

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.162>

<https://orcid.org/0000-0002-0745-5708>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Marija
BARISIENĖ

Naujų prostatos specifinio antigeno izoformų reikšmė ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2015–2020 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinikos Urologijos centre.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Feliksas Jankevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.162>

<https://orcid.org/0000-0002-0745-5708>

VILNIUS UNIVERSITY

Marija
BARISIENĖ

Significance of new prostate-specific antigen isoforms for early diagnosis of prostate cancer

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2015 and 2020 at the Center of Urology, Clinics of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, Clinical Medicine Institute, Faculty of Medicine, Vilnius University.

Academic supervisor

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

TURINYS

SANTRUMPOS	8
1. ĮVADAS.....	10
1.1. Darbo aktualumas.....	10
1.2. Darbo tikslas.....	12
1.3. Darbo uždaviniai	12
1.4. Darbo naujumas.....	13
1.5. Darbo praktinė reikšmė	13
1.6. Ginamieji disertacijos teiginiai.....	14
2. LITERATŪROS APŽVALGA	15
2.1. Prostatos vėžys	15
2.1.1. Prostatos vėžio epidemiologija.....	15
2.1.2. Prostatos vėžio etiologija.....	17
2.1.2.1. Endogeniniai rizikos veiksniai	17
2.1.2.1.1. Genetinė predispozicija	17
2.1.2.1.2. Hormonai.....	17
2.1.2.1.3. Amžius	18
2.1.2.2. Egzogeniniai rizikos veiksniai.....	18
2.1.2.2.1. Dieta	18
2.1.2.2.1.1. Riebalai.....	18
2.1.2.2.1.2. Vitaminai	18
2.1.2.2.1.3. Alkoholis	18
2.1.2.2.2. Aplinkos veiksniai.....	19
2.1.2.2.2.1. Endokrininę sistemą ardančios medžiagos	19
2.1.2.2.2.2. Kiti veiksniai	19
2.1.3. Prostatos kancerogenezė.....	19
2.1.3.1. Genotoksinis mechanizmas	19
2.1.3.2. Negenotoksinis mechanizmas	20
2.1.4. Prostatos vėžio klasifikacija	21
2.1.4.1. Prostatos vėžio stadijų klasifikacija.....	21
2.1.4.2. Prostatos vėžio agresyvumo vertinimas	22
2.1.4.3. Prostatos vėžio rizikos klasifikacija	24
2.1.5. Prostatos vėžio diagnostika	24
2.1.5.1. Digitalinis rektalinis tyrimas	24
2.1.5.2. Prostatos vėžio žymenys	25
2.1.5.2.1. Prostatos vėžio kraujo serumo žymenys.....	25
2.1.5.2.2. Šlapime nustatomi prostatos vėžio žymenys	25
2.1.5.3. Instrumentiniai tyrimai	26

2.1.5.3.1. Prostatos ultragarsinis tyrimas.....	26
2.1.5.3.2. Multiparametrinis magnetinio rezonanso tomografijos (mpMRT) tyrimas	26
2.1.5.4. Prostatos biopsija.....	26
2.2. Prostatos intraepitelinė neoplazija (PIN).....	27
2.3. Organizuota prostatos vėžio patikra	27
2.3.1. Organizuotos prostatos vėžio patikros privalumai ir trūkumai	28
2.3.2. Lietuvos prostatos vėžio ankstyvosios diagnostikos programa	29
2.4. Molekuliniai kraujo serumo žymenys ir jų taikymas ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai	31
2.4.1. Prostatos specifinis antigenas	31
2.4.1.1. Prostatos specifinio antigeno biosintezė.....	31
2.4.1.2. Prostatos specifinio antigeno trūkumai	34
2.4.2. Prostatos specifinio antigeno izoformos.....	34
3. DARBO METODOLOGIJA	37
3.1. Tiriamieji	37
3.2. Įtraukimo kriterijai	37
3.3. Atmetimo kriterijai	38
3.4. Tyrimo protokolas	39
3.4.1. Pacientų tyrimo protokolas.....	39
3.4.1.1. Apklausa.....	39
3.4.1.2. Digitalinis rektalinis tyrimas	39
3.4.1.3. Kraujo mėginys	40
3.4.1.4. Transrektalinis prostatos ultragarsinis tyrimas	40
3.4.1.5. Prostatos biopsija.....	40
3.4.2. Kraujo mėginių tyrimo protokolas	41
3.4.2.1. Kraujo mėginių paėmimas, paruošimas ir saugojimas	41
3.4.2.2. Kraujo serumo molekulinų žymenų tyrimai.....	42
3.4.3. Histologinis tyrimas	42
3.4.4. Tiriamųjų skirstymas į kohortas	43
3.4.5. Kliniškai reikšmingo ir kliniškai nereikšmingo prostatos vėžio apibrėžimas.....	43
3.4.5.1. Prostatos biopsijos kohorta.....	43
3.4.5.1.1. Epsteino kriterijai	43
3.4.5.1.1.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys.....	43
3.4.5.1.1.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys.....	44
3.4.5.1.2. ISUP balų suma	44
3.4.5.1.2.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys.....	44
3.4.5.1.2.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys.....	44
3.4.5.2. Radikaliosios prostatektomijos kohorta	44

3.4.5.2.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys.....	44
3.4.5.2.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys.....	44
3.5. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais	44
3.6. Doktoranto ir kitų tyrėjų indėlis	46
4. TYRIMO REZULTATAI	48
4.1. Kraujo serumo molekulinų žymenų reikšmė prostatos vėžio diagnostikai, remiantis histologinio prostatos biopsijos tyrimo rezultatu	48
4.1.1. Tiriamųjų, suskirstytų į lyginamąsias grupes, ir bendrosios charakteristikos.....	48
4.1.2. Prostatos vėžio kraujo serumo žymenų jautrumo, specifiskumo, prognostinės teigiamo ir neigiamo testo vertės nustatymas	52
4.1.3. Kraujo serumo žymenų diagnostinis tikslumas, nustatant prostatos vėžį prostatos biopsinėje medžiagoje	64
4.1.4. Daugialypių prostatos vėžio diagnostinių modelių reikšmė.....	69
4.1.5. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų sprendimo kreivės analizė ir „tikrosios naudos“ įvertinimas.....	75
4.2. Molekulinų kraujo serumo žymenų svarba kliniškai reikšmingo prostatos vėžio diagnostikai, remiantis galutine operacinės medžiagos patologine diagnoze.....	77
4.2.1. Tiriamųjų, kuriems atlikta radikali prostatesktomija, grupės bendrosios ir atskirų grupių lyginamosios charakteristikos	77
4.2.2. Kraujo serumo žymenų diagnostinis tikslumas, nustatant prostatos vėžį galutinėje operacinėje prostatos patologinėje medžiagoje.....	80
4.2.3. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų sprendimo kreivės analizė ir „tikrosios naudos“ įvertinimas.....	81
5. REZULTATŲ APTARIMAS	82
IŠVADOS.....	88
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	89
LITERATŪRA.....	90
PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS	104
GYVENIMO APRAŠYMAS.....	106
PADĖKA.....	108

SANTRUMPOS

- ACT** – alfa-1 antichimotripsinas
- AUC** – angl. *area under the ROC curve*, plotas po ROC kreive
- BPSA** – angl. *benign PSA*, gerybinis PSA
- CAP** – angl. *Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer*, „Klasterinis atsitiktinių imčių prostatos vėžio diagnostikos, remiantis PSA tyrimu, klinikinis tyrimas“
- DCA** – angl. *decision curve analysis*, sprendimo kreivės analizė
- DNR** – deoksiribonukleorūgštis
- DRT** – digitalinis rektalinis tyrimas
- EAU** – angl. *European Association of Urology*, Europos urologų draugija
- ERSPC** – angl. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, „Europos atsitiktinių imčių prostatos vėžio atrankos programos klinikinis tyrimas“
- fPSA** – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas
- GPH** – gerybinė prostatos hiperplazija
- GS** – galimybių santykis
- hK2** – angl. *human kallikrein-2*, žmogaus kalikreinas 2
- hK3** – angl. *human kallikrein-3*, žmogaus kalikreinas 3
- hK4** – angl. *human kallikrein-4*, žmogaus kalikreinas 4
- HPIN** – angl. *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, prostatos aukšto laipsnio intraepitelinė neoplazija
- iPSA** – angl. *intact PSA*, neaktyvus PSA
- ISUP** – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija
- miRNR** – mikroribonukleino rūgštis
- mpMRT** – multiparametrinė magnetinio rezonanso tomografija
- NVI** – Nacionalinis vėžio institutas
- PB** – prostatos biopsija
- PCA3** – angl. *prostate cancer antigen 3*, prostatos vėžio antigenas 3
- PHI** – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas
- PHID** – angl. *Prostate Health Index Density*, prostatos sveikatos indekso tankis
- PhiP** – 2-amino-1-metilo-6-fenilimidazo[4,5-b]piridinas
- PI** – pasikliautinis intervalas
- PIN** – prostatos intraepitelinė neoplazija

PLCO – angl. *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*, „Prostatos, plaučių, kolorektalinio ir kiaušidžių vėžio atrankos programos klinikinis tyrimas“

PLVADP – Priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos programa

PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė

pPSA – prostatos specifinio antigeno prekursorius

PSA – prostatos specifinis antigenas

PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis

pTNM – patloginė stadija pagal TNM klasifikaciją

PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė

PV – prostatos vėžys

ROC – angl. *receiver operating characteristic*, sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė

RP – radikaloji prostatektomija

TNM – angl. *Tumor, Node, Metastasis*, navikas, limfmazgis, metastazė

tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA

TURP – transuretrinė prostatos rezekcija

VRBTEK – Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

5-ARI – 5-alfa reduktazės inhibitoriai

%fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis

%P2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Prostatos vėžys (PV) – antras pagal dažnumą vyrų onkologinis susirgimas pasaulyje. Vyrų mirtingumo nuo vėžio statistikoje PV užima penktą vietą. Lietuvoje PV yra dažniausias vyrų onkologinis susirgimas ir antra dažniausia vyrų mirties priežastis nuo vėžinių susirgimų [1].

Daugiau negu prieš tris dešimtmečius PV diagnostikai į klinikinę praktiką buvo įdiegtas ir vėliau plačiai paplito prostatos specifinio antigeno (PSA, arba tPSA, angl. *total prostate-specific antigen*, bendrasis PSA) nustatymas kraujo serume. Šis molekulinis žymuo iki šiol dažniausiai atliekamas diagnostinis PV testas visame pasaulyje [2, 3].

Svarbu pažymėti, kad PSA yra organo, bet ne vėžio specifinis žymuo. PSA koncentracija kraujo serume priklauso nuo daugelio veiksnių, tokių kaip amžius, infekcija, chirurginė intervencija ar vaistų vartojimas (pavyzdžiui, 5-alfa-reduktazės inhibitorių (5-ARI), testosterono ir kt.). PSA taip pat būdingas žemas specifiskumas, kai jo koncentracija kraujo serume yra mažesnė negu 10 ng/ml [4].

Pacientai, kurių PSA koncentracija yra saikingai padidėjusi (iki 10 ng/ml), t.y. priklauso vadinamajai „pilkajai zonai“, tačiau digitalinio rektalinio tyrimo (DRT) metu nerandama vėžiui būdingų pakitimų, sudaro ypač sudėtingą PV diagnostikos požiūriu grupę. Rizika sirgti PV, kai PSA koncentracija kraujo serume yra nuo 4,1 iki 9,9 ng/ml ir DRT metu nenustatoma vėžiui būdingų pakitimų, siekia apie 20 proc., išliekant 85 proc. tikimybei, kad aptiktas vėžys bus lokalus [4,5]. Antra vertus, maža PSA koncentracija kraujo serume neeliminuoja tikimybės sirgti PV – PV gali būti diagnozuojamas, kai PSA koncentracija yra labai maža (t. y. mažesnė negu 2,00 ng/ml) [5].

Plačiai paplitus PSA testavimui ir pradėjus vykdyti organizuotas PSA pagrindu sudarytas PV atrankos programas, visame pasaulyje labai išaugo sergamumas PV, daugiausia dėl lokalių kliniškai nereikšmingų vėžio formų nustatymo [2,3]. Nepaisant ilgai išryškėjusių tokių reikšmingų teigiamų PV patikros programų rezultatų, kaip sergamumo užleistomis metastatinėmis ligos formomis [6] ir mirtingumo nuo PV sumažėjimas [2,7], 2012 m. pasirodė pranešimų, jog vykdomų PV atrankos programų, kurios remiasi PSA koncentracijos kraujo serume nustatymu, nauda neviršija jų padaromos žalos [8]. Remiantis Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) atliktų didelės apimties atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, apskaičiuota, kad vienam PV atvejui nustatyti atrankos programoje turi būti

pakviesta dalyvauti nuo 26 iki 154 vyrų, o kad būtų galima išvengti vienos PV sukeltos mirties, PV turi būti diagnozuotas 27 vyrams [2, 3, 9]. 10–15 proc. vyrų, nustačius PSA koncentraciją kraujo serume, gauna klaidingai teigiamą atsakymą [10,11]. Maždaug kas 4–6 vyrui, dalyvaujančiam PV atrankos programose, atliekama viena ar daugiau prostatos biopsijų (PB), tačiau net 61–76 proc. atvejų biopsinėje medžiagoje vėžinių pakitimų neaptinkama [2,9,12]. Apytiksliai 25 proc. atvejų PB metu paimtoje medžiagoje aptinkama ikivėžinei būklei priskiriamų pakitimų, vadinamų prostatos aukšto laipsnio intraepitelinė neoplazija (HPIN, angl. *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*) [13,14]. Molekuliniai kraujo žymenys, kurie galėtų prognozuoti HPIN PB medžiagoje, šiuo metu klinikinėje praktikoje nenaudojami. 2–6 proc. pacientų po PB išsivysto komplikacijų, kurių dažniausios yra skausmas, infekcija, kraujavimas ir šlapinimosi sutrikimai. Hospitalizacijų dažnis po PB svyruoja nuo 0,5 iki 1,6 proc. [15–17]. Tačiau vienas svarbiausių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su PV atrankos programų, kurios remiasi PSA nustatymu serume, vykdymu, yra per dažna „nebylių“ žemos rizikos PV formų diagnostika ir jų gydymas [2, 7]. Mokslinės literatūros duomenimis, iš visų PV, nustatomų vykdant PV atrankos programas, atvejų 16–50 proc. yra kliniškai nereikšmingi, o tai reiškia, kad laikui bėgant liga niekada nesukeltų klinikinių simptomų ir mirties [18–21]. Agresyvus kliniškai nereikšmingų PV formų gydymas reikalauja nepagrįstai didelių ekonominių kaštų, dažnai negrįžtamai nukenčia vyrų gyvenimo kokybę. Dauguma vyrų po radikalsios prostatektomijos (RP) skundžiasi erektiline disfunkcija, 17 proc. pacientų – šlapinimosi sutrikimais, dalis iš jų – šlapimo nelaikymu. Daugelis pacientų po radikalaus spindulinio gydymo skundžiasi tuštinimosi sutrikimais, maždaug 36 proc. patiria erektilinę disfunkciją [22, 23]. Šiuo metu laikomasi strategijos, kad, nustačius kliniškai nereikšmingą PV, pacientui skiriamas aktyvus stebėjimas. Taigi aktyvus PV gydymas atidedamas neribotam laikui, nebent stebėjimo laikotarpiu, atliekant periodinius tyrimus, atsirastų duomenų, rodančių ligos progresavimą [22].

Šiandien PSA išlieka pagrindinis biologinis kraujo serumo žymuo, naudojamas PV diagnostikai, gydymo atsako vertinimui ar taikant aktyvaus PV stebėjimo strategiją. Kasdienėje klinikinėje praktikoje dėl jau minėtų PSA trūkumų labai reikalingi molekuliniai kraujo žymenys, jų deriniai ar klinikinių PV charakteristikų (rizikos veiksnių) ir molekulinų žymenų deriniai, tinkami naudoti ankstyvajai PV diagnostikai ir galintys tiksliai identifikuoti kliniškai reikšmingas PV formas, ypač vyrams, kurie, atsižvelgiant į PSA koncentraciją kraujo serume, priskiriami „pilkosios

zonos“ pacientų grupei, ir kuriems DRT metu nenustatoma PV būdingų pakitimų.

Didelio našumo technologijų platformų įdiegimas paspartino naujų biologinių žymenų atradimą. 1990 m. selektyviais imunodetekcijos metodais nustatytos PSA formos, nesurištos su plazmos baltymais, vadinamos laisvuju PSA (fPSA, angl. *free PSA*) [24]. Dauguma dabartinių mokslinių tyrimų sutelkia dėmesį į vieną iš fPSA izoformų – [-2]proPSA, kuri vyrauja vėžiniame prostatos epitelyje [25]. Klinikiniai tyrimai parodė, kad ši PSA izoforma gali būti sėkmingai naudojama ankstyvajai PV diagnostikai, taip pat agresyvioms ligos formoms nustatyti [26, 27]. [-2]proPSA pagrindu sukurti indeksai, tokie kaip [-2]proPSA ir fPSA santykis (%p2PSA), prostatos sveikatos indeksas (PHI, angl. *Prostate Health Index*) ir prostatos sveikatos indekso tankis (PHID, angl. *Prostate Health Index Density*), įvertinti kaip jautresni ir specifiskesni, palyginti su PSA, diagnozuojant PV ir agresyvias jo formas [28–39]. Didžioji dauguma atliktų klinikinių tyrimų vertino šių žymenų diagnostinį potencialą, remiantis PB histologinio tyrimo atsakymu, tik keliuose tyrimuose remtasi galutine patologine diagnoze.

Siekiant pagerinti PV diagnostiką, pastaruoju metu vis labiau akcentuojamas individualizuotas požiūris į ligą, siekiama derinti keletą diagnostinių metodų [40].

1.2. Darbo tikslas

Disertacijos tikslas – įvertinti kraujo serumo molekulinio žymens [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID reikšmę ankstyvajai PV diagnostikai vyrams, kurių PSA koncentracija kraujo serume yra 2,00–10,00 ng/ml ir kuriems DRT metu nenustatoma PV būdingų pakitimų.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti PV ir jo klinikinių formų nustatymo dažnį vyrams, kurių PSA koncentracija kraujo serume yra 2,00–10,00 ng/ml ir DRT metu neaptikta PV būdingų pakitimų.
2. Įvertinti kraujo serumo molekulinio žymens [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID jautrumą, specifiskumą, prognostinę teigiamo testo vertę (PTTV) ir prognostinę neigiamo testo vertę (PNTV) bei diagnostinį tikslumą, nustatant PV ir kliniškai reikšmingas jo formas.
3. Įvertinti, ar kraujo serumo žymens [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID panaudojimas ankstyvajai PV diagnostikai gali padėti sumažinti nereikalingų PB skaičių.

4. Įvertinti, ar [-2]proPSA ir jo indeksai %p2PSA, PHI ir PHID gali pagerinti modelių, sudarytų iš demografinių, klinikinių parametru bei kitų kraujo serumo molekulinio žymenų diagnostines savybes, nustatant PV ir kliniškai reikšmingas jo formas.
5. Įvertinti [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID „tikrąją naudą“ (angl. *net benefit*) priimant klinikinius sprendimus.
6. Įvertinti HPIN nustatymo dažnį prostatos biopsinėje medžiagoje ir kraujo serumo molekulinio žymens [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID reikšmę HPIN diagnostikai.

1.4. Darbo naujumas

Pirmą kartą Lietuvoje vyrams, kurie buvo konsultuojami urologo, įtariant PV, nustatyta molekulinio žymens [-2]proPSA koncentracija kraujo serume ir apskaičiuoti jo indeksai %p2PSA, PHI ir PHID. Tyrimo imtį sudarė pacientai, kurių PSA koncentracija kraujo serume buvo nuo 2,00 iki 10,00 ng/ml ir DRT metu nebuvo nustatyta PV būdingų pakitimų. Tai pacientų grupė, priklausanti vadinamajai „pilkajai zonai“, kuri kelia daugiausia diskusijų, sprendžiant dėl PB indikacijų. Remiantis PB histologinio tyrimo rezultatais ir galutine RP patologine diagnoze, įvertintas [-2]proPSA ir jo indeksų diagnostinis potencialas nustatant PV ir kliniškai reikšmingas jo formas. Siekiant pagerinti ir individualizuoti PV diagnostiką, panaudojus logistinės regresijos metodus, iš ištirtų kraujo serumo PV molekulinio žymenų ir jų indeksų bei klinikinių ir demografinių parametru buvo sudaryti prognostiniai PV ir kliniškai reikšmingų jo formų PB medžiagoje modeliai, įvertinta jų diagnostinė reikšmė, gauti modeliai palyginti su individualiomis šiuos modelius sudarančių kintamųjų diagnostinėmis charakteristikomis. Įvertinta, ar kraujo serumo molekulinis žymuo [-2]proPSA ir jo indeksai %p2PSA, PHI ir PHID gali būti naudojami HPIN PB medžiagoje diagnostikai. Statistiniais metodais įvertinta tirtų kraujo serumo PV molekulinio žymenų reikšmė priimant sprendimą atlikti PB, o PB patvirtinus PV, įvertinta šių žymenų reikšmė siekiant taikyti radikalų chirurginį gydymą tik kliniškai reikšmingoms šio vėžio formoms.

1.5. Darbo praktinė reikšmė

Nauji PV kraujo serumo molekuliniai žymenys gali padėti tiksliau nustatyti PB indikacijas, pagerinti savalaikę kliniškai reikšmingų PV formų diagnostiką ir taip sumažinti nereikalingų PB skaičių, per dažną kliniškai nereikšmingų PV formų nustatymą, jų gydymą, gydymo komplikacijas ir su tuo susijusius ekonominius kaštus bei išsaugoti vyrų gyvenimo kokybę.

Nauji kraujo molekuliniai žymenys gali geriau prognozuoti klinikinę PV eigą ir leisti parinkti individualią gydymo strategiją.

1.6. Ginamieji disertacijos teiginiai

1. Kraujo serumo molekulinis žymuo [-2]proPSA ir jo indeksai %p2PSA, PHI ir PHID pasižymi pakankamomis diagnostinėmis charakteristikomis ir gali būti taikomi ankstyvajai PV diagnostikai vyrams, kurių PSA koncentracija kraujo serume yra nuo 2,00 iki 10,00 ng/ml ir DRT metu nerandama PV būdingų pakitimų.
2. PV molekulinį kraujo žymenų deriniai kartu su demografiniais ir klinikiniais parametrais gali pagerinti PV ir kliniškai reikšmingų jo formų diagnostiką.
3. Kraujo molekulinis žymuo [-2]proPSA ir jo indeksai %p2PSA, PHI ir PHID gali būti reikšmingi sprendžiant dėl PB atlikimo būtinumo ir radikalaus chirurginio gydymo racionalumo.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Prostatos vėžys

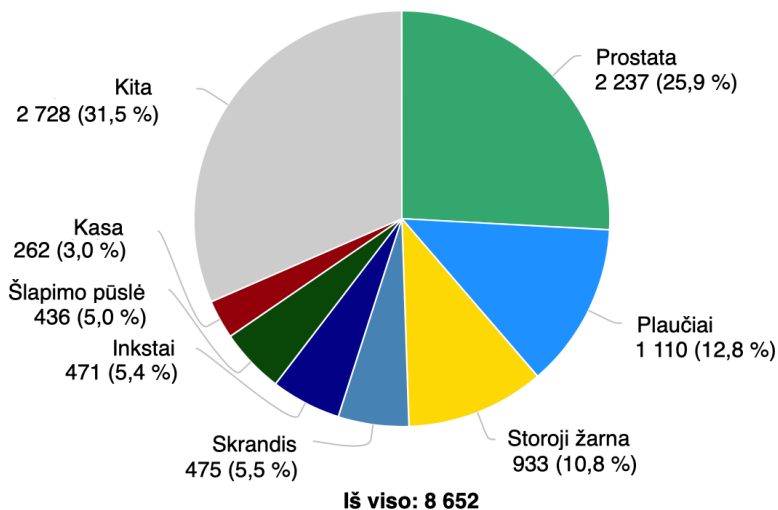
2.1.1. Prostatos vėžio epidemiologija

Kaip jau minėta, PV – antras pagal dažnumą vyrų onkologinis susirgimas pasaulyje (sudaro apie 14 proc. visų naujai diagnozuojamų vėžio atvejų per metus). Tai dažniausias vyrų onkologinis susirgimas Europoje. Europos šalyse kasmet nustatoma daugiau negu 473 tūkst. naujų susirgimų PV, tai sudaro penktadalį visų naujai diagnozuojamų vyrų onkologinių susirgimų. Šiaurės ir Vakarų Europos šalyse fiksuojamas didžiausias sergamumas PV (standartizuotas pagal amžių sergamumo rodiklis 100 000 vyrų atitinkamai siekia 83,4 ir 77,6).

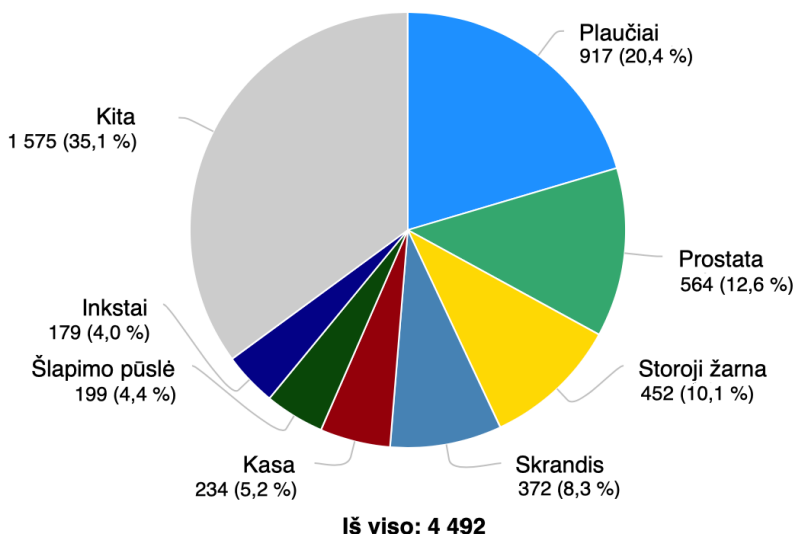
PV užima penktą vietą tarp dažniausių vyrų onkologinių mirties priežasčių, tai sudaro apie 7 proc. mirčių bendroje pasaulinėje mirtingumo nuo vėžinių susirgimų statistikoje. Europoje, palyginti su bendra pasauline mirtingumo nuo PV statistika, pastebimi didesni mirtingumo nuo šios ligos rodikliai.

