T su endorektaline rite, 3T ir 7T BMR tomografijos aparatais atlikti prostatos tyrimai jau gana tiksliai atvaizduoja smulkius prostatos vėžio židinius (27). Vis dėlto šios technologijos dar yra labai brangios ir sunkiai prieinamos, todėl kol kas negali būti naudojamos pirminei patikrai dėl prostatos vėžio ar pakeisti prostatos biopsijos diagnozuojant ligą.

2.1. Žymenų taikymas ankstyvo prostatos vėžio diagnostikai

Nepaisant nuolatinių pastangų gerinti prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos priemones, prostatos specifinio antigeno (PSA) tyrimas jau daugiau nei 30 metų išlieka pagrindiniu klinikinėje praktikoje. Pastaraisiais metais atsirado

naujų komerciškai platinamų žymenų testų, skirtų prostatos vėžio diagnostikai, pavyzdžiui PCA3. Toliau apžvelgiamas PSA, jo kitimų ir įvairių subformų naudojimas ankstyvai prostatos vėžio diagnostikai, trumpai aptariami kiti prostatos vėžio žymenys.

2.1.1. PSA ir jo formos

Prostatos specifinis antigenas, arba žmogaus kalikreinas 3 (angl. *human kallikrein 3*, hK3), tai vienas išdaugelio audinių kalikreinų. PSA yra gausiausiai sintetinamas prostatos audinyje. Šio fermento funkcija yra želatininių baltymų proteolizė prostatos išskyroms susiliejus su sėklinių pūslelių skysčiu (4). PSA suskystina ejakuliatą ir yra būtinas natūralaus apvaisinimo procesui. Prostatos audiniuose PSA koncentracija yra gerokai didesnė nei kraujo serume, į kurį paprastai patenka tik nedidelė šio fermento frakcija. PSA padidėjimas kraujo serume vyrams, sergantiems prostatos vėžiu, yra aiškinamas ne padidėjusia šio fermento gamyba, o padidėjusiu jo patekimu į kraujo serumą dėl navikinio proceso suardytos prostatos citoarchitektonikos (28). Į kraujo tėkmę patekusį PSA galima nustatyti įvairiomis metodikomis. Šiuo metu vyrauja imunofermentiniai PSA tyrimai, kuriais randamas bendrasis PSA (angl. *total PSA*, *tPSA*). Kraujyje cirkuliuojantį PSA iš tiesų galima suskirstyti į dvi dideles frakcijas. PSA, kuris į kraują patenka nepakitęs ir išlaiko savo fermentinį aktyvumą, kraujo serume sudaro kompleksus su proteazių inhibitoriais, daugiausia su α 1-antichimotripsinu. Ši PSA frakcija dar vadinama kompleksiniu PSA (angl. *complex PSA*, *cPSA*). PSA, kuris yra netekęs fermentinio aktyvumo, kraujo serume cirkuliuoja laisvai ir vadinamas laisvuju PSA (angl. *free PSA*, *fPSA*). fPSA frakcija nėra vienalytė, o ją sudarančių PSA izoformų koncentraciją įmanoma nustatyti atskirai. Didžiąją fPSA dalį sudaro fermentinio aktyvumo netekusios, tačiau nepakitusią aminorūgščių grandinę turinčios PSA molekulės, vadinamasis neaktyvus PSA (angl. *inactive PSA*, *iPSA*). Kita fPSA dalis – tai greičiausiai prostatoje modifikuotas PSA, kurio koncentracija ypač didelė gerybinės prostatos

hiperplazijos audiniuose. Tai lėmė, kad ši PSA forma pavadinta gerybiniu PSA (angl. *benign PSA, BPSA*). Likusi fPSA dalis – tai įvairių aktyvios PSA molekulės pirmtakų mišinys (29). Pirmiausia prostatoje sintetinamas PSA preproteinas iš 261 aminorūgšties. Vėliau nuo šio polipeptido atskiriamaos pirmosios 17 aminorūgščių ir gaunamas baltymas pirmtakas (pPSA). pPSA yra apdorojamas hK2 ir virsta 237 aminorūgščių aktyvia PSA molekule (30). Anksčiau pPSA buvo laikomas 7 aminorūgščių kepurę turinčiu propeptidu (iš viso 244 amino rūgštys). Vėliau paaiškėjo, kad yra ir pPSA formos turinčios trumpesnes priekines grandines iš 1, 2, 4, 5 aminorūgščių, atitinkamai pavadintos (-1)pPSA, (-2)pPSA, (-4)pPSA, (-5)pPSA (31).

2.1.2.PSA diagnozuojant prostatos vėžį

Jau daugiau nei trisdešimt metų bendrojo PSA nustatymo kraujo serume testas yra dažniausiai pasaulyje naudojamas tyrimas prostatos vėžiui diagnozuoti. Pradėti reguliariai kartoti šį kraujo tyrimą rekomenduojama vyrams, kuriems sukanka 50–55 metai, nes nuo šio amžiaus dažniau pasitaiko prostatos vėžys. Šiuo metu daugėja įrodymų, kad vienkartinis PSA matavimas sulaukus 40-ies metų gali būti naudingas prognozuojant prostatos vėžio tikimybę vėlesniu vyro gyvenimo tarpsniu (32). Daugelio šalių urologai sutaria, kad vyresniems nei 75 metų vyrams PSA tampa nebeefektyvia priemone, nes jiems padidėjęs PSA randamas dažniau, o nustatytas mažos rizikos lokalus prostatos vėžys dažniausiai yra tik stebimas (33). Bent kartą gyvenime PSA tyrimą yra atlikę iki 40 % 50–75 metų vyrų Europoje ir iki 75 % JAV (34).

PSA nėra specifiskas vėžinei transformacijai baltymas. Šio fermento gausu normaliam prostato audinyje. Besivystantis navikas sukelia didesnę PSA penetravimą į sisteminę kraujo apytaką. Yra žinoma, kad prostatos vėžio buvimo negalima atmesti remiantis PSA tyrimo rezultatu. Prostatos vėžys gali būti randamas ir esant PSA koncentracijai <0,5 ng/ml (35). Klinikiniame prostatos vėžio prevencijos tyrime, kuriame prostatos biopsija buvo atliekama visiems asmenims, neatsižvelgianti į jų PSA tyrimo rezultatą, buvo surinkti

duomenys, įrodantys, kad prostatos vėžio tikimybė didėja didėjant PSA lygmeniui nuo 0 ng/ml iki 4 ng/ml (1 lentelė).

1 lentelė. Prostatos vėžio tikimybė esant skirtingai PSA koncentracijai (34)

PSA koncentracija (ng/ml)	Prostatos vėžio tikimybė (%)
0–0,5	6,6
0,6–1,0	10,1
1,1–2,0	17,0
2,1–3,0	23,9
3,1–4,0	26,9

Remiantis minėtų tyrimų duomenimis bendrojo PSA tyrimas dažniausiai interpretuojamas naudojant ribines vertes. Prostatos biopsija paprastai rekomenduojama vyrams, kuriems randama PSA koncentracija yra didesnė nei 2–4 ng/ml. Didelės imties ankstyvos patikros tyrimų duomenimis tokių vyrų gali būti 13–33 %. Vienos atskirai paimtos ribinės PSA vertės jautrumas gali siekti 90 %, tačiau specifiškumas dažniausiai linkęs smarkiai mažėti vyresnio amžiaus vyrų grupėje (36). Didžiausią pacientų skaičių apimančiame ERSPC tyrime buvo pasirinkta 3 ng/ml PSA riba(8). Nepaisant PSA ribotumo, jo taikymas gerai organizuotoje ankstyvos diagnostikos programoje gali būti labai veiksmingas. ERSPC studijoje PSA tyrimas ir prostatos bipsijos buvo atliekamos griežtai pagal numatytą algoritmą kas ketveri metai. Šioje studijoje tik 0,03 % vyrų mirė nuo laiku nediagnozuoto prostatos vėžio padarinių.

Atliekant PSA tyrimą patikros tikslais 55–75 metų vyrams, buvo prieita prie išvados, kad radus PSA <1 ng/ml galima saugiai apsispręsti kitą PSA tikrinimą atlikti po aštunerių metų (37). Reikia pastebėti, kad 40–50 metų vyrams 0,6–0,7 ng/ml lygis jau siejasi su didesniu sergamumu prostatos vėžiu po 10 metų (38).

Prostatos biopsiją atliekant be išimties kiekvienam vyrui, kurio PSA >3 ng/ml, apie 20 % nustatytų prostatos vėžio atvejų atitinka mažos rizikos ligos

kriterijus ir gali būti stebimi pagal aktyvios stebėsenos protokolą. Taikant dar žemesnį PSA slenkstį 2 ng/ml, vis tiek apie 45 % prostatos vėžio atvejų lieka nenustatyti, nors techniškai juos rastume atlikę prostatos biopsiją nekreipdami dėmesio į mažą PAS koncentraciją. Net ir toks, atrodytų, didelis nediagnozuotų prostatos vėžio atvejų skaičius visiškai nepablogino tirtos vyrų grupės išgyvenamumo rodiklių (39) .

Vienos PSA ribinės vertės taikymo trūkumus iš dalies galima pagrįsti tuo, kad neatsižvelgiama į prostatos gerybinės hiperplazijos egzistavimą. Yra žinoma, kad vyresnio amžiaus vyrams santykinai dažniau randama padidėjusi prostata, nors šis rodiklis reikšmingai įvairuoja netgi gana vienalytėse populiacijose (40). Kadangi bendrojo PSA koncentracija atspindi ir prostatos hiperplazijos laipsnį, todėl pasiūlyta keletas metodikų, leidžiančių atsižvelgti į šį veiksni, kai prostatos vėžio diagnostikai naudojamas PSA tyrimas.

2 lentelė. Amžinės PSA ribos rekomenduojant prostatos biopsiją Tirolio projekte (šiam tyrimui rekomenduojant prostatos biopsiją dar atsižvelgiama į fPSA/PSA santykį) (42)

Amžius (metais)	PSA koncentracija (ng/ml)	
	Iki 1995 metų	Po 1995 metų
40–49	0–2,5	0–1,25
50–59	0–3,5	0–1,75
60–69	0–4,5	0–2,25
70–79	0–6,5	0–3,25

Dar 1993 m. remdamasis populiacinio tyrimo rezultatais Oesterlingas su kolegomis apibrėžė amžinių PSA ribų sąvoką (41). Šis pasiūlymas yra praktiškai taikomas didelio masto populiacijos stebėjimo projekte Austrijos Tirolio srityje (42), kur prostatos biosija pacientui rekomenduojama, kai viršijama amžinė PSA riba (2 lentelė).

PSA amžinių ribų metodika yra patogi naudoti praktikoje, nes nereikalauja papildomų tyrimų ir tam tereikia tiksliai žinoti paciento amžių pilnais metais, tačiau ši metodika netaikoma individualių tiriamojo asmens prostatos dydžiui.

Tikslesnis PSA koncentracijos kraujo serume priklausomybės nuo prostatos gerybinės hiperplazijos vertinimas galimas išmatavus paciento prostatos tūrį ultragarsu ir apskaičiavus PSA tankio rodiklį, kai PSA neviršija 4 ng/ml. Ši metodika panaudota ir ERSPC tyrimo Roterdamo šakos pacientų duomenų pagrindu parengtoms skaičiuoklėms, kuriose naudojamas prostatos tūrio rodiklis(43).

2.1.3. PSA kinetika diagnozuojant prostatos vėžį

PSA tyrimas yra lengvai prieinamas daugelyje pasaulio šalių ir dažnai atliekamas paciento pageidavimu. Vyrams, kurie reguliariai pasitikrina PSA lygį, galima atlikti PSA kitimų analizę. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad sėkmingas PSA kilimo greičio ar dvigubėjimo laiko naudojimas stebint pacientus po prostatos vėžio gydymo visiškai nereiškia šių dinaminių rodiklių tinkamumo ankstyvai prostatos vėžio diagnostikai.

Pirmiausia reikia paminėti gana didelį biologinį PSA kintamumą per parą, taip pat ryšį su lytiniais santykiais ir manipuliacijomis tiesiojoje žarnoje (44). Tokios PSA kinetinės savybės labai sunkina vertinti PSA dinamiką.

Vienas prostatos vėžio diagnostikos klinikinis tyrimas konstavo didesnę prostatos vėžio riziką vyrams, kurių PSA didėja greičiau nei 0,75 ng/ml per metus (45). Tačiau analogiškų rezultatų nepavyko gauti kitiems tyrėjams. Taip pat yra žinoma, kad didelis PSA kilimo greitis yra gana retas reiškinys (46). Atliekant daugiafaktorinę analizę didelių imčių tyrimuose (ERSPC, PCPT), PSA kilimas nebuvo statistiškai patikimas rodiklis prognozuojant prostatos vėžio diagnozę. Mažai tikėtina, kad pavyks atlikti perspektyviuosius tyrimus aiškinantis PSA kinetikos diagnostinę vertę, tačiau šis rodiklis gali būti naudingas klinikinėje praktikoje.

2.1.4. fPSA/PSA santykisdiagnozuojant prostatos vėžį

Tik nedidelė prostatoje esančio PSA dalis patenka į kraujo tėkmę. Kataliziškai aktyvus PSA kraujyje sudaro kompleksus su proteazių inhibitoriais. Įvairios kataliziškai neaktyvios PSA formos kraujyje cirkuliuoja laisvos ir yra vadinamos laisvuju PSA (fPSA).

Išmatuota fPSA koncentracija klinikinėje praktikoje yra taikoma jos santykiui su bendrąja PSA koncentracija apskaičiuoti. Dažniausiai fPSA ir PSA santykis išreiškiamas procentais.

Atsitiktinės imties klinikinuose tyrimuose patvirtinta, kad maža fPSA koncentracija yra susijusi su didesne prostatos vėžio rizika. Catalona ir bendraautorai yra pasiūlę naudoti 25 % slenkstinę ribą, nes esant didesniai fPSA/PSA koncentracijai santykiui prostatos vėžys nustatomas tik 8 % pacientų, kuriems atliekama prostatos biopsija, kai bendrasis PSA yra 4–10 ng/ml (47). Papildomos prognozės vertės fPSA/PSA santykis neturi, jei PSA koncentracija viršija 10 ng/ml.

2.1.5. PSA molekulinės subformos diagnozuojant prostatos vėžį

Pirmtakinis PSA (pPSA) buvo tyrinėtas keliuose palyginti nedidelės imties tyrimuose. Šis rodiklis pasižymi gana dideliu jautrumu nustatant prostatos vėžį pacientams, kurių bendrasis PSA yra vadinamojoje pilkojoje zonoje – nuo 2 ng/ml iki 10 ng/ml. pPSA specifiškumas, keletu autorių duomenimis, yra šiek tiek geresnis nei fPSA, tačiau prostatos vėžį aptinkančių biopsijų dalies skirtumas sudaro apie 10–15 % (48, 49).

PSA pirmtakinių propeptidų (pPSA, (-2)pPSA, (-4)pPSA, (-5,-7)pPSA) lygis kraujo serume ir ryšys su prostatos vėžio rizika bei prognoze yra mažai tyrinėtas. Daugelis atliktų tyrimų parodė, kad kiekvienos šios pPSA formos jautrumas diagnozuojant prostatos vėžį nėra statistiškai patikimai geresnis nei fPSA ar fPSA ir bendrojo PSA santykis (50, 51).

Intraprotatiškai modifikuota PSA forma BPSA yra patikimas rodiklis prognozuojant tranzitorinės prostatos zonos padidėjimą (52). Diagnozuojant prostatos vėžį BPSA nėra tikslesnis nei fPSA ar fPSA/PSA santykis. Kadangi BPSA yra tikslesnis nei fPSA prognozuojant prostatos gerybinę hiperplaziją, šis rodiklis ateityje gali būti naudojamas sprendžiant prostatos biopsijos reikalingumo klausimą vyrams, kuriems labai padidėjusi prostata ir bendrojo PSA kiekis.

2.2. PCA3 testas diagnozuojant prostatos vėžį

PCA3 – tai geno pavadinimas (angl. *Prostate Cancer Gene 3*). Ankstyvose tyrimų stadijose šis genas dar vadintas DD3. Žinoma, kad prostatos vėžio audiniams būdinga ryški PCA3 geno mRNR hiperekspresija, palyginti su gerybinės prostatos hiperplazijos audiniu (didesnė vidutiniškai 66 kartus to paties žmogaus audiniuose)(53).

Esminis PCA3 skirtumas, palyginti su PSA, yra tas, kad PCA3 yra specifiškas vėžiniam audiniui ir nepriklauso nuo bendro prostatos tūrio (54).

Nuo 2006 m. komerciškai platinamas klinikiniam naudojimui parengtas ir rekomenduojamas testas, kuriuo nustatoma PCA3 geno mRNR šlapime po prostatos masažo (55).

Pirmiausia atliekamas prostatos masažas per tiesiąją žarną – po tris perbraukimus pirštu nuo bazės link viršūnės abiejose prostatos skiltyse. Iškart po masažo šlapinimosi metu surenkami pirmieji 20–30 ml šlapimo (pirmoji porcija). Specialiu mėgintuvėliu paimama 2,5 ml šlapimo. Mėgintuvėlis su šlapimu kuo greičiau (ne vėliau kaip per 8 paras) pristatomas į PCA3 testą atliekančią laboratoriją laikantis mėginio gabenimo instrukcijos (arčiausiai Lietuvos PCA3 testą atliekančios laboratorijos yra Prahoje ir Helsinkyje). Laboratorijoje mėginys tiriamas TMA – transkripcijos medijuotos amplifikacijos metodika. Tyrimo atsakymas pateikiamas kaip PCA3 balas (angl. *PCA3 score*).

Pagal šiuo metu užbaigtus klinikinius tyrimus gamintojas rekomenduoja naudoti slenkstinį PCA3 balą – 35, kaip turintį geriausią jautrumo ir specifiškumo santykį. Pacientams, kuriems iki pirmos prostatos biopsijos dėl padidėjusio PSA buvo nustatytas didesnis nei 35 PCA3 balas, prostatos vėžys randamas beveik du kartus dažniau (jautrumas 64 %, specifiškumas 76 %) (56).

Kadangi PCA3 tyrimas yra techniškai sudėtingas ir brangus, tai šiuo metu jo taikymas orientuojamas į pacietus, kuriems prostatos biopsijos metu vėžio nerasta, tačiau išlieka padidėjęs ar didėjantis PSA kiekis.

Pacientams, kuriems išlieka padidėjęs PSA ir anksčiau buvo atlikta viena ar dvi prostatos biopsijos, esant PCA3 balui, didesniau kaip 35, vėžio nustatymo atlikus pakartotinę prostatos biopsiją tikimybė didesnė 2,5 karto nei esant PCA3 balui, mažesniau kaip 35 (jautrumas 58 %, specifiškumas 72 %) (57, 58).

PCA3 testas gali suteikti papildomos vertingos informacijos gydytojui ir pacientui, priimantiems sprendimus dėl diagnostinių procedūrų ir gydymo taktikos.

2.3. Eksperimentiniai prostatos vėžio žymenys

Pastaraisiais metais gausu publikacijų apie įvairius prostatos žymenis, kurie artimiausiu metu galėtų būti naudojami platesnėje klinikinėje praktikoje. Tarp tokių žymenų dažnai minimas TMPRSS2:ETS genų samplaikos (angl. *gene fusion*) nustatymo metodai.

Žinoma, kad TMPRSS2:ETS genų samplaikos randamos daugiau kaip pusei prostatos vėžiu sergančių pacientų (59). Dagelyje tyrimų nustatytas ryšys tarp šios genų samplaikos ir tolesnės prostatos vėžio eigos. Nors tyrimų rezultatai nevienareikšmiai, tačiau atrodo, kad tam tikros genų samplaikos yra susijusios su blogos prognozės prostatos vėžiu (60). Šis ryšys ateityje galėtų būti naudojamas priimant klinikinius sprendimus. Šiuo metu jau sukurtos

technologijos TMRSS2:ETS genų samplaikai nustatyti šlapimo mėginiuose (61), tačiau prekyboje jų dar nėra.