Europoje PV užima trečią vietą tarp dažniausių vyrų onkologinių mirties priežasčių, t. y. PV sudaro apie 10 proc. visų onkologinių susirgimų sukeltų vyrų mirčių. Vidurio ir Rytų, taip pat Šiaurės Europoje fiksuojamas didžiausias mirtingumas nuo PV (standartizuotas pagal amžių mirtingumo rodiklis 100 000 vyrų atitinkamai siekia 13,7 ir 13,0). Tarp Europos šalių didžiausias mirtingumas nuo PV fiksuojamas Estijoje (standartizuotas pagal amžių mirtingumo rodiklis – 21,8), Lietuva užima ketvirtą vietą (standartizuotas pagal amžių mirtingumo rodiklis – 18,4).

PV yra dažniausias vyrų onkologinis susirgimas Lietuvoje (sudaro beveik 26 proc. visų naujai diagnozuojamų vėžinių susirgimų per metus). Taigi Lietuvoje kasmet diagnozuojama kiek daugiau negu 2 200 naujų PV atvejų (1 pav.). Lietuvoje PV užima antrą vietą tarp dažniausių vyrų onkologinių mirties priežasčių. Lietuvos mirčių nuo onkologinių susirgimų statistikoje tai sudaro kiek daugiau negu 12 proc., t. y. kasmet Lietuvoje nuo PV miršta maždaug 560 vyrų (2 pav.) [1].



1 pav. Vyrų sergamumas onkologinėmis ligomis Lietuvoje 2020 m. (visos amžiaus grupės) (GLOBOCAN 2020, pritaikyta pagal prieigą internete: <<http://gco.iarc.fr/today>>)



2 pav. Vyrų mirtingumas nuo onkologinių susirgimų Lietuvoje 2020 m. (visos amžiaus grupės) (GLOBOCAN 2020, pritaikyta pagal prieigą internete: <<http://gco.iarc.fr/today>>)

2.1.2. Prostatos vėžio etiologija

PV etiologija nėra gerai žinoma. PV labai heterogeniška liga, kuri gali būti besimptomė ir niekada nepasireikšti kliniškai arba manifestuoti labai agresyvia ligos eiga [41]. PV būdingas daugiažidiniškumas ir navikų genomo heterogeniškumas [42].

Nustatyta, kad PV atsirasti svarbūs tiek endogeniniai, tiek aplinkos rizikos veiksniai, tačiau dėl jau minėtų priežasčių tik maža PV dalis gali būti paaiškinta žinomais rizikos faktoriais [43].

2.1.2.1. Endogeniniai rizikos veiksniai

2.1.2.1.1. Genetinė predispozicija

Nustatyta, kad šeiminiai PV atvejai ir tam tikra rasinė (etninė) priklausomybė yra susiję su padidėjusia rizika sirgti PV [44, 45].

PV vadinamas genetiškai paveldimu, kai tarp vyriškos lyties giminių nustatyti trys ar daugiau susirgimai PV arba liga nustatyta dviems jaunesniems negu 55 m. vyrams [44]. Paveldimam PV būdinga 6–7 m. ankstyvesnė ligos pradžia, tačiau jo agresyvumas ir klinikinė eiga nesiskiria nuo sporadiškai atsirandančio PV [44, 46]. Rizika sirgti PV padidėja 2–2,5 karto, jeigu PV nustatytas bent vienam pirmos eilės giminaičiui, ir 4 kartus, jeigu serga 2 ir daugiau pirmos eilės giminaičių [47].

Yra žinoma, kad juodaodžiai vyrai PV serga dažniau, taip pat jiems būdinga agresyvesnė ligos eiga [48].

Pacientams, sergantiems PV, dažniausiai nustatomos BRCA2 (5,35 proc.), ATM (1,6 proc.), CHEK2 (1,9 proc.), BRCA1 (0,9 proc.) ir PALB2 (0,4 proc.) genų mutacijos [49]. Nustatytas ryšys tarp BRCA2 genų mutacijos nešiotojų ir didesnio sergamumo PV, jaunesnio sergančiųjų amžiaus ir kliniškai reikšmingų PV formų [50].

2.1.2.1.2. Hormonai

Labai svarbūs veiksniai, dalyvaujantys PV etiopatogenezeje, yra androgenai. Jie reikšmingai lemia PV vystymosi greitį. PV progresavimas nuo ikiklinikinės iki kliniškai reikšmingų formų iš dalies yra susijęs su androgenų metabolizmo pakitimais. Manoma, kad dešimtmečiais trunkantis testosterono ir jo metabolito dihidrotestosterono koncentracijos padidėjimas dėl endogeninių (pavyzdžiui, genetinių) arba egzogeninių (pavyzdžiui,

veikiant cheminėms medžiagoms) veiksnių gali turėti įtakos PV atsirasti [51].

2.1.2.1.3. Amžius

Nustatyta, kad amžius yra pagrindinis PV rizikos veiksnys [52]. PV retai nustatomas jaunesniems negu 40 m. amžiaus vyrams, dažniausiai diagnozuojamas apie 70-uosius gyvenimo metus. Autopsijos metu 80 proc. vyrų, vyresnių negu 80 m., randamas PV [53].

2.1.2.2. Egzogeniniai rizikos veiksniai

2.1.2.2.1. Dieta

2.1.2.2.1.1. Riebalai

Nustatyta stipri teigiama koreliacija tarp polinesočiųjų riebalų vartojimo ir sergamumo PV bei mirtingumo rodiklių. Manoma, kad šis ryšis yra dėl riebalų sukeltų pakitimų hormonų pusiausvyroje bei riebalų ir jų metabolitų keliamo ir palaikomo oksidacinio streso [54, 55].

2.1.2.2.1.2. Vitaminai

Retinoidai, įskaitant vitaminą A, padeda reguliuoti epitelio ląstelių diferenciaciją ir proliferaciją, taigi manoma, kad jų trūkumas gali didinti riziką sirgti PV [56].

Vitamino D trūkumas taip pat laikomas vienu iš galimų PV rizikos veiksnių. 1-25-dihidroksivitaminas D pasižymi antiproliferacinėmis savybėmis ir dalyvauja ląstelių diferenciacijoje [57].

Vitaminas E – antioksidantas, kuris slopina PV ląstelių augimą, sukeldamas apoptozę. Suomijoje atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, kasdien vartojant vitaminą E, mažėja sergamumo PV ir mirtingumo nuo šios ligos rodikliai [58].

2.1.2.2.1.3. Alkoholis

Yra duomenų, kad gausus alkoholio vartojimas, taip pat kaip ir visiška abstinencija, kelia riziką sirgti PV ir didina mirtingumą nuo šios ligos [59].

2.1.2.2.2. Aplinkos veiksniai

2.1.2.2.2.1. Endokrininę sistemą ardančios medžiagos

Tai įvairios cheminės medžiagos (žemės ūkyje naudojamos trąšos, herbicidai, insekticidai, plastikas, detergentai, fitoestrogenai ir kt.), kurios su maistu, vandeniu ar įkvepiant patenka į organizmą. Dalyvaudamos medžiagų apykaitos procesuose, šios medžiagos sutrikdo endokrininės sistemos veiklą ir gali sukelti kancerogenezę [60].

2.1.2.2.2.2. Kiti veiksniai

Kadmis yra siejamas su padidinta rizika sirgti PV [61]. Vyrai, dirbantys gumos pramonėje, taip pat turi didesnę riziką sirgti PV [53]. Manoma, kad 5-alfa reduktazės inhibitorių vartojimas didina tikimybę sirgti aukštos rizikos PV [62, 63]. Rūkymas, nepakankamas fizinis aktyvumas taip pat gali didinti riziką sirgti PV [64–67].

2.1.3. Prostatos kancerogenezė

Tikslūs PV atsiradimo mechanizmai nėra žinomi, tačiau yra keletas prostatos kancerogenezės teorijų, kurias galima suskirstyti į genotoksines ir negenotoksines.

2.1.3.1. Genotoksinis mechanizmas

Genetinės mutacijos gali būti spontaniškos arba įgytos. Tikėtina, kad, organizmui senstant, spontaniškos mutacijos prostatos ląstelėse atsiranda dėl deoksiribonukleorūgščių (DNR) replikacijos metu įvykusių klaidų. Kitos teorijos teigia, kad prostatos audinio mutacijų, dėl kurių vėliau išsivysto PV, atsiradimą skatina ilgalaikis 2-amino-1-metilo-6-fenilimidazo[4,5-b]piridino (PhiP) ir į jį panašių kancerogenų, kurių randama termiškai apdorotoje mėsoje ir žuvyje, poveikis [68].

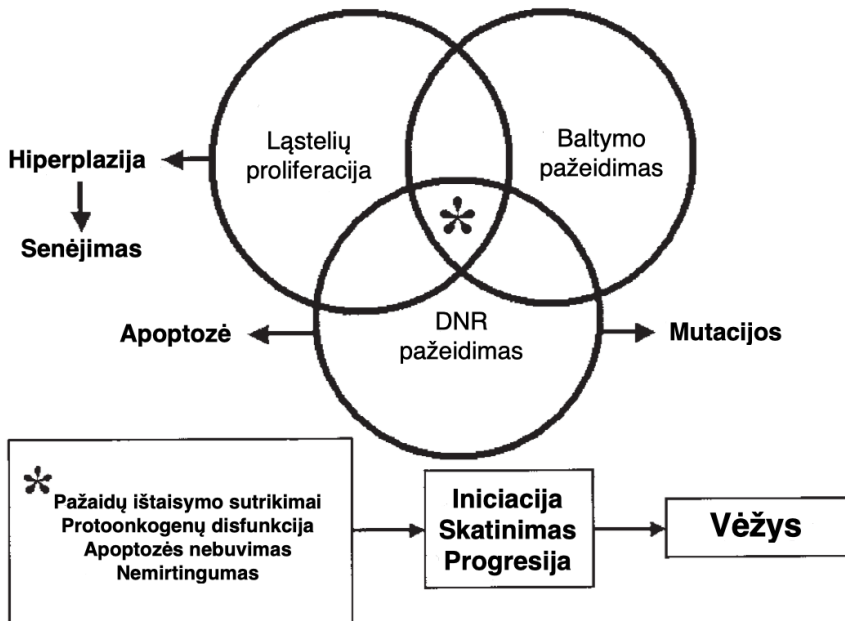
Minėtinas dar vienas galimas prostatos kancerogenezės mechanizmas – tai nenutrūkstamas ląstelių dalijimasis, kurį lemia testosterono poveikis. Ląstelių dalijimosi metu vyksta spontaniškos mutacijų, jos kaupiasi, todėl aktyvinami onkogenai ir inaktyvuojami navikus slopinantys genai [53].

2.1.3.2. Negenotoksinis mechanizmas

Testosteronas – pagrindinis prostatos ląstelių augimą skatinantis veiksnys, jis labai svarbus PV vystytis ir progresuoti. Testosteronas gali veikti kaip mitogenas arba naviko promotorius. Kaip jau minėta, dėl didelio ląstelių dalijimosi skaičiaus per daugelį metų prostatos ląstelėse gali susikaupti spontanių mutacijų, todėl aktyvinami onkogenai. Be to, dėl spontanių mutacijų inaktyvuojami naviką slopinantys genai.

Testosteronas yra būtinas prostatos kancerogenezės veiksnys, tačiau manoma, kad jis nėra pagrindinis trigeris. Svarbus trigerinis veiksnys yra oksidacinis stresas, kurį sukelia ilgai trunkantis lėtinis uždegimas ir unikali biocheminė prostatos aplinka (didelė citratų ir cinko koncentracija), todėl prasideda mitogenezė [53].

Supaprastintas PV vystymosi mechanizmas pavaizduotas 3 pav. [53].



Santrumpos: DNR – deoksiribonukleorūgštis.

3 pav. Prostatos vėžio vystymosi mechanizmas (pritaikyta pagal D. G. Bostwicką, 2004 [53])

2.1.4. Prostatos vėžio klasifikacija

2.1.4.1. Prostatos vėžio stadijų klasifikacija

Klinikinė PV stadija nustatoma remiantis 2017 m. TNM (angl. *tumor, node, metastasis*, navikas, limfmazgis, metastazė) klasifikacija, vertinant naviko išplitimą prostatoje (T), sritiniuose limfmazgiuose (N) ir tolimąsias metastazes kituose organuose (M) (1 lentelė). Patologinė PV stadija nustatoma tiriant galutinę RP patologinę medžiagą. Šios stadijos atitinka klinikines TNM stadijas, išskyrus T1c ir T2. Visi galutinio pataloginės medžiagos tyrimo metu prostatoje aptikti apriboti navikai žymimi kaip T2, pogrupiai nebenaudojami [69].

1 lentelė. 2017 m. klinikinė prostatos vėžio TNM klasifikacija

T – Pirminis navikas (remiantis DRT duomenimis)

- Tx** Pirminis navikas neįvertintas.
- T0** Pirminio naviko nėra.
- T1** Kliniškai nepasireiškiantis, neapčiuopiamas navikas:
 - T1a** Atsitiktinai histologiškai patvirtintas navikas, nustatytas ≤ 5 proc. pašalinto prostatos audinio.
 - T1b** Atsitiktinai histologiškai patvirtintas navikas, nustatytas > 5 proc. pašalinto prostatos audinio.
 - T1c** Navikas nustatytas atlikus prostatos biopsiją dėl padidėjusio PSA.
- T2** Apčiuopiamas prostatoje ribotas navikas:
 - T2a** Navikas apima pusę ar mažiau vienos skilties.
 - T2b** Navikas apima daugiau negu pusę vienos skilties, bet ne abi skiltis.
 - T2c** Navikas apima abi skiltis.
- T3** Navikas išplitęs už prostatos kapsulės ribų:
 - T3a** Navikas išplitęs už prostatos kapsulės (vienoje pusėje ar abipus).
 - T3b** Navikas išplitęs į sėklines pūsleles (vieną arba abi).
- T4** Navikas išplitęs į gretimas struktūras, kitas negu sėklines pūsleles: išorinį rauką, tiesiąją žarną, tarpvietės raumenis ir (ar) pilvo sieną.

N – Sritiniai (dubens) limfmazgiai¹

- Nx** Sritiniai limfmazgiai neįvertinti.
- N0** Sritiniuose limfmazgiuose metastazių nėra.
- N1** Metastazės sritiniuose limfmazgiuose.

M – Tolimosios metastazės²

M0 Tolimųjų metastazių nėra.

M1 Tolimosios metastazės:

M1a Neregioniniuose limfmazgiuose.

M1b Kauluose.

M1c Kitame organe arba organuose.

¹ ≤0,2 cm metastazės gali būti žymimos pNmi.

² Kai metastazių randama keliose vietose, pasirenkama didesnė stadijos kategorija. (p)M1c laikoma labiausiai pažengusia stadija pagal TNM klasifikaciją.

Santrumpos: DRT – digitalinis rektalinis tyrimas; PSA – prostatos specifinis antigenas.

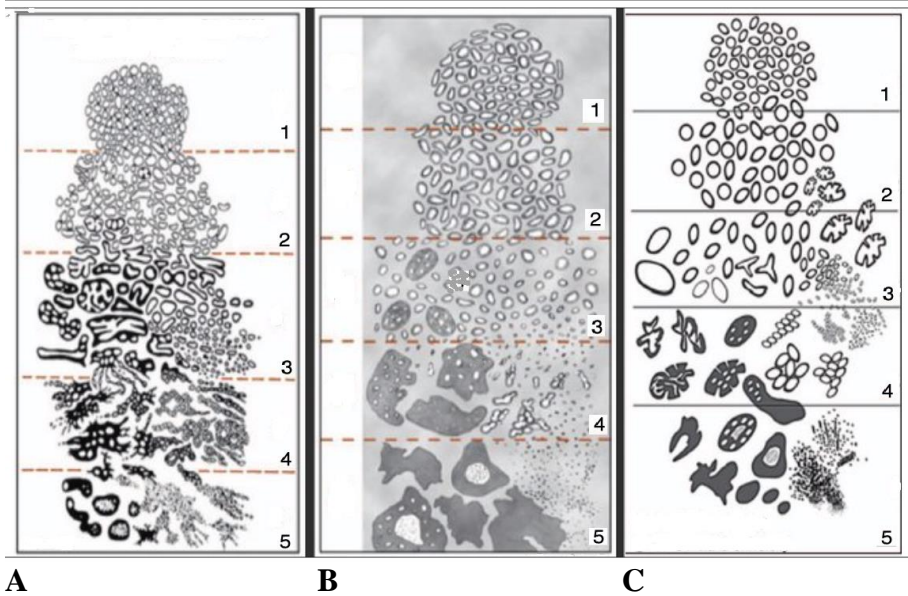
2.1.4.2. Prostatos vėžio agresyvumo vertinimas

1966 m. D. Gleasonas, atsižvelgdamas į skirtingas naviko histologines charakteristikas, sukūrė PV agresyvumo vertinimo sistemą. Remiantis šia sistema, navike buvo vertinami du dažniausiai aptinkami skirtingų diferenciacijos laipsnių ląstelių tipai, kurie buvo žymimi balais nuo 1 iki 5 (didesnis skaičius rodo blogesnę naviko diferenciaciją). Šių dviejų balų suma sudarė nuo 2 iki 10 (4 pav. A). Jeigu prostatos bioplate randamos tik vienos diferenciacijos PV ląstelės, Gleasono balų suma apskaičiuojama pirmą balą padauginus iš dviejų [70].

2005 m. Tarptautinė urologinės patologijos draugija (ISUP, angl. *International Society of Urological Pathology*) PV agresyvumui vertinti pasiūlė naudoti modifikuotą Gleasono balų sistemą, kai pirmuoju balu žymimas prostatos bioplate dažniausiai aptinkamas navikas, o antruoju balu – blogiausios diferenciacijos navikas, nepriklausomai nuo jo kiekio (4 pav. B) [71].

Šiuo metu naudojama 2014 m. ISUP modifikuota Gleasono vertinimo sistema, kai, atsižvelgiant į naviko diferenciacijos laipsnį, vertinamą Gleasono balais, navikai suskirstyti į 5 grupes (4 pav. C) (2 lentelė). Tuo atveju, kai prostatos histologinėje medžiagoje dominuoja blogos diferenciacijos navikas, Gleasono sistema vertinamas 4 ar 5 balais, tačiau tuo pat metu randama ir geros diferenciacijos PV židinių, sudarančių <5 proc. visų piktybinių pakitimų, pastarieji į bendrą Gleasono vertinimo skalę neįtraukiami [72, 73]. Naujausia 2014 m. PV agresyvumo vertinimo sistema siekta suvienodinti PV ir kitų lokalizacijų navikų klasifikacijas, atsisakyti gerai diferencijuotų navikų žymėjimo, remiantis Gleasono sistemoje

išskiriamais 6 balais, ir pabrėžti reikšmingą skirtumą tarp Gleasono 3+4 ir 4+3 navikų [74, 75].



4 pav. Gleasono vertinimo sistema (A – originali D. Gleasono sukurta schema, B – 2005 m. ISUP modifikuota Gleasono vertinimo sistema, C – 2014 m. ISUP modifikuota sistema (pritaikyta pagal J. I. Epsteiną, 2015))

2 lentelė. 2014 m. prostatos vėžio ISUP vertinimo sistema

Gleasono balų suma	ISUP balas
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ar 3+5 ar 5+3)	4
9–10	5

Santrumpos: ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija.

2.1.4.3. Prostatos vėžio rizikos klasifikacija

Europoje naudojama Europos urologų draugijos (EAU, angl. *European Association of Urology*) PV rizikos grupių klasifikacija, kuri remiasi D'Amico sistema. Remiantis EAU klasifikacija, PV skirstomas į mažos, vidutinės ir didelės rizikos (3 lentelė) [76].

3 lentelė. Europos urologų draugijos prostatos vėžio rizikos grupių vertinimo sistema

Rizikos grupė			
Maža	Vidutinė	Didelė	
PSA <10 ng/ml, GS <7 (1 ISUP laipsnis) ir cT1-2a	PSA 10–20 ng/ml ar GS 7 (2/3 ISUP laipsnis), ar cT2b	PSA >20 ng/ml ar GS >7 (4/5 ISUP laipsnis), ar cT2c	Bet koks PSA, bet koks GS (bet kuris ISUP laipsnis), cT3-4 ar cN+
Lokalus PV			Vietišškai išplitęs PV

Santrumpos: cT – klinikinė T stadija; EAU – angl. *European Association of Urology*, Europos urologų draugija; GS – angl. *Gleason score*, Gleasono balas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; cN – klinikinė N stadija; PV – prostatos vėžys; PSA – prostatos specifinis antigenas.

2.1.5. Prostatos vėžio diagnostika

Įprastinė PV diagnostika remiasi paciento fiziniu ištyrimu, kurio metu būtina atlikti DRT ir įvertinti prostatą apčiuopos būdu, PV kraujo serumo žymenų nustatymu ir radiologiniais tyrimais.

PV diagnozė patvirtinama atlikus PB arba histologiškai ištyrus operacinę medžiagą.

2.1.5.1. Digitalinis rektalinis tyrimas

PV dažniausiai lokalizuojasi prostatos periferinėje zonoje. Kai naviko tūris yra didesnis negu 0,2 ml, darinys gali būti apčiuopiamas. Apie 18 proc. prostatos navikų įtariami remiantis tik DRT duomenimis, neatsižvelgiant į PSA koncentraciją kraujo serume [77]. Navikui būdingi pakitimai, randami DRT metu, laikomi indikacija prostatos biopsijai [78].

2.1.5.2. Prostatos vėžio žymenys

2.1.5.2.1. Prostatos vėžio kraujo serumo žymenys

PSA nustatymas kraujo serume yra dažniausiai atliekamas tyrimas PV diagnozuoti. Dažnai vertinama PSA kinetika, t. y. PSA padidėjimo greitis ir padvigubėjimo laikas. Nustačius PSA koncentracijos serume padidėjimą, tyrimą rekomenduojama kartoti po kelių savaičių toje pačioje laboratorijoje, naudojant tą pačią PSA nustatymo metodiką. Prieš paimant kraujo rekomenduojama susilaikyti nuo lytinių santykių, manipuliacijų šlaplėje ar tiesiojoje žarnoje, tyrimo paėmimo metu neturi būti šlapimo takų infekcijos požymių [79]. Vis dėlto PSA kinetikos rodikliai turi didesnę prognostinę negu diagnostinę reikšmę, aktyviai stebint pacientus, kuriems nustatytas žemos rizikos PV arba baigus PV gydymą [80–82].

PSA tankis (PSAD, angl. *PSA density*) – dar vienas dažnai naudojamas rodiklis, kuris apskaičiuojamas PSA koncentraciją kraujo serume padalijus iš prostatos tūrio. Kuo PSAD didesnis, tuo labiau tikėtina, kad nustatytas vėžys bus kliniškai reikšmingas [83].

fPSA koncentracijos nustatymas klinikinėje praktikoje naudojamas jo santykiui su tPSA (%fPSA) įvertinti. %fPSA sumažėjimas būdingas sergant PV, todėl šis rodiklis yra naudingas diferencijuojant gerybinę prostatos hiperplaziją (GPH) ir PV sergančius vyrus. %fPSA ribinė vertė, mažesnė negu 25 proc., pagerina tPSA jautrumą ir specifiškumą [84, 85]. %fPSA neturi praktinio pritaikymo, kai serumo PSA >10 ng/ml ar pacientams stebėti, kai PV jau nustatytas [83].

2.1.5.2.2. Šlapime nustatomi prostatos vėžio žymenys

Prostatos vėžio antigenas 3 (PCA3, angl. *prostate cancer antigen 3*) – tai vėžiui specifinė nekoduojanti mikroribonukleino rūgštis (miRNR), aptinkama šlapimo nuosėdose po prostatos masažo. Tyrimas prieinamas komerciškai. Skirtingai negu PSA, PCA3 koncentracijos neveikia prostatos tūris [86]. PCA3 pasižymi didesniu diagnostiniu tikslumu negu PSA [87]. Remiantis šiandienos rekomendacijomis, PCA3 rekomenduojama atlikti prieš pakartotiną PB, jeigu prieš tai buvusios biopsijos metu vėžio neaptikta [83].

2.1.5.3. Instrumentiniai tyrimai

2.1.5.3.1. Prostatos ultragarsinis tyrimas

Atliekant transrektalinį ultragarsinį tyrimą, PV būdingų pakitimų galima pamatyti tik nedidelei daliai pacientų, todėl šis tyrimas turi būti naudojamas kartu su kitais diagnostiniais metodais [88]. Nauji ultragarsinės diagnostikos metodai, tokie kaip sonoelastografija, kontrastinis ultragarsinis tyrimas ir didelės raiškos mikroultragarsinis tyrimas, yra kliniškai tiriama, jų atlikimo metodikos nėra standartizuotos naudoti kasdienėje klinikinėje praktikoje [89, 90].

2.1.5.3.2. Multiparametrinis magnetinio rezonanso tomografijos (mpMRT) tyrimas

Pastaruosiu metu PV diagnostika neįsivaizduojama be mpMRT tyrimo, kuris pasižymi dideliu jautrumu, nustatant kliniškai reikšmingą PV [91]. Remiantis EAU gairėmis, mpMRT tyrimą rekomenduojama visada atlikti prieš pirminę arba pakartotinę PB [83].