3. Digitalinis rektalinis tyrimas diagnozuojant prostatos vėžį

Digitalinis rektalinis tyrimas kartu su PSA tyrimu ir transrektaline prostatos biopsija, kontroliuojama ultragarsu, sudaro klasikinę triadą, rekomenduojamą įvairių institucijų paskelbtuose prostatos vėžio diagnostikos algoritmuose (AUA, EAU, NCCN). Didelės apimties prostatos vėžio diagnostikos projektuose digitalinis rektalinis tyrimas dažniausiai naudojamas kaip pagalbinis diagnostikos metodas. Iki įdiegiant PSA tyrimą į klinikinę praktiką digitalinis rektalinis tyrimas kartu su transrektaliniu ultragarsiniu tyrimu buvo svarbiausi pacientų atrankos metodai tolesniems diagnostikos veiksmams atlikti nustatant prostatos vėžį (62). Apie 18 % visų prostatos vėžio atvejų gali būti aptikta esant įtartiniems DRT rezultatams (63). Kvebeko prostatos vėžio patikros tyrimo vykdytojai konstatavo, kad digitalinis rektalinis tyrimas buvo pagrindinė indikacija atlikti prostatos biopsiją apie 14 % visų pirmame patikros etape nustatytų prostatos vėžio atvejų, tačiau vėlesniuose patikros etapuose prarado savo klinikinį reikšmingumą (7). Prostatos užpakalinio paviršiaus apčiuopos metu randami pakitimai (kontūro nelygumai, elastingumo sumažėjimas) dažniausiai būdingi už organo ribų jau išplitusiai ligai. Vis labiau populiarėjant PSA tyrimui ir ankstėjant prostatos vėžio diagnostikai, digitalinis rektalinis tyrimas neteko savo reikšmės atrenkant pacientus prostatos biopsijai. Dėl interpretacijos subjektyvumo digitalinis rektalinis tyrimas pakankamai tiksliai apibūdina naviko T stadiją tik apie 50 % atvejų (64), todėl jis naudotinas tik kaip diagnostinio proceso dalis, reikalinga papildomai informacijai surinkti atliekant urologinį ištyrimą ir sprendžiant dėl tolesnių tyrimų reikalingumo.

4. Prostatos biopsijos technika ir jos įtaka vėžiui aptikti

Pagrindinis prostatos vėžio histologinio patvirtinimo būdas yra prostatos biopsija. Jau 1968 metais Watanabe ir kolegos pasiūlė naudoti transrektalinę prostatos echoskopiją prostatos biopsijos kontrolei (65). 1989 metais vietoje pritaikomųjų hipoechogeninių prostatos židinių biopsijų Hodge su kolegomis rekomendavo naudoti sisteminę šešių stulpelių (sekstantinę) prostatos biopsijos techniką, kuri leido padidinti prostatos vėžio aptikimo lygį (66). Kiti tyrėjai toliau analizavo sisteminės prostatos biopsijos pranašumus ir trūkumus. Naudojant klasikinę parasagitalinę prostatos biopsinių mėginių ėmimo schemą, buvo ignoruojamos periferinės prostatos zonos lateralinės sritys, nueinančios gana toli į prostatos priekį (priekiniai periferinės zonos ragai). 1995 metais Stamey pasiūlė modifikuotą sekstantinės biopsijos techniką – lateralizuotą sekstantinę biopsiją nukreipiant biopsinę adatą lateraline kryptimi (67). Deja, ir patobulinta sekstantinė biopsija neleidžia atmesti prostatos vėžio galimybės, nes ši liga pasitaikė iki 23 % pacientų, kuriems radikali prostatektomija buvo atlikta neradus vėžio biopsijos metodu (68).

Šie stebėjimai paskatino gausybę klinikinių tyrimų, kurie lygino 8, 10, 12 ar net daugiau nei 20 mėginių numatančias prostatos biopsijos schemas. Buvo pastebėta, kad biopsinių mėginių skaičiaus didėjimas tik iki tam tikros ribos reikšmingai didina prostatos vėžio aptikimą. Nedidelį pacientų skaičių apėmusių klinikinių tyrimų duomenis apibendrino populiacinis Presti ir kolegų tyrimas, kurio rezultatų analizė parodė, kad prostatos vėžio aptikimas padidėja 22 % naudojant 12-os stulpelių prostatos biopsijos schemą vietoj klasikinės sekstantinės biopsijos (69). Publikacijose, nagrinėjančiose prostatos vėžio aptikimo galimybes atliekant daugiau nei 12 biopsinių mėginių, pateikiami duomenys kol kas neleidžia tvirtinti, kad tokios schemas turi esminių pranašumų (70–72). 2010 metais NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) tinklalapyje pateiktose klinikinėse rekomendacijose siūloma 12-os stulpelių prostatos biopsiją laikyti geros praktikos standartu (73).

Jei dėl padidėjusio PSA atlikus prostatos biosiją nerandama prostatos vėžio, tai išlieka apie 30 % tikimybė aptikti prostatos vėžį pakartotinės biopsijos metu (74, 75). Atrodo, kad atlikus pakartotinę biopsiją randami navikai turi mažiau agresyvumo požymių (76).

Žinant, kad dauguma prostatos vėžio atvejų gali nesukelti jokių sveikatos sutrikimų per vyro gyvenimą, pastangos nustatyti šią ligą kuo didesniai procentui padidėjusių PSA lygį turinčių vyrų gali būti nenaudingos. Intensyvūs veiksmai ieškant prostatos vėžio įrodymų gali didinti kliniškai nereikšmingo vėžio atvejų skaičių, kuris dėl pacientų jaučiamos įtampos galiausiai bus gydomas be reikalo.

ERSPC tyrime naudota lateralizuotos sekstantinės biopsijos technika (9). Roobol ir kolegos konstatavo, kad vadovaujantis PSA pradiniu lygiu sekstantinė biopsija išlieka pakankamai saugus būdas prostatos vėžiui nustatyti, kol šis dar neišplito už organo ribų (77).

5. Organizuota prostatos vėžio patikra

Daugelyje ekonomiškai išsivysčiusių šalių, kuriose vyrų vidutinė gyvenimo trukmė viršija 70 metų, vis daugiau vyrų sulaukia amžiaus, kuriame prostatos vėžys pasiekia klinikinių simptomų fazę. Dėl pavėluotai diagnozuotos ligos daugėjo užleistu prostatos vėžiu sergančių pacientų, kuriuos visiškai išgydyti buvo neįmanoma (78). Ligos progresavimą stabdanti medikamentinė androgenų supresijos terapija tik daliai pacientų reikšmingai pailgindavo išgyvenamumą. Prostatos vėžys tapo rimtu ekonominiu iššūkiu sveikatos priežiūros sistemai. Nepaisant didėjančių prostatos vėžio diagnostikos ir gydymo išlaidų mirštamumas nuo šios ligos kai kuriose šalyse auga iki šiol (79).

Daugiau nei prieš dešimt metų JAV, Kanadoje ir keliose Vakarų Europos valstybėse buvo pradėti planuoti ir vėliau vykdomi patikros projektai, kurie tyrė PSA testu paremtos patikros galimybes sumažinti mirtingumą nuo prostatos vėžio ir ligos užleistumą. Didelės apimties prostatos vėžio patikros

organizavimui iki šiol plačiausiai taikomi tik PSA koncentracijos tyrimas kraujo serume ir prostatos digitalinis rektalinis tyrimas. Visose prostatos vėžio patikros programose PSA tyrimas buvo pasirinktas kaip pagrindinis atrankos tolesniam ištyrimui kriterijus, o prostatos digitalinis rektalinis tyrimas buvo naudojamas kaip pagalbinis arba papildomas tyrimas įtariant prostatos vėžį.

Pagal organizavimo principus ir tikrinamųjų asmenų atranką prostatos vėžio patikra gali būti skirstoma į skryningą ir ankstyvą patikrą.

Pagal skryningo (angl. *screening*) termino prasmę vartojamą mokslinėje spaudoje anglų kalba, prostatos vėžio skryningu vadintina tokia patikra, kai sveiki vyrai yra tikrinami dėl prostatos vėžio tikrintojo iniciatyva. Kaip tikrintojas gali veikti sveikatos priežiūrą organizuojanti valstybės institucija, gydymo įstaiga ar klinikinį tyrimą atliekanti organizacija.

Ankstyva patikra (angl. *early detection*) dėl prostatos vėžio vadinama tokia patikra, kai sveiki vyrai yra tikrinami dėl prostatos vėžio paciento ar jį gydančio gydytojo iniciatyva. Ankstyvos patikros grupei galima priskirti oportunistinę ir organizuotą patikrą. Oportunistinės patikros atveju pacientas savo iniciatyva (dažniausiai dėl įvairiais kanalais gautos informacijos) pasirenka atlikti patikrai skirtą tyrimą. Prostatos vėžio atveju absoliučią oportunistinės patikros atvejų daugumą sudaro PSA tyrimas (34). Organizuotos patikros metu pacientui tyrimas atliekamas apsilankius pas gydytoją ir su juo aptarus tyrimo prasmę ir galimas pasekmes, t. y. tolesnius diagnostikos veiksmus.

Analizuojant klinikinius tyrimus ar patikros projektus, naudojusius PSA testą kaip patikros priemonę, būtina kritiškai vertinti jų rezultatų pritaikomumą prognozuojant analogiškų veiksmų padarinius realioje neatrinktoje populiacijoje. Svarbu atkreipti dėmesį į pagrindinius šių programų kriterijus:

- 1) patikros grupės amžiaus ribas;
- 2) patikros grupės dydį;
- 3) PSA patikros organizavimo būdą;
- 4) PSA testo atlikimo dažnį;
- 5) PSA patikros skvarbą;

- 6) PSA testo rėžius rekomenduojant prostatos biopsiją;
- 7) digitalinio rektalinio tyrimo naudojimą;
- 8) kokiai daliai pacientų atlikta rekomenduotoji prostatos biopsija;
- 9) stebėjimo laikotarpio trukmę;
- 10) mirtingumo nuo prostatos vėžio pokyčio vertinimo būdą.

Prostatos vėžio patikros efektyvumo tyrimai buvo apibendrinti metaanalizėje (80), kuri sulaukė nemažai kritikos. Toliau tekste remsiuosi keletu didenės imties tyrimų, kuriuose ekspertai išvelgė mažiausiai jų organizavimo ir vertinimo trūkumų.

Duomenys, gauti ir iš Kanados Kvebeko provincijoje atliekamo tyrimo, pradėto dar 1988 metais (7), paskatino tolesnius PSA patikros efektyvumo tyrinėjimus Europoje ir JAV. Austrijos Tirolio federalinėje žemėje nuo 1993 m. vyksta prostatos vėžio stebėjimo projektas, kuris tikroviškiausiai atspindi intesyvios PSA patikros poveikį realiai vyrų populiacijai (42). Vis dėlto du pirmiau minėti projektai turi metodologinių trūkumų: Kvebeko studijos rezultatų analizėje nesilaikoma atsitiktinės imties tyrimui keliamų reikalavimų, o Tirolio srities patirtis analizuojama kaip stebėjimo studija. Neturint aiškių atsitiktinių imčių tyrimų rezultatų iki 2009 metų buvo pakankamai atsargiai diskutuojama apie PSA patikros naudą. 2009 metais buvo paskelbti dviejų, didžiausią pacientų skaičių apimančių atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai: JAV atliekamo PLCO tyrimo (angl. *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial*) (10) ir Europoje atliekamo ERSPC tyrimo (angl. *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*) (9). Nors atsitiktinių imčių tyrimų išvados yra laikomos mokliškai vertingiausiomis, PSA tyrimu paremtos prostatos vėžio patikros galimybės turėtų būti vertinamos lyginant populiacinių stebėjimo studijų ir atsitiktinių imčių tyrimų duomenis ir išvadas (3 lentelė).

3 lentelė. Didžiausių prostatos vėžio patikros projektų charakteristikos

	ERSPC	PLCO	Kvebekas	Tirolis
Stebėjimo laikotarpis	9 metai	11,5 metų	11 metų	15 metų
Patikros grupė	72890	38343	31133	86067
Kontrolinė grupė	89353	38350	15353	Nėra ¹
Amžiaus ribos (metais)	55–69	55–74	45–80	45–75
Patikros organizavimo būdas	AIT pagal gyventojų registrą	AIT pagal tyrimo centro registrą ²	AIT pagal gyventojų registrą	Viešas kvietimas nemokamai tikrintis PSA
PSA patikros intervalas	4 metai	1 metai	1–2 metai	0,5–1 metai
PSA testo skvarba	82 %	85 %	23,1 %	86,6 %
PSA patikra kontrolinėje grupėje	20 %	40–52%	6,5%	–
Prostatos biopsija kai PSA (\geq ; ng/ml)	3 (3,0–4,0) ³	4	3 ⁴	Amžinės ribos ⁵
DRT naudojimas	Papildomas	Papildomas	Papildomas	Papildomas
Prostatos biopsijos skvarba	85,8 %	Nepaskelbta	Nepaskelbta	85 %
Prostatos biopsijos tipas	Šešių stulpelių lateralizuota	Nepaskelbta	Šešių stulpelių	6 (10) (13)
PCa dažnis biopsijose	24,1 %	Nepaskelbta	34,3 %	24 % 40,2 % ⁶
Mirtingumo nuo prostatos vėžio pokytis	20 %	Nėra	69,2 % (atlikę PSA vs neatlikę PSA)	54 % (lyginant su prognozuotu)

¹ Lyginama su Austrija be Tirolio.

² Prostatos biopsija neįtraukta į tyrimo protokolą ir atliekama pagal gydančiojo gydytojo sprendimą.

³ Kai kuriuose centruose aukštesnė PSA riba arba papildomi testai 3–4 ng/ml intervale.

⁴ Prostatos biopsija atliekama jeigu TRUS stebimas hipoechogeninis židinis prostatoje; 149 prostatos biopsijos atliktos nematant hipoechogeninio židinio, kai išmatuotasis PSA buvo didesnis, nei spėjamas PSA (prostatos tūris (ml)*0,12) arba įtartinas DRT.

⁵ Amžinės ribos pateiktos 2 lentelėje, biopsija taip pat atliekama, jeigu fPSA/PSA santykis <22 % (nuo 1995 m. <18 %).

⁶ Dvi grupės: PSA 2-4 ng/ml ir PSA >4 ng/ml.

5.1. Patikros organizavimo metodikos

Pacientų kvietimo ir informavimo apie patikrą būdas yra lemiamas veiksnys siekiant galutinio rezultato. Patikros projektuose naudojamos įvairios priemonės pakviesti pacientus išsitiirti. Paštu siunčiamų anketinių apklausų respondentų aktyvumas retai viršija 50 %. Kvebeko studijoje naudotas trumpo raštiško kvietimo pasitikrinti PSA siuntimas patikros grupės vyrams (7). Minėta studija buvo ir greičiausiai išliks vieninteliu atsitiktinės imties tyrimu, atliktu mažai informuotoje apie prostatos vėžį populiacijoje. Tik kiek mažiau nei ketvirtadalis kviestų vyro atvyko pasitikrinti ir vos 6 % PSA testo pageidavo patys, nors nebuvo kviesti pasitikrinti (7). Taigi menkai informuotų asmenų kvietimas pašto pristatomu laišku pasitikrinti PSA koncentraciją yra mažai veiksminga patikros organizavimo priemonė, kurią naudojant tik nedidelė dalis patikros grupės gali būti realiai ištirta.

ERSPC ir PLCO tyrimų organizatoriai dirbo visiškai kitokiomis sąlygomis. Šių tyrimų populiacijose kontrolinių grupių PSA tyrimo kontaminacija buvo daug didesnė. Autorių duomenimis, PSA tyrimą ne pagal numatytą planą galėjo atlikti iki 38 % į PLCO tyrimą įtauktų stebėjimo grupės vyrų (10). Toks vyrų noras pasitikrinti PSA lygį kraujo serume gali būti paaiškinamas tik didele informacijos apie prostatos vėžio diagnostiką ir gydymą sklaida visuomenėje. PSA testo skvarba ERSPC patikros grupėje siekė 85 % (9). Šis siektinas rodiklis, matyt, yra nulemtas ne tik tyrimo organizatorių uolumo, bet ir masinių informacijos sklaidos šaltinių aktyvumo, kuris nebuvo tiesiogiai susijęs su paties prostatos vėžio patikros tyrimo organizavimo planu. Tokiai prielaidai neprieštarauja ir Austrijos Tirolio srities patirtis. Šiame regione informacija apie PSA tyrimą ir prostatos vėžio gydymą visuomenei buvo pateikiama metodiškai (42). Informavimo priemonių turinys buvo aprobuojamas Insbruko universitetinėje ligoninėje veikiančio Prostatos centro specialistų. Informacijai pateikti pasitelkta žiniasklaida, laboratorijų darbuotojai, bendruomenės slaugytojai ir šeimos gydytojai. Metodiškas informacijos platinimas davė savo vaisių – nustatyta ypač didelė 86,6 % PSA testo skvarba, palyginti su kitomis

analogiškomis studijomis. Be to, Tirolio patikros grupė apėmė plačiausią tikrinamųjų vyrų amžiaus diapazoną – nuo 45 iki 75 metų.

Gera pirminės PSA patikros skvarba gali pasirodyti patraukliu patikros organizavimo vertinimo rodikliu, o tai savo ruožtu skatina organizatorius į patikros procesą įtraukti žiniasklaidą. Kartotinė PSA patikra ar prostatos biopsija pacientams kelia nemažą įtampą (81), o tai nesudaro sąlygų mažinti kliniškai nereikšmingo vėžio atvejų diagnostikos ir gydymo masto (82). Nuasmeninto informavimo tendencija pateisinama tik tuo atveju, jei prieš atliekant PSA testą vyrui bus tinkamai suteikta išsami informacija apie prostatos vėžio patikros naudą ir galimą žalą. 2011 metų Europos urogu asociacijos parengtose prostatos vėžio diagnostikos gairėse aiškiai suformuluota informuoto paciento tikrinimo koncepcija (12). Individualizuota informuoto paciento patikra dėl prostatos vėžio, kai yra aptariamas PSA tyrimo ir tolesnių veiksmų prasingumas, atsižvelgiant į paciento individualius rizikos veiksnius, šiuo metu yra geros medicinos praktikos standartas. Artimiausiu metu tikrai negalima tikėtis atsitiktinės imties tyrimų, lyginančių įvairių paciento informavimo būdų efektyvumą, vengiant nereikalingų diagnostikos ir gydymo veiksmų. Dėl didelio PSA tyrimo prieinamumo daugelyje šalių ateityje, sudarant prostatos vėžio ankstyvos patikros rekomendacijas, greičiausiai reikės remtis stebėjimo pobūdžio tyrimų rezultatais. ERSPC Roterdamo šakos tyrėjai žengia pirmuosius žingsnius šia linkme, pateikdami internete veikiančią prostatos vėžio rizikos skaičiuoklę, paremtą šio tyrimų centro pacientų duomenimis. Skaičiuokle gali naudotis pats pacientas ar gydytojas, konsultuojantis pacientą (83).

5.2. Patikros grupės amžiaus ribos

Organizuojant ankstyvą patikrą dėl onkologinės ligos, pirmiausia identifikuojama rizikos grupė pagal žinomus rizikos veiksnius. Kaip ir daugeliui kitų onkologinių ligų, prostatos vėžiui būdingas vyresnio amžiaus asmenų sergamumo didėjimas. Amžius arba gimimo data yra patogus patikros

grupės identifikavimo rodiklis, nes yra naudojamas populiaciniuose ir žinybiniuose asmenų registruose (pvz., sveikatos priežiūros įstaigos registratūroje).

Prostatos vėžio atveju apatinė amžiaus riba, nuo kurios rekomenduojama pradėti reguliarią patikrą, skirtinguose tyrimuose įvairuoja nuo 45 iki 55 metų (7, 9, 10, 42). Šio rodiklio parinkimą lemia keletas veiksnių. Konkrečioje populiacijoje reikia atsižvelgti į ankstesnių stebėjimų metu registruotą sergamumą prostatos vėžiu įvairiose amžiaus grupėse bei žinias apie prostatos vėžio natūralią eigą (laiką nuo ligos atsiradimo iki metastazinio proceso pradžios). Prostatos vėžio sergamumo rodiklių kilimas, įvairių vėžio registru duomenimis, pradeda aiškiau didėti peržengus 50 metų ribą (79). Jaunesnių vyrų sergamumas prostatos vėžiu yra labai mažas. Pavyzdžiui, pagal Lietuvos vėžio registre sukauptus duomenis, jaunesnių nei 50 metų vyrų grupėje registruoti prostatos vėžio atvejai nesudaro net 1 % visų registruotų prostatos vėžio atvejų (1).

Daugelis prostatos piktybinių navikų pasižymi lėta vystymosi eiga. Manoma, kad nuo naviko atsiradimo iki invazinio proceso pradžios gali praeiti septyneri ar daugiau metų (84). Remdamasi naujausiomis žiniomis apie natūralią prostatos vėžio eigą, NCCN savo klinikinės praktikos gairėse rekomenduoja vyrams pirmą kartą pasitikrinti PSA sulaukus 40 metų amžiaus (73), o vėlesnio tikrinimosi periodiškumą planuoti pagal šio tyrimo rezultata.

Viršutinės patikros amžiaus ribos parinkimas priklauso nuo numatomos konkretaus amžiaus vyrų grupės bendros gyvenimo trukmės ir tikimybės diagnozuoti kliniškai reikšmingą lokalų naviką vyresnio amžiaus vyrams.

Lokalaus prostatos vėžio radikalus gydymas rekomenduojamas pacientams, kurių numatoma gyvenimo trukmė siekia 10–15 metų. Pacientams, kuriems dėl amžiaus ar kitų sveikatos sutrikimų prognozuojama trumpesnė nei 10 metų gyvenimo trukmė, radikalus gydymo keliams pavojai gali smarkiai pabloginti gyvenimo kokybę, o pasiekti ilgesnio išgyvenamumo dažnai nepavykta (85). Reguliarų PSA tikrinimą rekomenduojama nutraukti pasiekus 75 metų amžių.

Analizuojant naujų prostatos vėžio atvejų pasiskirstymą pagal stadijas, kyla klausimas, ar galima tikėtis 70–75 metų vyrų grupėje aptikti kliniškai reikšmingą lokalų prostatos vėžį? Šioje amžiaus grupėje dažniau yra diagnozuojamas lokaliai išplitęs ar metastazavęs prostatos vėžys (78). JAV, kur PSA patikra intensyviai taikoma daugiau nei 10 metų, pastebėta, kad pažengusio prostatos vėžio atvejų labai sumažėjo (5). Taigi galima manyti, kad esant pakankamai PSA tyrimo skvarbai jaunesnio amžiaus vyrų grupėse daugumas pavojingo prostatos vėžio atvejų bus aptikti dar neišplitę už prostatos ribų. Kol kas nepakanka duomenų apibendrinti, koks PSA skvarbos rodiklis yra pakankamas, kad reguliarios PSA patikros pabaigos amžių būtų galima koreguoti tik pagal bendrą numatomą gyvenimo trukmę, pavyzdžiui, organizuotą patikrą baigti pasiekus amžių, kai vidutinė numatoma vyrų gyvenimo trukmė jau trumpesnė nei 10 metų.

5.3. PSA tyrimo periodiškumas

Atsitiktinių imčių tyrimai, atlikti Šiaurės Amerikoje, naudojo vienų metų rekomenduojamą intervalą tarp PSA tyrimų. Iš tyrimų ataskaitų žinome, kad daugelis patikros grupės vyrų laikėsi šios rekomendacijos (7, 10). ERSPC studijoje patikros intervalas buvo daug ilgesnis – dažniausiai ketveri metai (Švedijoje – dveji metai). Tyrimo autoriai nurodo, kad apie trečdalis kontrolinės grupės vyrų bent vieną kartą tikrinosi PSA lygį BPG siuntimu, o dauguma patikros grupės vyrų PSA testą per aštuonerius metus atliko du kartus (vidurkis buvo 2,1 karto) (86). Šis stebėjimas leidžia daryti prielaidą, kad tik nedidelei daliai asmenų ketverių metų laikotarpis tarp PSA testų atrodo nepriimtinas. Be to, PLCO ir ERSPC rezultatų paviškinimas šiek tiek sumažino PSA testų paklausą greičiausiai dėl to, kad pakartotiniai testai atliekami rečiau (87).

Aukščiausius PSA patikros skvarbos rodiklius nurodačios Tirolio studijos duomenis analizuojančiuose straipsniuose nepateikiama, kiek pakartotinių PSA testų yra atliekama šioje provincijoje, kur PSA patikros periodiškumas yra 6–12 mėnesių.

Pakartotiniai PSA tyrimai vieną kartą jau tikrintiems asmenis sudaro didžiąją dalį visų atliekamų PSA testų. Kliniškai reikšmingo prostatos vėžio atveju, randamų antrame patikros etape, skaičius turi priešingą tendenciją, t. y. mažėja (88). Dėl nuolatinės PSA patikros ekonominių parametru kritikos yra mėginama išsiaiškinti požymius, leidžiančius prognozuoti, kad praėjus tam tikram laikui po atlikto PSA tyrimo konkretaus asmens rizika sulaukti išplitusio (t. y. iki galo neišgydomo) prostatos vėžio diagnozės iš esmės nepasikeis. ERSPC Roterdamo centro tyrėjų teigimu, galima saugiai rekomenduoti pacientui kitą PSA testą atlikti po aštuonerių metų, jeigu jo tyrimo rezultatas neviršija 1 ng/ml (37). Kadangi ši rekomendacija gali būti taikoma maždaug trečdaliui pirmą kartą PSA testą atliekančių asmenų, tai PSA testavimo dažnio stratifikavimas pagal paskutinio atlikto PSA tyrimo rezultata gali tapti naudinga strategija. Pirmiausia tokia taktika gali sumažinti pacientų jaučiamą įtampą, susijusią su poreikiu kasmet atlikti PSA tyrimą. Be jokios abejonės, motyvuotas PSA testo periodiškumo nustatymas leistų gerinti PSA testu grindžiamų patikros programų ekonominius rodiklius.

6. Ankstyvos patikros poveikis epidemiologiniams rodikliams

Ankstyvos diagnostikos priemonės dažniausiai yra taikomos stengiantis išsiaiškinti klinikinių simptomų nesukeliančios stadijos ligą, kuri pacientui gali sukelti sveikatai ir gyvybei pavojingą situaciją vėlesniu gyvenimo etapu. Tokia intervencija populiacijos lygmeniu yra prasminga, kai visiems ar bent daugeliui identifikuotų pacientų galima suteikti tinkamą pagalbą neutralizuojant ligos keliamą pavojų sveikatai ar gyvybei.

Idealiu atveju ankstyvos aptikimo priemonės pirmiausia turėtų gerokai padidinti naujai nustatomų ligos atvejų skaičių, t. y. bendrąjį sergamumą. Pritaikius efektyvias gydymo priemones, ilgainiui turėtų ilgti rizikos grupės asmenų išgyvenamumas ir mažėti mirtingumas nuo konkrečios ligos.

Nuolat metodiškai taikomos ankstyvos diagnostikos priemonės turėtų mažinti užleistos ligos atvejų, o bendras sergamumas po greito pakilimo turėtų

stabilizuotis. Užleistos ligos atvejų mažėjimas gali lemti sėkmingesnius gydymo rezultatus, kurie leistų ilgesnį laiką išsaugoti geresnį nuo ligos priklausomą paciento gyvenimo kokybės lygį, t. y. mažintų sergamumą šia liga.

Prostatos vėžys yra sudėtingas taikinyis ankstyvos diagnostikos atžvilgiu. Ši liga yra labai dažna, ir iki gyvenimo pabaigos apie 40 % vyrų prostatoje jau atsiranda vėžinių pakitimų (14). Ligos vystymosi tempai yra lėti ir gali praeiti 10 ir daugiau metų, kol atsiras klinikiniai simptomai (84). Atrodytų, kad ankstyvos diagnostikos programos vykdytojams turėtų pakakti laiko labai dažnai ir lėtai besivystančiai ligai aptikti. Tačiau pagal patogenezės eigą prostatos vėžį galima traktuoti ir kaip būklę – maždaug trys iš keturių prostatos vėžio atvejų iki vyro mirties nepasiekia klinikinių simptomų stadijos (84). Tokie atvejai kartais dar vadinami tariama liga. Taigi teoriškai ligos nustatymas ir gydymas tik ketvirtadaliui vyrų, turinčių adenokarcinomos židinių prostatoje, gali pailginti išgyvenamumą ar pagerinti gyvenimo kokybę. Jei atkreipsime dėmesį į prostatos vėžio radikalaus gydymo rekomendacijas (12), tai bus akivaizdu, kad išgyvenamumo ir mirtingumo rodikliams didžiausią įtaką gali daryti vyrų, kurių numatoma gyvenimo trukmė yra ne trumpesnė nei 10 metų, sergamumo prostatos vėžiu (dar tiksliau – prostatos vėžio išaiškinamumo) padidėjimas. Gydydami trumpesnę numatomą gyvenimo trukmę turinčius vyrus nuo lokalaus prostatos vėžio, negalime tikėtis reikšmingo mirtingumo nuo prostatos vėžio sumažėjimo, tačiau dalis tokių pacientų išvengs prostatos vėžio progresavimo keliamų simptomų.

Be išimties visi prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos tyrimai konstatavo statistiškai reikšmingą naujai nustatomų prostatos vėžio atvejų skaičiaus padidėjimą patikros grupėje (7, 9, 10, 42). Patikros grupių pacientų sergamumas gali išaugti beveik du kartus: nuo 4,8 % kontrolinėje grupėje iki 8,2 % patikros grupėje (9). Atsitiktinių imčių tyrimų organizatoriai analizavo naujai diagnozuotų atvejų pasiskirstymo pagal klinikines stadijas kaitą vykstant tyrimui ir konstatavo lokaliai pažengusios bei metastazinės ligos atvejų skaičiaus mažėjimą (11). Intesyvios PSA patikros paveiktoje JAV vyrų

populiacijoje taip pat matomas metastazinio prostatos vėžio atvejų skaičiaus mažėjimas (5). Duomenų apie PSA patikros eigą ir sergamumo skirtingos stadijos prostatos vėžiu rodiklių pokyčius įvairaus amžiaus pacientų grupėse didelės imties tyrimai nėra viešai skelbę.

Taikant ankstyvos diagnostikos priemones prostatos vėžys dažniau nustatomas ankstesniame savo patogenezės etape. Negydomas pacientas išgyvena daugiau metų po diagnozės nustatymo, nors bendra gyvenimo trukmė nepakinta.

Gerokai didesnę dalį prostatos vėžio atvejų po kelių PSA patikros dešimtmečių sudaro lokalus vėžys. Mažos rizikos lokalaus vėžio atveju netgi aktyvios stebėsenos grupėje nuo prostatos vėžio miršta pavieniai vyrai (89). Nemaža dalis ankstyvos patikros būdu aptikto lokalaus prostatos vėžio atvejų iki PSA įdiegimo į klinikinę praktiką buvo nenustatomi, jei vyrai mirdavo iki prostatos vėžio klinikinių simptomų raiškos. Tokių vėžio atvejų įtraukimas atliekant skaičiavimus su PSA eros pacientų duomenimis gerina vėžio specifinį išgyvenamumą. Atliekant ankstyvą patikrą dėl onkologinių ligų didėja „lėtos ligos“ atvejų dalis iš bendrojo sergamumo, o tai prostatos vėžio atveju ypač pagerina pacientų išgyvenamumo rodiklius.

Prostatos vėžio patikros tyrimų metaanalizėse tarp svarbių prostatos vėžio išgyvenamumo rodiklių gerėjimo veiksnių minimas gydymo technologijų tobulėjimas, bet kartu atkreipiamas dėmesys į tai, kad statistiniai rodikliai gali būti iškreipti dėl pirmiau minėtų sergamumo prostatos vėžiu struktūros pokyčių (80).

Mirtys nuo prostatos vėžio sudaro nedidelę dalį visų vyrų mirčių, t. y. apie 3 % (90). Žinoma, kad didžiausias mirtingumas nuo prostatos vėžio yra 70–79 metų amžiaus vyrų (91). Ankstyvos diagnostikos priemonės, paremtos PSA patikra, lemia mirtingumo mažėjimą. ERSPC per devynerius metus konstatavo 20 % mažėjimą (9), kuris gali siekti net 50 % koregavus paklaidas, atsiradusias dėl pacientų padarytų patikros protokolo pažeidimų ir PSA tyrimo kontaminacijos kontrolinėje grupėje (92). Taip pat prognozuojama, kad tęsiant stebėjimą mirtingumo skirtumai bus dar didesni (93). Taigi PSA patikros poveikis mirtingumui nuo prostatos vėžio gali būti didesnis tose populiacijose, kuriose

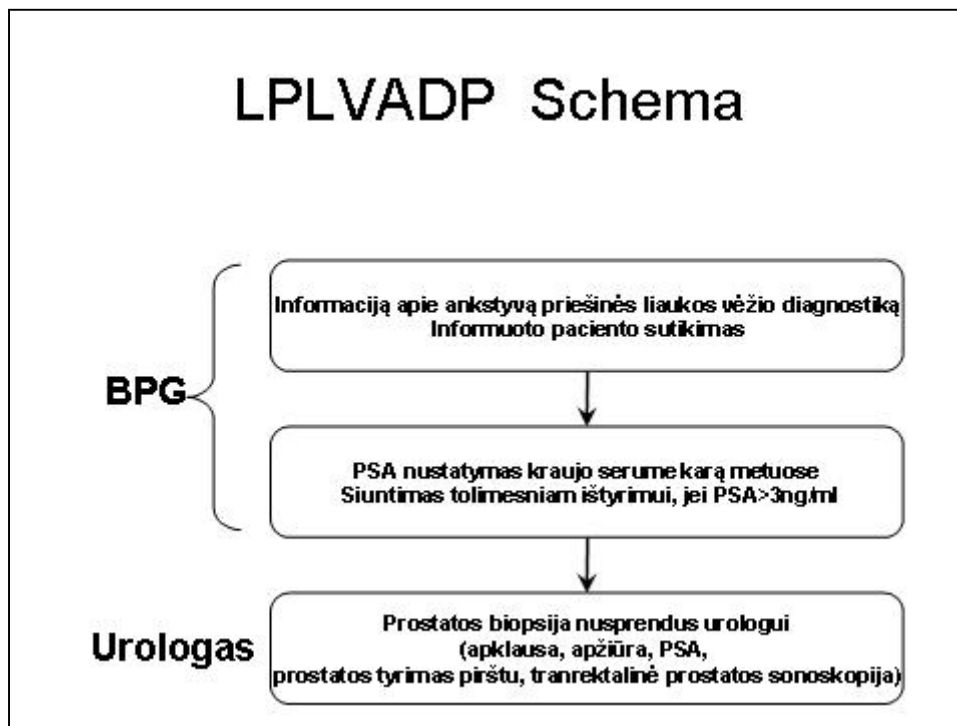
50 metų amžių pasiekusių vyrų numatoma gyvenimo trukmė yra ilgesnė bei didesnis procentas vyrų išgyvena daugiau kaip 70 metų. Be jokios abejonės, patikros dėl prostatos vėžio įtakos vertinimas konkrečioje populiacijoje visada priklausys nuo pasirinktų mirtingumo vertinimo kriterijų ir populiacijos ypatumų.

III. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

1. Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programos dalyviai

LPLVADP pradėta įgyvendinti nuo 2006 m. sausio 1 d. remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. gruodžio 14 d. įsakymu Nr.V-973 „Dėl priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos finansavimo programos“.

Pagal numatytą LPLVADP priemonių planą informavimo paslauga turi būti teikiama atvykusiems pas BPG 50–75 metų sulaukusiems vyrams bei vyrams nuo 45 metų, jeigu jų tėvas ar broliai sirgo prostatos vėžiu (1 paveikslas).



1 paveikslas. LPLVADP veiksmų schema

Informavimo ir PSA patikros paslauga tam pačiam asmeniui teikiama 1 kartą per kalendorinius metus. LPLVADP finansavimo tvarkoje nenumatytos lėšos vyrų kvietimui patikrinti (nei asmeniniams kvietimas paštu, nei per masinės informacijos priemones). Asmens sveikatos priežiūros įstaigoms nedraudžiama kviešti jose registruotus asmenis profilaktiniam patikrinimui.

Pagal LPLVADP bendrosios praktikos gydytojai informuoja pas juos atvykusius vyrus apie ankstyvąją prostatos vėžio diagnostiką, esant informuoto paciento raštiškam sutikimui skiria PSA testą ir paaiškina šio testo rezultato reikšmę. Lietuvoje veikiančiose laboratorijose PSA tyrimas atliekamas imunofermentinio kiekybinio tyrimo būdu. Kai PSA testo rezultatas ≥ 3 ng/ml, BPG siunčia pacientą konsultuoti urologui.

Pacientas vadovaudamasi BPG rekomendacijomis ir savo nuožiūra pats priima sprendimą dėl tolesnių diagnostikos veiksmų.

BPG siuntimu dėl padidėjusio PSA (≥ 3 ng/ml) konsultacijai atvykusį pacientą urologas papildomai ištiria: surenka anamnezę, atlieka apžiūrą, DRT, prostatos echoskopiją. Įvertinęs klinikinę situaciją, urologas pateikia pacientui tolesnes rekomendacijas dėl diagnostinių veiksmų. Jei yra indikacijų ir pacientas sutinka, urologas atlieka prostatos biopsiją. LPLVADP finansavimo tvarkoje yra numatyta šešių stulpelių transrektalinė prostatos biopsija, kontroliuojama ultragarsu, procedūra atliekama ambulatorinėmis sąlygomis. Lietuvoje prostatos biopsiją atlieka urologas. Vadovaujantis Europos urologų asociacijos diagnostikos ir gydymo gairėmis urologas gali atlikti prostatos biopsiją pagal daugiau mėginių numatančią schemą.

2. Duomenų kilmė

2.1. Informacija apie suteiktas sveikatos priežiūros paslaugas

Šiam moksliniam darbui naudoti Lietuvos valstybinės ligonių kasos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos centrinėje duomenų bazėje „Sveidra“ kaupiami paslaugų teikimo duomenys.

Įgyvendinant LPLVADP šioje duomenų bazėje buvo įvesti papildomi paslaugų kodai skirti programoje numatytų paslaugų apskaitai. Bendrosios praktikos gydytojo teikiamai informavimo paslaugai priskirti du kodai išskiriami pagal atlikto PSA testo rezultata: 2034 – kai PSA < 3 ng/ml; 2035 – kai PSA ≥ 3 ng/ml. Bendrosios praktikos gydytojai pacientui atsisakius informavimo paslaugos naudojo įprastą savo paslaugos kodą 1. Urologai programoje numatyta

konsultavimo ir prostatos biopsijos paslaugą galėjo teikti tose asmens veikatos priežiūros įstaigose, kurios buvo sudariusios paslaugų teikimo sutartį su Vastybine ligonių kasa. Apie suteiktas urologo paslaugas pacientui, dėl padidėjusio PSA atvykusiam konsultacijos pagal LPLVAD programą, ligonių kasai buvo atsiskaitoma dvejopai. Jei pacientui buvo atliekama prostatos biopsija pagal LPLVADP numatytą tvarką, atsiskaitymui buvo naudojami nuosekliai einantys kodai nuo 2036 iki 2043. Vienas iš išvardytų kodų buvo priskiriamas pagal prostatos biopsijos histologinio tyrimo rezultata. Kodas 2038 buvo naudojamas, kai pagal LPLVADP atlikus prostatos biopsiją buvo nustatoma prostatos adenokarcinoma. Urologo konsultacijos pagal programą paslauga nebuvo fiksuojama, jei neatlikta prostatos biopsija. Pastaruoju atveju atsiskaitant ligonių kasai apie paslaugas buvo naudojami įprasti urologo konsultacijos kodai: II lygio paslaugoms 1612 ir 2739, III lygio paslaugoms 1737 ir 2787.