2.1.5.4. Prostatos biopsija

Sprendimas atlikti PB dažniausiai priimamas remiantis DRT, PSA koncentracijos kraujo serume ir mpMRT tyrimo duomenimis.

Priimant sprendimą atlikti PB, labai svarbu įvertinti paciento amžių, gretutines ligas, galimas su gydymu susijusias komplikacijas ir aptarti su pacientu gydymo taktiką [92]. Transrektalinė arba transperininė stulpelinė PB, kontroliuojama ultragarsu, laikoma šiuolaikiniu PV diagnostikos standartu [83].

Pirminės PB metu, kai mpMRT neatliktas arba jį atlikus PV būdingų židinių neaptikta, PB mėginiai turi būti paimti iš abiejų prostatos skilčių periferinių zonų, pradėdant nuo prostatos viršūnės pagrindo link [93]. Palyginus PV nustatymo dažnį, taikant sekstantinės PB ir išplėstinius PB protokolus, kai paimama 10–12 biopstatų, nustatyta, kad vėžio nustatymo dažnio padidėjimas susijęs su didesniu biopstatų skaičiumi [94]. Vis dėlto, padidinus prostatos biopstatų skaičių nuo 12 iki 18 ar 21, papildomos naudos nebuvo pastebėta [95]. PV nustatymo dažniai, taikant sekstantinį, 12, 18 ir 21 biopsinio stulpelio paėmimo protokolus, atitinkamai yra 22,7, 28,3, 30,7 ir 31,3 proc. [26]. Padidinus biopsinių stulpelių skaičių nuo 6 iki 12, PV diagnostika padidėjo 24,7 proc., tačiau šis rodiklis išaugo tik 10,6 proc.,

padidinus prostatos biopstatų skaičių nuo 12 iki 21. Remiantis pateiktais duomenimis, šiandien, laikantis EAU gairių, atliekant PB rekomenduojama paimti 10–12 prostatos audinio biopsinių stulpelių [96]. Jeigu mpMRT tyrimo metu randamas PV būdingas židinytis, iš jo rekomenduojama paimti 3 prostatos audinio biopsinius stulpelius [83].

2.2. Prostatos intraepitelinė neoplazija (PIN)

PIN – tai prostatos ikivėžinė būklė, kuriai būdinga prostatos kanalėlius ir acinusus išklojančių epitelio ląstelių proliferacija ir citologiniai pokyčiai, imituojantys pokyčius PV ląstelėse, įskaitant branduolio ir branduolėlių padidėjimą. PIN dažnai randama kartu su PV, tačiau PIN atveju bazinių ląstelių sluoksnis būna arba visai nepažeistas, arba tik fragmentuotas. Esant PV, bazinių ląstelių sluoksnio visai nėra.

PIN skirstoma į žemo ir aukšto laipsnio, tačiau dažniausiai PIN terminas vartojamas nurodant aukšto laipsnio PIN. Kaip ir PV, PIN būdingas daugiažidiniškumas, ji dažniausiai lokalizuojasi prostatos periferinėje zonoje.

Vienintelis patikimas PIN diagnostikos metodas – histologinis prostatos biopsinės ar operacinės medžiagos tyrimas. Tiriant prostatos patologinę medžiagą, PIN nustatoma maždaug 25 proc. atvejų [97,98]. Minėtina, kad patologinėje medžiagoje PIN randama likus vidutiniškai 5 m. iki vėžio diagnozės patvirtinimo. Kaip ir PV atveju, PIN nustatymo dažnis ir jos kiekis patologinėje medžiagoje didėja, augant pacientų amžiui [99].

PIN nustatymas daugiau negu 3 prostatos audinio biopstatuose laikoma indikacija pakartotinai PB [83]. Klinikinė PIN nustatymo svarba grindžiama stipriu ryšiu su PV [100], todėl labai svarbus pacientų reguliarus stebėjimas ir jų patikra.

2.3. Organizuota prostatos vėžio patikra

XX a. 9 deš. pab. PSA tyrimas pradėtas plačiai naudoti ankstyvajai PV diagnostikai [101].

Pirmieji PV patikros programas pradėjo taikyti JAV, Kanada ir keletas Europos šalių. Dėl tyrimo paprastumo ir palyginti nedidelių kaštų visose PV patikros programose PSA pasirinktas pagrindiniu PV kraujo žymeniu. PV patikros programose DRT tyrimas laikomas pagalbinium.

Pagal organizavimo principus PV patikra (angl. *screening*) vadinama tokia patikra, kai sveiki vyrai tikrintojo (t. y. sveikatos priežiūrą

organizuojančios valstybės institucijos ar gydymo įstaigos) iniciatyva tiriami dėl galimo PV. Ankstyvoji PV patikra vadinama tokia patikra, kai sveiki vyrai dėl galimo PV tikrinami savo iniciatyva (oportunistinė patikra) arba juos gydančių gydytojų iniciatyva (organizuota patikra). Svarbiausi visų PV atrankos programų tikslai – mirtingumo nuo šios ligos mažinimas ir gyvenimo kokybės išsaugojimas [83].

2.3.1. Organizuotos prostatos vėžio patikros privalumai ir trūkumai

PV atrankos programose dažniausiai naudojama 3,0–4,0 ng/ml PSA ribinė vertė. Šią ribą viršijant, pacientui siūloma atlikti PB. Apskaičiuota, kad vyrams, kuriems nustatyta vidutinė rizika sirgti PV, taikant 4,0 ng/ml PSA ribinę vertę, PSA jautrumas yra 22 proc. (esant didelės rizikos navikams – 51 proc.), o specifiskumas – 91 proc. [102]. Vykdamas PV atrankos programas, kurios paremtos PSA atlikimu, nustatoma daugiau PV atvejų negu kai šios programos nevykdomos. Dažniausiai diagnozuojamos lokalios PV formos [103]. Neišvengiamai susiduriama su PV hiperdiagnostikos sąvoka, t. y. kliniškai nereikšmingo PV nustatymu, – vėžys nebūtų diagnozuotas, jeigu nebūtų vykdoma atrankos programa [19]. Įvairių autorių duomenimis, kliniškai nereikšmingų vėžio formų nustatoma nuo 23 iki 84 proc. [18, 104–106]. Kliniškai nereikšmingo PV gydymas turi neigiamą ekonominį poveikį ne tik dėl brangiai kainuojančio aktyvaus šios ligos gydymo, bet ir dėl ilgalaikių sveikatos sutrikimų, kurie tiesiogiai susiję su taikytu gydymu [107].

PV atrankos programų efektyvumui įvertinti JAV ir Europoje atlikti trys didelės apimties atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai: „Prostatos, plaučių, kolorektalinio ir kiaušidžių vėžio atrankos programos klinikinis tyrimas“ (PLCO, angl. *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*) [108], „Europos atsitiktinių imčių prostatos vėžio atrankos programos klinikinis tyrimas“ (angl. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*) [2] ir „Klasterinis atsitiktinių imčių prostatos vėžio diagnostikos, remiantis PSA tyrimu, klinikinis tyrimas“ (CAP, angl. *Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer*) [9]. Apibendrinus šių tyrimų rezultatus, prieita bendra išvada, kad vykdomos PV atrankos programos lemia didesnę sergamumą PV. Vis dėlto šių klinikinių tyrimų išvados apie PV atrankos programų poveikį mirtingumui skiriasi. ERSCP metu nustatyta, kad, vykdamas organizuotą PV atrankos programą, specifinis mirtingumas nuo PV sumažėjo 21 proc. Ši išvada grindžiama pacientų, kurie PV atrankos programoje pradėjo dalyvauti

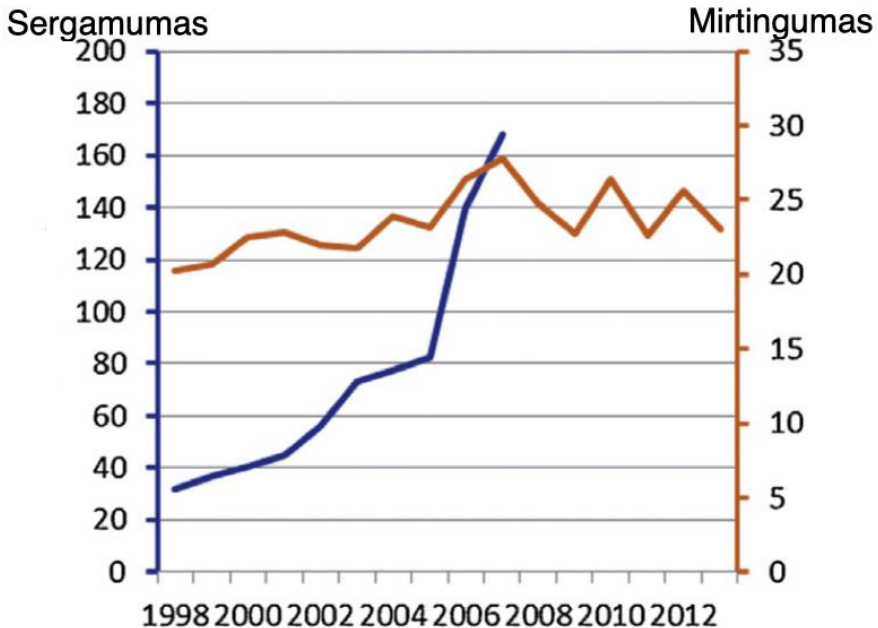
būdami 55–59 m., grupės rezultatais [2, 7]. PLCO ir CAP tyrimuose mirtingumo nuo PV sumažėjimo nepastebėta [22, 109]. Vis dėlto, pritaikius mikrosimuliacijos modelius, kurie koreguoja skirtumus tarp šių klinikinių tyrimų, nustatyta, kad tiek PLCO, tiek ERSCP taip pat būdingas 25–30 proc. mirtingumo nuo PV sumažėjimas [110].

Apibendrinant PV atrankos programų trūkumus, galima teigti, kad jos susijusios su klaidingai teigiamais PSA rezultatais, PB komplikacijomis, PV hiperdiagnostika ir perteklinio gydymo komplikacijomis, dažniausiai tokiomis, kaip erektilinė disfunkcija ir šlapimo nelaikymas, kurios savo ruožtu lemia reikšmingas socioekonominės pasekmes [22].

Manoma, kad PV atrankos programos gali būti patobulintos, pritaikius naujus kraujo serumo žymenis, kurie, palyginti su PSA, pasižymi didesniu jautrumu ir specifiškumu.

2.3.2. Lietuvos prostatos vėžio ankstyvosios diagnostikos programa

Lietuvoje „Priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos programa“ (PLVADP) pradėta vykdyti 2006 m. Programos tikslas – pagerinti ankstyvųjų PV stadijų diagnostiką, taikyti radikalius vėžio gydymo metodus, siekiant pailginti sergančiųjų PV išgyvenamumą ir sumažinti pacientų neįgalumą ir mirtingumą dėl šios ligos [111]. Vertinant Lietuvos sergamumo PV ir mirtingumo nuo šios ligos rodiklių dinamiką 1998–2014 m., reikšmingas sergamumo PV padidėjimas sutapo su organizuotos PV patikros pradžia. Šio laikotarpio mirtingumo rodikliai buvo stabilūs (5 pav.) [112].



5 pav. Prostatos vėžio sergamumo ir mirtingumo rodiklių dinamika 1998–2014 m. (statistiniai duomenys pateikti kaip standartizuoti pagal amžių sergamumo ir mirtingumo rodikliai 100 000 vyrų; mėlynos linijos rodo sergamumą, raudonos linijos – mirtingumą) (pritaikyta pagal M. C. S. Wongą, 2016 [112])

Šiuo metu pagal galiojančius 2016 m. įsakymo pakeitimus, informavimas apie PV ankstyvąją diagnostiką ir PSA nustatymo paslauga teikiama 50–69 m. (imtinai) vyrams ir vyrams nuo 45 m., jei jų tėvai ar broliai sirgo PV. Paslauga teikiama ne dažniau kaip vieną kartą per dvejus metus, išskyrus atvejus, kai vyrų iki 59 m. (imtinai) PSA koncentracija kraujo serume yra $\leq 1,0$ ng/ml. Minėtu atveju paslauga teikiama ne dažniau kaip vieną kartą per penkerius metus. Jeigu 60 m. ir vyresnių vyrų PSA koncentracija yra $\leq 2,0$ ng/ml, PSA nustatymo paslauga teikiama ne dažniau kaip vieną kartą per penkerius metus [113].

Lietuvoje PLVADP naudojama PSA ribinė vertė – 3,0 ng/ml. PLVADP vykdo šeimos gydytojai. Jeigu nustatyta PSA koncentracija viršija 3,0 ng/ml, pacientui skiriama urologo konsultacija. Urologas sprendžia dėl tolesnio tyrimo ar stebėjimo taktikos.

2019 m. programai finansuoti iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšų skirta 1,85 mln. eurų. 2019 m. pagal PLVADP ištirta kiek daugiau negu 90 000 vyrų, o tai 15 proc. mažiau negu 2018 m. Iš viso atlikta 82 021 PSA tyrimas, 11 proc. iš tiriamųjų PSA koncentracija kraujo serume viršijo

3,0 ng/ml. 20 proc. pacientų, kurių PSA viršijo 3,0 ng/ml, paskirta PB. Iš viso atlikta 2 012 PB, 1 010 (50,2 proc.) pacientų biopsinėje medžiagoje nustatyta prostatos adenokarcinoma.

Pastaraisiais metais Lietuvoje stebimas vyrų dalyvavimo PLVADP intensyvumo sumažėjimas. 2019 m. dėl PV pasitikrino apie 15 proc. mažiau vyrų, nei 2018 m. Taip pat pastebima, kad šia paslauga dažniausiai pasinaudoja didžiųjų Lietuvos miestų gyventojai [114].

Atsižvelgiant į šiuo metu esamus sergamumo ir mirtingumo nuo PV rodiklius, didžiausias dėmesys, prieš atliekant PSA tyrimą, turi būti sutelkiamas į pacientų informavimą. Tik įvertinus individualią PV riziką gerai informuotiems pacientams, galima tikėtis gauti didžiausią naudą, taikant PV patikros programas, ir išvengti jų nepageidaujamų reiškinių [115].

2.4. Molekuliniai kraujo serumo žymenys ir jų taikymas ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai

Jau daugiau negu tris dešimtmečius PSA išlieka pagrindinis molekulinis žymuo, taikomas ankstyvajai PV diagnostikai klinikinėje praktikoje. Siekiant pagerinti PSA jautrumą ir specifiskumą, ieškoma naujų PV molekulinų žymenų. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio sulaukia PSA izoformų pritaikymo galimybės PV diagnostikai.

2.4.1. Prostatos specifinis antigenas

2.4.1.1. Prostatos specifinio antigeno biosintezė

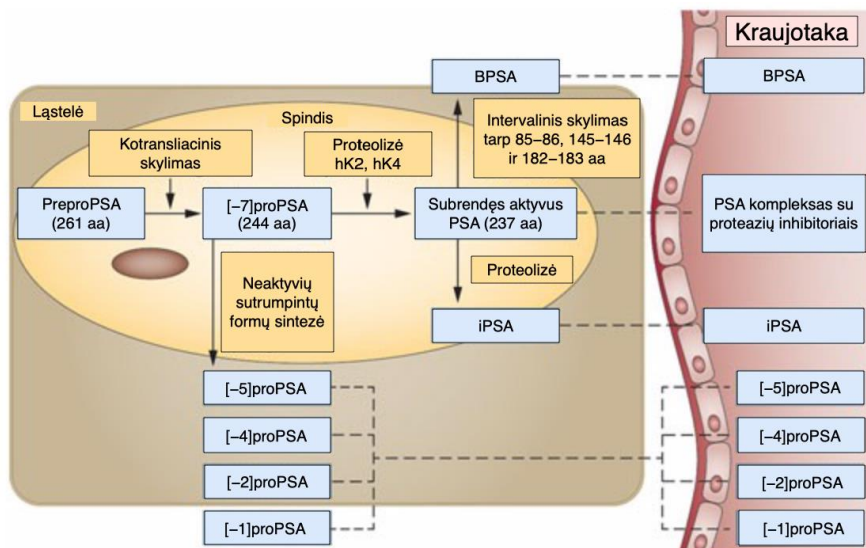
Didžioji dalis prostatos liaukinio audinio lokalizuojasi liaukos periferinėje zonoje. Prostatos liaukų gaminamas sekretas surenkamas maždaug 12–20 kanalėlių, kurie atsiveria į šlaplę. PSA, arba žmogaus kalikreinas 3 (hK3, angl. *human kallikrein-3*), yra pagrindinis prostatos sekreto baltymas [116], kurio funkcija yra spermos suskystinimas.

Prostatos liaukos sudarytos iš vieno sluoksnio sekrecinio epitelio, kurį supa vientisas bazinių ląstelių ir bazinės membranos sluoksnis. PSA biosintezė vyksta sekrecinių ląstelių acinusuose ir kanalėliuose [117, 118]. PSA sintetinas kaip 261 aminorūgštį turintis neaktyvus prepropeptidas, kuris, skildamas ląstelėje kotransliaciniu būdu, virsta neaktyviu PSA pirmtaku proPSA, turinčiu 244 aminorūgštis, t. y. [–7]proPSA forma [119]. Skylant propeptidui, susidaro kitos sutrumpintos neaktyvios proPSA formos, tokios kaip [–1]proPSA, [–2]proPSA, [–4]proPSA ir [–5]proPSA [120].

Pagrindinis proPSA aktyvinantis fermentas *in vivo* yra žmogaus kalikreinas 2 (hK2, angl. *human kallikrein-2*). hK2 pasižymi panašiu į tripsiną aktyvumu, jį daugiausia ekspresuoja prostatos sekretinis epitelis. hK2 suskaldo [-7]proPSA iki 237 aminorūgštis turinčio baltymo, kuris yra aktyvus PSA. PSA taip pat gali suaktyvinti kiti prostatos kalikreinais, įskaitant ir prostazę (t. y. žmogaus kalikreinas 4, hK4, angl. *human kallikrein-4*) [121].

Maždaug 30 proc. prostatos sekreto PSA yra intaktiškai proteolitiškai aktyvus fermentas. Apie 5 proc. PSA sudaro kompleksą su C baltymo inhibitoriumi [122, 123]. Manoma, kad, veikiant prostatos sekreto proteazėms, vyksta vidiniai subrendusio aktyvaus PSA skilimai tarp 85 ir 86, 145 ir 146, 182 ir 183 aminorūgščių, tokiu būdu susidaro specifinės neaktyvios PSA izoformos. Šios neaktyvios izoformos vadinamos gerybinėmis PSA (BPSA, angl. *benign PSA*), nes jais aptinkamas tranzitorinėje prostatos zonoje, jo koncentracijos padidėjimas nustatomas sergant GPH.

PV audiniuose randama mažesnė BPSA koncentracija. Manoma, kad taip yra dėl sumažėjusio proteazių aktyvumo. Vykstant proteolizei, iš aktyvaus PSA susidaro neaktyvus PSA (iPSA, angl. *intact PSA*) [123, 124]. Didžioji dalis subrendusio aktyvaus PSA, kuris patenka į kraujotaką, greitai surišama proteazių inhibitorių, pirmiausia su alfa-1-antichimotripsinu (ACT). Likęs nesurištas PSA cirkuliuoja kaip fPSA. PSA biosintezė parodyta 6 pav. [125].

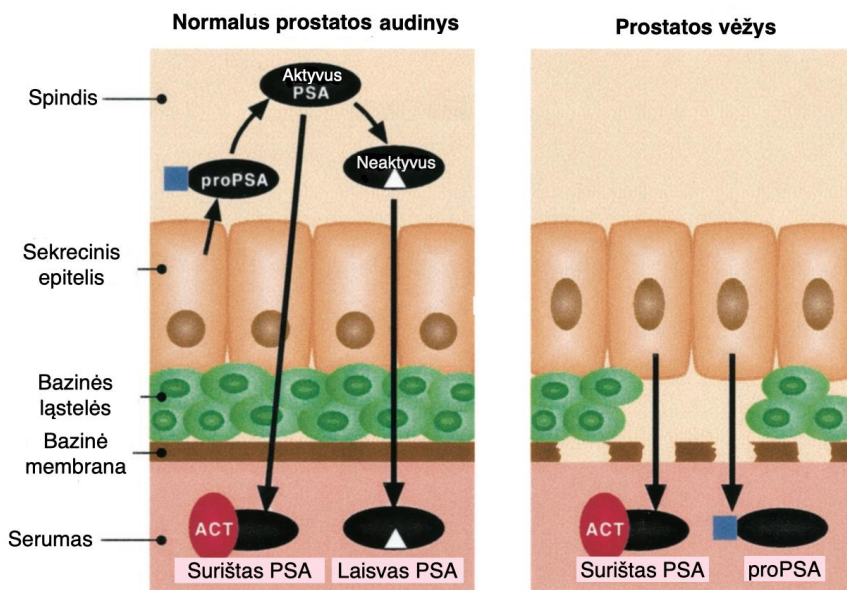


Santrumpos: aa – aminorūgštys; BPSA – angl. *benign prostate-specific antigen*, gerybinis prostatos specifinis antigenas; hK2 – angl. *human kallikrein-2*, žmogaus

kalikreinas 2; hK4 – angl. *human kallikrein-4*, žmogaus kalikreinas 4; iPSA – angl. *inactive PSA*, neaktyvus PSA.

6 pav. Prostatos specifinio antigeno biosintezė (juodomis rodyklėmis pažymėti intraląsteliniai PSA biosintezės etapai, punktyrinėmis juodomis linijomis parodytas tarpląstelinis PSA izoformų transportavimas) (pritaikyta pagal S. Gilguną, 2013 [125])

Sergant PV, atsiranda prostatos liaukų bazinių ląstelių sluoksnio ir bazinės membranos vientisumo pažeidimų, kinta liaukų architektūra, liaukos spindyje mažėja aktyvaus PSA gamyba iš proPSA ir neaktyvaus PSA gamyba iš aktyvaus PSA, serume santykinai didėja surišto PSA ir proPSA koncentracija (7 pav.). Sergant PV, prostatos liaukų bazinių ląstelių ir bazinės membranos sluoksnis būna visiškai suardytas. Minėtina, kad esant PIN, bazinių ląstelių sluoksnis būna pažeistas tik iš dalies [117, 118].



Santrumpos: ACT – alfa-1 antichimotripsinas; PSA – prostatos specifinis antigenas.

7 pav. Prostatos specifinio antigeno biosintezė normaliaame ir vėžiniame prostatos audinyje (pritaikyta pagal S. P. Balką, 2003 [118])

2.4.1.2. Prostatos specifinio antigeno trūkumai

PSA – prostatos, bet ne vėžio specifinis žymuo, todėl padidėjusi PSA koncentracija kraujo serume gali būti nustatoma sergant GPH, prostatitu ir esant kitoms gerybinėms būklėms. Vis dėlto, vertinant PSA kaip nepriklausomą diagnostinį žymenį, galima teigti, kad, palyginti su DRT arba transrektaliniu ultragarsiniu tyrimu, jis geriau prognozuoja PV. Didžiausias PSA trūkumas – žemas specifiškumas, kai jo koncentracija kraujo serume yra mažesnė negu 10 ng/ml [4]. Minėtina, kad maža PSA koncentracija serume neeliminuoja galimybės sirgti PV (4 lentelė) [5].

4 lentelė. Prostatos vėžio rizika, kai PSA koncentracija serume ≤ 4 ng/ml

PSA, (ng/ml)	PV rizika, (%)	≥ 2 balų pagal ISUP PV rizika, (%)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

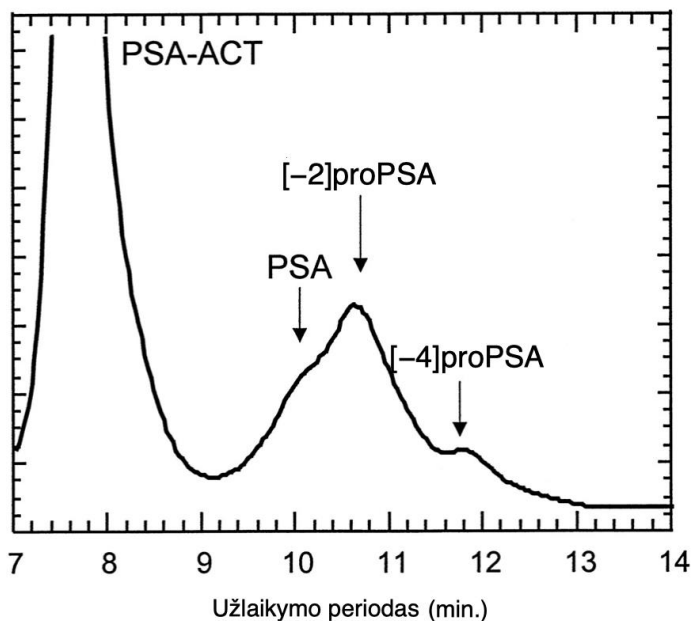
Santrumpos: ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; PSA – prostatos specifinis antigenas; PV – prostatos vėžys.

Priklausomai nuo nustatytos PSA ribinės vertės (3,0 arba 4,0 ng/ml), jo specifiškumas svyruoja nuo 20 iki 40 proc., jautrumas – nuo 70 iki 90 proc. [126]. Minėtina, kad, vykdant PV patikros programas, kurios remiasi PSA atlikimu, gaunama daug klaidingai teigiamų rezultatų, o PTTV siekia tik 25–40 proc. [127].