Asmens sveikatos priežiūros įstaigos atsiskaitydamos apie informavimo paslaugos teikimą ambulatorinių asmens sveikatos priežiūros paslaugų apskaitos lape privalėjo naudoti šiuos kodus nuo 2006 m. sausio 1 dienos.

LPLVADP rodiklių analizei buvo suformuota užklausa „Sveidros“ duomenų bazėje. Duomenų imtį sudarė informacija apie visus duomenų bazėje registruotus 1931 m. ir vėliau gimusius 2006 m. sausio 1 d. gyvus vyrus, kuriems nuo 2006 m. sausio 1 d. iki 2010 m. gruodžio 31 d. sukako 50–75 metai. Kiekvieno asmens duomenų eilutę sudarė:

- 1) asmens gimimo data;
- 2) asmens mirties data;
- 3) BPG paslaugų (kodas1) skaičius (kiekvienais kalendoriniais metais);
- 4) LPLVADP paslaugų (kodai 2034-2043) skaičius (kiekvienais kalendoriniais metais).

2.2. Informacija apie nustatytą prostatos vėžio diagnozę

Šiam moksliniam tyrimui naudota Vilniaus universiteto Onkologijos institute veikiančio Lietuvos vėžio registro duomenų bazėje sukaupta informaciją apie naujai registruotus susirgimo prostatos vėžiu (TLK-10: C61) atvejus.

Lietuvos vėžio registro duomenų bazėje buvo suformuota užklausa. Duomenų imtį sudarė informacija apie visus duomenų bazėje registruotus 1931 m. ir vėliau gimusius vyrus, kuriems iki 2009 m. gruodžio 31 d. sukako 50–75 metai. Kiekvieno asmens duomenų eilutę sudarė:

- 1) diagnozės nustatymo data;
- 2) naviko klinikinė stadija (I, II, III, IV).

Iki 2010 m. pirmajai klinicinei stadijai Lietuvos vėžio registre buvo priskiriami tik pT1a ir pT1b N0M0 pažymėti prostatos adenokarcinomos atvejai.

3. Statistinės analizės metodai

Tiriamosios ir patikros grupės vyrų amžinei struktūrai apibūdinti naudotas absoliutusias vyrų skaičius amžiaus grupėje, grupės asmenų amžiaus mediana.

LPLVADP patikros skvarba išreišta kaip pasitikrinusiųjų asmenų dalis (procentais) iš gyvų asmenų laikotarpio pabaigoje.

Prostatos vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas analizuotas visoje tiriamojoje grupėje, pasitikrinusių pagal LPLVADP grupėje ir nedalyvavusių LPLVADP grupėje.

Sergamumo rodikliai (R) kiekvienais metais apskaičiuoti 100000 vyrų atitinkamoje grupėje pagal formulę:

$$R = \text{Naujų atvejų skaičius} / \text{Vidutinis asmenų skaičius grupėje} * 100000$$

Suderinamumo ir homogeniškumo hipotezių tikrinimui naudotas chi kvadrato kriterijus, pasirinktas p reikšmės reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

LPLVADP skvarbos ryšys su vyrų amžiumi vertintas pasitelkiant logistinės regresijos modelį, pasirinktas p reikšmės reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

Apskaičiuotos tikimybės patikrinti pagal LPLVADP skirtingose amžiaus grupėse su pasikliautiniais 95% intervalais.

Ankstyvo prostatos vėžio diagnozės nustatymo ryšiui su LPLVADP patikra ir pacientų amžiumi vertinti naudotas logistinės regresijos modelis. Modelio tinkamumas tikrintas chi kvadrato bei Hosmer-Lemeshow kriterijais. Apskaičiuotos ankstyvo prostatos vėžio diagnozės tikimybės, šansai pagal LPLVADP patikrinusiems vyrams.

Skaičiuojant šansų santykius atskirose amžiaus grupėse nepriklausomų kintamųjų sąveika vertinta naudojant chi kvadrato ir Cochran-Mantel-Haenszel statistiką. Atskiroms amžiaus grupėms apskaičiuoti ankstyvo prostatos vėžio nustatymo šansų santykiai priklausomai nuo dalyvavimo LPLVADP ir amžiaus diagnozės nustatymo metu. Rezultatai pateikiami su 95 % pasikliautiniais intervalais, pasirinktas p reikšmės reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

Statistinei analizei atlikti panaudoti SPSS 16.0, SAS ir „Microsoft Excel“ programų paketai.

IV. REZULTATAI

1. Tyrimo duomenų bazės sukūrimas

Iš Lietuvos vėžio registro duomenų bazės atrinkti duomenys buvo perduoti į Valstybinės ligonių kasos kompiuterinę sistemą remiantis raštišku šios įstaigos vadovo prašymu.

Valstybinės ligonių kasos kompiuterinės sistemos bazėje prie duomenų lentelės, gautos pagal „Sveidros“ duomenų bazės užklausą, buvo prijungti iš Lietuvos vėžio registro gauti asmenų duomenys. Duomenims identifikuoti ir sujungti naudotas asmens kodas.

Po sujungimo kiekvienai duomenų bazės eilutei, atitinkančiai vieną asmenį, suteiktas unikalus atsitiktinai parinktas identifikavimo kodas. Po šio veiksmo atliktas duomenų nuasmeninimas pašalinant iš duomenų bazės asmens kodus. Nuasmenintų duomenų bazė buvo perduota LPLVADP efektyvumo analizei atlikti.

2. Tiriamosios grupės demografiniai duomenys

Pagal „Sveidros“ duomenų bazę identifikuoti 522662 2006 m. sausio 1 dieną buvę gyvi ne vyresni nei 75 metų vyrai, kuriems iki 2010 m. gruodžio 31 dieną, būtų sukakę 50 ar daugiau metų. Toliau ši vyrų grupė bus vadinama tiriamąja grupe.

4 lentelė. Tiriamoji grupė 2006 m. pradžioje

Tiriamoji grupė	Vyrų skaičius	Amžiaus mediana (2006 m. pradžia)
Visi	522662	57
Mirė	67908	63
Pasitikrino PSA	244699	58

Tiriamosios grupės vyrų amžiaus mediana 2006 m. sausio 1 dieną buvo 57 metai. 2010 m. gruodžio 31 dieną šioje grupėje buvo 454754 vyrai. 2006–2010 m. mirė 67908 tiriamosios grupės vyrų. Bendras mirtingumas sudarė 13 % (4 lentelė). Tik dalis tiriamosios grupės vyrų kiekvienais metais patekdavo į 50–75 metų amžiaus grupę. Ši dalis toliau bus vadinama atitinkamų kalendorinių metų patikros grupe. Patikros grupės amžiaus mediana buvo 61 metai. Nors 2006–2010 m. laikotarpiu šis rodiklis kito mažai, tačiau matoma patikros grupės senėjimo tendencija. Amžiaus medianos poslinkis vyksta dėl populiacijos senėjimo. Nuo 2007 m. prie patikros grupės prisijungdavo palyginti didelės (apie 20 tūkstančių) penkiasdešimties metų sulaukusių vyrų grupės, kuriose bendras mirtingumas nebuvo didelis. 50–54 metų vyrų grupė išaugo 19,5 %, o bendras patikros grupės augimas buvo tik 5,8 %. Patikros grupės vyrų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateikiamas 5 lentelėje.

5 lentelė. Patikros grupės struktūra 2006–2010 m.

Amžius (metais)	Kalendoriniai metai					Pokytis 2006– 2010 m. (%)
	2006	2007	2008	2009	2010	
50–54	105774	109489	115604	121266	126372	19,5
55–59	90953	93170	93447	93567	95220	4,7
60–64	74162	71551	71852	75707	77513	4,5
65–69	69629	69914	68474	65806	65044	–6,6
70–75	65432	65299	65261	65165	65393	–0,1
Patikros grupė	405948	409422	414637	421510	429542	5,8

3. LPLVADP patikros skvarba

2006–2010 m. pagal LPLVADP informavimo paslauga ir PSA tyrimas bent vieną kartą buvo suteikta 244 699 vyrams (6 lentelė). Vyrai šia paslauga galėjo pasinaudoti iki 5 kartų per 5 metų laikotarpį. Vienam patikrintam vyrui

vidutiniškai teko 1,65 PSA patikros paslaugos. Taigi dauguma vyrų per 5 metus PSA pagal LPLVADP tikrinosi vieną arba du kartus.

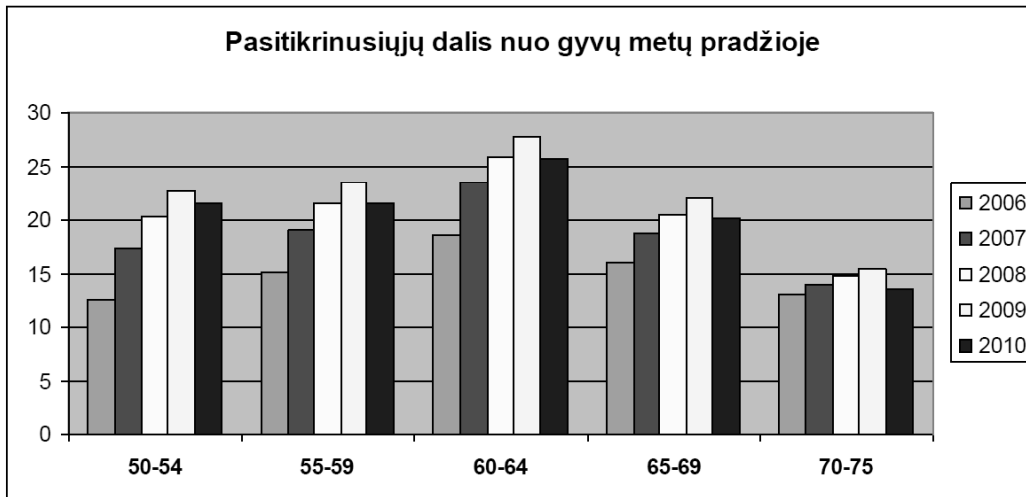
Kumuliacinė PSA patikros pagal LPLVADP skvarba tiriamojoje grupėje buvo 46,8 %, o išgyvenusiųjų iki 2010 m. pabaigos grupėje – 49,7 %. 2006–2010 m. nė vieno karto pas BPG neapsilankė 23,4 % tiriamosios grupės vyrų, kurie išgyveno iki 2010 m. pabaigos. Šie asmenys laikytini kol kas nepasiekiamais LPLVADP numatytais metodais.

6 lentelė. Tiriamoji grupėje 2010 m. pabaigoje

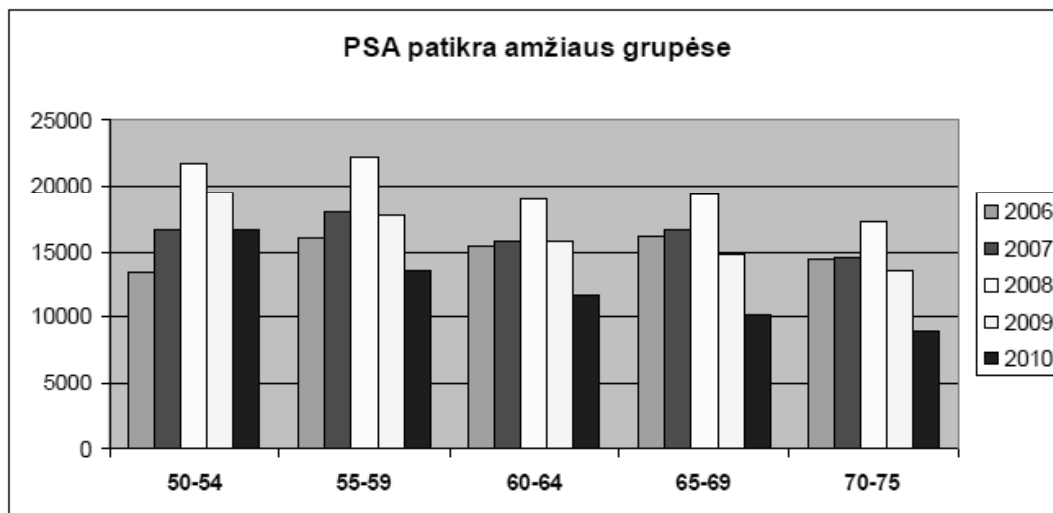
Tiriamoji grupė	Vyrų skaičius	Amžiaus mediana (2010 m. pabaiga)
Visi	454 754	61
Pasitikrino PSA	225 909	63
Nebuvo pas BPG	106 481	59

Vyrų amžius yra susijęs su prostatos vėžio atsiradimo tikimybe. Ši informacija galėjo paskatinti BPG panašiu intensyvumu taikyti LPLVADP priemones to paties amžiaus vyrams. Panaudojus chi kvadrato kriterijų hipotezė, kad tam tikro amžiaus vyrai 2006–2010 m. buvo tikrinami pagal LPLVADP vienodu intensyvumu, buvo atmesta ($p < 0,0001$). Galima daryti prielaidą, kad BPG savo praktikoje taikydami LPLVADP į atvykusio vyro amžių atsižvelgia skirtingai, nes LPLVADP nėra rekomendacijų patikros intensyvumą modifikuoti atsižvelgiant į vyro amžių.

2006–2010 m. LPLVADP santykinai intensyviausiai tikrinosi 60–64 metų vyrai (2 paveikslas). Tik nuo 2008 m. didžiausias LPLVADP PSA testų skaičius tenka 50–59 metų vyrams (3 paveikslas), kurie sudaro gausiausią LPLVADP patikros grupės dalį.

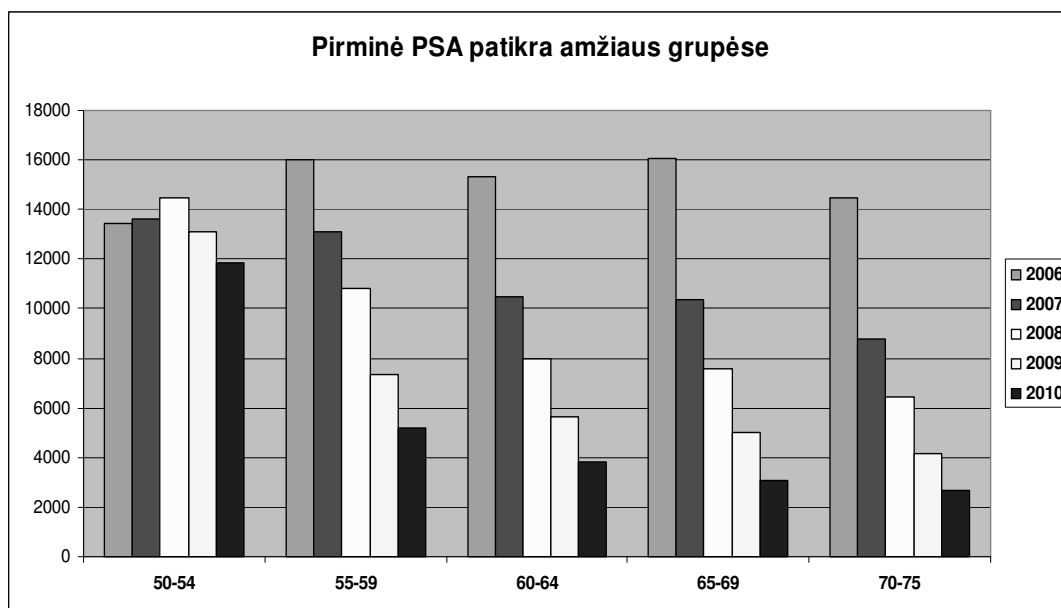


2 paveikslas. LPLVADP PSA patikros intensyvumas (%) amžiaus grupėse



3 paveikslas. LPLVADP PSA testų skaičius 2006–2010 m. (pagal amžiaus grupes)

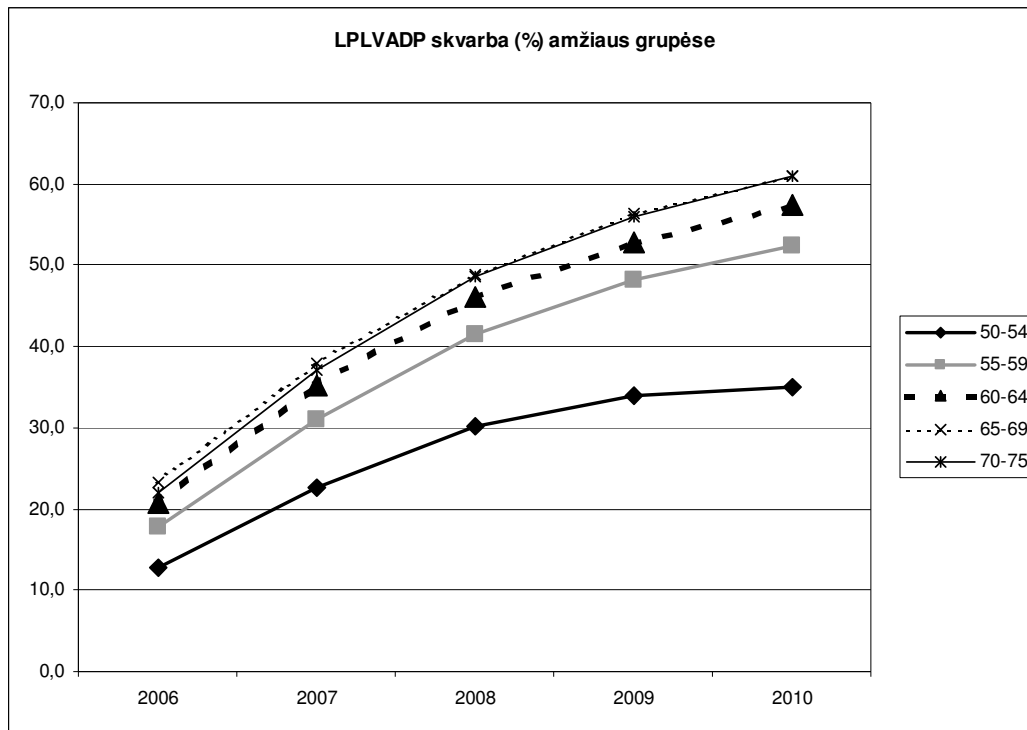
Kiekvienais metais pirmą kartą PSA patikrinančių vyrų skaičius mažėjo nuo 77 307 (2006 m.) iki 28 590 (2010 m.) (4 paveikslas). 50–54 metų grupėje kiekvienais metais pirmą kartą patikrinamas panašus skaičius vyrų –12–14 tūkstančių, o vyresnių nei 55 metų vyrų šis skaičius aiškiai mažėja.



4 paveikslas. Pirminė patikra pagal LPVADP 2006–2010 m.

LPLVADP skvarba – bent kartą pagal programą PSA pasitikrinusių vyrų dalis tarp gyvųjų metų pabaigoje. Bendra LPLVADP skvarba 2010 m. pabaigoje patikros grupėje siekė 53,3 %. Šis rodiklis vyresnio amžiaus vyrų tarpe patikros grupėje visais metais buvo didesnis (5 paveikslas). 65-69 metų ir 70-75 metų grupėse skvarbos rodikliai 2006–2010 m. laikotarpiu buvo beveik identiški ir 2010 m. pabaigoje nedaug viršijo 60 %. 55-59 metų grupėje LPLVADP skvarbos rodikliai atsilieka nuo vyresnių nei 65 metų vyrų grupės ir 2010 m. pabaigoje siekė 52 %. Jauniausioje patikros grupės dalyje (50-54 metų) LPLVADP skvarba yra gerokai mažesnė ir kasmet atsilieka vis labiau – 2010 m. pabaigoje siekė vos 35 %. Kasmet prie šios grupės prisideda daugiau kaip 20 tūkstančių penkiasdešimtmečių, todėl ši grupė per penkerius LPLVADP egzistavimo metus išaugo 19,5 %. 50–54 metų vyrams kasmet fiksuojamas didžiausias pirminės LPLVADP patikros atvejų skaičius. Pastebėta, kad 45–49 metų vyrų kasmet apie 1 % pirmą kartą patikrinama pagal LPLVADP. Tokia galimybė numatyta sergančių prostatos vėžiu broliams ir sūnums. Deja, sulaukę 50-ies metų vyrai neskuba pasinaudoti LPLVADP. Per 51-uosius savo gyvenimo metus tik dešimtadalis vyrų pirmą kartą

atvykdavo pasitikrinti PSA pas BPG (vidutiniškai 11,3 %). Vangus 50-mečių vyrų tikrinimas aiškiai sulėtino LPLVADP skvarbą 50–54 metų.



5 paveikslas. LPLVADP skvarba pagal amžiaus grupes

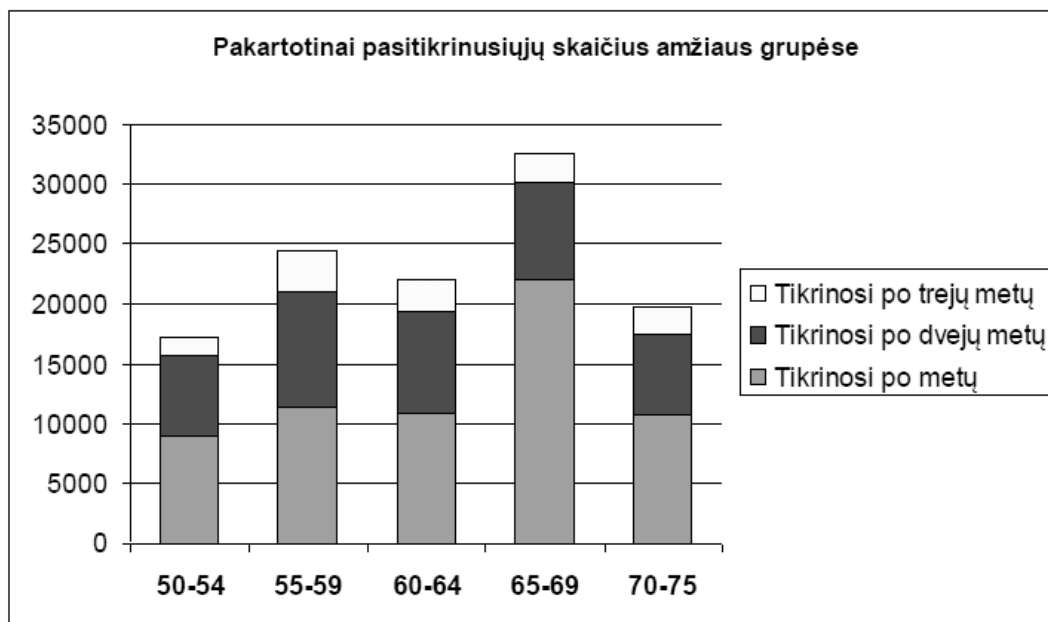
LPLVADP numato atlikti PSA testą vieną kartą per metus. Ši nuostata buvo koreguota ir nuo 2009 m. antrosios pusės PSA testas pakartotinai atliekamas kas dveji metai. Pradėta vykdyti 2006 m. LPLVADP visiškai išibėgėjo kitais metais. Per 2008 metus buvo patikrinta daugiausia – net 100 755 vyrų, t. y. 24 % visos patikros grupės. Bendras pagal LPLVADP bendrosios praktikos gydytojų tikrinamų vyrų skaičius išaugo 32 % lyginant 2006 ir 2008 metų rezultatus. Pakartotinai tikrinamiems vyrams 2008 m. teko daugiau nei pusė visų LPLVADP PSA testų – 52,1 %. Padidinus LPLVADP patikros intervalą iki dvejų metų 2009–2010 m., šis rodiklis stabilizavosi ties 56 % (7 lentelė).

Pritaikius chi kvadrato kriterijų buvo patikrinta, ar kiekvienoje amžiaus grupėje vyrai pakartotinai tikrinosi vienodu intensyvumu. Visais atvejais p reikšmė mažesnė už 0,0001, todėl hipotezė apie populiacijų homogeniškumą, t. y. tolygų pakartotinio tyrimo intensyvumą, atmesta.

7 lentelė. Pakartotinė PSA patikra LPLVADP

Metai	PSA patikra pagal LPLVADP		
	Visi	Pirminė (%)	Pakartotinė (%)
2006	76390	76390 (100,0)	-
2007	82962	57649 (69,5)	25313 (30,5)
2008	100755	48277 (47,9)	52478 (52,1)
2009	81889	35725 (43,6)	46164 (56,4)
2010	60683	26658 (43,9)	34025 (56,1)

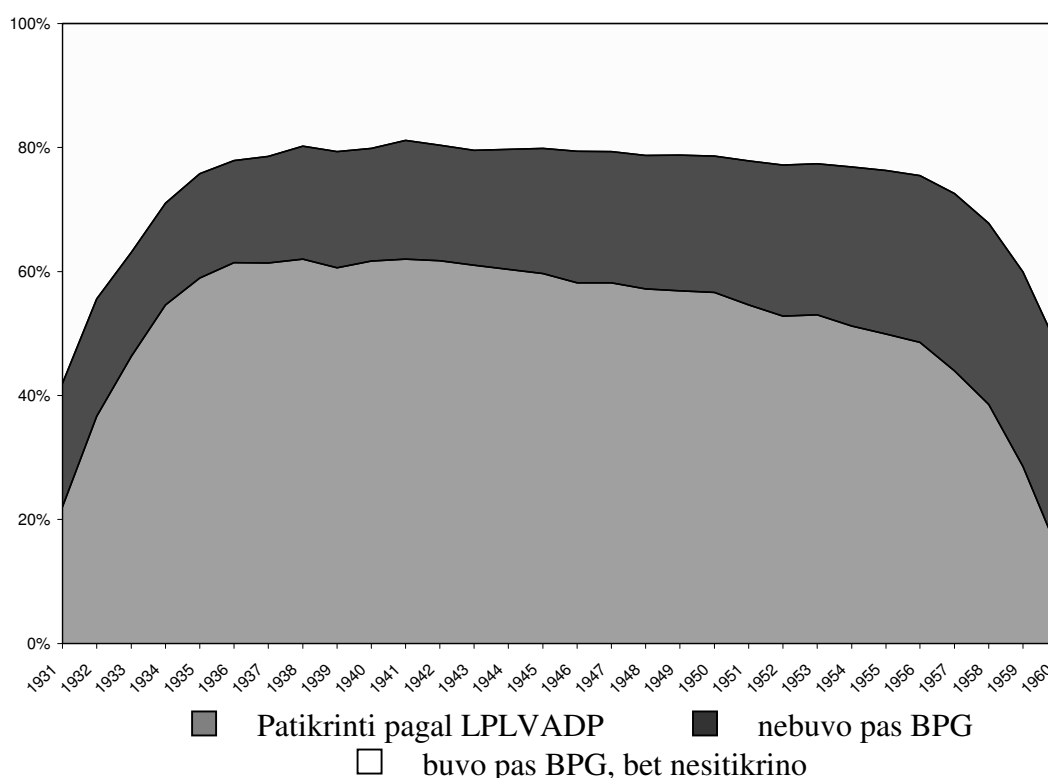
Pakartotinai PSA tyrimą vyrai galėjo atlikti po vienerių, dvejų ir trejų metų (6 paveikslas). Kasmetiniai PSA testai sudarė 55,1 % visų pakartotinių tyrimų. Pastebėta, kad daugiausia PSA testų vienerių metų intervalu atlikta 65–69 metų vyrų grupėje. Kas dvejus metus PSA besitikrinančiųjų skaičius visose amžiaus grupėse skyrėsi mažai, o po trejų metų atlikti tyrimai sudarė tik 10,7 % pakartotinių PSA testų, atliktų pagal LPLVADP.



6 paveikslas. Pakartotinė PSA patikra pagal amžiaus grupes

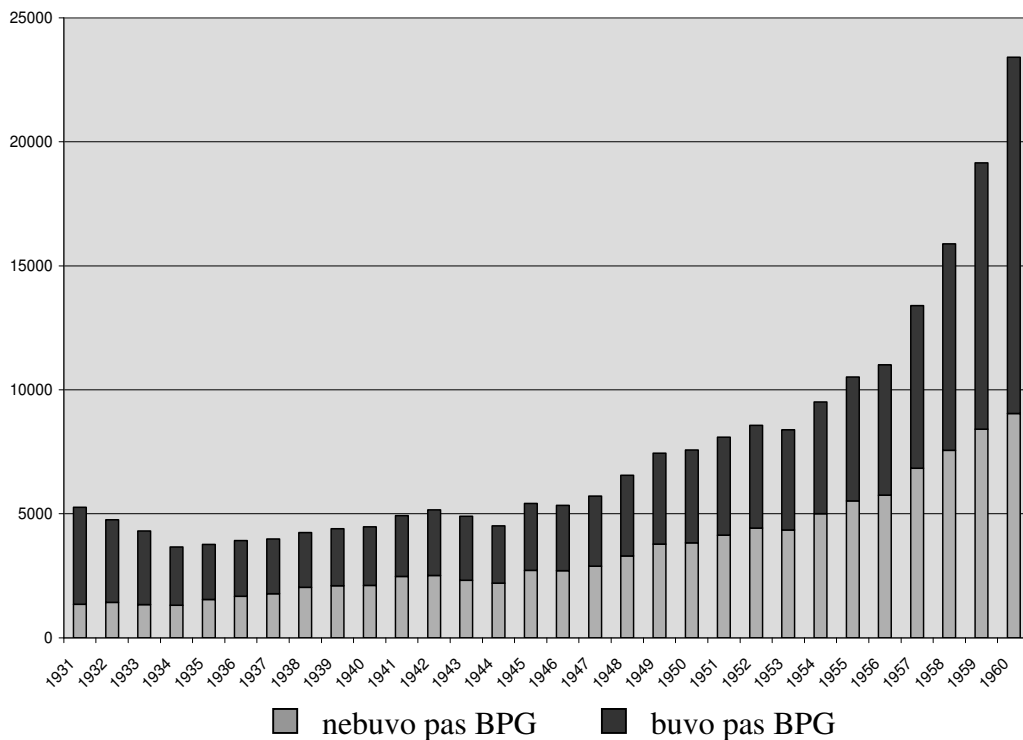
Tiriamosios grupės asmenys pas BPG galėjo lankytis dėl sveikatos sutrikimų. Tokiu atveju PSA tyrimas pagal LPLVADP galėjo būti neatliekamas, jei

pacientas tyrimo atsisako ar tyrimas gali būti netikslus. Iš viso LPLVADP paslaugomis nesinaudojo 277 963 tiriamosios grupės asmenys (53,2 % tiriamosios grupės). Patikros grupėje 2010 m. pabaigoje buvo 210 249 vyrai, kurie nebuvo patikrinę PSA pagal programą (46,7 % patikros grupės). Lietuvoje 2010 m. pabaigoje gyveno 101 043 50–75 metų amžiaus vyrai, kurie 2006–2010 m. nė karto nesilankė pas BPG ir todėl LPLVADP paslaugomis nesinaudojo. Ši vyrų grupė 2010 m. pabaigoje sudarė 22,2 % visų patikros grupės vyrų (7 paveikslas). Taigi daugiau nei penktadalis patikros grupės vyrų nebuvo pasiekiami LPLVADP numatytais priemonėmis. Pas BPG per penkerius metus apsilankusių, bet LPLVADP nepasinaudojusių vyrų proporcija kiek didesnė tarp trumpesnį nei penkerių metų laikotarpį patikros grupėje esančių vyrų. Galima tikėtis, kad pas BPG atvykstantys 1956–1960 m. gimę vyrai bus patikrinti pagal LPLVADP per ateinančius penkerius metus, t. y. iki 60-ojo gimtadienio.



7 paveikslas. BPG paslaugų skvarba (%) tiriamojame grupėje pagal gimimo metus (2010 m. pabaigoje)

2010 m. pabaigoje 80 273, arba net 79,4 %, pas BPG nesilankiusių patikros grupės vyrų buvo 65 metų ar jaunesni (8 paveikslas). Ši grupė labai išaugo, nes apie ketvirtadalį 1956 m. ir vėliau gimusių vyrų 2006 – 2010 m. pas BPG neapsilankė nei karto. Lietuvoje iki 50 m. išgyveno santykinai daug pastarosios grupės vyrų: jie 2010 m. pabaigoje sudarė 37,2 % pas BPG nesilankančių 50-75 metų amžiaus vyrų.



8 paveikslas. PSA pagal LPLVADP nesitikrinusių vyrų skaičius pagal gimimo metus (2006–2010 m.)

Vyrų naudojimas LPLVADP siūloma informavimo ir PSA patikros paslauga buvo įvertintas naudojant pagrindinį demografinį rodiklį – amžių. Šiai analizei pasitelktas logistinės regresijos modelis. Skaičiavimams buvo panaudoti visos tiriamosios grupės duomenys gauti iki 2010 m. pabaigos. Vyrai suskirstyti į amžiaus grupes pagal amžių pilnais metais 2010 m. pabaigoje (50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75 ir daugiau metų). 50–54 metų ir 75 metų ir vyresnių amžiaus grupių rezultatams turėjo įtakos trumpesnis vyrų dalyvavimas

programoje. Į šį veiksni atliekant skaičiavimus neatsižvelgta, todėl šių grupių tikimybių įverčiai turi būti interpretuojami su išlygomis.

Kadangi 13 % tiriamosios grupės vyrų mirė, tai apskaičiuoti trys tikimybės įverčiai bent kartą patikrinti PSA: 1) pamažinta tikimybė – visai tiriamajai grupei; 2) padidinta tikimybė – išgyvenusiems iki 2010 m. pabaigos; 3) koreguota tikimybė – vidutiniam tiriamosios grupės asmenų skaičiui 2006–2010 m. laikotarpiu.

Tiriamuoju laikotarpiu vyrų mirtingumo intensyvumo kitimai pasitikrinusiųjų ir nepasitikrinusiųjų pagal LPLVADP grupėse galėjo turėti įtakos tikimybei patikrinti. Panaudojus SAS programinio paketo procedūrą NLP didžiausio tikėtimumo funkcijai maksimizuoti, paaiškėjo, kad koreguotos tikimybės įvertis artimas labiausiai tikėtinam įverčiui.

8 lentelė. Tikimybė pasinaudoti LPLVADP PSA patikra

Amžius 2010 m. (metais)	Tikimybė bent kartą patikrinti PSA (95%PI)		
	Pamažinta	Padidinta	Koreguota
50–54	0,3272 (0,3247; 0,3297)	0,3474 (0,3447; 0,3500)	0,3370 (0,3344; 0,3396)
55–59	0,4999 (0,4968; 0,5029)	0,5478 (0,5446; 0,5510)	0,5227 (0,5196; 0,5259)
60–64	0,5401 (0,5368; 0,5434)	0,6143 (0,6109; 0,6178)	0,5748 (0,5714; 0,5782)
65–69	0,5619 (0,5584; 0,5654)	0,6708 (0,6671; 0,6744)	0,6115 (0,6079; 0,6151)
70–74	0,5568 (0,5531; 0,5605)	0,6964 (0,6926; 0,7003)	0,6189 (0,6150; 0,6227)
75 ir daugiau	0,3955 (0,3914; 0,3996)	0,5403 (0,5354; 0,5452)	0,4567 (0,4522; 0,4612)

Dėl didelės imties visi skaičiavimai buvo statistiškai patikimi, $p < 0,0001$. 8 lentelėje pateikiamos tikimybės bent kartą patikrinti PSA pagal LPLADP per pirmuosius penkerius metus su 95 % pasikliautiniais intervalais.

65–74 metų vyrai, išgyvenę iki 2010 m. pabaigos, turėjo didžiausią tikimybę būti patikrinti pagal LPLVADP – 0,67–0,69. Šioje amžiaus grupėje bendras

mirtingumas buvo 18 %, t. y. didesnis nei bendrai tiriamojoje grupėje, todėl pamažintos ir padidintos tikimybės skirtumas yra pats didžiausias. Vis dėlto net pamažintos tikimybės patikrinti pagal LPLVADP vyresniems nei 60 metų vyrams yra reikšmingai didesnės, palyginti su 55–59 metų grupe. Visų amžiaus grupių koreguotų tikimybių patikrinti pasikliautiniai intervalai nesusikloja, nors 65–69 ir 70–74 metų grupių yra labai artimi.

4. Sergamumas prostatos vėžiu

Šiame tyrime visi prostatos vėžio atvejai, kai informavimo paslauga suteikta ne vėliau nei diagnozės nustatymo metais, laikomi nustatytais pagal LPLVADP, t. y. nustatytais informuotam pacientui. Visi kiti prostatos vėžio atvejai laikomi nustatytais ne pagal LPLVADP.

Bendras LPLVADP jautrumas, t. y. tais metais pagal programą patikrintų vyrų dalis, kuriems buvo pirmą kartą nustatytas prostatos vėžys, 2006–2010 m. neturėjo aiškių tendencijų ir svyravo tarp 1,9 % ir 2,7 %. Atskirai analizuojant prostatos vėžio atvejus nustatytus pirmą kartą patikrinusiems pagal LPLVADP vyrams, programos jautrumas praktiškai nekinta ir yra 1,9 % (tik 2007 m. buvo 2,1 %). Pakartotinai pagal LPLVADP tikrinamiems asmenis programos jautrumas buvo didesnis: 2007 m.–3,9 %, 2008 m. –2,4 %, 2009 m.–2,8 %.

LPLVADP patikros grupė apima 50–75 metų vyrų grupę. Onkologinių ligų apskaitai dažnai naudojamas grupavimas 5 metų intervalais pagal amžių diagnozės nustatymo metu (...45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, ...). Tokį grupavimą naudoja ir Lietuvos vėžio registras, kiekvienais metais teikiantis onkologinės pagalbos Lietuvoje rezultatų apibendrinimą. Siekiant paprastesnio duomenų palyginamumo šiame darbe sergamumo analizei pasirinktas amžiaus intervalas nuo 50 iki 74 metų, grupuojant asmenis 5 metų intervalais.

Pradėjus įgyvendinti LPLVADP, sergamumas prostatos vėžiu 50–74 metų vyrų grupėje gerokai išaugo, palyginti su 2005 metų lygiu (1281 atvejis), ir savo

viršūnę –3001 atvejis per metus – pasiekė 2007 m. (134% augimas) ir nuo tada palaipsniui mažėja.

Iš viso per ketverius metus tiriamojoje grupėje nustatyti 11 454 prostatos vėžio atvejai (9 lentelė). Patikros grupėje nustatyti prostatos vėžio atvejai sudarė 80 % bendro sergamumo prostatos vėžiu Lietuvoje.

9 lentelė. Sergamumas prostatos vėžiu tiriamojoje grupėje pagal stadijas 2006–2009 m.

Klinikinė stadija	Atvejų skaičius	Dalis (%)
I	89	0,8
II	6883	60,1
III	2921	25,5
IV	414	3,6
Nenurodyta	1147	10,0

Patikros grupėje naujai nustatytų prostatos vėžio atvejų dalis, tenkanti pagal LPLVADP informuotų pacientų grupei, išaugo nuo 54,6 % 2006 m. iki 78 % 2009 m. (10 lentelė).

10 lentelė. Pagal LPLVADP nustatyti nauji atvejai patikros grupėje

Metai	Atvejų skaičius	Dalis iš bendro sergamumo (%)
2006	1451	56,4
2007	2202	70,2
2008	2171	75,2
2009	1957	78,0

Iki prostatos vėžio diagnozės vienam vyrui vidutiniškai buvo suteikta 1,65 programinės PSA patikros paslaugos. Dauguma prostatos vėžio atvejų 2006–2009 m. laikotarpiu LPLVADP pasinaudojusiems vyrams buvo nustatyti po pirmo (58 %) arba antro (29 %) programinio PSA testo.