2.4.2. Prostatos specifinio antigeno izoformos

Kaip jau buvo minėta, aktyvus PSA serume sudaro kompleksą su endogeniniais proteazių inhibitoriais, visų pirma, su alfa-2-makroglobulinu ir ACT. Įprastai 80–95 proc. PSA PV sergančių pacientų serumuose aptinkamas komplekse su ACT, likusi dalis cirkuliuoja nesurišta, kaip fPSA [128–130]. Ieškant atsakymo į klausimą, kodėl, esant pakankamam ir net pertekliniam proteazių inhibitorių kiekiui serume, lieka nesurišto PSA,

daroma prielaida, kad fPSA neturi fermentinio aktyvumo. Keliama hipotezė, kad sergančiųjų PV kraujo serume gali egzistuoti sutrumpintos PSA formos, kurios nesudaro komplekso su ACT [130, 131]. Nesurišto PSA egzistavimą galėtų pagrįsti ir zimogenai, arba PSA prekursoriai (proPSA). S. D. Mikolajczykas ir bendraautoriai, pasitelkę hidrofobinės sąveikos chromatografijos metodus, išskyrė fPSA sudedamąsias frakcijas ir nustatė, kad pPSA sudaro reikšmingą fPSA dalį [131]. Taigi fPSA sudaro brandus iPSA [124], BPSA [132] ir proPSA [131]. Vėliau nustatyta, kad proPSA daugiausia randama prostatos periferinėje zonoje, kai joje aptinkama navikinių pakitimų. Ištyrus RP patologinę medžiagą, prostatos navikiniame audinyje daugiausia rasta PSA izoformų [-2]proPSA ir [-4]proPSA, kurios yra sutrumpintos proPSA formos [123] (8 pav.).



Santrumpos: PSA – prostatos specifinis antigenas; PSA-ACT – PSA ir alfa-1-antichimotripsino kompleksas.

8 pav. Prostatos periferinės zonos navikinio audinio PSA frakcijos (pritaikyta pagal S.D. Mikolajczyką, 2000 [123])

proPSA įprastai ekspresuojamas kaip heptopeptido seka, susidedanti iš APLILSR aminorūgščių. Palyginti su brandžiu PSA, [-2]proPSA turi dvi papildomas aminorūgštis, t. y. SR prodipeptidą prie N-terminalinio izoleucino, [-4]proPSA turi ILSR peptidą. Kaip jau buvo minėta, dėl negebėjimo sudaryti kompleksą su ACT, kiekviena iš šių sutrumpintų

proPSA formų yra fermentiškai neaktyvi. Iširtuose PV mėginiuose [-2]proPSA sudarė 65 proc., [-4]proPSA – 6 proc. neaktyvaus PSA. [-2]proPSA izoforma buvo dominuojanti. Ji nustatyta beveik visuose prostatos periferinės zonos mėginiuose, kuriuose buvo navikinių pakitimų, ir daugelyje nepakitusių histostruktūros periferinės zonos mėginių. [-2]proPSA dažniausiai neaptikta prostatos tranzitorinės zonos mėginiuose [123].

Įrodyta, kad [-2]proPSA yra stabili forma, kurios prodipeptido neskaido tripsinas ir hK2, priešingai negu propeptidų [-4] ir [-5/-7]. Atlikus imunohistoheminius tyrimus su [-2]proPSA atpažįstančiais monokloniniais antikūnais, nustatyta, kad intensyvi sekrecija vyksta PV ląstelėse. Taip pat nustatyta, kad pakankama [-2]proPSA koncentracija yra randama kraujo serume. Minėtoji izoforma labiausiai koreliavo su PV [133].

Sutrumpintų proPSA izoformų padidėjimo prostatos vėžinėse ląstelėse molekulinis mechanizmas nėra aiškus, tačiau greičiausiai tai susiję su sumažėjusiu proPSA skilimu veikiant hK2 prostatos vėžinėse ląstelėse [118].

Taigi sumažėjęs PSA apdorojimas prostatos vėžinėse ląstelėse lemia proPSA ir apkarpytų formų, būtent [-2]proPSA, santykinį padidėjimą. Kaip jau buvo minėta, šios proPSA formos yra kataliziškai neaktyvios ir gali sudaryti didžiąją fPSA dalį pacientams, sergantiems PV [133].

Apibendrinant šiuos rodiklius, galima teigti, kad proPSA nustatymas kraujo serume gali pagerinti PV diagnostiką – išauga rodiklio specifiškumas vyrams, kurių PSA koncentracija serume padidėjusi nedaug [123].

3. DARBO METODOLOGIJA

Perspektyviajam kohortiniam tyrimui atlikti 2014 m. gruodžio 9 d. gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto (VRBTEK) leidimas Nr. 158200-14-759-273. 2016 m. vasario 9 d. VRBTEK patvirtintas šio leidimo papildymas Nr. 158200-759-PP1-06. Tyrimas buvo vykdomas Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) ir Nacionaliniame vėžio institute (NVI) nuo 2015 m. sausio 1 d. iki 2016 m. gruodžio 31 d. Atliekant tyrimą, atsižvelgta į 1975 m. Helsinkio deklaraciją ir jos vėlesnius pakeitimus.

3.1. Tiriamieji

Dalyvauti biomedicininame tyrime buvo kviečiami vyrai, kurie konsultuoti urologo VUL SK ar NVI dėl įtariamo PV ir atitiko įtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijus. Kiekvienam pacientui buvo suteikta išsami informacija apie tyrimą ir atsakyta į visus su tyrimu susijusius klausimus. Kiekvienas pacientas savo dalyvavimą tyrime patvirtino laisva valia pasirašydamas VRBTEK patvirtintą asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą.

Dalyvavimas tyrime neturėjo įtakos pacientų gydymo prieinamumui, jo savalaikiai pradžia, gydymo metodo parinkimui ar tolesniam stebėjimui.

3.2. Įtraukimo kriterijai

Įtraukiant pacientus į tyrimą, remtasi šiais kriterijais:

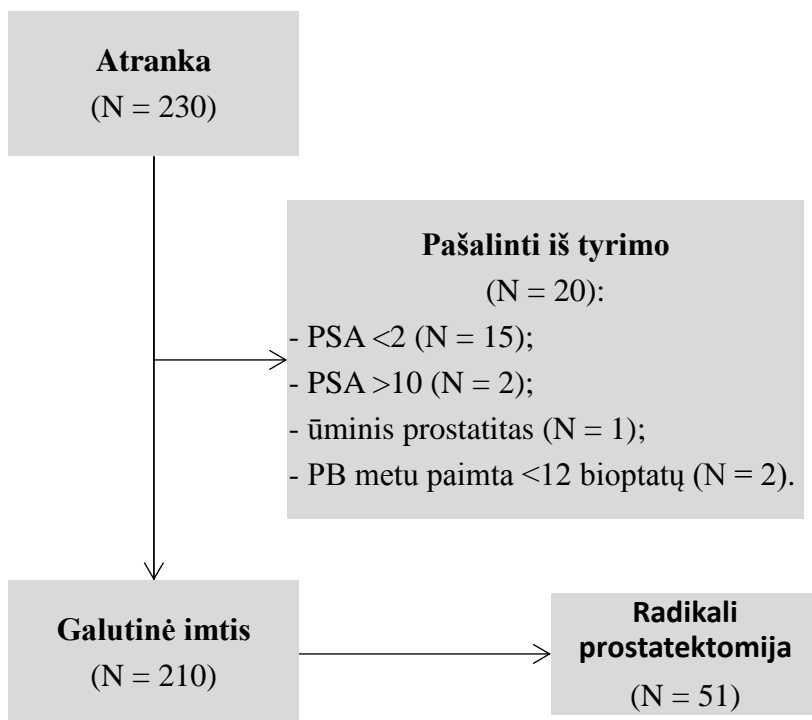
- pacientas pasirašė informuoto asmens sutikimo formą;
- 50 metų ir vyresni vyrai;
- DRT metu neaptikta PV būdingų pakitimų (t. y. sukietėjimų, mazgų, grublėtumo);
- PSA koncentracija kraujo serume $<10,00$ ng/ml;
- pacientui indikuotina atlikti transrektalinę sisteminę ultragarsu kontroliuojamą PB.

3.3. Atmetimo kriterijai

Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, remiantis šiais kriterijais:

- pacientui anksčiau diagnozuotas PV;
- Galutinė PSA koncentracija kraujo serume $<2,00$ ng/ml ar $>10,00$ ng/ml;
- transrektalinės sisteminės ultragarsu kontroliuojamos PB metu paimta <12 biopsinių prostatos audinio stulpelių;
- tarp DRT ir kraujo mėginio paėmimo praėję >6 mėn.;
- tarp kraujo mėginio paėmimo ir PB praėję >6 mėn.;
- 5-ARI (*Dutasteridas*, *Finasteridas*) vartojimas;
- nuo pakaitinės androgenų terapijos iki kraujo mėginio paėmimo praėję <3 mėn.;
- nuo PB arba kitos transrektalinės ar transuretrinės intervencijos, dėl kurios gali padidėti PSA koncentracija kraujo serume, iki kraujo mėginio paėmimo praėję <3 mėn.;
- atlikta atvira prostatektomija arba transuretrinė prostatos rezekcija (TURP) dėl GPH;
- simptominė šlapimo takų infekcija, įskaitant ūminio prostatito požymius;
- dviprasmiški PB histologinio tyrimo rezultatai (t. y. negalima nustatyti, ar PV yra, ar jo nėra);
- kraujo serumo žymenys ištirti praėjus daugiau negu 5 m. nuo jų paėmimo datos.

Pacientų atranka pateikta 9 pav.



Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; PSA – prostatos specifinis antigenas.

9 pav. Pacientų atrankos schema

3.4. Tyrimo protokolas

3.4.1. Pacientų tyrimo protokolas

3.4.1.1. Apklausa

Visi pacientai buvo apklausti. Apklauso metu surinkti duomenys apie paciento amžių, šlapinimosi sutrikimus, gretutinius susirgimus, vartojamus medikamentus, buvusias chirurgines intervencijas, PB kartotinumą, šeiminių PV anamnezę, jeigu tarp pirmos ar antros eilės giminių yra buvę PV atvejų, paklausta apie ligos eigą ir taikytą gydymą.

3.4.1.2. Digitalinis rektalinis tyrimas

Visiems pacientams atliktas DRT. Į klinikinį tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kuriems DRT metu nebuvo aptikta PV būdingų pakitimų (t. y. sukietėjimų, mazgų, grublėtumo).

3.4.1.3. Kraujo mėginys

Kiekvienam pacientui prieš transrektalinį ultragarsinį prostatos tyrimą ir PB paimtas periferinio kraujo mėginys iš rankos. Specialus paciento paruošimas prieš imant kraujo mėginį nebuvo numatytas.

3.4.1.4. Transrektalinis prostatos ultragarsinis tyrimas

Prieš PB visiems tiriamiesiems atliktas transrektalinis prostatos ultragarsinis tyrimas. Tyrimo metu įvertintas prostatos aukštis, plotis ir ilgis.

Prostatos tūris apskaičiuotas naudojant elipsoido tūrio formulę:

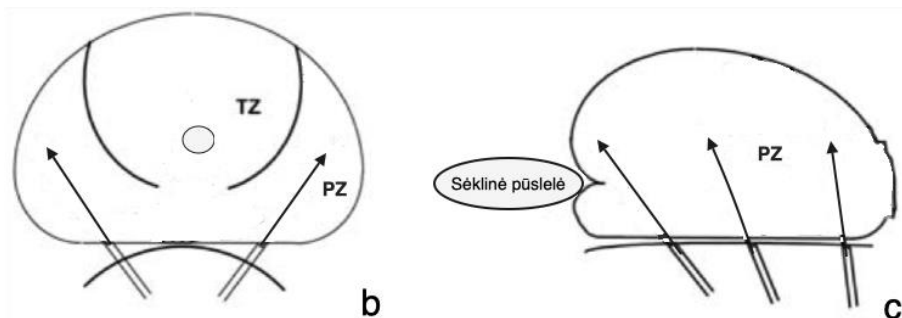
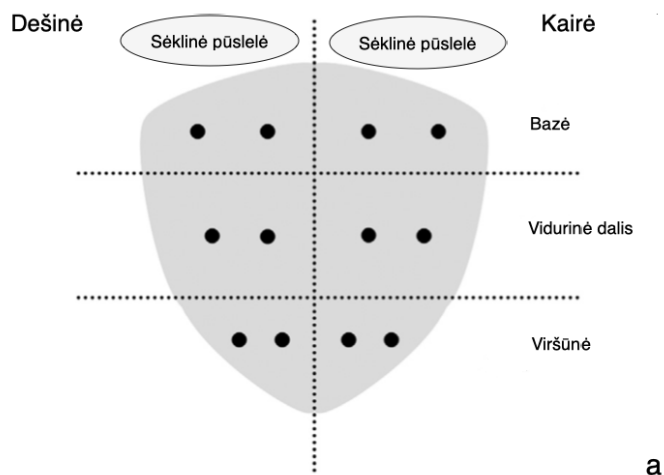
Prostatos aukštis (cm) × Prostatos plotis (cm) × Prostatos ilgis (cm) × 0,52.

3.4.1.5. Prostatos biopsija

Transrektalinė ultragarsu kontroliuojama sisteminė stulpelinė PB atlikta pacientui gulint ant šono, į tiesiąją žarną sušvirškštus *Chlorheksidino / Lidokaino* 20 mg + 0,5 mg/g 12,5 g gelio. Biopsijai atlikti naudotas automatinis biopsinis šautuvas ir vienkartinė sterili 18 G 20 cm ilgio adata. Biopsijos atliktos pagal standartizuotą 12-os prostatos audinio stulpelių paėmimo protokolą, iš kiekvienos prostatos skilties imant po 6 mėginius, pradedant nuo viršūnės pagrindo link [134, 135] (10 pav.).

Kiekvienas biopsinis stulpelis, paimtas iš dešinės ir kairės skilčių, įdėtas į atskiras histologines kasetes. Kasetės, pažymėtos D raide ir skaičiais nuo 1 iki 6, buvo skirtos biopsiniams stulpeliams iš dešinės prostatos skilties, o kasetės, pažymėtos K raide ir skaičiais nuo 1 iki 6, – iš kairės prostatos skilties. Histologinė medžiaga fiksuota 10 proc. buferiniu formalino tirpalu.

Prieš PB pacientams buvo paskirta antimikrobinė profilaktika *Ciprofloksacinu* arba kitu antimikrobinu preparatu, jeigu konkretaus paciento atveju buvo žinoma apie bakterijų atsparumą fluorochinolonų grupės antibiotikams.



Santrumpos: PZ – periferinė prostatos zona; TZ – tranzitorinė prostatos zona.

10 pav. Dvylikos biopsinių stulpelių transrektalinės prostatos biopsijos atlikimo schema: a) koronarinė plokštuma; b) skersinė plokštuma; c) išilginė plokštuma

3.4.2. Kraujo mėginių tyrimo protokolai

3.4.2.1. Kraujo mėginių paėmimas, paruošimas ir saugojimas

Visi kraujo mėginiai buvo paimti naudojant įprastinę periferinio kraujo paėmimo techniką, stengiantis išvengti hemolizės. Kraujo mėginiai surinkti į biocheminiams kraujo tyrimams skirtus mėgintuvėlius be antikoagulantų.

Visiems pacientams kraujo mėginiai buvo paimti prieš transrektalinį ultragarsinį tyrimą ir PB.

Kraujo mėginiai buvo paimti prieš DRT arba po DRT praėjus >24 val. [136. 137].

Visi kraujo mėginiai per 3 val. nuo jų paėmimo buvo pristatyti į VUL SK Laboratorinės medicinos centro Biochemijos laboratoriją arba NVI Molekulinės onkologijos laboratoriją, kur centrifiguojant atskirtas serumas ir mėginiai užšaldyti $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ [138–140].

3.4.2.2. Kraujo serumo molekulinų žymenų tyrimai

Visi mėginiai ištirti VUL SK Laboratorinės medicinos centro Biochemijos laboratorijoje praėjus 1–5 mėn. nuo jų surinkimo [138, 139, 141].

Kraujo serumo tPSA, fPSA ir [-2]proPSA koncentracija nustatyta naudojant „Beckman Coulter Access® 2 Immunoassay“ (Beckman Coulter, Brea, JAV) analizatorių ir „Access Hybritech®“ (Beckman Coulter, Brea, JAV) reagentus bei kalibratorius. Atliktų tyrimų kokybei užtikrinti reguliariai buvo atliekamos numatytos kokybės kontrolės procedūros.

Kiekybinis [-2]proPSA izoformos serume tyrimas atliktas taikant daugiasluoksnės imunofermentinės analizės metodą, naudojant „Access Hybritech p2PSA“ testo rinkinį. „Access Hybritech p2PSA“ skirtas naudoti kartu su „Access Hybritech PSA“ ir „Access Hybritech free PSA“. tPSA ir fPSA nustatyti buvo naudojamas „Hybritech“ kalibravimo metodas.

PSA ir [-2]proPSA indeksai apskaičiuoti pagal formules:

- PSAD: $\text{PSA/prostatos tūris}$;
- %fPSA: $\text{fPSA/tPSA} \times 100$;
- %p2PSA: $([-2]\text{proPSA/fPSA}) \times 100$;
- PHI: $([-2]\text{proPSA/fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$;
- PHID: $\text{PHI/prostatos tūris}$.

3.4.3. Histologinis tyrimas

Visi histologiniai tyrimai atlikti VUL SK Valstybiniame patologijos centre (VPC, P. Baublio g. 5, 08406 Vilnius, Lietuva), patologų, kurie specializuojasi urologinėje patologijoje. Kraujo serumo žymenų rezultatai patologams nebuvo žinomi.

PB histologinio tyrimo metu buvo vertinama: bendrasis biopstatų, kuriuose rasta vėžinių pakitimų, skaičius; biopstatuose, kuriuose nustatyta vėžinių pakitimų, vertinta šių pakitimų procentinė dalis; Gleasono skalės balai ir jų suma; HPIN.

Galutinėje RP patologinėje medžiagoje buvo vertinama: patologinė ligos stadija pagal TNM klasifikaciją (pTNM); Gleasono skalės balų suma; bendroji vėžinių pakitimų procentinė dalis; HPIN.

Visuose histologiniuose tyrimuose Gleasono skalės balai ir jų suma buvo vertinti laikantis ISUP 2005 m. rekomendacijų [71], o ISUP balas priskirtas remiantis ISUP 2014 m. rekomendacijomis [72].

3.4.4. Tiriamųjų skirstymas į kohortas

PB kohortą sudarė visi į biomedicininį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo atlikta 12-os biopsinių stulpelių PB. Priklausomai nuo PB histologinio tyrimo atsakymo, pacientai suskirstyti į lyginamąsias grupes. Tiriamieji, kuriems prostatos biopsinėje medžiagoje rasta vėžinių ląstelių, priskirti PV sergančių pacientų grupei, o tiriamieji, kuriems vėžinių ląstelių nerasta, priskirti pacientų, kuriems PV nenustatyta, grupei. Remiantis PB histologinio tyrimo atsakymu, išskirtas pacientų, kuriems histologiškai patvirtinta HPIN, pogrupis.

RP kohortą sudarė pacientai, kuriems dėl prostatos biopsinėje medžiagoje histologiškai patvirtinto PV buvo taikytas radikalus chirurginis gydymas – RP.

3.4.5. Kliniškai reikšmingo ir kliniškai nereikšmingo prostatos vėžio apibrėžimas

3.4.5.1. Prostatos biopsijos kohorta

Kliniškai reikšmingam ir kliniškai nereikšmingam PV apibrėžti naudoti du skirtingi kriterijai.

3.4.5.1.1. Epsteino kriterijai

3.4.5.1.1.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys

Remiantis šiuolaikiniais 2004 m. atnaujintais Epsteino kriterijais, kliniškai reikšmingu PV laikomas vėžys, atitinkantis šiuos kriterijus [142–144]:

- PSAD $\geq 0,15$ ng/ml/g;
- Gleasono skalės balų suma ≥ 7 ;
- PV nustatytas ≥ 3 prostatos biopstatuose;
- PV bet kuriame iš biopstatų užima >50 proc.

3.4.5.1.1.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys

Kliniškai nereikšmingas PV pagal šiuolaikinius Epsteino kriterijus:

- klinikinė PV stadija – T1c;
- PSAD <0,15 ng/ml/g;
- Gleasono skalės balų suma ≤ 6 ;
- PV nustatytas ≤ 2 prostatos biopstatuose;
- PV bet kuriame iš biopstatų neviršija užimamų 50 proc.

3.4.5.1.2. ISUP balų suma

3.4.5.1.2.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys

Kliniškai reikšmingu PV buvo laikomas vėžys, vertinamas pagal ISUP ≥ 2 balais.

3.4.5.1.2.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys

Kliniškai nereikšmingu PV buvo laikomas vėžys, vertinamas pagal ISUP <2 balais.

3.4.5.2. Radikaliosios prostatektomijos kohorta

3.4.5.2.1. Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys

Remiantis operacinės medžiagos galutinio patologinio tyrimo atsakymu, kliniškai reikšmingu PV buvo laikomas vėžys, vertinamas pagal ISUP ≥ 2 balais [72, 83].

3.4.5.2.2. Kliniškai nereikšmingas prostatos vėžys

Kliniškai nereikšmingu PV buvo laikomas vėžys, vertinamas pagal ISUP <2 balais [72, 83].

3.5. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais

Tyrimo imties dydis buvo apskaičiuotas pasirinkus 95 proc. tikimybę ir 5 proc. paklaidą.

Tyrimė dalyvavusių pacientų duomenims rinkti ir saugoti buvo sukurta atskira duomenų bazė. Taikant įvairius statistinės analizės metodus, atlikta išsami surinktų duomenų analizė.

Aprašant tiriamųjų charakteristikas, kiekybiniai kintamieji buvo išreikšti vidurkiu su standartiniu nuokrypiu, kokybiniai kintamieji – dažnių lentelėmis su absoliutinėmis ir procentinėmis išraiškomis.

Kiekybinių kintamųjų normalumo prielaidai patikrinti naudotas Šapiro–Vilko kriterijus (angl. *Shapiro-Wilk test*). Dviejų nepriklausomų imčių, pasiskirsčiusių pagal normalųjį dėsnį, vidurkiams palyginti buvo naudojamas *t* kriterijus. Prieš taikant *t* kriterijų, imčių dispersijų lygybės įvertintos taikant *F* kriterijų. Kiekybinių duomenų, kurie nėra pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, dviejų nepriklausomų imčių vidurkiams palyginti buvo naudojamas neparamestrinis Mano–Vitnio–Vilkoksono rangų sumų kriterijus (angl. *Mann-Whitney-Wilcoxon test*).

Chi kvadrato (X^2) kriterijus buvo taikomas kategorinių kintamųjų dažnių skirtumams įvertinti. Jei nors vienas tikėtinas stebėjimų dažnis buvo mažesnis negu penki, papildomai apskaičiuotas tikslusis Fišerio kriterijus (angl. *Fisher's exact test*).

Atlikta koreliacinė analizė, siekiant nustatyti ryšio stiprumą tarp analizuojamų kintamųjų. Pirsono (angl. *Pearson*) koreliacijos koeficientas *r* apskaičiuotas kiekybiniais kintamiesiems, kai duomenų pasiskirstymas atitiko normalųjį skirstinį, Spirmeno (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientas *rho* (ρ) – ranginiams kintamiesiems ir kiekybiniais kintamiesiems, kai nebuvo tenkinama duomenų normalumo sąlyga. Ryšio stiprumas tarp kintamųjų buvo vertinamas pagal įgytas koreliacijos koeficientų reikšmes nuo –1 iki 1.

Tinkamiausios ribinės molekulinų žymenų vertės nustatytos pagal apskaičiuotas maksimalias Judeno indekso (angl. *Youden's index*) reikšmes. Žymenų diagnostiniam tikslumui įvertinti apskaičiuotas jautrumas, specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė, taip pat apskaičiuotas specifiškumas, esant numatytam 90 proc. jautrumui.

Žinant tiriamųjų pacientų kliniškes charakteristikas ir nustatytų kraujo serume žymenų įverčius, PB ir galutinio histologinio tyrimo rezultatui prognozuoti sudaryti binarinės vienalypės bei daugialypės logistinės regresijos modeliai. Visos binarinės daugialypės logistinės regresijos modeliai sudaryti taikant žingsninę (keliaetapę) regresiją. Pasirinktas progresinės (angl. *forward stepwise*) nepriklausomų kintamųjų (regresorių) atrankos metodas, kai į logistinės regresijos modelį regresoriai buvo įtraukiami laipsniškai, tada patikrinus, kurie regresoriai yra statistiškai nereikšmingi, pastarieji nebuvo įtraukti į galutinį modelį. Logistinių

regresijų rezultatai pateikti kaip galimybių santykis (GS) su apskaičiuotais 95 proc. pasikliautiniais intervalais (PI).

Molekulinių žymenų ir logistinės regresijos modelių diagnostinis tikslumas buvo vertinamas braižant ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreives, kai įvairioms ribinėms vertėms jautrumas, arba teisingai teigiamų rezultatų dalis, atidedama Y ašyje, o $1 -$ specifiškumas, arba klaidingai teigiamų rezultatų dalis, – X ašyje. Molekulinių žymenų ir modelių tinkamumas įvertintas apskaičiuavus plotą po ROC kreive (AUC, angl. *area under the ROC curve*). AUC svyruoja nuo 0 iki 1, neinformatyvus AUC lygus 0,5. Kuo didesnė AUC reikšmė, tuo žymuo (modelis) tinkamesnis. ROC AUC lyginti naudojant DeLongo (angl. *DeLong*) metodą [145].