Lyginant prostatos vėžio atvejų pasiskirstymą pagal stadijas nedalyvavusiųjų LPLVADP ir tų asmenų, kuriems prostatos vėžys nustatytas po LPLVADP patikros, stebima, kad II stadijos atvejų daugiausia nustatyta pagal LPLVADP pirmąjį arba antrąjį kartą patikrintiems vyrams (11 lentelė). III stadijos atvejai sudaro panašų procentą ne pagal programą tikrintųjų ir pirmąjį kartą pagal LPLVADP patikrintųjų vyrų grupėse, tačiau antrajame ir vėlesniuose ratuose III stadijos atvejų aptinkama gerokai mažiau. Daugiau nei pusė IV stadijos atvejų nustatyti ne pagal LPLVADP, o profilaktiškai keletą kartų patikrintųjų vyrų grupėje aptinkami tik pavieniai metastatinio prostatos vėžio atvejai. Vyrams, kuriems prostatos vėžys nustatytas po antrojo ar trečiojo PSA pasitikrinimo pagal LPLVADP II stadijos liga sudaro 2/3 visų atvejų. Pakartotinai pagal LPLVADP tikrinant rasti 2352 II stadijos prostatos vėžio atvejai, iš kurių 45,5 % teko 65–74 metų vyrų grupei.

11 lentelė. Prostatos vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas tiriamojoje grupėje 2006-2009 m.)

LPLVADP patikra (kartai)	Klinikinė stadija, atvejų skaičius (%)					Visi
	I	II	III	IV	Nenurodyta	
0	24(0,8)	1676(53,9)	860(27,7)	218(7,0)	330(10,6)	3108
1	26(0,5)	2832(58,5)	1357(28,1)	143(3,0)	479(9,9)	4837
2	25(1,0)	1602(66,1)	512(21,1)	45(1,9)	240(9,9)	2424
3	11(1,2)	639(69,5)	153(16,6)	6(0,7)	110(12,0)	919
4	2(1,2)	111(66,9)	30(18,1)	2(1,2)	21(12,7)	166

Naujai nustatytų tų prostatos vėžio atvejų pasiskirstymas pagal kliniines stadijas 50–74 metų grupėje pateikiamas 12 lentelėje. Absoliutus atvejų skaičius pagal amžiaus grupes pateikiamas 13 lentelėje.

Sergamumas I klinikinės stadijos prostatos vėžiu kito mažai. Iki 2010 m. šiai klinicinei stadijai Lietuvos vėžio registre buvo priskiriami tik pT1a ir pT1b NOM0 navikai. Į šią grupę iš esmės patekdavo tik incidentinės karcinomos atvejai, kai navikas buvo nustatomas atliekant prostatos operaciją dėl šlapinimosi sutrikimų. LPLVADP skirta nusiskundimų neturinčių vyrų

patikrai, todėl esminio poveikio sergamumui incidentine prostatos karcinoma neturėjo.

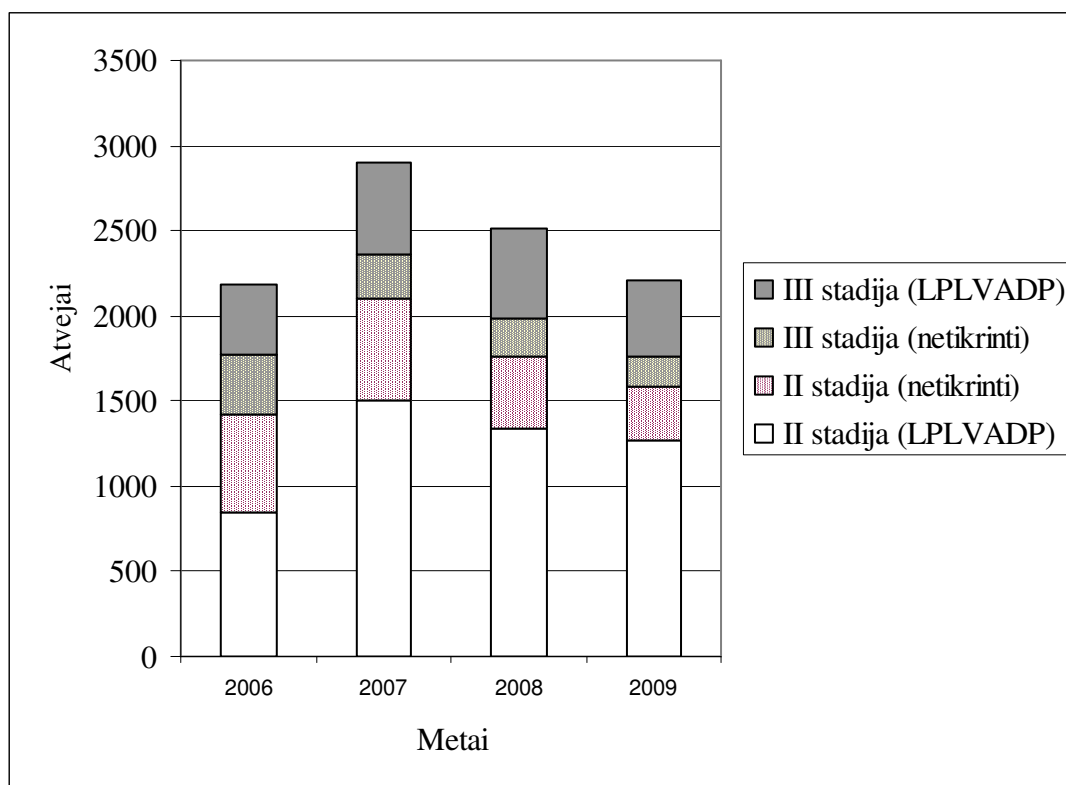
12 lentelė. Sergamumas prostatos vėžiu 50–74 metų grupėje pagal stadijas 2006–2009 m.

Metai		I stadija skaičius (%)	II stadija skaičius (%)	III stadija skaičius (%)	IV stadija skaičius (%)
2006	Visi	36	1381	719	101
	LPLVADP	17 (47)	824 (60)	398 (55)	37 (37)
	Netikrinti	19 (53)	557 (40)	321 (45)	64 (63)
2007	Visi	29	1978	731	94
	LPLVADP	25 (86)	1446 (73)	517 (71)	47 (50)
	Netikrinti	4 (14)	532 (27)	214 (29)	47 (50)
2008	Visi	4	1630	665	95
	LPLVADP	3 (75)	1275 (78)	489 (74)	53 (56)
	Netikrinti	1 (25)	355 (22)	176 (26)	42 (44)
2009	Visi	13	1455	537	89
	LPLVADP	10 (77)	1187 (82)	415 (77)	47 (53)
	Netikrinti	3 (23)	268 (18)	122 (23)	42 (47)

13 lentelė. Naujų prostatos vėžio atvejų skaičius pagal stadijas amžiaus grupėse (amžius metais diagnozės nustatymo metu) 2006–2009 m.

Amžiaus grupė	Pasitikrinusieji pagal LPLVADP				Nepasitikrinusieji pagal LPLVADP			
	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.
I stadija								
50–54	2	0	0	1	2	1	0	0
55–59	2	4	0	2	2	0	0	1
60–64	4	7	0	1	3	0	0	0
65–69	3	7	2	3	8	2	1	2
70–74	6	7	1	3	4	1	0	0
II stadija								
50–54	41	113	109	119	28	37	33	33
55–59	121	200	221	200	56	80	64	53
60–64	171	304	266	254	108	106	71	53
65–69	266	425	383	335	173	149	112	68
70–74	225	404	296	279	192	160	75	61
III stadija								
50–54	12	26	30	32	5	6	7	7
55–59	46	71	56	48	29	23	26	17
60–64	78	104	95	82	62	48	39	20
65–69	128	140	157	132	88	60	63	26
70–74	134	176	151	121	137	77	41	52
IV stadija								
50–54	3	5	6	5	7	5	5	4
55–59	8	8	7	7	9	7	6	2
60–64	5	10	14	12	11	9	4	12
65–69	14	17	15	11	16	14	13	8
70–74	7	7	11	12	21	12	14	16

Bendras sergamumas II, III ir IV stadijų prostatos vėžiu tiriamuoju laikotarpiu iš esmės buvo nulemtas gausiausios II klinikinės stadijos grupės (9 paveikslas). Pagal PLVADP patikrintiems vyrams diagnozuotas II stadijos prostatos vėžys sudarė 43 % viso sergamumo tiriamojoje grupėje 2006–2009 m., arba net 48 % visų atvejų, kai nustatyta vėžio klinikinė stadija.

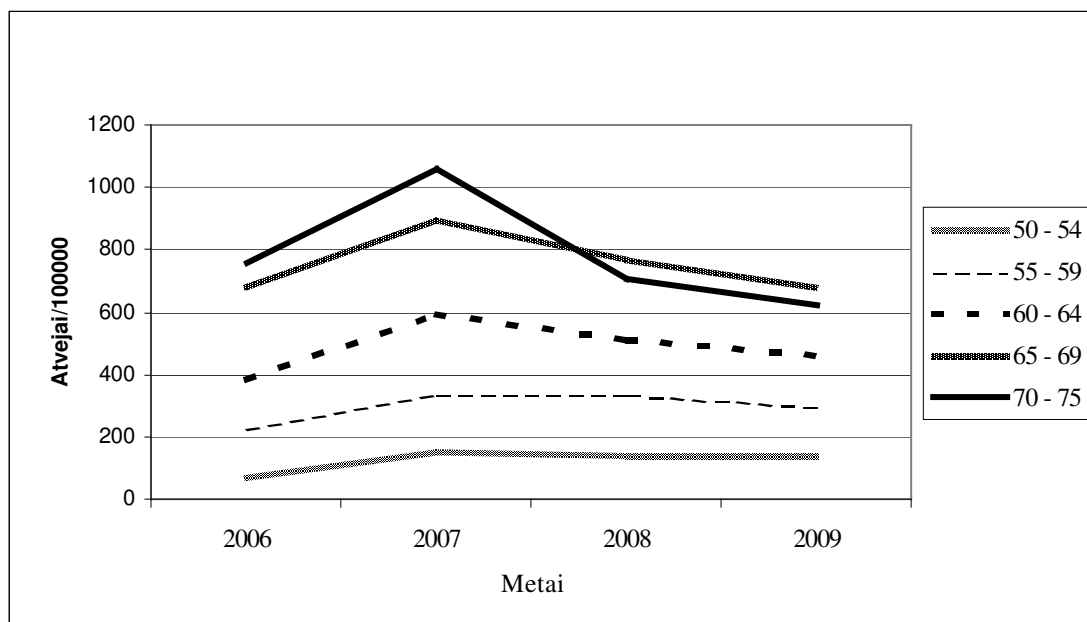


9 paveikslas. II ir III stadijos atvejų pasiskirstymas pagal dalyvavimą LPLVADP

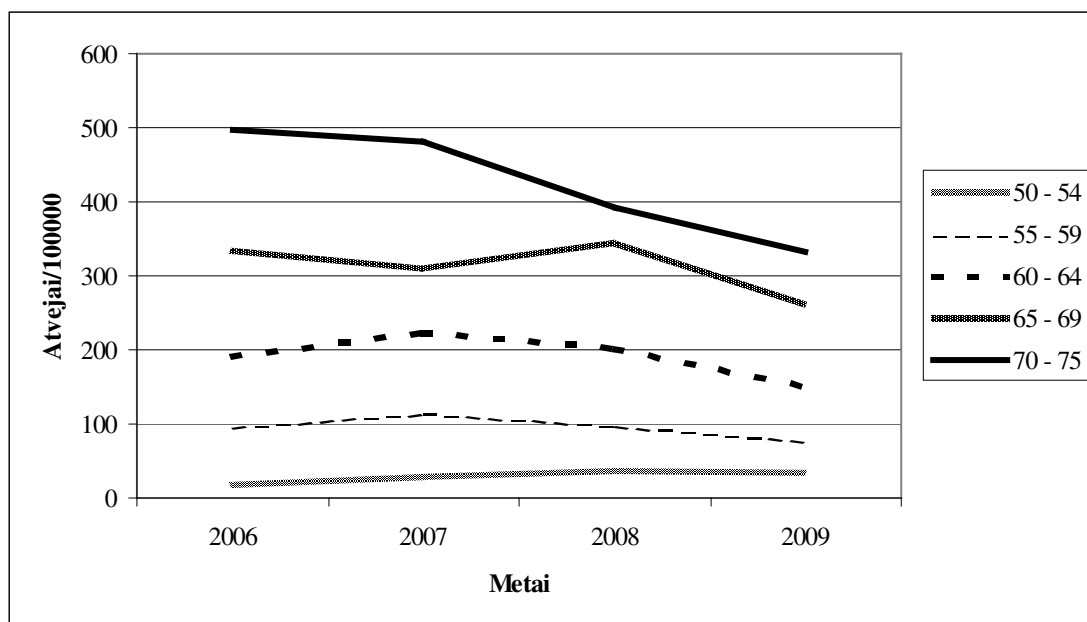
Analizuojant standartizuotus sergamumo rodiklius 100 000 vyrų (Lietuvos populiacijoje) išryškėjo sergamumo tendencijų skirtumai tarp tos pačios amžiaus grupės vyrų, pasinaudojusių LPLVADP ir joje nedalyvavusių.

Bendro sergamumo rodikliai skirstant vyrus pagal amžių diagnozės nustatymo metu labiausiai kito II ir III stadijų navikų grupėje. Ypač išsiskyrė 70-75 metų grupės sergamumo II stadijos prostatos vėžiu dinamika: po staigaus šuolio 2007 m., vėliau šis rodiklis jau mažesnis nei 65-69 metų grupės (10 paveikslas). Sergamumas II stadijos navikais 55-69 metų amžiaus grupėje palengva mažėja. 50-54 metų vyrams prostatos vėžys aptinkamas retai, o sergamumo rodiklis beveik nekinta. Sergamumas III stadijos prostatos vėžiu Lietuvoje yra didesnis vyresnio amžiaus grupėse (11 paveikslas). Nuo 2008 metų sergamumo III stadijos prostatos vėžiu rodikliai mažėja daugelyje amžiaus grupių, nors 65-75 metų vyrams ši tendencija yra ryškiausia. 50-54 m. grupėje sergamumo III stadijos prostatos vėžiu rodiklis stabilizavosi. 50-54 m.

vyriui nustatytas III stadijos prostatos vėžys yra potencialiai letali liga, kurios negali paveikti vyresniems nei 50 metų vyrams skirta PSA patikros programa.



10 paveikslas. Sergamumas II stadijos prostatos vėžiu (pagal amžių diagnozės metu)

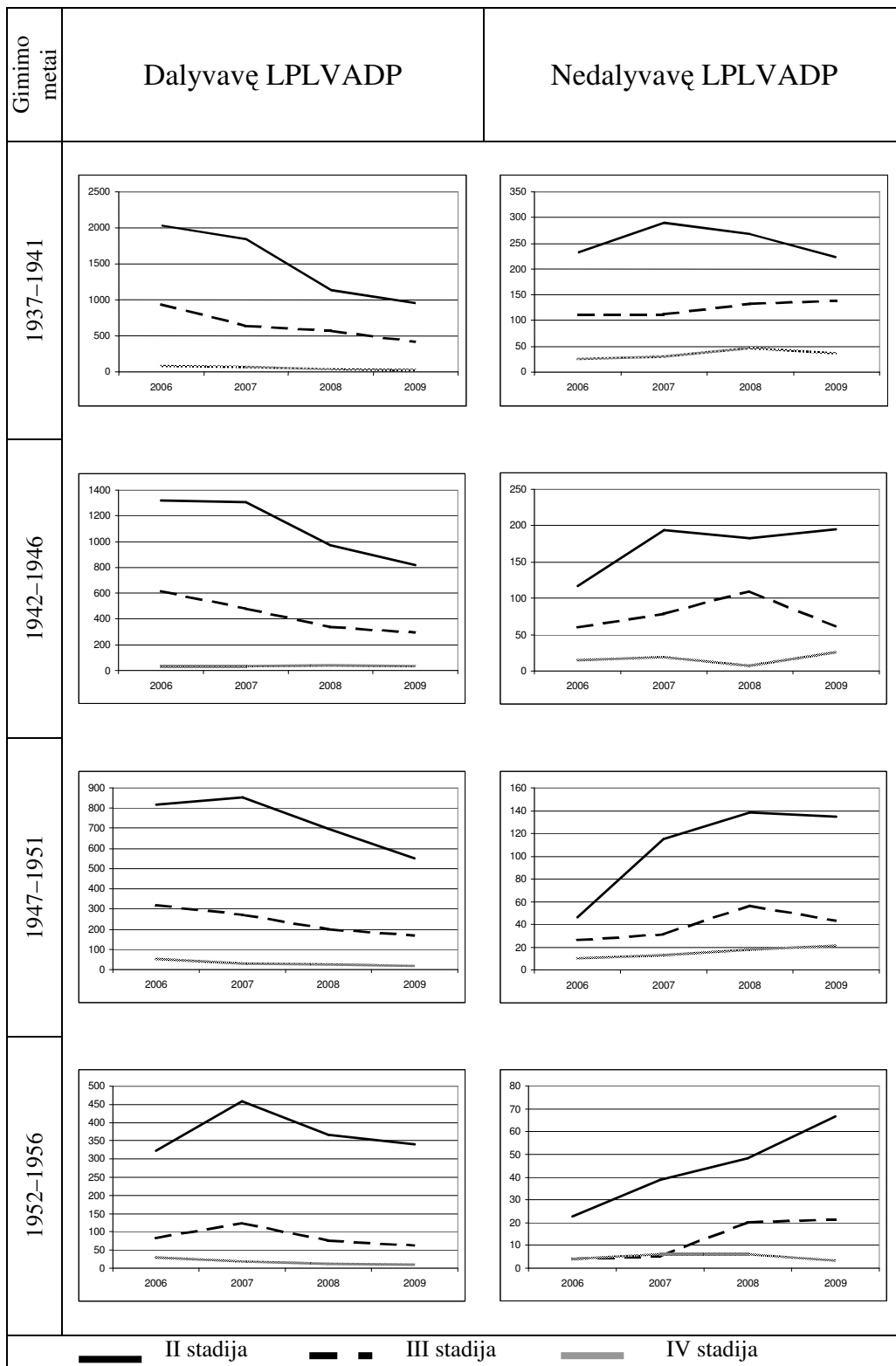


11 paveikslas. Sergamumas III stadijos prostatos vėžiu (pagal amžių diagnozės metu)

Sergamumo rodikliai analizuoti vyrus suskirsčius pagal gimimo metus į grupes, kurios apima 55–69 metų amžiaus diapazoną (skaičiuojant LPLVADP paradžioje, t. y. 2006 m.): gimę 1937–1941, 1942–1946, 1947–1951, 1952–1956 metais.

Sergamumo II, III ir IV klinikinių satdijų prostatos vėžiu rodiklių kitimai grafiškai pavaizduoti 12 paveiksle.

Vyrų, pasitikrinusių pagal LPLVADP, sergamumas prostatos vėžiu mažėjo visose amžiaus grupėse. Didžiausi kitimai būdingi 1937–1941 metais gimusiems LPLVADP dalyviams. Šioje grupėje sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodiklis per ketverius metus sumažėjo per pusę – nuo 2036 iki 952 atvejų iš 100 000 vyrų. Šioje amžiaus grupėje bendras sergamumas II stadijos (neatsižvelgiant į dalyvavimą LPLVADP) yra daug mažesnis (2009 m. – 391), nes nesinaudojusių LPLVADP vyrų sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodiklis kelis kartus mažesnis, nei LPLVADP dalyvių: didžiausias 2007 m. 289, o mažiausias 2009 m. – 223. Profilaktiškai nesitikrinantiems šio amžiaus vyrams ankstyvo prostatos vėžio atvejai aptinkami retai, pavyzdžiui 2009 m. tik 61 atvejis, o bent kartą LPLVADP pasinaudojusiems vyrams tais pačiais metais aptikti 324 atvejai.



12 paveikslas. Sergamumo II–IV stadijos prostatos vėžiu dinamika (rodikliai 100 000 vyrų; amžiaus grupėse pagal gimimo metus)

Per 2006–2009 m. LPLVADP PSA patikra pasinaudojo apie pusė tiriamosios grupės vyrų. Galima numanyti, kad nepasitikrinusių vyrų sergamumo prostatos vėžiu rodikliai po penkerių patikros metų jau skiriasi nuo pasitikrinusių. Šiame LPLVADP vykdymo etape tikslinga analizuoti naujai nustatytų prostatos vėžio atvejų užleistumo (klinikinės stadijos) ryšį su dalyvavimu LPLVADP PSA patikroje.

Ankstyvu prostatos vėžiu laikyti I ir II klinikinių stadijų atvejai, užleisti – III ir IV stadijų atvejai. Tie atvejai, kurių klinikinė stadija nebuvo nurodyta, iš tolesnės statistinės analizės pašalinti (apie 10 %).

Panaudojus logistinės regresijos modelį apskaičiuota tikimybė, kad bus nustatytas ankstyvos stadijos prostatos, ryšys su vyro dalyvavimu LPLVADP ir amžiumi diagnozės nustatymo metu. Šiame LPLVADP etape dauguma prostatos vėžio atvejų nustatomi pirmojo PSA pasitikrinimo metu, todėl daugeliui pacientų amžius diagnozės metu yra labai artimas amžiui pirmą kartą tikrinantis pagal LPLVADP.

Pagal logistinės regresijos modelį patikrintiems pagal LPLVADP tiriamosios grupės asmenims ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybė padididėjo, ŠS 1,392 (PI95 % 1,270–1524; $p < 0,001$). Amžius diagnozės nustatymo metu taip pat buvo svarbus prognozinis kriterijus, nes vieneriais metais vėliau aptikus prostatos vėžį ankstyvos stadijos diagnozės tikimybė buvo jau mažesnė ŠS 0,971 (PI95 % 0,964–0,977; $p < 0,001$).

Pagal logistinės regresijos modelį apskaičiuotos ankstyvo prostatos vėžio diagnozės tikimybės ir šansai skirtingo amžiaus pagal LPLVADP pasitikrinusiems pacientams. Didėjant vyro amžiui, net jeigu jis tikrinosi PSA pagal LPLVADP, šansas, kad bus nustatytas ankstyvas prostatos vėžys smarkiai mažėja nuo santykio 3,2 : 1 penkiasdešimtmečiui iki 1,8 : 1 septyniasdešimt penkerių metų grupėje. Taigi pirmą kartą pasitikrinti atėjusiems vyresnio amžiaus vyrams dažniau nei jaunesniems prostatos vėžys jau būna išplitęs už organo ribų.

Prostatos vėžio nustatymo tikimybė vyresnio amžiaus vyrams yra didesnė, todėl tikslinga ankstyvo prostatos vėžio tikimybę ir jos ryšį su LPLVADP analizuoti skirtingo amžiaus pacientų grupėse.

Siekiant išsiaiškinti, kokiame amžiaus tarpsnyje ryškiausiai pradeda mažėti galimybės aptikti anktyvos stadijos prostatos vėžį ir kokią įtaką tam turi PSA patikra pagal LPLVADP, pacientai suskirstyti į grupes po penkerius metus pagal amžių diagnozės nustatymo metu. Kiekvienai grupei atskirai patikrintas logistinės regresijos modelio tinkamumas Hosmer–Lemeshow kriterijumi. Gauta, kad modelis tinkamas visoms grupėms. Pritaikytas logistinės regresijos modelis ir apskaičiuoti šansų santykiai atsižvelgiant į pasitikrinimo būklę (14 lentelė) ir amžių diagnozės metu (15 lentelė).

14 lentelė. PSA patikros pagal LPLVADP įtaka ankstyvai prostatos vėžio diagnostikai

Amžius diagnozės metu	Šansų santykis	95 % PI
50–54	1,133	0,764–1,679
55–59	1,412	1,087–1,833
60–64	1,512	1,228–1,863
65–69	1,313	1,104–1,560
70–75	1,435	1,230–1,674

50–54 metų vyrų grupėje dalyvavimas LPLVADP neturėjo esminės įtakos ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybei (ŠS pasikliautiniai intervalai apima 1). 55–59 metų grupėje dalyvavimas LPLVADP jau padidino ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybę, nors skirtumas nuo nesinaudojusių LPLVADP buvo dar nedideli (ŠS pasikliautiniai intervalai platūs, apatinė riba artima 1). Vyresniems nei 60 metų vyrams, pasitikrinusiems pagal programą, ankstyvų stadijų prostatos vėžys buvo nustatomas gerokai dažniau nei nesitikrinusių grupėje.

15 lentelė. Amžiaus įtaka ankstyvai prostatos vėžio diagnostikai (šansų santykis uždelsus 1 metus)

Amžius diagnozės metu	Šansų santykis	95 % PI
50–54	1,006	0,890–1,136
55–59	0,960	0,880–1,047
60–64	0,946	0,883–1,013
65–69	0,918	0,867–0,971
70–75	0,982	0,939–1,027

Vienerių metų uždelsimas pasitikrinti PSA esminę įtaką turėjo tik 65–69 metų grupėje. Šis stebėjimas leidžia manyti, kad Lietuvos populiacijoje 65–69 metų amžiaus tarpsnyje didžioji dalis trečią ar didesnę klinikinę stadiją pasiekiančių prostatos vėžio atvejų pereina iš lokalaus į invazyvaus naviko fazę.

V. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo metu prostatos vėžys išlieka dažniausia vyrų onkologine liga Lietuvoje ir kiekvienais metais nusineša daugiau nei 500 gyvybių(1). Lietuvoje iki 2000 m. PSA testas buvo retai naudojamas, o dviem nustatytiems prostaos vėžio atvejams teko daugiau nei viena mirtis (94).

Prostatos vėžys buvo diagnozuojamas klinikinių simptomų stadijos, kai klinikinėje praktikoje nebuvo naudojamas PSA testas. Iki 1992 m. pasaulyje vidutiniškai 1 pacientas iš dviejų trijų, kuriems buvo nustatytas prostatos vėžys, mirdavo nuo šios ligos (95). Dešimtajame XX a. dešimtmetyje PSA tyrimas pradėjo greitai skverbtis į kasdienę medicinos praktiką. Šalyse, kuriose PSA tyrimas išpopuliarėjo anksčiausiai (JAV, Austrija), šiuo metu jau mažėja mirtingumas nuo prostatos vėžio. Prostatos vėžio mirtingumo ilgalaikių tendencijų analizė parodė, kad šis rodiklis pradeda mažėti maždaug po septynerių metų nuo intensyvios PSA patikros pradžios (79).

Sergamumui prostatos vėžiu akivaizdžią įtaką turi nauji diagnostiniai algoritmai. Pavyzdžiui JAV buvo du sergamumo prostatos vėžiu šuoliai, kuriuos nesunkiai galima susieti su transrektalinės sekstantinės prostatos biopsijos ir PSA tyrimo atėjimu į klinikinę praktiką. Šios dvi esminės naujovės galiausiai lėmė, kad prostatos vėžio sergamumo ir mirtingumo santykis pastaraisiais metais vertinamas kaip 8:1 (2).

PSA atėjimas sergamumą prostatos vėžiu didino greičiau nei prognozuota (94), o sergamumo ir mirtingumo santykis 2007 m jau buvo artimas pasauliniam, t. y. 8:1 (1). Didėjantis sergamumas prostatos vėžiu tampa iššūkiu sveikatos priežiūros sistemai. Naudojant ankstyvos diagnostikos priemones vis didesnė naujai nustatytų atvejų dalis gali būti traktuojama kaip kliniškai nereikšmingi navikai, o pacientams gali būti pasiūlyta aktyvaus stebėjimo taktika. Deja dėl onkologinėms ligoms būdingų stereotipų ir mažai žinomos aktyvaus stebėjimo galimybės, pacientai ir juos konsultuojantys gydytojai linksta į kliniškai nereikšmingo prostatos vėžio atvejų aktyvų gydymą radikaliomis priemonėmis

(radioterapija, chirurgija) (42), o tai tampa pagrindine PSA patikros kritikos ašimi.

Nepaisant PSA testo trūkumų, kol neatsiras alternatyvių tyrimų, jis bus taikomas klinikinėje urologijos praktikoje. PSA ilgą laiką išliks prostatos vėžio gydymo efektyvumo kontrolės priemone, o išmintingai naudojamas ankstyvai patikrai, dalį vyrų gali išgelbėti nuo metastazinės ligos keliamų kančių (5). Prostatos vėžio epidemiologiją apibendrinantys šaltiniai (2, 79) negali pateikti žinių apie PSA tyrimo taikymo intensyvumą bei jo ryšį su sergamumu realioje populiacijoje. Patikros dėl prostatos vėžio metodikos operatyvus optimizavimas galėtų padėti išvengti bent dalies hiperdiagnostikos ir nereikalingo gydymo atvejų, tačiau trūksta paskelbtų duomenų apie PSA patikros skvarbos kitimus populiacijoje, ypač ankstyvose tokios intervencijos fazėse.

Pradėjus vykdyti LPLVADP sergamumas prostatos vėžiu per dvejus metus 50–74 metų vyrų grupėje išaugo apie 134 % (1). LPLVADP lėšų panaudojimas pradinėse stadijose pasižymėjo geografiniu netolygumu (96). Dauguma prostatos vėžio atvejų Lietuvoje 2006–2009 m. buvo nustatoma atlikus PSA testą pagal LPLVADP vieną ar du kartus. Tokia tendencija lemia stipresnę teigiamą ryšį tarp ankstyvai diagnostikai skiriamų lėšų kiekio ir sergamumo prostatos vėžiu. Tuose regionuose, kuriuose LPLVADP bus vykdoma intensyviai, didės pakartotinių PSA testų dalis, o tai po kelerių metų lems ankstyvos diagnostikos finansavimo intensyvumo ir sergamumo ryšio silpnėjimą.

Nepaisant vangios LPLVADP pradžios 2006 m. (skvarba buvo tik 19 %), patikra išibėgėjo ir pasiekė 53,3 % skvarbą 50–75 metų vyrų grupėje 2010 m. pabaigoje.

Vyresni nei 65 metų vyrai LPLVADP patikra nuo 2006 m. naudojami aktyviausiai. Po penkerių metų PSA patikros skvarba šioje grupėje siekia 60 %. LPLVADP skvarba jaunesnių vyrų yra menkesnė. Jauniausi LPLVADP dalyvaujantys penkerius metus vyrai yra gimę 1956 m., tik 48,6 % jų yra

pasinaudoję ankstyva patikra. Per savo 51-uosius metus PSA patikrina tik apie dešimtadalis Lietuvos vyrų.

Sergamumo prostatos vėžiu šuolis lėmė didesnę masinės informacijos priemonių dėmesį LPLVADP ir prostatos vėžio problematikai. Informacija viešojoje erdvėje galėjo paskatinti daugiau vyrų savarankiškai pasitikrinti PSA. Nepaisant padidėjusio informacijos apie prostatos vėžį srauto, LPLVADP skvarba, augimo tempas turi lėtėjimo tendenciją.

Ankstyvos diagnostikos priemonių populiarumui patikros grupėje daug įtakos gali daryti paslaugos suteikimo procesas. Pokalbis su BPG yra vienas iš būdų mažinti nereikalingos patikros mastą. Deja, kelias valandas atimantis apsilankymas pas BPG gali pasirodyti nereikalingu laiko švaistymu jauno amžiaus sveikatos sutrikimų neturintiems vyrams. Net 22,2 % 50–75 metų vyrų 2010 metų pabaigoje penkerius metus nebuvo apsilankę pas BPG. Šie vyrai LPLVADP paslaugomis negalėjo pasinaudoti. Be jokios abejonės, dalis šių vyrų yra pasitikrinę PSA lygį, nes tokia mokama paslauga yra teikiama daugelyje laboratorinius tyrimus atliekančių gydymo įstaigų ir medicininių laboratorijų. Lietuvos prostatos vėžiu sergančiųjų draugija (visuomeninė pacientų organizacija) kartu su sveikatos priežiūros įstaigomis kasmet organizuoja PSA patikrą populiarinančius renginius (97). Informacija apie PSA patikrą, kuri atliekama be gydytojo siuntimo, Lietuvoje nėra sistemiškai renkama. Šiuo metu yra sutariama, kad PSA turi būti naudojamas tik gerai informuotų vyrų patikrai, o Lietuvoje naudojamas organizaciniu požiūriu paprastas informavimo būdas – apsilankymas pas BPG. Bendroji PSA patikros skvarba ERSPC 55–69 metų amžiaus vyrų grupėje siekia 82 % (9). Pas Lietuvos BPG penkerius metus nesilankė bent 20 % bet kurio amžiaus LPLVADP patikros grupės vyrų. Taigi BPG teikiama patikros paslauga linkusių pasinaudoti vyrų dalis yra panaši ar šiek tiek mažesnė nei atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose. Šis stebėjimas yra ypač svarbus kritiškai vertinant randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatų satatistinę korekciją. Darant prielaidą, kad PSA gali patikrinti visi neatvykusieji patikros grupės asmenys, matomas didesnis mirtingumo nuo prostatos vėžio sumažėjimas. Realus

organizuotos patikros stebėjimo pavyzdys Lietuvoje leidžia manyti, kad visada egzistuos nemaža dalis populiacijos, kuri nesinaudos ankstyvos diagnostikos priemonėmis. Šios vyrų grupės sergamumui ir mirtingui LPLVADP esminės įtakos neturės.

PSA slenkstinės vertės jautrumo ir specifiškumo charakteristikos prostatos vėžio diagnostikoje gerėja jaunesniame amžiuje(98). LPLVADP pasirinkta 3 ng/ml slenkstinė vertė, kurios jautrumas prostatos vėžio diagnostikai neatrinktoje populiacijoje siekia 96 %. Šios PSA testo slenkstinės vertės specifiškumo charakteristika yra labai priklausoma nuo tiriamųjų amžiaus: 86 % – vyrams iki 60 metų amžiaus, 66 % – 60–69 metų, tik 48 % – vyresniems nei 70 metų.

Mūsų tyrimas parodė, kad 2010 m. pabaigoje Lietuvoje net 80 tūkst. arba net 79,4 % pas BPG nesilankiusių vyrų buvo 65 metų ar jaunesni. PSA patikros paslauga nepasiekia didelio skaičiaus vyrų, kuriems 3 ng/ml slenkstinė vertė būtų pati palankiausia anksti nustatant potencialiai pavojingą prostatos vėžį. Lyginant vyrus, kurie visus penkerius metus galėjo naudotis LPLVADP, vyresni nei 70 metų vyrai, tai darė gerokai intensyviau, be to jie dažniau naudojami patikra pakartotinai (99). Mažo specifiškumo slenkstinės PSA vertės naudojimas vyresnio amžiaus vyrų grupėje didina nereikalingų pakartotinių prostatos biopsijų skaičių, o nustatytas lokalus prostatos vėžys Lietuvoje dažniausiai būna kliniškai nereikšmingas dėl trumpos numatomos gyvenimo trukmės (100).

Pradėjus įgyvendinti LPLVADP lokalus prostatos vėžys tapo vyraujančia ligos forma, nes sergamumas II stadijos prostatos vėžiu beveik padvigubėjo: 2005 m 845 atvejai, 2006 m. – 1648 atvejai (1). Stadijos migracijos fenomeno pradžia buvo nulemta didelio II stadijos prostatos vėžio atvejų skaičiaus nustatomo pagal LPLVADP tikrinamiems asmenims. Prostatos vėžio stadijų migracijos fenomenas pastebimas ir kitose populiacijose, kuriose intensyviai naudojamas PSA tyrimas (101). Kaip greitai po stadijų migracijos pradžios galėsime matyti mirtingumo nuo prostatos vėžio pokyčius, priklausos nuo lokaliu prostatos vėžiu sergančių pacientų amžiaus diagnozės nustatymo metu. Lietuvoje 65-75

metų vyrų sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodikliai 2007 m. buvo didžiausi. Būtent šioje grupėje nustatyto lokalaus prostatos vėžio atvejai daugiausia prisidėjo prie stadijų migracijos fenomeno pradžios 2007 m. Negydytas ankstyvos patikros metu nustatytas lokalus prostatos navikas pasiekia simptomų fazę ar tampa mirties priežastimi vidutiniškai praėjus 7–12 metų nuo diagnozės nustatymo. 2007 m. vyrų numatoma gyvenimo trukmė pasiekus 65 metų amžių buvo 12,88 metų (3), taigi tik daliai šių vyrų lokalus prostatos vėžys kelia realią grėsmę sveikatai ar gali tapti mirties priežastimi.

LPLVADP pirmą kartą pasinaudojusių vyrų naujų prostatos vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas tik šiek tiek skiriasi nuo tų, kurie LPLVADP nesinaudojo. Pirmą kartą pagal LPLVADP tikrinamų vyrų grupėje programos jautrumas buvo gana stabilus (apie 1,8 %). Atrodo, kad pirmųjų patikros etapų (2006–2007 m.) rezultatai atspindi prostatos vėžio užleistumo padėtį Lietuvoje. Apie ketvirtis prostatos vėžio atvejų šiame etape buvo nustatomi III klinikinės stadijos. Taigi LPLVADP pradiniam etape padidino aptinkamų vietiskai išplitusio (III stadijos) prostatos vėžio atvejų skaičių, nors padidėjimas buvo daug mažesnis, palyginti su II stadijos atvejų skaičiumi.

LPLVADP pasinaudojusių vyrų grupės augimas ir mažėjantis naujų prostatos vėžio atvejų skaičius pakartotinai besitikrinančiųjų grupėje lėmė sergamumo rodiklių mažėjimą. Greičiausiai mažėjo sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodikliai. Ši tendencija buvo ryškiasia 1937–1941 m. gimusių vyrų (rodiklis 2006 m. – 2036, 2009 m. – 952). Kiek mažiau analogiškas rodiklis kito 1942–1951 m. gimusiųjų grupėje, o menka LPLVADP patikros skvarba 1952–1956 m. grupėje lėmė gana stabilų sergamumo rodiklį. Greitas sergamumo rodiklių mažėjimas yra susijęs su intesyvesnio PSA naudojimo pradžia, kai populiacijoje daugiausia vyrų yra patikrinta vieną ar du kartus ir vienu metu nustatoma daug besimtomio prostatos vėžio atvejų vyresnio amžiaus pacientų grupėse.

Sergamumas III stadijos prostatos vėžiu Lietuvoje pradėjus LPLVADP padidėjo nuo 708 atvejų 2005 m. iki 1030 atvejų 2006 m. Nuo 2006 m. III stadijos prostatos vėžio atvejų Lietuvoje nuolat mažėja. 2009 m. šios stadijos

navikų nustatyta 15 % mažiau nei prieš metus, o pagal išankstinius 2010 m. duomenis mažėjimo tendencija dar ryškesnė (-38 %) (1).

Pagal LPLVADP nustatoma apie trys ketvirtadaliai III stadijos prostatos vėžio atvejų 50–75 metų vyrams. Nuo 2007 m. mažėja sergamumo III stadijos prostatos vėžiu rodikliai pasitikrinusių pagal LPLVADP 1937–1951 m. gimusių vyrų grupėje. 2006–2008 m. 1942–1951 m. gimusiems vyrams pagal LPLVADP nustatyti 1878 II stadijos vėžio atvejai. Daugelis šių vyrų diagnozės metu buvo jaunesnis nei 65 metų, t. y. nepateko į 65–69 metų amžiaus tarpsnį, kuriame Lietuvos populiacijoje net vieneriais metais uždelsus pasitikrinti PSA reikšmingai sumažėja galimybės suspėti aptikti prostatos vėžį, neišplitusį už organo ribų. Nebloga LPLVADP skvarba 1942–1951 m. gimusiųjų grupėje leidžia tikėtis, kad buvo laiku aptikta reikšminga lokaliai išplisti galėjusių navikų dalis, o tai prisidės prie tolesnio prostatos vėžio užleistumo mažėjimo Lietuvoje.