Siekiant įvertinti molekulinį žymenų prognostinę vertę, atlikta DCA [146]. Nustatyta diagnostinio žymens „tikroji nauda“ (angl. *net benefit*), palyginus su dviem numatytosiomis strategijomis, kai gydomi visi pacientai arba negydomas nė vienas pacientas. „Tikroji nauda“ apskaičiuota atsižvelgiant į ribinių tikimybių (angl. *threshold probability*) diapazoną. Ji apibrėžiama kaip mažiausia ligos tikimybė, kuriai esant, būtų reikalinga intervencija. „Tikroji nauda“ apskaičiuojama pagal formulę:

$$\text{jautrumas} \times \text{paplitimas} - (1 - \text{specifiškumas}) \times (1 - \text{paplitimas}) \times w,$$

kur w – tai galimybės, esant tam tikrai ribinei tikimybei.

Žymeniui (modeliui), kuris pasižymi ligos tikimybe p^{\wedge} , jautrumas ir specifiškumas, esant tam tikrai ribinei tikimybei p_t , apskaičiuojamas apibrėžiant teigiamą testą, kaip $p^{\wedge} \geq p_t$.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SAS (angl. *Statistical Analysis System*, SAS Institute Inc., Carry, NC, USA) statistinės programos paketą (9.2. versija). Rezultatai buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, kai p reikšmė $< 0,050$.

3.6. Doktoranto ir kitų tyrėjų indėlis

Doktorantė Marija Barisienė dalyvavo įtraukiant tiriamuosius į biomedicininį tyrimą. Ji surinko visus klinikinius ir patologinius tiriamųjų duomenis. VUL SK Urologijos centre doktorantė savarankiškai atliko didžiąją dalį PB, kitą dalį PB atliko VUL SK Urologijos centro ir NVI Onkourologijos skyriaus gydytojai urologai.

Tiriamųjų kraujo mėginius ėmė ir PB metu dalyvavo bendrosios praktikos slaugytojos Jolanta Dzedziulienė ir Agnė Klebavičienė. Už kraujo mėginių paruošimą ir saugojimą buvo atsakingi VUL SK Laboratorinės medicinos centro, vadovaujamo dr. Daliaus Vitkaus, medicinos biologės Jolita Jurkevičienė ir Laima Gogelienė bei NVI Mokslinių tyrimų centro, vadovaujamo prof. dr. Sonatos Jarmalaitės, Molekulinės onkologijos laboratorijos gydytoja dr. Diana Stančiūtė. Visi kraujo serumo molekuliniai žymenys buvo ištirti VUL SK Laboratorinės medicinos centre, už tyrimus buvo atsakingos medicinos biologės Jolita Jurkevičienė ir Laima Gogelienė.

Doktorantė pristatė biomedicininio tyrimo rezultatus tarptautinėse mokslinėse konferencijose, buvo pagrindinė autorė, rengiant dvi mokslines publikacijas doktorantūros darbo tema.

Darbo vadovas prof. dr. Feliksas Jankevičius konsultavo moksliniais, klinikiniais ir metodiniais klausimais, pateikė vertingų patarimų rengiant mokslines publikacijas ir kritiškai jas vertino.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Kraujo serumo molekulinų žymenų reikšmė prostatos vėžio diagnostikai, remiantis histologinio prostatos biopsijos tyrimo rezultatu

4.1.1. Tiriamųjų, suskirstytų į lyginamąsias grupes, ir bendrosios charakteristikos

Galutinę tyrimo imtį sudarė 210 vyrų. Iš viso PV nustatytas 112 pacientų (53,3 proc.). Remiantis Epsteino kriterijais, kliniškai reikšmingas PV nustatytas 81 pacientui (72,3 proc.). Remiantis 2014 m. ISUP klasifikacija, kliniškai reikšmingas vėžys nustatytas 40 pacientų (35,7 proc.). 24 pacientams (11,4 proc.) prostatos biopsinėje medžiagoje nustatyta izoliuota HPIN. Pagrindinės visų tiriamųjų charakteristikos ir į lyginamąsias grupes, atsižvelgiant į prostatos biopsinės medžiagos histologinio tyrimo rezultatus, suskirstytų pacientų charakteristikos pateiktos 5 lentelėje.

Bendrai PV, kliniškai reikšmingas PV ir pagal ISUP <2 balų vertinamas PV buvo statistiškai reikšmingai dažniau diagnozuoti pirminės PB metu, negu atliekant pakartotinas biopsijas (atitinkamai 89,3 proc. ir 10,7 proc., 90,1 proc. ir 9,9 proc., 90,0 proc. ir 10,0 proc., 88,9 proc. ir 11,1 proc., visos p reikšmės <0,050; 5 lentelė).

Mažesnio tūrio prostata buvo statistiškai reikšmingai dažniau išmatuota pacientams, kuriems diagnozuotas bet kurios formos PV, kliniškai reikšmingas PV, remiantis Epsteino kriterijais, ar PV, vertinamas ≥ 2 balais pagal ISUP, palyginti su pacientų grupe, kuriems, atlikus PB, PV nenustatytas (atitinkamai 38,55 ml, 36,16 ml, 37,78 ml ir 55,02 ml) arba rasta izoliuota HPIN (atitinkamai 38,55 ml, 36,16 ml, 37,78 ml ir 52,80 ml, visos p reikšmės <0,050; 5 lentelė).

Statistiškai reikšmingai nedaug didesnė tPSA koncentracija nustatyta tik kliniškai reikšmingu PV, remiantis Epsteino kriterijais, sergančių pacientų grupėje, palyginti su pacientais, kuriems biopsinėje medžiagoje navikinių pakitimų nenustatyta (atitinkamai 4,85 ng/ml ir 4,11 ng/ml, $p = 0,004$; 5 lentelė).

Statistiškai reikšmingai didesnė vidutinė PSAD reikšmė nustatyta pacientams, sergantiems bet kurios formos PV, kliniškai reikšmingu PV, remiantis Epsteino kriterijais, ar, kai nustatytas ≥ 2 balais pagal ISUP vertinamas PV, palyginti su pacientais, kuriems biopsinėje medžiagoje navikinių pakitimų nenustatyta arba nustatyta izoliuota HPIN (atitinkamai

0,14 ng/ml/cm³, 0,16 ng/ml/cm³, 0,13 ng/ml/cm³ ir 0,09 ng/ml/cm³, visos *p* reikšmės <0,010; 5 lentelė).

fPSA ir %fPSA įverčių vidurkiai buvo statistiškai reikšmingai mažesni, o PHI ir PHID įverčių vidurkiai didesni pacientams, kuriems nustatytas bet kurios formos PV, kliniškai reikšmingas PV, remiantis Epsteino kriterijais, ar, kai PV įvertintas ≥ 2 balais pagal ISUP, palyginti su pacientais, kuriems navikinių pakitimų biopsinėje medžiagoje nenustatyta ar buvo rasta izoliuota HPIN (0,60 ng/ml, 0,59 ng/ml, 0,57 ng/ml ir 0,72 ng/ml, 0,80 ng/ml, taip pat atitinkamai 48,31, 52,26, 55,62 ir 35,62, 38,05; visos *p* < 0,050; 5 lentelė).

%p2PSA vidurkis buvo statistiškai reikšmingai didesnis pacientams, kuriems nustatytas bet kurios formos PV, palyginti su pacientais, kuriems navikinių pakitimų biopsinėje medžiagoje nenustatyta (2,34 ir 1,83, *p* < 0,001, 5 lentelė). Statistiškai reikšmingai didesnis %p2PSA vidurkis taip pat buvo apskaičiuotas pacientams, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas PV, remiantis Epsteino kriterijais, ar, kai PV įvertintas ≥ 2 balais pagal ISUP, palyginti su pacientais, kuriems navikinių pakitimų biopsinėje medžiagoje nenustatyta ar nustatyta HPIN (atitinkamai 2,44, 2,62 ir 1,83, 1,93, *p* < 0,050; 5 lentelė).

5 lentelė. Bendrosios tiriamųjų ir lyginamųjų grupių charakteristikos, atsižvelgiant į prostatos biopsinės medžiagos histologinio tyrimo rezultatus

	PV (N = 112)							
	Visi tiriamieji	Be navikinių pakitimų	HPIN	PV atvejai	Pagal Epsteino kriterijus		Pagal ISUP balą	
					KNR PV	KR PV	<2	≥2
Pacientai, N (%)	210 (100,0)	98 (46,7)	24 (11,4)	112 (53,3)	31 (27,7)	81 (72,3)	72 (64,3)	40 (35,7)
Amžius, metais vidurkis ± SN	63±7,09	63,71±6,9	66,00±6,96	62,42±7,22 [#]	59,74±6,83 ^{*#}	63,44±7,14	61,64±7,3 ^{*#}	63,83±6,94
PT, ml vidurkis ± SN	46,20±22,47	55,02±25,39	52,80±21,75	38,55±16,13 ^{*#}	44,81±14,71	36,16±16,1 ^{*#}	38,99±14,58 ^{*#}	37,78±18,77 ^{*#}
Biopsija:								
pirminė, N (%)	172 (81,9)	72 (73,5)	17 (70,8)	100 (89,3)**	27 (87,1)	73 (90,1)**	64 (88,9)**	36 (90,0)**
pakartotina, N (%)	38 (18,1)	26 (26,5)	7 (29,2)	12 (10,7)	4 (12,9)	8 (9,9)	8 (11,1)	4 (10,0)
tPSA, ng/ml vidurkis ± SN	4,32±1,83	4,11±1,70	4,13±1,55	4,49±1,91	3,55±1,32	4,85±2,00*	4,29±1,69	4,86±2,25
PSAD, ng/mL/cm³ vidurkis ± SN	0,11±0,07	0,09±0,06	0,09±0,06	0,14±0,08 ^{*#}	0,09±0,03	0,16±0,08 ^{*#}	0,13±0,07 ^{*#}	0,15±0,08 ^{*#}
fPSA, ng/ml vidurkis ±SN	0,66±0,33	0,72±0,33	0,80±0,40	0,60±0,32 ^{*#}	0,63±0,31	0,59±0,32 ^{*#}	0,62±0,32*	0,57±0,32 ^{*#}
%fPSA vidurkis ± SN	16,00±6,82	18,10±6,49	19,10±6,54	14,10±6,58 ^{*#}	18,00±5,99	12,61±6,21 ^{*#}	15,14±6,89 ^{*#}	12,23±5,60 ^{*#}
[-2]proPSA, pg/mL vidurkis ± SN	12,78±6,96	12,24±5,71	13,61±6,18	13,25±7,88	12,44±5,91	13,56±8,53	12,63±6,36	14,36±10,05

%p2PSA									
vidurkis ± SN	2,10±0,80	1,83±0,62	1,93±0,63	2,34±0,86*	2,08±0,71	2,44±0,89* [#]	2,18±0,78*	2,62±0,94* [#]	
PHI									
vidurkis ± SN	42,39±17,80	35,62±12,5 8	38,05±13,03	48,31±19,55* [#]	37,97±11,57	52,26±20,56* [#]	44,24±16,70*	55,62±22,24* [#]	
PHID									
vidurkis ± SN	1,18±0,80	0,79±0,53	0,88±0,56	1,56±1,07* [#]	0,99±0,58*	1,772±1,13* [#]	1,38±0,89* [#]	1,88±1,28* [#]	

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; HPIN – angl. *high-grade prostate intraepithelial neoplasia*, aukšto laipsnio prostatos intraepitelinė neoplazija; KNR – kliniškai nereikšmingas; KR – kliniškai reikšmingas; N – tiriamųjų (atvejų) skaičius; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, prostatos sveikatos indekso tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; PT – prostatos tūris; PV – prostatos vėžys; SN – standartinis nuokrypis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

* $p < 0,05$ t kriterijus ar Mano–Vitnio–Vilkoksono rangų sumų kriterijus (angl. *Mann-Whitney-Wilcoxon test*) vs. be navikinių pakitimų.

** $p < 0,05$ Pirsono Chi kvadrato (X^2) kriterijus.

[#] $p < 0,05$ Mano–Vitnio–Vilkoksono rangų sumų kriterijus (angl. *Mann-Whitney-Wilcoxon test*) vs. HPIN.

Statistiškai reikšmingų koreliacijų rasta tarp kliniškai reikšmingo PV, kai pakitimai PB medžiagoje buvo vertinami pagal ISUP ≥ 2 balais ir %p2PSA ($\rho = 0,30$, $p < 0,001$), PHI ($\rho = 0,36$, $p < 0,001$) ir PHID ($\rho = 0,42$, $p < 0,001$).

4.1.2. Prostatos vėžio kraujo serumo žymenų jautrumo, specifiškumo, prognostinės teigiamo ir neigiamo testo vertės nustatymas

Tinkamiausios kraujo serume ištirtų žymenų ribinės vertės nustatytos pagal apskaičiuotas didžiausias Judeno indekso (angl. *Youden's index*) reikšmes. Nustatant bet kurios formos PV, %p2PSA, kurio ribinė vertė 1,77, jautrumas buvo didžiausias, siekė 77,7 proc. %fPSA, kurio ribinė vertė 11,41, nustatytas didžiausias specifiškumas (89,8 proc.). [-2]proPSA, kurio ribinė vertė 17,69 pg/ml, PHI, kurio ribinė vertė 44,49, ir PHID, kurio ribinė vertė 1,04, specifiškumas taip pat buvo aukštas, atitinkamai 87,8 proc., 83,7 proc. ir 81,6 proc. Didžiausia 83,1 proc. PTTV nustatyta %fPSA, nedaug mažesnė PPTV nustatyta PHI ir PHID (atitinkamai 79,7 proc. ir 79,3 proc.). Geriausios PNTV nustatytos PSAD, %p2PSA, PHI ir PHID (atitinkamai 66,0 proc., 64,8 proc., 62,6 proc. ir 65,0 proc.) (6 lentelė).

Nustatant kliniškai reikšmingą PV, remiantis Epsteino kriterijais, PSAD, kurio ribinė vertė 0,09 ng/ml/cm³, jautrumas buvo didžiausias, siekė 81,5 proc. Naujų žymenų %p2PSA, kurio ribinė vertė 2,07, PHI, kurio ribinė vertė 44,47, ir PHID, kurio ribinė vertė 1,06, jautrumas taip pat buvo pakankamai aukštas ir siekė atitinkamai 69,1 proc., 69,1 proc. ir 71,6 proc. %fPSA, kurio ribinė vertė 12,15–12,90, nustatytas didžiausias specifiškumas (86,8 proc.). Pakankamai aukštas specifiškumas būdingas ir PHI bei PHID (atitinkamai 81,4 proc. ir 78,3 proc.). Didžiausia 73,8 proc. PTTV nustatyta %fPSA, kiek mažesnė PTTV nustatyta PHI ir PHID (atitinkamai 70,0 proc. ir 67,4 proc.). Geriausios PNTV nustatytos PSAD, PHI ir PHID (atitinkamai 84,0 proc., 80,8 proc. ir 81,5 proc.) (7 lentelė).

Diagnozuojant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, %p2PSA, kurio ribinė vertė 1,88, jautrumas buvo didžiausias, siekė 85,0 proc. Pakankamai aukštas jautrumas taip pat nustatytas fPSA, kurio ribinė vertė 0,73, PHI, kurio ribinė vertė 44,71, ir PHID, kurio ribinė vertė 1,04 (siekė atitinkamai 77,5 proc., 75,0 proc. ir 75,0 proc.). [-2]proPSA, kurio ribinė vertė 26,11–30,29, nustatytas didžiausias specifiškumas (96,5 %). Didžiausia 39,0 proc. PTTV nustatyta %fPSA ir PHI. Geriausios PNTV nustatytos naujiems PV žymenims %p2PSA, PHI ir PHID (atitinkamai 93,1 proc., 92,5 proc. ir 91,9 proc.) (8 lentelė).

Vertinant kompleksiskai tirtų žymenų diagnostines charakteristikas, nustatyta, kad diagnozuojant bet kurios formos PV ir kliniškai reikšmingas jo formas, PHI ir PHID pasižymėjo geriausia jautrumo, specifiškumo, PTTV ir PNTV kombinacija – tai geriausias diagnostinis potencialas, palyginti su kitais tirtais žymenimis (6–8 lentelės).

6 lentelė. Kraujo serumo žymenų jautrumas, specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė diagnozuojant prostatos vėžį

Žymuo	Pagal Judeno indeksą				
	Ribinė vertė	Jautrumas, % (95 % PI)	Specifiškumas, % (95 % PI)	PTTV, % (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
tPSA, ng/ml	4,18	44,6 (35,2–54,3)	62,2 (51,9–71,8)	57,5 (46,4–68,0)	49,6 (40,5–58,8)
PSAD, ng/ml/cm ³	0,09	70,5 (61,2–78,8)	65,3 (55,0–74,6)	69,9 (60,6–78,2)	66,0 (55,7–75,3)
fPSA, ng/ml	0,45	37,5 (28,5–47,2)	81,6 (72,5–88,7)	70,0 (56,8–81,2)	53,3 (45,0–61,5)
%fPSA	11,41	43,8 (34,4–53,4)	89,8 (82,0–95,0)	83,1 (71,0–91,6)	58,3 (50,0–66,2)
[–2]proPSA, pg/ml	17,69	17,0 (10,5–25,2)	87,8 (79,6–93,5)	61,3 (42,2–78,2)	48,0 (40,5–55,6)

%p2PSA	1,77	77,7 (68,8–85,0)	46,9 (36,8–57,3)	62,6 (54,0–70,6)	64,8 (52,5–75,8)
PHI	44,49	56,3 (46,6–65,6)	83,7 (74,8–90,4)	79,7 (69,2–88,0)	62,6 (53,7–70,9)
PHID	1,04	61,6 (51,9–70,6)	81,6 (72,5–88,7)	79,3 (69,3–87,3)	65,0 (55,9–73,4)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [–2]proPSA ir fPSA santykis.

7 lentelė. Kraujo serumo žymenų jautrumas, specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė diagnozuojant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, remiantis Epsteino kriterijais

Žymuo	Pagal Judeno indeksą				
	Ribinė vertė	Jautrumas, % (95 % PI)	Specifiškumas, % (95 % PI)	PTTV, % (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
tPSA, ng/ml	4,28	51,9 (40,5–63,1)	71,3 (62,7–78,9)	53,2 (41,6–64,5)	70,2 (61,6–77,9)
PSAD, ng/ml/cm ³	0,09	81,5 (71,3–89,3)	61,2 (52,3–69,7)	56,9 (47,4–66,1)	84,0 (75,1–90,8)
fPSA, ng/ml	0,44	38,3 (27,7–49,7)	82,2 (74,5–88,4)	57,4 (43,2–70,8)	67,9 (60,0–75,2)
%fPSA	12,15–12,90	59,3 (47,8–70,1)	86,8 (79,7–92,1)	73,8 (61,5–84,0)	77,2 (69,6–83,8)
[–2]proPSA, pg/ml	15,19	28,4 (18,9–39,5)	77,5 (69,3–84,4)	44,2 (30,5–58,7)	63,3 (55,3–70,8)
%p2PSA	2,07	69,1 (57,9–78,9)	64,3 (55,4–72,6)	54,9 (44,7–64,8)	76,9 (67,8–84,4)

PHI	44,47	69,1 (57,9–78,9)	81,4 (73,6–87,7)	70,0 (58,7–79,7)	80,8 (72,9–87,2)
PHID	1,06	71,6 (60,5–81,1)	78,3 (70,2–85,1)	67,4 (56,5–77,2)	81,5 (73,5–87,9)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

8 lentelė. Kraujo serumo žymenų jautrumas, specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė diagnozuojant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, vertinamą remiantis ISUP ≥ 2 balais

	Pagal Judeno indeksą				
	Ribinė vertė	Jautrumas, % (95 % PI)	Specifiškumas, % (95 % PI)	PTTV, % (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
Žymuo					
tPSA, ng/ml	4,48	47,5 (31,5–63,9)	68,2 (60,7–75,2)	26,0 (16,5–37,6)	84,7 (77,5–90,3)
PSAD, ng/ml/cm³	0,13	57,5 (40,9–73,0)	77,6 (70,1–83,7)	37,7 (25,6–51,0)	88,6 (82,4–93,2)
fPSA, ng/ml	0,73	77,5 (61,6–89,2)	34,1 (27,0–41,8)	21,7 (15,2–29,3)	86,6 (76,0–93,7)
%fPSA	11,30–11,69	57,5 (40,9–73,0)	78,8 (71,9–84,7)	39,0 (26,6–52,6)	88,7 (82,6–93,3)
[-2]proPSA, pg/ml	26,11–30,29	7,5 (1,6–20,4)	96,5 (92,5–98,7)	33,3 (7,5–70,1)	81,6 (75,5–86,7)
%p2PSA	1,88	85,0 (70,2–94,3)	47,6 (39,9–55,4)	27,6 (20,0–36,4)	93,1 (85,6–97,4)

PHI	44,71	75,0 (58,8–87,3)	72,4 (65,0–78,9)	39,0 (28,1–50,8)	92,5 (86,6–96,3)
PHID	1,04	75,0 (58,8–87,3)	66,5 (58,8–73,5)	34,5 (24,6–45,4)	91,9 (85,6–96,0)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [–2]proPSA ir fPSA santykis.

Prostatos vėžio kraujo serumo žymenų specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė, esant nustatytam 90 proc. jautrumui

Esant nustatytam 90 proc. jautrumui, diagnozuojant bet kurios formos PV, PHID, kurio ribinė vertė 0,54, išsiskyrė 35,7 proc. specifiškumu, 61,8 proc. PTTV ir 77,8 proc. PNTV. Šie žymenys buvo didesni, palyginti su kitais tirtais žymenimis (9 lentelė).

Esant 90 proc. jautrumui, diagnozuojant kliniškai reikšmingą PV, remiantis Epsteino kriterijais, PSAD, kurio ribinė vertė 0,07 ng/ml/cm³, nustatytas 41,9 proc. specifiškumas, 49,3 proc. PTTV ir 87,1 proc. PNTV. Šios vertės buvo šiek tiek didesnės, palyginti su PHI ir PHID (atitinkamai PHI ribinė vertė – 31,92, specifiškumas – 35,7 proc., PTTV – 46,8 proc., PNTV – 85,2 proc.; PHID ribinė vertė – 0,61, specifiškumas – 36,4 proc., PTTV – 47,1 proc., PNTV – 85,5 proc.) (10 lentelė).

Esant nustatytam 90 proc. jautrumui, diagnozuojant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, nauji kraujo žymenys %p2PSA, PHI ir PHID rezultatai buvo geriausi, palyginti su kitais tirtais žymenimis. %p2PSA, kurio ribinė vertė 1,65, nustatytas 31,4 proc. specifiškumas, PTTV – 24,3 proc., PNTV – 93,5 proc. PHI, kurio ribinė vertė 33,2, šie rodikliai atitinkamai siekė 34,7 proc., 24,5 proc. ir 93,7 proc., o PHID, kurio ribinė vertė 0,63, specifiškumas, PTTV ir PNTV atitinkamai buvo 34,1 proc., 24,3 proc. ir 93,5 proc. (11 lentelė).

Apskaičiuota, kad nustatant bet kurios formos PV, esant 90 proc. jautrumui, PHID gali padėti išvengti 21,4 proc. nereikalingų PB (plg. PHI ir PSAD gali padėti išvengti 16,2 proc., %p2PSA – 19 proc.). Nustatant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, esant 90 proc. jautrumui, PHI ir PHID gali padėti išvengti 30 proc. nereikalingų PB. Nustatant kliniškai reikšmingą PV, remiantis Epsteino kriterijais, esant 90 proc. jautrumui, PSAD taip pat gali padėti išvengti 30 proc. nereikalingų PB.

9 lentelė. Kraujo serumo žymenų specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė, diagnozuojant prostatos vėžį, esant 90 proc. jautrumui

Žymuo	90 % jautrumas			
	Ribinė vertė	Specifiškumas (95 % PI)	PTTV (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
tPSA, ng/ml	2,5	11,2 (5,0–17,5)	53,7 (46,6–60,9)	50,0 (29,1–0,9)
PSAD, ng/ml/cm ³	0,05	24,5 (16,4–34,2)	58,0 (50,3–65,3)	70,6 (52,5–84,9)
fPSA, ng/ml	0,26	3,1 (0,0–6,5)	51,5 (44,5–58,5)	21,4 (0,0–42,9)
%fPSA	7,00	1,0 (0,0–3,0)	50,8 (43,8–57,7)	7,7 (0,0–22,2)
[-2]proPSA, pg/ml	5,04	1,0 (0,0–3,0)	51,0 (44,1–58,0)	8,3 (0,0–24,0)
%p2PSA	1,41	29,6 (20,8–39,7)	59,4 (51,6–66,9)	72,5 (58,7–86,3)
PHI	25,93	23,5 (15,1–31,9)	57,4 (50,1–64,7)	67,6 (51,9–83,4)
PHID	0,54	35,7 (26,3–46,0)	61,8 (53,9–69,3)	77,8 (62,9–88,8)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

10 lentelė. Kraujo serumo žymenų specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė, diagnozuojant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, remiantis Epsteino kriterijais, esant 90 proc. jautrumui

	90 % jautrumas			
	Ribinė vertė	Specifiškumas (95 % PI)	PTTV (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
Žymuo				
tPSA, ng/ml	2,77	24,0 (16,7–31,4)	42,7 (35,3–50,1)	79,5 (66,8–92,2)
PSAD, ng/ml/cm³	0,07	41,9 (33,2–50,9)	49,3 (41,0–57,7)	87,1 (76,2–94,3)
fPSA, ng/ml	0,28	4,7 (1,0–8,3)	36,9 (30,2–43,7)	40,0 (15,2–64,8)
%fPSA	7,00	1,6 (0,0–3,7)	35,5 (28,9–42,2)	15,4 (0,0–35,0)
[-2]proPSA, pg/ml	5,80	5,4 (1,5–9,3)	37,4 (30,6–44,2)	46,7 (21,4–71,9)
%p2PSA	1,54	31,8 (23,8–39,8)	45,3 (37,7–53,0)	83,7 (70,3–92,7)
PHI	31,92	35,7 (27,4–43,9)	46,8 (39,0–54,6)	85,2 (75,7–94,7)
PHID	0,61	36,4 (28,1–45,4)	47,1 (39,0–55,3)	85,5 (73,3–93,5)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

11 lentelė. Kraujo serumo žymenų specifiškumas, prognostinė teigiamo ir neigiamo testo vertė, diagnozuojant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, esant 90 proc. jautrumui

Žymuo	90 % jautrumas			
	Ribinė vertė	Specifiškumas (95 % PI)	PTTV (95 % PI)	PNTV, % (95 % PI)
tPSA, ng/ml	2,50	10,6 (6,0–15,2)	19,1 (13,5–24,8)	81,8 (65,7–97,4)
PSAD, ng/ml/cm ³	0,04	5,3 (2,5–9,8)	19,1 (13,9–25,3)	81,8 (48,2–97,7)
fPSA, ng/ml	0,29	6,5 (2,8–10,2)	18,5 (13,0–23,9)	73,3 (51,0–95,7)
%fPSA	7,00	4,7 (1,5–7,9)	17,8 (12,4–23,1)	61,5 (35,1–88,0)
[-2]proPSA, pg/ml	6,21	8,8 (4,6–13,1)	18,8 (13,3–24,4)	78,9 (60,6–97,3)
%p2PSA	1,65	34,1 (27,0–41,2)	24,3 (17,7–32,1)	93,5 (87,4–100,0)
PHI	33,20	34,7 (27,6–41,9)	24,5 (17,54–31,4)	93,7 (87,6–100,0)
PHID	0,63	34,1 (27,0–41,8)	24,3 (17,4–31,2)	93,5 (87,4–98,2)

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PNTV – prognostinė neigiamo testo vertė; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; PTTV – prognostinė teigiamo testo vertė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

4.1.3. Kraujo serumo žymenų diagnostinis tikslumas, nustatant prostatos vėžį prostatos biopsinėje medžiagoje

Atlikus vienalypę ROC analizę (12 lentelė), matyti, kad PHID tiksliausiai iš visų tirtų žymenų prognozavo bet kurios formos PV nustatymą PB medžiagoje. PHID AUC, lygus 0,77, buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu tPSA, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %p2PSA ir PHI AUC (visi $p < 0,050$; 11 pav.).

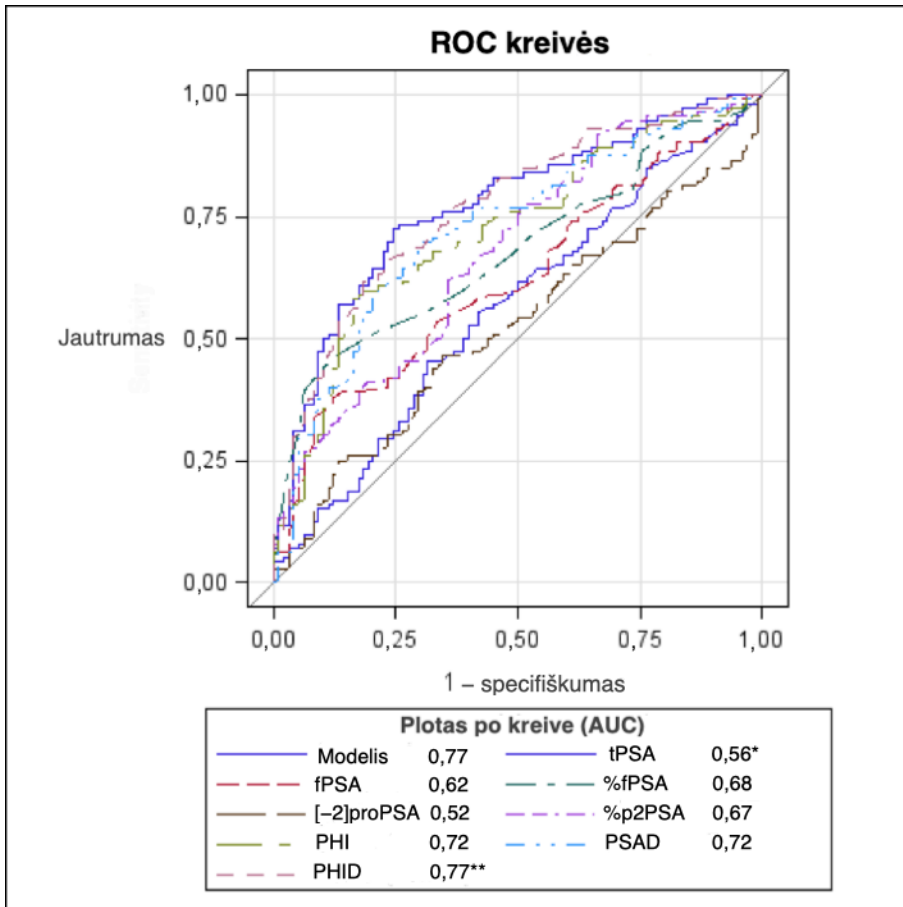
PHID, kurio AUC 0,80, statistiškai reikšmingai tiksliausiai iš visų tirtų žymenų prognozavo kliniškai reikšmingo PV, remiantis Epsteino kriterijais, nustatymą PB medžiagoje, palyginti su tPSA, fPSA, [-2]proPSA ir %p2PSA (visi $p < 0,050$; 12 pav.).

PHI, kurio AUC 0,77, statistiškai reikšmingai tiksliau prognozavo kliniškai reikšmingo PV, vertinamo pagal ISUP ≥ 2 balais, nustatymą PB medžiagoje, palyginti su tPSA ir fPSA (visi $p < 0,050$; 13 pav.).

12 lentelė. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų plotas po ROC kreive

Žymuo / modelis	PV	Kliniškai reikšmingas PV	
	AUC (95 % PI) p reikšmė	Remiantis Epsteino kriterijais AUC (95 % PI) p reikšmė	≥2 ISUP balai AUC (95 % PI) p reikšmė
tPSA, ng/ml	0,56 (0,48–0,64) 0,119	0,65 (0,57–0,72) 0,000	0,58 (0,48–0,68) 0,110
PSAD, ng/ml/cm ³	0,72 (0,65–0,79) 0,000	0,78 (0,72–0,85) 0,000	0,68 (0,59–0,78) 0,000
fPSA, ng/ml	0,62 (0,55–0,70) 0,002	0,62 (0,54–0,70) 0,003	0,62 (0,52–0,72) 0,003
%fPSA	0,68 (0,61–0,75) 0,000	0,76 (0,69–0,83) 0,000	0,71 (0,63–0,80) 0,000
[-2]proPSA, pg/ml	0,52 (0,44–0,60) 0,576	0,52 (0,44–0,61) 0,60	0,54 (0,44–0,64) 0,60
%p2PSA	0,68 (0,61–0,75) 0,000	0,70 (0,63–0,77) 0,000	0,72 (0,64–0,80) 0,000
PHI	0,72 (0,65–0,79) 0,000	0,77 (0,71–0,84) 0,000	0,77 (0,69–0,84) 0,000
PHID	0,77 (0,70–0,83) 0,000	0,80 (0,74–0,86) 0,000	0,75 (0,66–0,83) 0,000

Santrumpos: AUC – angl. *area under the curve*, plotas po kreive; fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; PV – prostatos vėžys; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.



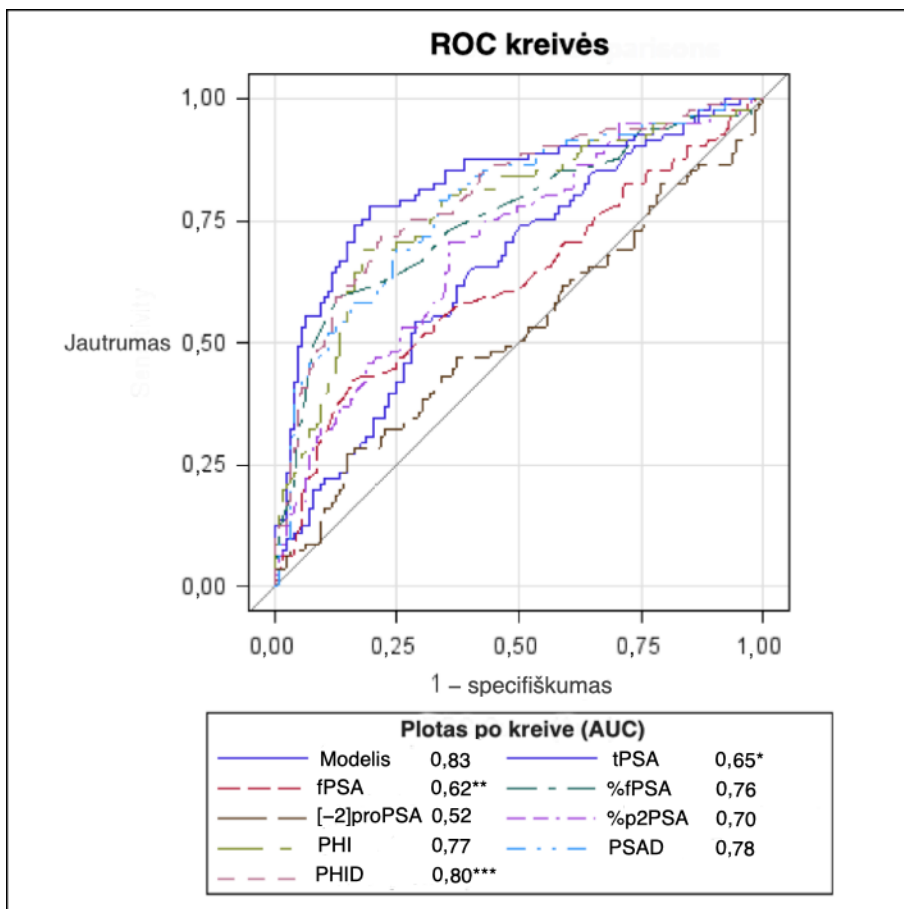
Santrumpos: AUC – angl. *area under the curve*, plotas po kreive; fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; ROC – angl. *receiver operating characteristic*; ROC kreivė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

Statistiškai patikimas skirtumas pažymėtas žvaigždutėmis (*) ir (**):

* $p < 0,050$ tPSA vs. [-2]proPSA, PHI, %fPSA ir PSAD.

** $p < 0,050$ PHID vs. tPSA, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA, %p2PSA ir PHI.

11 pav. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų ROC kreivių palyginimas



Santrumpos: AUC – angl. *area under the curve*, plotas po kreive; fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; ROC – angl. *receiver operating characteristic*; ROC kreivė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

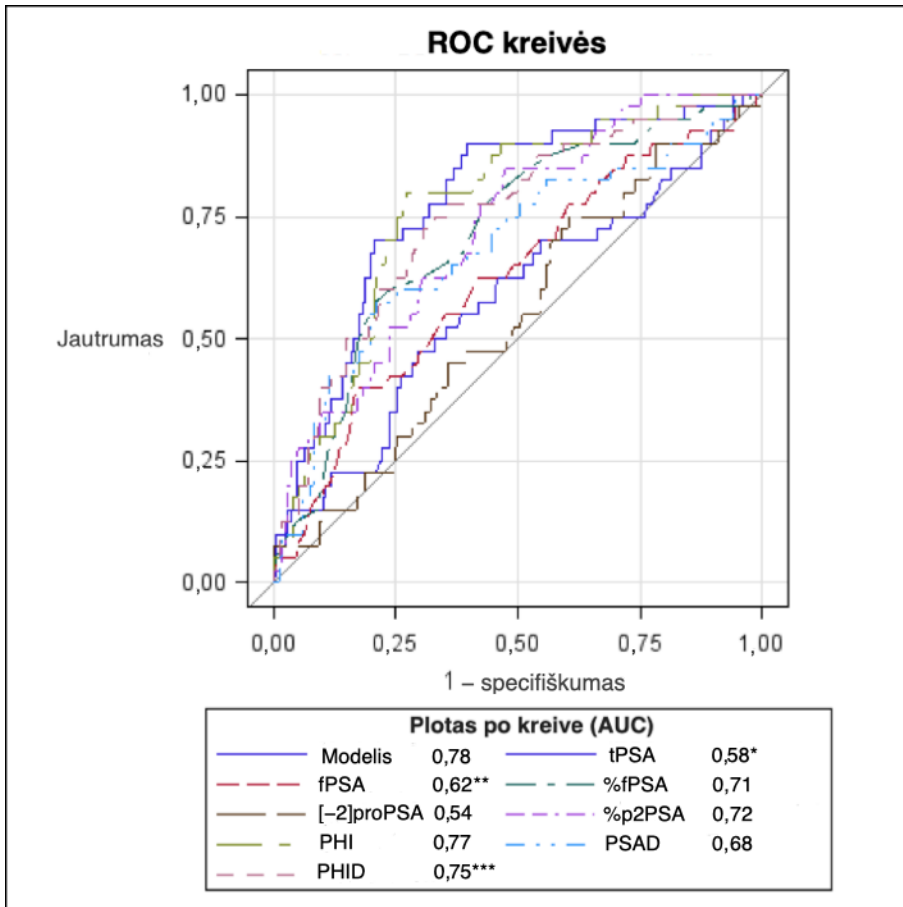
Statistiškai patikimas skirtumas pažymėtas žvaigždutėmis (*), (**) ir (***):

* $p < 0,050$ tPSA vs. %fPSA, [-2]proPSA, PHI, PSAD ir PHID.

** $p < 0,050$ fPSA vs. %fPSA, PHI, PSAD ir PHID.

*** $p < 0,050$ for PHID vs. [-2]proPSA ir %p2PSA.

12 pav. Kliniškai reikšmingo prostatos vėžio, remiantis Epsteino kriterijais, diagnostinių kraujo serumo žymenų ROC kreivių palyginimas



Santrumpos: AUC – angl. *area under the curve*, plotas po kreive; fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; ROC – angl. *receiver operating characteristic*; ROC kreivė; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

Statistiškai patikimas skirtumas pažymėtas žvaigždutėmis (*), (**) ir (***):

* $p < 0,050$ tPSA vs. %fPSA, PHI, PSAD ir PHID.

** $p < 0,050$ fPSA vs. %fPSA, %p2PSA, PHI ir PHID.

*** $p < 0,050$ PHID vs. [-2]proPSA ir PSAD.

13 pav. Kliniškai reikšmingos prostatos vėžio, vertinamo pagal ISUP ≥ 2 balais, diagnostinių kraujo serumo žymenų ROC kreivių palyginimas

4.1.4. Daugialypių prostatos vėžio diagnostinių modelių reikšmė

Remiantis pacientų klinikinėmis ir demografinėmis charakteristikomis bei ištirtais PV kraujo serumo žymenimis, sudaryti logistinės regresijos modeliai histologinėje PB medžiagoje PV prognozuoti.

Bazinis logistinės regresijos modelis, skirtas PB medžiagoje PV prognozuoti, sudarytas iš kelių kintamųjų: pakartotinės biopsijos, prostatos tūrio, fPSA ir %fPSA. Į bazinį modelį po vieną buvo įtraukiami naujieji PV žymenys: [-2]proPSA, %p2PSA, PHI ir PHID.

Logistinės regresijos modelių plotas po ROC kreive pavaizduotas 13 lentelėje.

Nustatyta, kad PHID ir %p2PSA buvo tiksliausi prognostiniai žymenys, PB medžiagoje nustatant bet kurios formos PV (PHID GS: 4,34 ir %p2PSA GS: 2,01, $p < 0,010$) (14 lentelė). PHID ir %p2PSA taip pat buvo tiksliausi prognostiniai žymenys, nustatant kliniškai reikšmingą PV, remiantis Epsteino kriterijais (PHID GS: 3,58 ir %p2PSA GS: 1,95, $p < 0,050$), ir PB medžiagoje nustatant PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais (PHID GS: 2,38 ir %p2PSA GS: 2,11, $p < 0,010$) (15 lentelė).

Atlikus logistinės regresijos modelių palyginimą, tik PHI, įtrauktas į bazinės logistinės regresijos modelį, statistiškai reikšmingai 5 proc. pagerino šio modelio diagnostinį tikslumą, nustatant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais (atitinkamai AUC 0,74 ir 0,79, $p = 0,039$; 13 lentelė, 14 pav.).

13 lentelė. Prognostinių prostatos vėžio logistinių regresijų modelių plotas po ROC kreive

Modelis	PV	Kliniškai reikšmingas PV	
	AUC (95 % PI) <i>p</i> reikšmė	Remiantis Epsteino kriterijais AUC (95 % PI) <i>p</i> reikšmė	≥2 ISUP balai AUC (95 % PI) <i>p</i> reikšmė
Bazinis modelis	0,75 (0,69–0,82) 0,000	0,81 (0,74–0,87) 0,000	0,74 (0,65–0,83) 0,000
Bazinis modelis + [–2]proPSA	0,78 (0,72–0,84) 0,000	0,83 (0,77–0,89) 0,000	0,78 (0,70–0,86) 0,000
Bazinis modelis + %p2PSA	0,78 (0,71–0,84) 0,000	0,82 (0,76–0,88) 0,000	0,78 (0,70–0,86) 0,000
Bazinis modelis + PHI	0,78 (0,72–0,84) 0,000	0,83 (0,76–0,89) 0,000	0,79 (0,71–0,87) 0,000
Bazinis modelis + PHID	0,77 (0,71–0,84) 0,000	0,80 (0,74–0,87) 0,000	0,75 (0,66–0,83) 0,000

Santrumpos: AUC – angl. *area under the curve*, plotas po kreive; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; PV – prostatos vėžys; %p2PSA – [–2]proPSA ir fPSA santykis.

14 lentelė. Logistinės regresijos modelių diagnostinis potencialas, prognozuojant prostatos vėžį biopsinėje medžiagoje

Prostatos vėžys					
	Bazinis modelis	Bazinis modelis + [-2]proPSA	Bazinis modelis + %p2PSA	Bazinis modelis + PHI	Bazinis modelis + PHID
	GS (95 % PI)	GS (95 % PI)	GS (95 % PI)	GS (95 % PI)	GS (95 % PI)
Kintamasis	<i>p</i> reikšmė	<i>p</i> reikšmė	<i>p</i> reikšmė	<i>p</i> reikšmė	<i>p</i> reikšmė
Pakartotina biopsija	0,44 (0,20–0,99) 0,048	0,34 (0,14–0,80) 0,013	0,44 (0,19–0,99) 0,048	0,37 (0,16–0,86) 0,021	0,37 (0,16–0,86) 0,019
Prostatos tūris, ml	0,96 (0,95–0,98) 0,000	0,96 (0,95–0,98) 0,000	0,97 (0,95–0,98) 0,000	0,97 (0,95–0,99) 0,001	– – >0,05
%fPSA	0,94 (0,90–0,99) 0,022	0,91 (0,86–0,96) 0,001	– – >0,05	– – >0,05	– – >0,05
[-2]proPSA, pg/ml		1,10 (1,03–1,17) 0,003			
%p2PSA			2,01 (1,24–3,27) 0,005		
PHI				1,05 (1,02–1,07) 0,020	
PHID					4,34 (2,52–7,48) 0,000

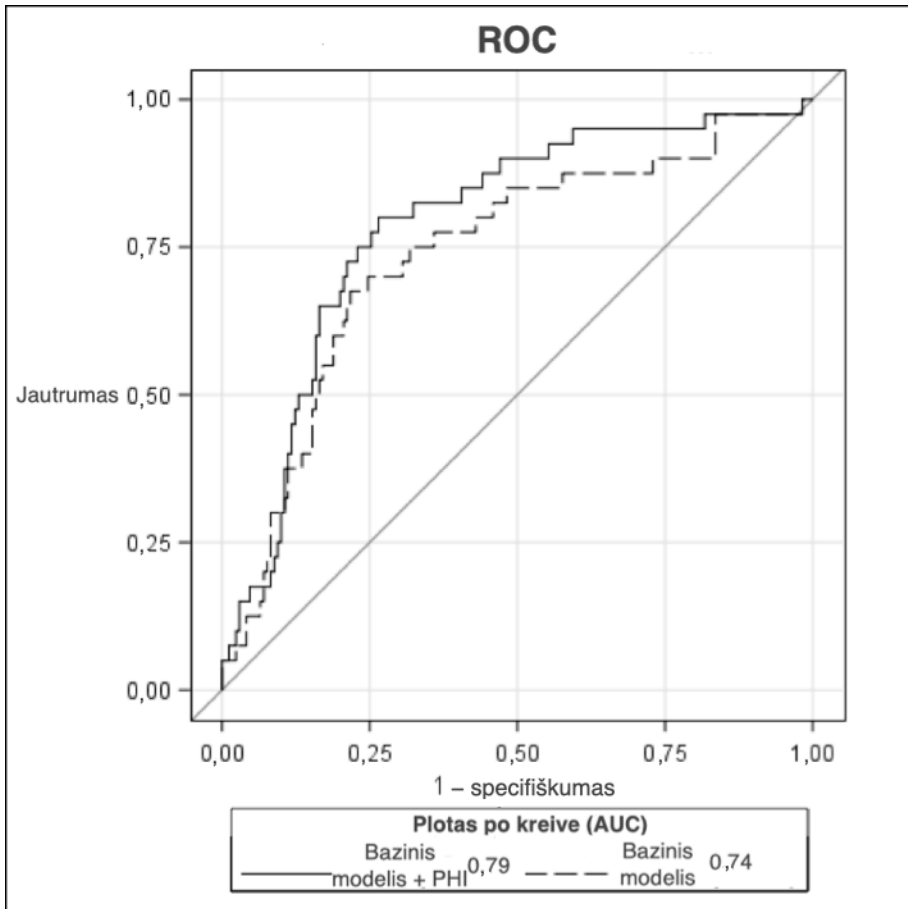
Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PI – pasikliautinis intervalas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; tPSA – angl. *total PSA*; bendrasis PSA; GS – galimybių santykis; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

15 lentelė. Logistinės regresijos modelių diagnostinis potencialas, prognozuojant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį prostatos biopsinėje medžiagoje

Kliniškai reikšmingas prostatos vėžys										
	Remiantis Epsteino kriterijais					≥2 ISUP balai				
	Bazinis modelis	Bazinis modelis + [-2]proPSA	Bazinis modelis + %p2PSA	Bazinis modelis + PHI	Bazinis modelis + PHID	Bazinis modelis	Bazinis modelis + [-2]proPSA	Bazinis modelis + %p2PSA	Bazinis modelis + PHI	Bazinis modelis + PHID
Kintamasis	GS (95 %PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė	GS (95 % PI) p reikšmė
Pakartotina biopsija	– – >0,050	0,36 (0,13–0,98) 0,046	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050
Prostatos tūris, ml	0,96 (0,94–0,98) 0,000	0,96 (0,94–0,99) 0,001	0,96 (0,94–0,99) 0,001	0,97 (0,95–0,99) 0,004	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050
fPSA, ng/ml	4,38 (1,22–15,71) 0,024	– – >0,050	6,59 (1,68–25,97) 0,007	– – >0,05	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050	– – >0,050
%fPSA	0,85 (0,80–0,92) 0,000	0,85 (0,79–0,91) 0,000	0,86 (0,80–0,92) 0,000	0,93 (0,88–0,99) 0,032	0,93 (0,88–0,99) 0,031	0,88 (0,82–0,94) 0,000	0,84 (0,78–0,91) 0,000	0,91 (0,85–0,98) 0,009	0,93 (0,86–1,00) 0,045	0,93 (0,88–0,99) 0,031
[-2]proPSA, pg/ml		1,13 (1,06–1,22) 0,000					1,09 (1,03–1,15) 0,004			
%p2PSA			1,95 (1,13–3,35) 0,016					2,11 (1,27–3,49) 0,004		

PHI	1,05 (1,02–1,08) 0,020	1,04 (1,02–1,07) 0,002
PHID	3,58 (2,03–6,30) 0,000	2,38 (1,61–3,53) 0,000

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PI – pasikliautinis intervalas; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; GS – galimybių santykis; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.



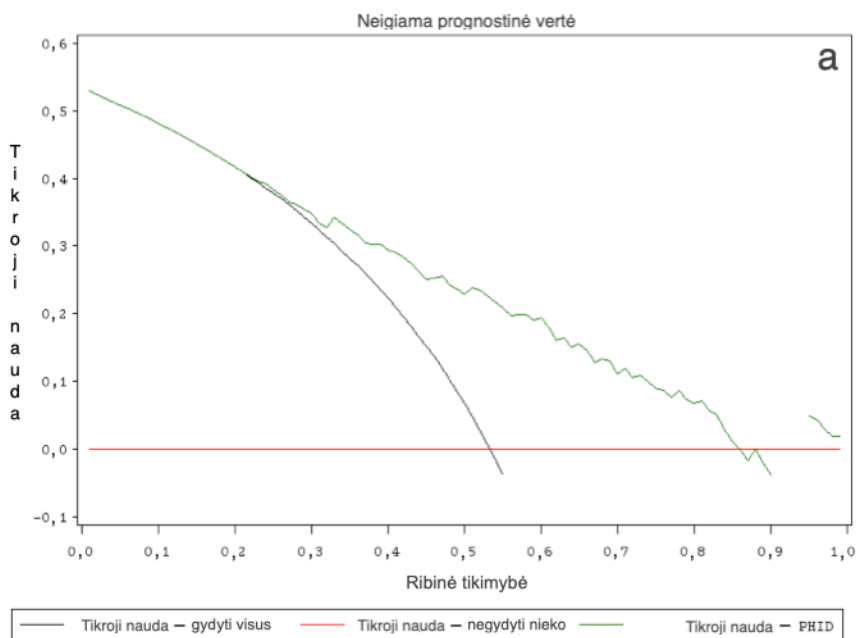
Santrumpos: PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; ROC – angl. *receiver operating characteristic*, ROC kreivė.