Lietuvoje pranešimas apie nustatytą prostatos vėžį dažniausiai pildomas atlikus prostatos biopsiją, todėl vėžio registro sukaupti duomenys remiasi klinicine naviko stadija. Yra žinoma, kad apie 20 % kliniškai įvertintų kaip cT3 (III stadija) navikų po operacijos jau klasifikuojami pT2 (102). Šiuo metu III klinikinės stadijos prostatos vėžys vis dažniau gydomas radikaliais metodais – prostatos pašalinimu, išoriniu spinduliniu gydymu ar didelės dozės galios brachiterapija. Galima tikėtis, kad daliai pacientų, radikaliai gydytų nuo III stadijos vėžio, liga neprogresuos, o jų išgyvenamumo prognozės bus panašios į sergančiųjų II stadijos prostatos vėžiu.

Diagnozės metu IV stadiją pasiekęs prostatos vėžys dažniausiai tampa mirties priežastimi. Kiekvienais metais Lietuvoje nustatoma apie 100 tokio vėžio atvejų. Šis skaičius kol kas nėra linkęs mažėti, tik pusė atvejų nustatoma pagal LPLVADP.

Mirtingumas nuo prostatos vėžio 2006–2010 m. kito mažai. Daugiausia mirčių nuo prostatos vėžio užfiksuotas 2007 m. – 589 atvejai. Vėlesniais metais šis rodiklis šiek tiek sumažėjo. Reikia pasakyti, kad daugiau nei pusė mirties atvejų užregistruota 75 metų ir vyresnių vyrų grupėje, kurioje patikrai

LPLVADP nebuvo vykdoma. Dar apie 20 % mirčių nuo prostatos vėžio teko 70–74 metų vyrų grupei, kurioje mažai tikėtina, kad ankstyvo prostatos vėžio nustatymas ir gydymas reikšmingai pailgintų gyvenimo trukmę.

Lietuvoje 2006–2009 m. trims iš keturių nuo prostatos vėžio mirusių vyrų LPLVADP dar negalėjo padėti. Po ketverių LPLVADP vykdymo metų matomas potencialiai mirtinos ligos atvejų skaičiaus mažėjimas leidžia tikėtis, kad ateityje mirtingumo rodikliai mažės. Tuo labiau kad prostatos vėžio užleistumo mažėjimo tendencijos išliko ir pagal preliminarius 2010 metų duomenis.

VI. IŠVADOS

1. Sukurta duomenų bazė jungianti LPLVADP paslaugų teikimo ir sergamumo prostatos vėžiu duomenis leidžia detaliai nagrinėti organizuotos patikros efektyvumą.
2. LPLVADP skvarba 50-75 metų vyrų grupėje kasmet didėjo ir nuo 19 % 2006 m. pakilo iki 53,3 % 2010 m. pabaigoje.
3. Pradėjus vykdyti LPLVADP sergamumas prostatos vėžiu 50-74 metų vyrų grupėje išaugo 134 %, nuo 1281 atvejo 2005 metais iki 3001 atvejo 2007 m.
4. Nagrinėjant LPLVADP patikros skvarbą skirtingo amžiaus vyrų grupėse po penkerių metų 65-75 metų vyrų grupėje registruotas didžiausias rodiklis viršijantis 60 %, o mažiausia 35 % skvarba buvo 50-54 metų vyrų grupėje.
5. LPLVADP padidino 50-74 metų vyrų sergamumą II stadijos prostatos vėžiu: augimas buvo ryškiausias 65-74 metų vyrų grupėje (2006–2009 m. pagal LPLVADP nustatyta 2613 atvejų), jaunesnių vyrų grupėje atvejų skaičius buvo mažesnis ir kito ne taip ryškiai.
6. Sergamumas III stadijos prostatos vėžiu Lietuvoje ryškiausiai mažėja 65-74 metų vyrų grupėje nuo 2008 m. (2009 m. nustatyta 331 atvejis, arba 19,7 % mažiau nei prieš metus), o kitose amžiaus grupėse stabilizavosi.
7. LPLVADP lemia mažėjantį prostatos vėžio užleistumą, o tai leidžia tikėtis, kad mirtingumas nuo šios ligos mažės.

VII. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Duomenų bazė, jungianti Lietuvos vėžio registro ir Valstybinės ligonių kasos duomenis, turi būti atnaujinama ne rečiau kaip kartą per metus, sudarius įstaigų tęstinio bendradarbiavimo sutartį, ir gali būti sėkmingai naudojama tolesnei LPLVADP efektyvumo analizei.
2. LPLVADP skvarbą 50–60 metų vyrų grupėje tikslia didinti papildomomis vyrų informavimo priemonėmis, skatinančiomis profilaktiškai apsilankyti pas bendrosios praktikos gydytoją.
3. Didėjant lokalaus prostatos vėžio atvejų skaičiui, būtina aktyvios stebėsenos dėl prostatos vėžio protokolą įtraukti į ligos gydymo metodiką, numatant atitinkamą ambulatorinės paslaugos apmokėjimą.

VIII. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lietuvos vėžio registro tinklapis. Prieiga per internetą:
<http://www.vuoi.lt/index.php?516254946>. Žiūrėta 2011 10 25.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Prieiga per internetą:
<http://globocan.iarc.fr>. Žiūrėta 2011 10 25.
3. Lietuvos demografijos metraštis 2008 m. Prieiga per internetą:
<http://www.stat.gov.lt/lt/catalog/viewfree/?id=1546>. Žiūrėta 2011 10 25.
4. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899–903.
5. Cetin K, Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Markus R, Carducci MA. Recent time trends in the epidemiology of stage IV prostate cancer in the United States: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1396-404. Epub 2009 Dec 6.
6. 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. Epub 2009 Mar 10.
7. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 1999 Feb 1;38(2):83-91.
8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. gruodžio 14 d. įsakymas Nr. V-973 “Dėl priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos finansavimo programos patvirtinimo”. *Žin.*, 2005.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F,

- Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. Epub 2009 Mar 18.
10. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1310-9. Epub 2009 Mar 18.
11. Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, Sasieni P, Roemeling S, Schröder FH, Steyerberg EW. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer.* 2010 Dec 1;127(11):2639-44.
12. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zatton; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer. In: *EAU Guidelines*, edition presented at the 26th EAU Annual Congress, Vienna 2011.
13. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):892-5; discussion 895. Epub 2008 Jan 22.
14. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol.* 2005 Nov;48(5):739-44. Epub 2005 Sep 15.

15. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR; CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 2):S21-5.
16. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Frank I, Blute ML. Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers. *BJU Int*. 2008 Feb;101(3):299-304. Epub 2007 Oct 8.
17. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
18. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan;77(1):138-43.
19. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb;33(2): 223-30.
20. Reddy S, Shapiro M, Morton R Jr, Brawley OW. Prostate cancer in black and white Americans. *Cancer Metastasis Rev*. 2003 Mar;22(1):83-6.
21. Botto H, Neuzillet Y, Leuret T, Camparo P, Molinie V, Raynaud JP. High Incidence of Predominant Gleason Pattern 4 Localized Prostate Cancer is Associated With Low Serum Testosterone. *J Urol*. 2011 Oct;186(4):1400-5.
22. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, et al. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res* 2007;174:101-7.
23. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol*. 2003 May;56(5):336-40.

24. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835-9.
25. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology*. 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15.
26. Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, Mitterberger MJ, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):913-7.
27. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A, Fütterer JJ. Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):46-66.
28. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383–91.
29. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* 2002;59:797–802.
30. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res* 1997;57:3111–4.
31. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957–62.
32. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate

- specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2232-41. Epub 2009 Sep 24.
33. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, Loeb S, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1606-14; discussion 1613-4. Epub 2009 Feb 25.
34. Enger SM, Van den Eeden SK, Sternfeld B, et al. California Men's Health Study (CMHS): a multiethnic cohort in a managed care setting. *BMC Public Health* 2006; 306:172.
35. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46.
36. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294: 66–70.
37. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology*. 2005 Feb;65(2):343-6.
38. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521–7.
39. Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels $<$ 3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):901-8. Epub 2008 Jan 28.
40. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984 Sep;132(3):474-9.

41. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
42. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schäfer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int*. 2008 Apr;101(7):809-16.
43. Van Vugt HA, Roobol MJ, Kranse R, Määtänen L, Finne P, Hugosson J, Bangma CH, Schröder FH, Steyerberg EW. Prediction of prostate cancer in unscreened men: external validation of a risk calculator. *Eur J Cancer*. 2011 Apr;47(6):903-9. Epub 2010 Dec 14.
44. Bossens MM, Van Straalen JP, De Reijke TM, Kurth KH, Sanders GT. Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. *Eur J Cancer*. 1995;31A(5):682-5.
45. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostatespecific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163–7.
46. Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005;174:489–94.
47. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7.

48. Naya Y, Fritsche HA, Bhadkamkar VA, et al. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoform ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:16–21.
49. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50:1017–25.
50. De Vries SH, Raaijmakers R, Blijenberg BG, et al. Additional Use of [-2] precursor prostate-specific antigen and “benign” PSA at diagnosis in screen-detected prostate cancer. *Urology* 2005;65:926–30.
51. Lein M, Semjonow A, Graefen M, et al. A multicenter Clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen. *J Urol* 2005;174:2150–3.
52. Canto EI, Singh H, Shariat SF, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology* 2004;63:905–11, discussion 910–1.
53. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59: 5975-9.
54. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I et al. DD3PCA3-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44: 8-16.
55. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52: 1089-95.
56. De la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, Gontero P, Mottaz A, Haese A. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2119-25. Epub 2011 Apr 15.
57. Marks LS, Fradet Y, Deras IL et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69: 532-5.

58. Haese A, Van Poppel H, Marberger M et al. The value of the PCA3 assay in guiding decision which men with a negative prostate biopsy need immediate repeat biopsy: preliminary European data. *Eur Urol Suppl* 2007;6: 48.
59. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:497–511.
60. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andren O, Schmidt F, Setlur SR, Hoshida Y, Mosquera JM, Pawitan Y, Lee C, Adami HO, Mucci LA, Kantoff PW, Andersson SO, Chinnaiyan AM, Johansson JE, Rubin MA. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26:4596–4599.
61. Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, Lonigro RJ, Tsodikov A, Wei JT, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. A first generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res*. 2008;68:645–649.
62. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1146-52.
63. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365-74.
64. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 1986 Dec;136(6):1228-30.
65. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1968 Apr;59(4):273-9.

66. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):71-4.
67. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995 Jan;45(1):2-12.
68. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol*. 1998 Apr;159(4):1247-50.
69. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):125-9.
70. De la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, Saint F, Vordos D, Cicco A, Yiou R, Zafrani ES, Chopin D, Abbou CC. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1181-6.
71. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):485-8.
72. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. 2009 Jan;103(1):49-54. Epub 2008 Aug 1.
73. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Cookson MS, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP 3rd, Howe RJ, Lange PH, Lilja H, Loughlin KR, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson SG, Presti JC, Stroup AM, Wake R, Wei JT. NCCN clinical practice guidelines in

- oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb;8(2):240-62.
74. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):500-3.
75. Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2457-60.
76. Tan N, Lane BR, Li J, Moussa AS, Soriano M, Jones JS. Prostate cancers diagnosed at repeat biopsy are smaller and less likely to be high grade. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1325-9; discussion 1329. Epub 2008 Aug 15.
77. Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Sep 5;99(17):1296-303. Epub 2007 Aug 28.
78. Cremers RG, Karim-Kos HE, Houterman S, Verhoeven RH, Schröder FH, van der Kwast TH, Kil PJ, Coebergh JW, Kiemeny LA. Prostate cancer: trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(11):2077-87. Epub 2010 May 12.
79. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer*. 2010; 46(17):3040-3052.
80. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Sep 14;341:c4543. doi: 10.1136/bmj.c4543.
81. Consedine NS. Are We Worrying About the Right Men and Are the Right Men Feeling Worried? Conscious But Not Cnconscious Prostate

- Anxiety Predicts Screening Among Men From Three Ethnic Groups. *Am J Mens Health*. 2011 Aug 23. [Epub ahead of print]
82. Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, de Koning HJ. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009 Dec 1;101(11):1833-8. Epub 2009 Nov 10.
83. Van Vugt HA, Roobol MJ, Venderbos LD, Joosten-van Zwanenburg E, Essink-Bot ML, Steyerberg EW, Bangma CH, Korfage IJ. Informed decision making on PSA testing for the detection of prostate cancer: an evaluation of a leaflet with risk indicator. *Eur J Cancer*. 2010 Feb;46(3):669-77.
84. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2713-9.
85. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008 Apr;174(2)(Suppl 1):600.
86. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, Stenman UH, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis L, Recker F, Berenguer A, Ruutu M, Kujala P, Bangma CH, Aus G, Tammela TL, Villers A, Rebillard X, Moss SM, de Koning HJ, Hugosson J, Auvinen A. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009 Oct;56(4):584-91. Epub 2009 Jul 28.
87. Zeliadt SB, Hoffman RM, Etzioni R, Gore JL, Kessler LG, Lin DW. Influence of publication of US and European prostate cancer screening trials on PSA testing practices. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16;103(6):520-3. Epub 2011 Feb 28.

88. Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ, van der Kwast TH. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)--Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):89-97. Epub 2007 Jan 16.
89. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol.* 2008 Oct;26(5):437-42. Epub 2008 Sep 24.
90. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
91. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute.
92. Hanley JA. Mortality reductions produced by sustained prostate cancer screening have been underestimated. *J Med Screen.* 2010;17(3):147-51.
93. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):725-32. Epub 2010 Jul 2.
94. Kurtinaitis J., Lazutka. V, Jankevičius F. Prostatos vėžys Lietuvoje 1978-1997. *Medicinos teorija ir praktika.* 2000, 1(21): 232-4.
95. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer.* 2000 Jan 1;85(1):60-7.
96. Čepanauskienė R, Kairys J, Gurevičius R. Sergamumo prostatos vėžiu ir profilaktinės programos finansavimo netolygumai Lietuvoje 2006–2008 m. *Sveikatos mokslai,* 2010; 6(1):3589-93.
97. Lietuvos prostatos vėžiu sergančiųjų draugijos tinklapis. Prieiga per internetą: <http://www.prostatosvezys.lt>. Žiūrėta 2011 10 25.

98. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen*. 2006;13(2):102-7.
99. Adomaitis R., Jankevičius F. Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programa (LPLVADP) 2006-2010 m.: paslaugų teikimo tendencijos. *Sveikatos mokslai*. 2011, vol. 21, nr. 2, p. 43-7.
100. Statistikos departamentas prie Lietuvos Respublikos vyriausybės. Demografijos metraštis 2009, 159-60.
101. Moul JW, Mouraviev V, Sun L, Schroeck FR, Polascik TJ. Prostate cancer: the new landscape. *Curr Opin Urol*. 2009 Mar;19(2):154-60.
102. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):121-8; discussion 128-9. Epub 2006 Jun 9.

IX. PUBLIKACIJŲ, SANTRAUKŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

Publikacijos disertacijos tema

1. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas. Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programa (LPLVADP) 2006-2010 m.: paslaugų teikimo tendencijos. Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. 2011, t. 21, nr. 2, p. 43-7.
2. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Smailytė Giedrė, Levulienė Rūta. Changes in prostate cancer incidence in 50–75-year-old men in Lithuania 2006–2009: effect of early diagnosis program. Acta medica Lituanica. ISSN 1392-0138. 2011, vol. 18, nr. 2, p. 47-52.

Pranešimai disertacijos tema tarptautinėse konferencijose su santraukomis ISI sąrašo leidiniuose

1. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas. Lithuania Prostate Cancer Early Diagnosis Program 2006-2010: Trends in Services. 31st Congress of Societe Internationale d'Urologie [abstracts], 16-20 October, 2011, Berlin. Urology 78 (Supplement 3A), p. S 294-5.
2. Adomaitis Robertas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas, Kurtinaitis Juozas, Jankevičius Feliksas. Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP): stage migration after two years. European urology meetings : abstracts EAU 2nd North Eastern European meeting, 12-13 September, 2008, Vilnius. ISSN 1872-7174. 2008, vol. 3, iss. 8, p. 34.
3. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas. First report from Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP). 5th Baltic urological conference: [abstracts], June 1, 2007 Tallinn. Tallinn, 2007.
4. Jankevičius Feliksas, Adomaitis Robertas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas, Kurtinaitis Juozas. The launch of the Lithuanian early prostate

cancer detection program (EPCDP). European urology supplements. Annual EAU congress, Berlin, 21-24 March 2007. ISSN 1569-9056. 2007, vol. 6, iss. 2, p. 606.

Publikacijos ISI sąrašo leidiniuose

Janavičius Ramūnas, Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Griškevičius Laimonas. Extremely low risk of pheochromocytomas in complete VHL gene deletion cases. Human mutation. ISSN 1059-7794. 2009, vol. 30, no. 9, p. 1368-9.

Publikacijos recenzuojamuose mokslo leidiniuose

1. Adomaitienė Irina, Jablonskienė Jolita, Adomaitis Robertas, Dementavičienė Jūratė. Intraveninės urografijos tyrimo svarba pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, prieš atliekant radikalią prostatektomiją. Medicinos teorija ir praktika. Vilnius : Medicinos mintis. ISSN 1392-1312. 2009, t. 15, nr. 3, p. 224-8.
2. Ulys Albertas, Adomaitis Robertas, Trakymas Mantas, Kaubrienė Edita, Ambrozaitis Ramūnas, Jankevičius Feliksas. Mažų inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija (ADTA): veiksminga, saugu, ekonomiška. Lietuvos chirurgija. ISSN 1392-0995. 2005, t. 3, nr. 4, p. 324-8

Pranešimai tarptautinėse konferencijose su santraukomis ISI sąrašo leidiniuose

1. Černiauskienė Aušra, Rimas Audrius, Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas. Treatment of male stress urinary incontinence after prostatic surgery using a minimal invasive device: ARGUS(R) adjustable sling. European urology supplements: Abstracts of EAU 4th North Eastern European Meeting (NEEM), EAU 6th South Eastern European Meeting

- (SEEM), and EAU 10th Central European Meeting (CEM)ISSN 1569-9056. 2010, vol. 9, iss. 6,p. 550.
2. Adomaitis Robertas, Žalimas Algis, Jankevičius Feliksas. Comparison of two simple algorithms avoiding unnecessary prostate biopsy in PSA based prostate cancer detection. European urology supplements : abstracts EAU 3rd North Eastern European meeting. ISSN 1569-9056. 2009, vol. 8, iss. 8, p. 576.
 3. Černiauskienė Aušra, Jankevičius Feliksas, Adomaitis Robertas. The botulinum toxin (Dysport®) therapy for non-neurogenic overactive bladder dysfunction: first experience. European urology meetings: abstracts EAU 2nd North Eastern European meeting, 12-13 September, 2008, Vilnius. ISSN 1872-7174. 2008, vol. 3, iss. 8,p. 54.

Publikacijos kituose leidiniuose

1. Adomaitis Robertas. Erekcijos sutrikimų gydymas pirminėje medicinos praktikoje. Urologija: žurnalo "Internistas" priedas. ISSN 1822-9425. 2008, nr. 1, p. 23-5.
2. Adomaitis Robertas. 5-alfa reduktazės inhibitorių reikšmė gydant gerybinę prostatos hiperplaziją. Urologija: žurnalo "Internistas" priedas. ISSN 1822-9425. 2008, nr. 1, p. 14-5.
3. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Ankstyva priešinės liaukos (prostatos) vėžio diagnostika. Onkologija: žurnalo "Internistas" priedas. ISSN 1648-3839. 2007, nr. 1, p. 34-35.