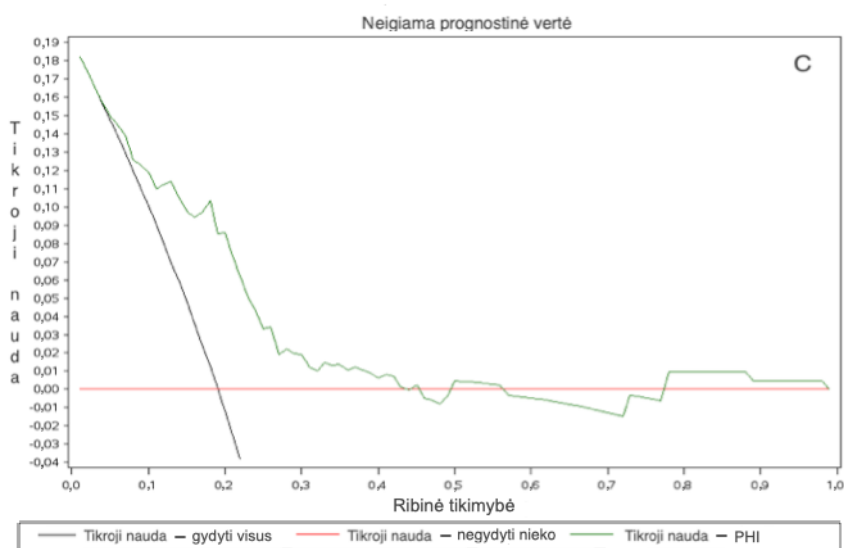
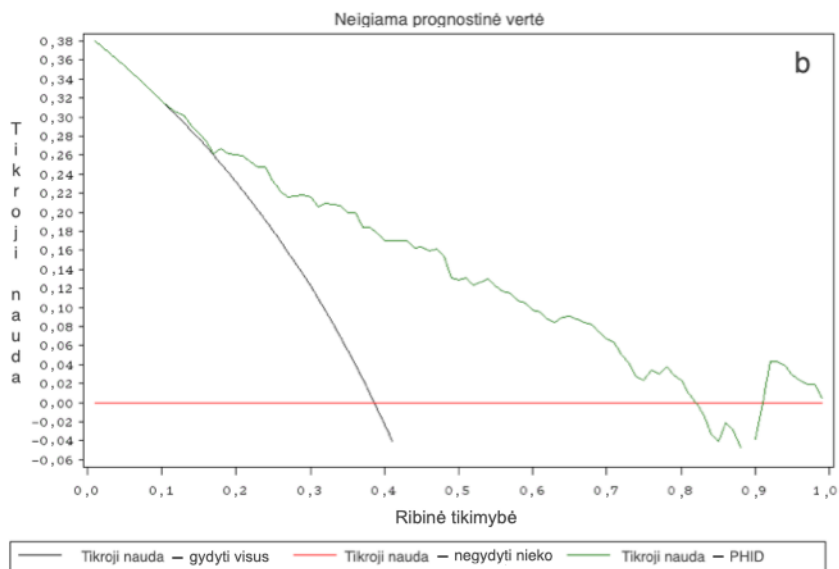
14 pav. Logistinių regresijų modelių „bazinis modelis“ ir „bazinis modelis + PHI“ ploto po ROC kreive palyginimas

4.1.5. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų sprendimo kreivės analizė ir „tikrosios naudos“ įvertinimas

Kiekvieno žymens „tikrajai naudai“ (angl. *net benefit*) įvertinti, prognozuojant bet kurios formos ir kliniškai reikšmingą PV PB patloginėje medžiagoje, atlikta DCA. Didžiausia „tikroji nauda“ nustatyta PHID, diagnozuojant bet kurios formos PV ir kliniškai reikšmingą PV, remiantis Epsteino kriterijais (15 (a) ir 15 (b) pav.), ir PHI, prognozuojant PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, biopsinėje medžiagoje (15 (c) pav.).

Esant 20 proc. ribinei tikimybei, remiantis PHID, atlikus PB 100 pacientų, 45 pacientams būtų nustatytas PV, 26 pacientams – kliniškai reikšmingas PV, remiantis Epsteino kriterijais. Remiantis PHI, 9 iš 100 pacientų būtų nustatytas kliniškai reikšmingas PV, vertinamas pagal ISUP ≥ 2 balais.





Santrumpos: PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis.

15 pav. Grafinis vaizdavimas PV vėžio žymenų, kurie, atlikus sprendimo kreivės analizę, išsiskyrė didžiausia „tikrąja nauda“, nustatant (a) bet kurios formos prostatos vėžį, (b) kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, remiantis Epsteino kriterijais, ar (c) prostatos vėžį, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais (grynoji molekulinio žymens nauda apskaičiuota atsižvelgiant į ribinę tikimybę; grynosios naudos vienetas – teisingai teigiami testai)

4.2. Molekulinių kraujo serumo žymenų svarba kliniškai reikšmingo prostatos vėžio diagnostikai, remiantis galutine operacinės medžiagos patologine diagnoze

4.2.1. Tiriamųjų, kuriems atlikta radikaloji prostatektomija, grupės bendrosios ir atskirų grupių lyginamosios charakteristikos

Iš 210 pacientų, kuriems atlikus PB diagnozuotas PV, 51 (24,3 proc.) pacientui atlikta RP. Pagrindinės tiriamųjų, kuriems atlikta RP, grupės charakteristikos pateiktos 16 lentelėje.

Remiantis RP operacinės medžiagos galutine patologine diagnoze, kliniškai reikšmingas PV diagnozuotas 38 (74,5 proc.) pacientams.

Pacientų, kuriems galutinėje RP patologinėje ar prostatos biopsinėje medžiagoje patvirtintas kliniškai reikšmingas ar kliniškai nereikšmingas PV, grupėse amžiaus ir prostatos tūrio rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,050$).

Visiems pacientams apskaičiuoti PV žymenų vidurkiai: tPSA 4,77($\pm 1,94$) ng/ml, fPSA 0,60($\pm 0,26$) ng/ml, %fPSA 12,71($\pm 5,83$), PSAD 0,15($\pm 0,08$), [-2]proPSA 12,94($\pm 7,14$) pg/m, %p2PSA 2,38($\pm 0,79$), PHI 50,55($\pm 18,53$) ir PHID 1,61($\pm 0,99$).

15 (39,47 proc.) pacientų galutinėje RP patologijos medžiagoje nustatytas ISUP laipsnio padidėjimas.

Palyginus molekulinių žymenų įverčių vidurkius pagal operacinėje patologinėje medžiagoje nustatytą ISUP balą, galima teigti, kad pacientų, kurių pakitimai RP patologinėje medžiagoje buvo vertinami pagal ISUP ≥ 2 balais, PHID vidurkis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (1,74 ir 1,24, $p = 0,031$), o %fPSA vidurkis statistiškai reikšmingai mažesnis (11,60 ir 16,00, $p = 0,005$), jei nustatyti pakitimai pagal ISUP vertinti < 2 balais. Taip pat šių pacientų rezultatams būdinga didesnių PHI (53,31 ir 42,50, $p = 0,069$) ir PSAD (0,16 ir 0,11, $p = 0,079$) įverčių tendencija (17 lentelė).

16 lentelė. Pagrindinės pacientų, kuriems atlikta radikaloji prostatektomija, grupės charakteristikos

Parametras	Pacientai (N = 51)
Amžius, metai	
vidurkis ± SN	62,40±5,85
Prostatos tūris, mL	
vidurkis ± SN	38,71±16,03
Biopsija:	
pirminė, N (%)	42 (82,40)
pakartotina, N (%)	9 (17,60)
cISUP laipsnis, N (%):	
1	28 (54,90)
2	18 (35,30)
3	2 (3,90)
4	3 (5,90)
5	0 (0,00)
Radikaloji prostatektomija:	
atviroji, N (%)	44 (86,30)
laparoskopinė, N (%)	7 (13,7)
pISUP laipsnis, N (%):	
1	13 (25,50)
2	32 (62,70)
3	4 (7,80)
4	0 (0,00)
5	2 (3,90)
ISUP laipsnio padidėjimas po RP, N (%)	15 (39,47)
pT stadija, N (%):	
pT2	34 (66,70)
pT3a	12 (23,50)
pT3b	5 (9,80)

Santrumpos: cISUP – klinikinis ISUP balas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; N – tiriamųjų skaičius; pISUP – pataloginis ISUP balas; SN – standartinis nuokrypis; pT – pataloginė vietinį naviko išplitimą nurodanti stadija, remiantis TNM klasifikacija.

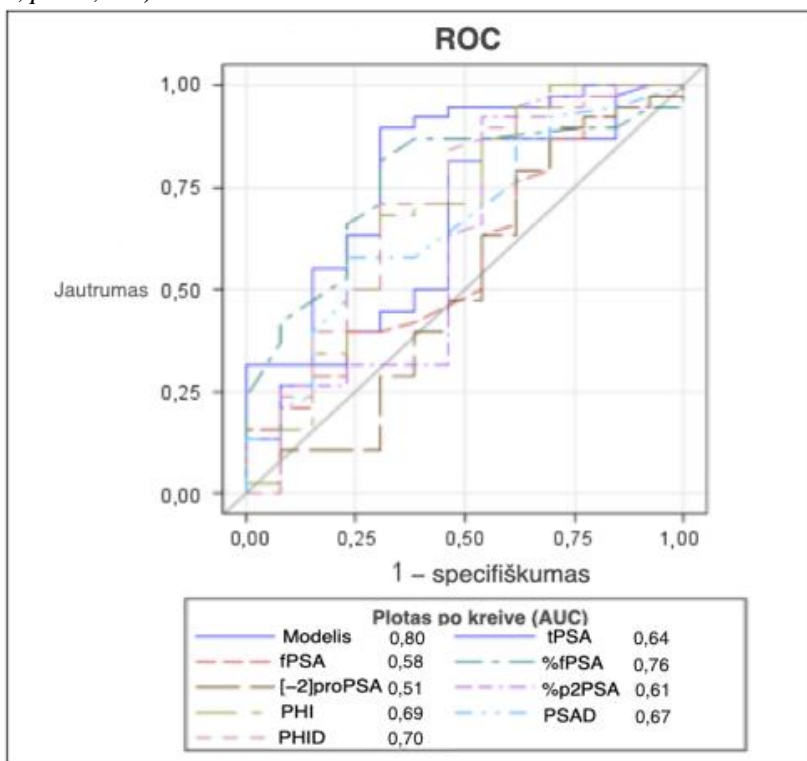
17 lentelė. Kraujo serumo molekulinųjų žymenų įverčiai, atsižvelgiant į ISUP balą, nustatytą prostatos biopsinėje ir galutinėje radikaliosios prostatektomijos patologinėje medžiagoje

Parametras	Klinikinis ISUP laipsnis			Patologinis ISUP laipsnis		
	<2	≥2	<i>p</i> reikšmė	<2	≥2	<i>p</i> reikšmė
Pacientai, N (%)	28 (54,9)	23 (45,1)	-	13 (25,5)	38 (74,5)	-
tPSA, ng/ml						
vidurkis ± SN	4,64±1,69	4,94±2,24	0,865	4,09±1,64	5,01±2,00	0,136
PSAD						
vidurkis ± SN	0,14±0,08	0,15±0,08	0,683	0,11±0,07	0,16±0,08	0,079
fPSA, ng/ml						
vidurkis ± SN	0,60±0,27	0,60±0,26	0,798	0,60±0,29	0,60±0,26	0,298
%fPSA						
vidurkis ± SN	13,50±6,30	11,70±5,15	0,372	16,00±4,49	11,60±5,85	0,005
[-2]proPSA, pg/ml						
vidurkis ± SN	12,62±6,25	13,33±8,22	0,726	12,83±7,24	12,98±7,20	0,905
%p2PSA						
vidurkis ± SN	2,27±0,87	2,50±0,68	0,299	2,09±0,91	2,47±0,74	0,230
PHI						
vidurkis ± SN	48,44±20,03	53,12±16,59	0,158	42,50±22,74	53,31±16,30	0,069
PHID						
vidurkis ± SN	1,54±1,08	1,70±0,87	0,268	1,24±1,12	1,74±0,92	0,031

Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; ISUP – angl. *International Society of Urological Pathology*, Tarptautinė urologinės patologijos draugija; N – tiriamųjų skaičius; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; SN – standartinis nuokrypis; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; %fPSA – laisvojo ir bendrojo PSA santykis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

4.2.2. Kraujo serumo žymenų diagnostinis tikslumas, nustatant prostatos vėžį galutinėje operacinėje prostatos patologiškoje medžiagoje

Atlikus vienalybę ROC analizę, matyti, kad PHI, kurio AUC 0,69, PHID, kurio AUC 0,70, ir %fPSA, kurio AUC 0,76, buvo tiksliausi diagnostiniai žymenys, nustatant kliniškai reikšmingą PV RP patologiškoje medžiagoje (16 pav.). Palyginus PHI ir jo atskirus sudedamuosius komponentus, nustatyta, kad PHI pasižymi statistiškai reikšmingai didesne prognostine verte negu vien tik [-2]proPSA (atitinkamai AUC: 0,69 ir 0,51, $p = 0,006$). Minėtos tendencijos matyti ir palyginus PHID bei [-2]proPSA (AUC: 0,70 ir 0,51, $p = 0,092$).

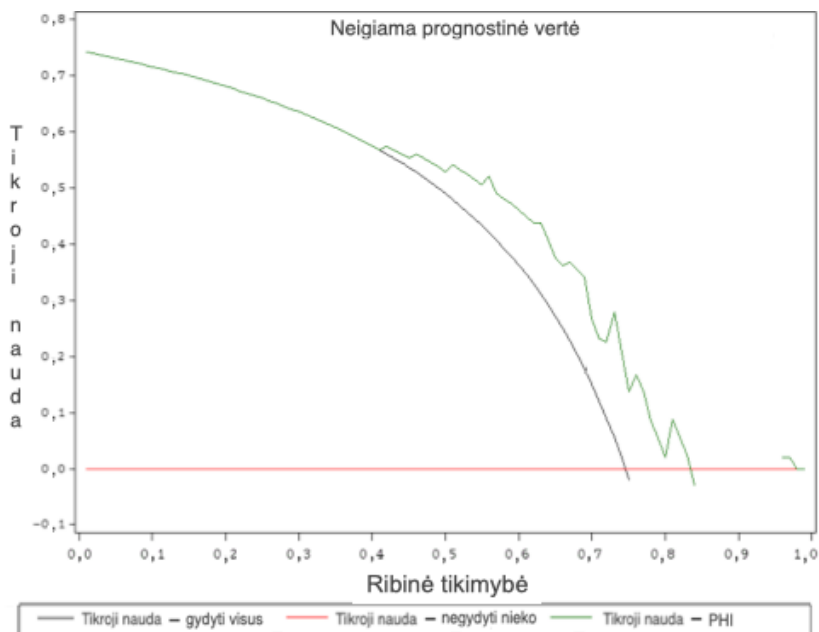


Santrumpos: fPSA – angl. *free prostate-specific antigen*, laisvasis prostatos specifinis antigenas; PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas; PHID – angl. *PHI density*, PHI tankis; PSAD – angl. *PSA density*, PSA tankis; %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis; ROC – angl. *receiver operating characteristic*, ROC kreivės; tPSA – angl. *total PSA*, bendrasis PSA; %fPSA – fPSA ir tPSA santykis, %p2PSA – [-2]proPSA ir fPSA santykis.

16 pav. Prognostinė kraujo serumo žymenų vertė, nustatant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį patologiškoje radikaliosios prostatektomijos medžiagoje.

4.2.3. Prostatos vėžio diagnostinių kraujo serumo žymenų sprendimo kreivės analizė ir „tikrosios naudos“ įvertinimas

Kiekvieno žymens „tikrajai naudai“ (angl. *net benefit*) įvertinti, prognozuojant kliniškai reikšmingą PV patloginėje RP medžiagoje, atlikta DCA. Didžiausia „tikroji nauda“ nustatyta PHI, prognozuojant kliniškai reikšmingą PV patloginėje RP medžiagoje. Esant 40 proc. ribinei tikimybei, remiantis PHI, 58 proc. pacientų patloginėje RP medžiagoje būtų nustatytas kliniškai reikšmingas PV (17 pav.).



Santrumpos: PHI – angl. *Prostate Health Index*, prostatos sveikatos indeksas.

17 pav. Grafinis vaizdavimas prostatos vėžio žymenų, kurie, atlikus sprendimo kreivės analizę, išsiskyrė didžiausia „tikrąją naudą“, nustatant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį patloginėje radikaliosios prostatektomijos medžiagoje (grynoji molekulinio žymens nauda apskaičiuota atsižvelgiant į ribinę tikimybę; grynosios naudos vienetas – teisingai teigiami testai)

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Iki šių dienų pasaulyje nėra priimta vieno universalaus kliniškai reikšmingo PV apibrėžimo. Šiuolaikiniai Epsteino kriterijai ir pagal 2014 m. ISUP rekomendacijas nustatomas ISUP balas yra plačiausiai naudojami kriterijai, siekiant prognozuoti kliniškai reikšmingą ir kliniškai nereikšmingą PV [143, 147, 148]. Remiantis disertacijoje pristatyto klinikinio tyrimo duomenimis, prostatos biopsinėje medžiagoje kliniškai reikšmingas PV, remiantis Epsteino kriterijais, nustatytas 72 proc. tiriamųjų ir 36 proc. tiriamųjų, kai PV buvo vertintas ≥ 2 balais, remiantis 2014 m. ISUP vertinimo sistema. Analizuojant šiuos rezultatus, akivaizdu, kad savalaikis ir tikslus kliniškai reikšmingo PV identifikavimas, remiantis kraujo serumo žymenimis, yra rimtas šiuolaikinės urologijos iššūkis.

Kalbant apie kraujo molekulinis žymenis, šiandien sprendimas atlikti PB dažniausiai grindžiamas tik PSA tyrimu, rečiau – kelių molekulių žymenų rezultatų vertinimu. Tai neabejotinai laikytina nepakankama PV diagnostika.

PV atrankos programos, kurios remiasi PSA tyrimu, pasaulyje vertinamos gana priešaringai. Jos kritikuojamos dėl daromos žalos, tokios kaip klaidingai teigiami tyrimo rezultatai, su kuriais sietina orientacija atlikti PB, hiperdiagnostika ir agresyvus kliniškai nereikšmingų PV formų gydymas. Minėtinos ir su gydymu susijusios komplikacijos bei neigiama įtaka vyrų gyvenimo kokybei [22, 149, 150].

Viso pasaulio mokslininkai aktyviai ieško naujų PV diagnostinių žymenų, kurie pasižymėtų geresnėmis diagnostinėmis charakteristikomis negu šiuo metu plačiai naudojamas PSA. Minėtina, kad PSA būdingas žemas specifiškumas, ypač tada, kai jo koncentracija kraujo serume < 10 ng/ml [5].

Nustatyta, kad PSA pirmtakai sudaro vyraujančią fPSA frakciją PV sergančių vyrų kraujo serume [131]. Histologiniai prostatos audinio tyrimai parodė, kad pirmiausia PSA pirmtako, vadinamo $[-2]$ proPSA, koncentracijos padidėjimas pastebimas periferinėje prostatos zonoje, jo nebeaptinkama tranzitorinėje zonoje, todėl prieita prie išvados, kad ši izoforma yra specifiškesnė vėžiui, o ne PSA [123]. Kiek vėliau nustatyta, kad didesnė $[-2]$ proPSA koncentracija randama PV sergančių pacientų kraujo serume [133]. Neseniai mokslininkai nustatė, kad $[-2]$ proPSA gali būti PV agresyvumo žymuo, pasireiškiantis netgi keletą metų prieš patvirtinant PV diagnozę [27]. Siekiant pagerinti PSA diagnostines charakteristikas, $[-2]$ proPSA pagrindu buvo sukurti nauji PV diagnostiniai indeksai, tokie kaip %p2PSA, PHI ir PHID. Atlikus

klinikinius tyrimus, nustatyta, kad šie žymenys pasižymi didesniu jautrumu ir specifiškumu negu PSA ir gali būti naudojami ankstyvajai PV diagnostikai, ypač vyrams, kurių PSA koncentracija 2–10 ng/ml ir DRT metu nerandama PV būdingų pakitimų. Taip pat naujieji žymenys pasižymi geromis diagnostinėmis savybėmis, nustatant kliniškai reikšmingas PV formas [28, 29, 32–36, 151].

Nemažai daliai pacientų, kuriems PB histologiniu tyrimu patvirtinamas PV, galutiniame RP patologinio tyrimo atsakyme nustatomas ligos piktybiškumo laipsnio ir stadijos padidėjimas [152], todėl disertacijoje aptariamo tyrimo metu [–2]proPSA, %p2PSA, PHI ir PHID diagnostinis potencialas buvo vertintas remiantis ne tik PB histologinio tyrimo atsakymu. Daliai pacientų, kuriems buvo atlikta RP, minėtų žymenų diagnostinės savybės vertintos remiantis galutine operacinės medžiagos patologine diagnoze.

Atlikto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad %p2PSA ir PHI koreliuoja su PV, vertinamu pagal ISUP ≥ 2 balais, todėl minėti žymenys gali būti naudojami ne tik PV, bet ir agresyvių jo formų diagnostikai. Tai patvirtina ir kitų autorių skelbiami duomenys [29, 32, 36]. Mokslinėje literatūroje taip pat nurodoma, kad %p2PSA ir PHI vidurkiai statistiškai reikšmingai didesni tų pacientų, kuriems nustatytas PV, palyginti su pacientais, kuriems PV nenustatytas. Be to, šių žymenų vidurkiai taip pat skiriasi palyginus pacientų, sergančių PV, ir pacientų, kuriems PB histologinio tyrimo metu rasta izoliuota HPIN, rodiklius [14]. Nurodoma, kad didesni PHID vidurkiai, palyginti su sveikų asmenų duomenimis, būdingi žmonėms, sergantiems PV ir kliniškai reikšmingomis jo formomis [37, 38]. Disertantės aptariamo biomedicininio tyrimo duomenimis, atlikus PB, izoliuota HPIN nustatyta 11,4 proc. tiriamųjų. Analogiškai anksčiau minėtiems paskelbtiems mokslinės literatūros duomenims, disertacijoje pristatomo tyrimo metu pacientams, kuriems patvirtintas bendrasis ar kliniškai reikšmingas PV, nustatyti statistiškai reikšmingai didesni %p2PSA, PHI ir PHID vidurkiai, palyginti su pacientais, kuriems PV nenustatyta ar PB histologiniu tyrimu patvirtinta izoliuota HPIN (5 lentelė).

Remiantis atlikto klinikinio tyrimo rezultatais, esant 90 proc. jautrumui, PHID, kurio ribinė vertė 0,54, nustatytas 35,7 proc. specifiškumas. Tai buvo geriausias rodiklis, palyginti su kitais tirtais žymenimis, bet kurios formos PV diagnozuoti (9 lentelė). Gauti rezultatai sutampa su kitų autorių klinikinių tyrimų rezultatais, kai, esant 90,7 proc. ir 97,9 proc. jautrumui, PHID, kurio ribinės vertės atitinkamai 0,49 ir 0,43, būdingas 30 ir 38 proc. specifiškumas, nustatant bet kurios formos PV [37, 38].

Esant 90 proc. jautrumui, kliniškai reikšmingą PV nustatant Epsteino kriterijais, PHI, kurio ribinė vertė 31,92, ir PHID, kurio ribinė vertė 0,61, nustatytas atitinkamai 35,7 proc. ir 36,4 proc. specifiškumas. Šie įverčiai nedaug mažesni už 41,9 proc. specifiškumą, apskaičiuotą PSAD, kurio ribinė vertė 0,07 ng/ml/cm³ (10 lentelė). Vis dėlto, esant 90 proc. jautrumui, nustatant PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, PHI, kurio ribinė vertė 33,2, ir PHID, kurio ribinė vertė 0,63, fiksuojamas geriausias specifiškumas, atitinkamai 34,7 proc. ir 34,1 proc. (11 lentelė). Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, esant 90 proc. jautrumui, PHI specifiškumas, nustatant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, siekia 29,7–45,2 proc. ir yra didesnis negu PSA (7,8–26,4 proc.) ir %fPSA (28,5 proc.) [29, 34,153,154].

Esant 90 proc. jautrumui, nustatant bet kurios formos PV, remiantis PHID, gali būti išvengta 21,4 proc. nereikalingų PB, remiantis PHI ir PSAD, –16,2 proc., remiantis %p2PSA, – 19 proc.

Esant 90 proc. jautrumui, nustatant kliniškai reikšmingą PV, remiantis PHI ir PHID, gali būti išvengta 30 proc. nereikalingų biopsijų.

Atlikus ROC kreivių analizę, matyti, kad PHID, kurio AUC 0,77, yra tinkamiausias diagnostinis žymuo, palyginti su tPSA, fPSA, %fPSA, [–2]proPSA, %p2PSA ir PHI (visi $p < 0,050$; 10 pav.), bet kurios formos PV biopsinėje medžiagoje nustatyti. Kaip parodė gauti rezultatai, PHID, kurio AUC 0,80, yra tiksliausias diagnostinis žymuo, palyginti su tPSA, fPSA, [–2]proPSA ir %p2PSA (visi $p < 0,050$; 11 pav.), nustatant kliniškai reikšmingą PV biopsinėje medžiagoje, remiantis Epsteino kriterijais. Biopsinėje medžiagoje PHI, kurio AUC 0,77, kliniškai reikšmingą PV, vertinamą pagal ISUP ≥ 2 balais, nustato statistiškai reikšmingai tiksliau negu PSA ir fPSA (visi $p < 0,050$; 12 pav.). Gauti rezultatai yra panašūs į kitų autorių publikuojamus rezultatus – mokslinėje literatūroje nurodoma, kad PHID pasižymi geresnėmis diagnostinėmis savybėmis, nustatant bet kurios formos PV, o PHI ir PHID yra tinkamiausi žymenys, nustatant kliniškai reikšmingą PV biopsinėje medžiagoje, palyginti su tPSA, fPSA ir %fPSA [38,153].

Kadangi šiuo metu klinikinėje praktikoje nėra vieno idealaus PV diagnostikai tinkamo žymens ar metodo, daugelis PV ekspertų ir gairių rekomenduoja derinti tarpusavyje keletą diagnostinių žymenų ir (ar) metodų, tam, kad būtų galima pagerinti jų diagnostines charakteristikas [40]. Minėtina keletas klinikinių tyrimų, kuriuose PV diagnostikai buvo naudojami įvairūs daugialypiai modeliai, sudaryti iš [–2]proPSA ir jo

indeksų bei kitų molekulinų žymenų ir klinikinių PV sergančių pacientų charakteristikų. Nustatyta, kad į daugialypės logistinės regresijos modelius, sudarytus iš dažniausių diagnostinių PV klinikinių duomenų ir demografinių rizikos veiksnių, įtraukus [-2]proPSA pagrindu sudarytus indeksus, pastarieji gali reikšmingai, net iki 11 proc., pagerinti modelio diagnostinį tikslumą ir prognostines charakteristikas [32, 36, 155, 156]. S. Loeb ir bendraautorai paskelbė išvadas, kad, įtraukus PHI į daugialypės logistinės regresijos modelį, kurį sudarė amžius, pakartotina biopsija, prostatos tūris ir PSA, modelio AUC padidėjo nuo 0,70 iki 0,75. Taip pagerinta PV, vertinamo pagal ISUP ≥ 2 balais, diagnostika vyrų, kurių PSA koncentracija serume yra nuo 2,00 iki 10,00 ng/ml ir DRT metu nenustatoma PV būdingų pakitimų, grupėje [157]. Remiantis mūsų atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, įtraukus PHI į daugialypės logistinės regresijos modelį, kurį sudarė pakartotina biopsija, prostatos tūris, fPSA ir %fPSA, statistiškai reikšmingai 5 proc. pagerėjo modelio prognostinis tikslumas, nustatant pagal ISUP ≥ 2 balais vertinamą PV (AUC padidėjo nuo 0,74 iki 0,79 ($p = 0,04$)).

Apibendrinant įvairias mokslines publikacijas ir disertacijoje pristatomo klinikinio tyrimo duomenis, galima teigti, kad PHI ir PHID gali būti naudojami ankstyvajai PV diagnostikai, siekiant pagerinti kliniškai reikšmingų jo formų nustatymą, išvengti nereikalingų biopsijų ir sumažinti hiperdiagnostiką. PHI ir PHID gali būti daugialypių prognostinių modelių dalis, gali padėti individualizuotai vertinti riziką sirgti PV. Atlikta tyrimų, kuriais pagrįdžiama, kad šie žymenys gali būti naudojami atrenkant pacientus aktyviam stebėjimui ar priimat sprendimą dėl PV gydymo taktikos [158].

Šiandien yra paskelbta tik keletas publikacijų, kuriose aprašomas [-2]proPSA ir jo indeksų diagnostinis potencialas, nustatant kliniškai reikšmingą PV galutinėje RP patologinėje medžiagoje. Nurodoma, kad pacientams prieš RP nustatčius kraujyje PSA, fPSA ir [-2]proPSA ir apskaičiavus %p2PSA, PHI ir PHID, [-2]proPSA, %p2PSA, PHI ir PHID reikšmės buvo didesnės tų asmenų, kuriems operacinėje prostatos medžiagoje nustatytas PV, vertinamas pagal ISUP ≥ 2 balais, arba vietškai išplitusi liga [27, 159–164]. Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai panašūs į kitų autorių skelbiamus duomenis. Pacientų, kuriems galutinėje RP patologinėje medžiagoje nustatytas kliniškai reikšmingas PV, PHID ikioperacinės reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės, palyginti su pacientų, kuriems operacinėje medžiagoje nustatytas pagal ISUP < 2 balais vertinamas vėžys, rodikliais (1,74 ir 1,24, $p = 0,031$; 17 lentelė). Skirtumas nėra statistiškai patikimas, tačiau pacientų, kurių galutinėje RP medžiagoje

nustatytas kliniškai reikšmingas PV, duomenyse matyti didesnių ikioperacinių PHI reikšmių tendencijos, palyginti su pacientų, kuriems nustatytas mažos rizikos PV, duomenimis (42,50 ir 53,31, $p = 0,069$; 17 lentelė).

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, matyti lygiavertis PHID ir PHI diagnostinis potencialas, nustatant kliniškai reikšmingą PV galutinėje RP patologinėje medžiagoje (atitinkamai AUC: 0,70 ir AUC: 0,69). Tokias pat PHI diagnostines charakteristikas (AUC: 0,69) savo darbe paskelbė N. Fossati ir bendraautoriai [161]. Mūsų atlikto tyrimo metu geromis diagnostinėmis charakteristikomis, nustatant kliniškai reikšmingą PV galutinėje operacinėje medžiagoje, taip pat išsiskyrė ir %fPSA (AUC: 0,76).

Paskelbta keletas klinikinių tyrimų, kuriuose diagnostinis ir prognostinis PHI potencialas galutinėje prostatos patologinėje medžiagoje lyginamas su kitais molekuliniai žymenimis, tokiais kaip PCA3 ir II tipo transmembraninės serino proteazės (TMPRSS2):v-ets eritroblastozės E26 viruso onkogeno homologo (ERG) genų fuzija (T2:ERG). C. Stephanas ir bendraautoriai nustatė, kad PHI diagnostinis tikslumas yra didesnis, palyginti su T2:ERG, PV nustatant PB medžiagoje [165], tačiau panašaus pobūdžio tyrimų, analizuojant PHID įverčius, nėra atlikta. F. Cantiello ir bendraautoriai paskelbė išvadas, kad, remiantis PHI ir PCA3, galima prognozuoti prastesnes galutinio RP patologinio tyrimo charakteristikas, tačiau, atlikus daugialypę logistinės regresijos analizę, tik PHI parodė reikšmingą prognostinę reikšmę, nustatant kliniškai reikšmingą ir vietiškai pažengusį PV [160].

Atlikti tik keli tyrimai, kuriais buvo siekta išsiaiškinti prognostinę PHI vertę kartu su kitais naujais molekuliniais PV žymenimis. PHI sujungus kartu su mikroRNR, reikšmingai pagerėjo metastatinio PV prognostinė vertė [166]. Kaip jau buvo minėta, [-2]proPSA ir jo indeksų kombinavimas su kitais molekuliniais žymenimis sulaukia vis didesnio mokslininkų dėmesio ir gali reikšmingai pagerinti šiuo metu esamų PV rizikos stratifikavimo įrankius.

Reikėtų atkreipti dėmesį į keletą mūsų atlikto klinikinio tyrimo trūkumų. Pirmiausia, tiriamųjų pacientų imtį iš dalies sudarė pacientai, kuriems atlikta pakartotina PB. Antra, tyrime naudotų žymenų nebuvo galimybių ištirti ir palyginti su tokiais žymenimis, kaip 4K ir PCA3 (angl. *prostate cancer antigen 3*, prostatos vėžio antigeno 3 genas), TMPRSS2:ERG ar mikroRNR, kurie taip pat yra diagnostiniai ir prognostiniai PV žymenys. Trečia, į mūsų atlikto klinikinio tyrimo protokolą nebuvo įtrauktas mpMRT, kuris dabartinėje klinikinėje praktikoje plačiai naudojamas PV diagnostikai ir sprendžiant dėl pakartotinos PB atlikimo. Maža tiriamųjų imtis RP grupėje

lėmė ribotą atliktos statistinės duomenų analizės reikšmingumą, o tai neleido išgryninti daugiau reikšmingų išvadų.

Galiausiai, keli gydytojai patologai, kurių specializacijos sritis – urogenitalinės sistemos onkologinių ligų diagnostika, atliko patologinius tyrimus. Paciento histologinius tyrimus vertino tik vienas patologas, kas taip pat galėjo turėti įtakos patologinio tyrimo vertinimo interpretavimui.

Nepaisant šių trūkumų, disertacijoje pristatomas klinikinis tyrimas turi savo stipriąsias puses. Vykdytas perspektyvusis klinikinis tyrimas, kurio metu visiems pacientams 12-os biopsinių stulpelių PB buvo atlikta pagal standartizuotą protokolą. Tiriamųjų imtį sudarė vyrai, kurie, atsižvelgiant į PSA koncentraciją kraujo serume, priklausė vadinamajai „pilkosios“ zonos pacientų grupei ir, kuriems DRT metu nebuvo aptikta PV būdingų pakitimų. Tai vyrų populiacijos dalis, kuri šiuo metu visame pasaulyje kelia daugiausia diskusijų sprendžiant dėl PB reikalingumo. Taip pat labai svarbu, kad dalis išvadų apie PHI ir PHID prognostinę reikšmę, nustatant kliniškai reikšmingą PV, padarytos remiantis galutinio RP patologinio tyrimo duomenimis. Šios išvados įrodo minėtų žymenų svarbą, įtariant PV ir jo kliniškai reikšmingas formas, sprendžiant dėl pirminės ir pakartotinos PB tikslingumo, taip pat parenkant individualią PV gydymo strategiją.

IŠVADOS

1. Prostatos biopsinėje medžiagoje PV iš viso nustatytas 53,3 proc. tiriamųjų, iš jų - kliniškai reikšmingas PV nustatytas 35,7–72,3 proc. atvejų. RP galutinėje patologijos medžiagoje kliniškai reikšmingas PV nustatytas 74,5 proc. pacientų.
2. [-2]proPSA indeksai PHI ir PHID pasižymėjo geriausiu jautrumo, specifiškumo, PTTV ir PNTV deriniu, bei didžiausiu diagnostiniu tikslumu, nustatant PV ir kliniškai reikšmingas jo formas.
3. Esant 90 proc. jautrumui, PHI ir PHID, diagnozuojant PV ir kliniškai reikšmingas jo formas, gali padėti sumažinti nereikalingų PB skaičių 21,4–30,0 proc.
4. PHI statistiškai reikšmingai pagerino modelio, sudaryto iš demografinių, klinikinių parametru, bei kraujo molekulinų žymenų diagnostinį tikslumą, nustatant kliniškai reikšmingą PV, vertinamą ≥ 2 balais pagal ISUP.
5. Didžiausia „tikroji nauda“ priimant klinikinius sprendimus nustatyta PHI ir PHID.
6. HPIN histologiškai patvirtinta 11,4 proc. biopstatų. [-2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, PHI ir PHID diagnostinės reikšmės, nustatant HPIN biopsinėje medžiagoje, nefiksuota.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Pacientams, kurių PSA koncentracija kraujo serume yra 2,00–10,00 ng/ml ir kuriems DRT metu nerandama PV būdingų pakitimų, rekomenduojame sprendimą atlikti PB priimti, atsižvelgiant į PHI ir PHID reikšmes.
2. Rekomenduojame [-2]proPSA indeksus naudoti, siekiant diagnozuoti kliniškai reikšmingas PV formas, tokiu būdu sumažinant nereikalingų PB skaičių, per dažną kliniškai nereikšmingų PV formų nustatymą, jų gydymą ir su gydymu susijusias komplikacijas.
3. Ankstyvajai PV diagnostikai rekomenduojame naudoti demografinių, klinikinių parametrų bei kraujo molekulinį žymenų, įskaitant [-2]proPSA indeksus, derinius.
4. Rekomenduojame naudoti [-2]proPSA indeksus, parenkant pacientams individualią PV gydymo strategiją.

LITERATŪRA

1. European Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization [elektroninis išteklius]. Prieiga internete: <<https://gco.iarc.fr/today/>>. Žiūrėta 2021-01-26.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027–35.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125–32.
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283–90.
5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–46.
6. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määtänen L, Auvinen A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012;62(5):745–52.
7. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson S V., Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol*. 2018;52(1):27–37.
8. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2012.
9. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(9):883–95.
10. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med*. 2009;7(3):212–22.
11. Kilpeläinen TP, Tammela TLJ, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. False-positive screening results in the European

- randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(18):2698–705.
12. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and Complications Following Prostate Biopsy in the PLCO Cancer Screening Trial. *Bju*. 2014;113(2):254–9.
 13. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: Implications for patient care. *J Urol*. 2006;173(3 Pt 1):820–34.
 14. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Mazzarella C, Marino A, Sorrentino A, et al. Predicting prostate biopsy outcome: Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1274–8.
 15. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: Prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344(7840):1–12.
 16. Walter LC, Fung KZ, Kirby KA, Shi Y, Espaldon R, O'Brien S, et al. Five-year downstream outcomes following prostate-specific antigen screening in older men. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):866–73.
 17. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002;60(5):826–30.
 18. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: Importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):374–83.
 19. Heijnsdijk EAM, 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;101(11):1833–8.
 20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):725–32.
 21. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, Van Leenders AGJLH, Blijenberg BG, Van Schaik RHN, et al. Screening for prostate cancer: Results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;64(4):530–9.
 22. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1914–31.
 23. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or

- radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1425–37.
24. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H. Serum Markers for Prostate Cancer: A Rational Approach to the Literature. *Eur Urol.* 2008;54(1): 31–40.
 25. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: What's new? *Curr Opin Oncol.* 2014;26(3):259–64.
 26. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, De La Taille A, Redorta JP, McNicholas T, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: Results from a multicentre European study, the PROMetheuS. *BJU Int.* 2013;112(3):313–21.
 27. Heidegger I, Klocker H, Steiner E, Skradski V, Ladurner M, Pichler R, et al. ProPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(1):70–4.
 28. Jansen FH, van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA Improves Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *Eur Urol.* 2010;57(6):921–7.
 29. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011;185(5):1650–5.
 30. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, et al. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology.* 2019;129:153–9.
 31. Schulze A, Christoph F, Sachs M, Schroeder J, Stephan C, Schostak M, et al. Use of the Prostate Health Index and Density in 3 Outpatient Centers to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies. *Urol Int.* 2020;104(3–4):181–6.
 32. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, MacCagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011;60(2):214–22.
 33. Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M, Perdonà S, Chiodini P, Perruolo G, et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with “gray” prostate-specific antigen levels at first biopsy: Systematic review and meta-analysis. *Transl Res.* 2014;164(6):444–51.
 34. De La Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et

- al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy Naïve men. *J Urol.* 2015;194(1):65–72.
35. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men . *BJU Int.* 2016;117(1):72–9.
 36. Park H, Lee SW, Song G, Kang TW, Jung JH, Chung HC, et al. Diagnostic performance of %[-2]proPSA and prostate health index for prostate cancer: Prospective, multi-institutional study. *J Korean Med Sci.* 2018;33(11):1–10.
 37. Mearini L, Ferri C, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, Fiorini D, et al. Evaluation of prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA, prostate health index and prostate dimension-adjusted related index in the detection of prostate cancer at first biopsy: An exploratory, prospective study. *Urol Int.* 2014;93(2):135–45.
 38. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(6):793–8.
 39. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, Collica S, Srivastava A, Ghabili K, et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2018;121(4):619–26.
 40. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, Crowe H, Crowe J, Clarke N, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int.* 2014;113(2):186–8.
 41. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: Implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer.* 2015;137(12):2795–802.
 42. Wei L, Wang J, Lampert E, Schlanger S, DePriest AD, Hu Q, et al. Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. *Eur Urol.* 2017;71(2):183–192.
 43. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, et al. The causes of cancer in France. *Ann Oncol.* 2009;20(3):550–5.
 44. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30(2):143–8.
 45. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;62(4):656–61.

46. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 2016;117(4):576–83.
47. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ.* 1998;159(7):807–13.
48. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer genomics: Diversity and disparity across ethnicity and geography. *J Clin Oncol.* 2016;34(1):91–101.
49. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):523–528.
50. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019;76(6):831–842.
51. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous Hormones as a Major Factor in Human Cancer. *Cancer Res.* 1982;42(8):3232–9.
52. Bethesda, MD.. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute...SEER Cancer Stat Rev. 2018.
53. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004;101(10 Supl):2371–490.
54. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975;15(4):617–31.
55. Bishop GA, McMillan MS, Haughton G, Frelinger JA. Signaling to a B-cell clone by Ek, but not Ak, does not reflect alteration of Ak genes. *Immunogenetics.* 1988;28(3):184–92.
56. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(11):941–6.
57. Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl.* 2002;23(1):9–17.
58. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with α -tocopherol and β -carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(6):440–6.
59. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins.

- Cancer Causes Control. 2016;27(9):1049–58.
60. Stephens FO. Phytoestrogens and prostate cancer: Possible preventive role. *Med J Aust.* 1997;1679(3):138–40.
 61. Thun MJ, Schnorr TM, Blair Smith A, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74(2):325–33.
 62. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2936–42.
 63. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192–202.
 64. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and prostate cancer risk: A large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2325–36.
 65. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European Urology.* 2014;66(6):1054–64.
 66. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med.* 2005;165(9):1005–10.
 67. Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:95–104.
 68. Shirai T, Sano M, Tamano S, Takahashi S, Hirose M, Futakuchi M, et al. The prostate: A target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6- phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res.* 1997;57(2):195–8.
 69. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours - 8th edition. Union Int Cancer Control. 2017.
 70. Gleason DF, Mellinger GT, Ardring LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58–64.
 71. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228–42.
 72. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system.

- Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244–52.
73. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428–35.
 74. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4–5):487–497.
 75. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: Current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25.
 76. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Duchane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173(6):1938–42.
 77. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
 78. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70(6):1117–20.
 79. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: An update. *Clin Chem*. 2006;52(1):59–64.
 80. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Fozard JL. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1992;267(16):2215–20.
 81. Schmid H - P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031–40.
 82. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D’Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. *J Urol*. 2008;179(6):2181–5.
 83. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol*. 2020.
 84. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen

- to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc.* 1998;279(19):1542–7.
85. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: The best case scenario. *J Urol.* 1996;156(2 Pt 1):350–4.
 86. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1081–8.
 87. Roobol MJ, Schröder FH, Van Leeuwen P, Wolters T, Van Den Bergh RCN, Van Leenders GJLH, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: Exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol.* 2010;58(4):475–81.
 88. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, De La Rosette J, De Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: Report from a Consensus Panel. *BJU International.* 2012;110(7):942–8.
 89. Abouassaly R, Klein EA, El-Shefai A, Stephenson A. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World J Urol.* 2020;38(5):1201–1206.
 90. Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, Van Kollenburg RAA, Kajtazovic A, Hagemann J, et al. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol.* 2019;202(6):1166–1173.
 91. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: Correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol.* 2015;67(3):569–76.
 92. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79–85.
 93. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003;7(14):1–88.
 94. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000;163(1):152–7.
 95. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-Sample Needle Biopsy Protocol for Diagnosis of

- Prostate Cancer in 1000 Consecutive Patients. *Eur Urol.* 2007;52(2):430–5.
96. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262–80.
 97. Bostwick DG, Norlén BJ, Denis L. Prostatic intraepithelial neoplasia: The preinvasive stage of prostate cancer: Overview of the prostate committee report. In: *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(205):1–2.
 98. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1997;28(2):143–8.
 99. Sakr WA, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick DG. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol, Suppl.* 2000;(2015):11–8.
 100. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies. *J Urol.* 1995;154(4):1295–9.
 101. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(19):1325–9.
 102. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D’Amico A V., Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):70–98.
 103. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;(1):CD004720.
 104. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(12):868–78.
 105. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, Di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):981–90.
 106. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: Estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ.* 1998;159(11):1368–72.
 107. Törnblom M, Eriksson H, Franzén S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, et al. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2004;108(1):122–9.
 108. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.*

- 2017;123(4):592–599.
109. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;5;362:k3519.
 110. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med*. 2017;167(7):449–455.
 111. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. gruodžio 14 d. įsakymas Nr. V-973 „Dėl Priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos finansavimo programos patvirtinimo“. Valstybės žinios, 2005-12-30, Nr 152–5617.
 112. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol*. 2016;70(5):862–874.
 113. Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. gruodžio 14 d. įsakymo Nr. V-973 „Dėl priešinės liaukos vėžio ankstyvosios diagnostikos finansavimo programos patvirtinimo“ pakeitimo.: TAR;2016-08-22.
 114. <http://www.vlk.lt/veikla/veiklos-sritys/prevencines-programos/priesines-liaukos-vezio-ankstyvosios-diiagnostikos-programa/Documents/2019%20m.%20priešinės%20liaukos%20vėžio%20ankstyvosios%20diagnostikos%20programos%20ataskaita.pdf>.
 115. WHITE PAPER ON PROSTATE CANCER Recommendations for the EU Cancer Plan to tackle Prostate Cancer at https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_PCa-WhitePaper-FINAL-VERSION.pdf.
 116. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2(1):89–96.
 117. Bostwick DG. Prostate-specific antigen: Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(4 Suppl 1):S31–7.
 118. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):383–91.
 119. Lundwall Å, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett*. 1987;214(2):317–22.
 120. 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(15):3111–4.
 121. Takayama TK, McMullen BA, Nelson PS, Matsumura M, Fujikawa K. Characterization of hK4 (prostase), a prostate-specific serine protease: Activation of the precursor of prostate specific antigen (pro-

- PSA) and single-chain urokinase-type plasminogen activator and degradation of prostatic acid phosphatase. *Biochemistry*. 2001;40(50):15341–8.
122. Christensson A, Lilja H. Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen. *Eur J Biochem*. 1994;220(1):45–53.
 123. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000;60(3):756–9.
 124. Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem*. 1995;41(11):1567–73.
 125. Gilgunn S, Conroy PJ, Saldova R, Rudd PM, O’Kennedy RJ. Aberrant PSA glycosylation - A sweet predictor of prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2013;10(2):99–107.
 126. Brawer MK. Prostate-specific antigen. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(1):3–9.
 127. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RCN, Gosselaar C, Bangma CH, et al. Early Detection of Prostate Cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA Kinetics. *Eur Urol*. 2008;53(3):468–77.
 128. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A Complex between Prostate-specific Antigen and α 1-Antichymotrypsin Is the Major Form of Prostate-specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer. *Cancer Res*. 1991;51(1):222–6.
 129. Watt KWK, Lee PJ, M’Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(10):3166–70.
 130. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*. 1990;194(3):755–63.
 131. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997;50(5):710–4.
 132. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterization. *J Urol*. 1997;157(6):2166–70.
 133. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61(18):6958–63.

134. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3–17.
135. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Urol.* 2006;175(5):1605–12.
136. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):810–4.
137. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1997;157(1):195–8.
138. Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology.* 1996;48(6A Suppl):33–9.
139. Woodrum DL, French CM, Hill TM, Roman SJ, Slatore HL, Shaffer JL, et al. Analytical performance of the Tandem®-R free PSA immunoassay measuring free prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1997;43(7):1203–8.
140. Semjonow A, Köpke T, Eltze E, Pepping-Schefers B, Bürgel H, Darte C. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin Biochem.* 2010;43(10–11):926–8.
141. Woodrum D, York L. Two-year stability of free and total PSA in frozen serum samples. *Urology.* 1998;52(2):247–51.
142. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1c) Prostate Cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;271(5):368–74.
143. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors: A contemporary analysis. *Cancer.* 2004;101(9):2001–5.
144. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the Contemporary Epstein Criteria for Insignificant Prostate Cancer in European Men. *Eur Urol.* 2008;54(6):1306–13.
145. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837–45.
146. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Mak.* 2006;26(6):565–74.
147. Chan TY, Chan DY, Stutzman KLRE, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol.* 2001;166(6):2181–4.
148. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 mm

- or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: Role of prostate specific antigen density. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):370–2.
149. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer. US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1901–13.
 150. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046–55.
 151. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvys A, Ulys A, et al. Prostate Health Index and Prostate Health Index Density as Diagnostic Tools for Improved Prostate Cancer Detection. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9872146.
 152. Bakavicius A, Daniunaite K, Zukauskaite K, Barisiene M, Jarmalaite S, Jankevicius F. Urinary DNA methylation biomarkers for prediction of prostate cancer upgrading and upstaging. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):115.
 153. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163–9.
 154. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem*. 2013;59(1):306–14.
 155. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, national cancer institute early detection research network study of [-2]proPSA: Improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1193–200.
 156. Cheng YT, Chiang CH, Pu YS, Liu SP, Lu YC, Chang YK, et al. The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: A prospective cohort in a Tertiary Medical Center. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1P2):260–7.
 157. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(1):61–8.
 158. Ferro M, De Cobelli O, Lucarelli G, Porreca A, Busetto GM, Cantiello F, et al. Beyond PSA: The role of prostate health index (ϕ). *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1–14.
 159. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(3):455–66.

160. Cantiello F, Russo GI, Ferro M, Cicione A, Cimino S, Favilla V, et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015;33(4):163.e15–23.
161. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: Results from a multicentric european prospective stud. *Eur Urol*. 2015;68(1):132–8.
162. Cantiello F, Russo GI, Cicione A, Ferro M, Cimino S, Favilla V, et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World J Urol*. 2016;34(4):485–93.
163. Dolejsova O, Kucera R, Fuchsova R, Topolcan O, Svobodova H, Hes O, et al. The ability of prostate health index (Phi) to predict gleason score in patients with prostate cancer and discriminate patients between gleason score 6 and gleason score higher than 6—a study on 320 patients after radical prostatectomy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17.
164. Huang YP, Lin TP, Cheng WM, Wei TC, Huang IS, Fan YH, et al. Prostate health index density predicts aggressive pathological outcomes after radical prostatectomy in Taiwanese patients. *J Chinese Med Assoc*. 2019;82(11):835–9.
165. Stephan C, Jung K, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H, Hu X, et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2013;59(1):280–8.
166. Ibrahim NH, Abdellateif MS, Thabet G, Kassem SH, El-Salam MA, El-Leithy AA, et al. Combining phi and miRNAs as biomarkers in prostate cancer diagnosis and prognosis. *Clin Lab*. 2019;65(7).

PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

Publikacijos disertacijos tema

1. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvys A, Ulys A, Vitkus D, Jankevicius F. Prostate Health Index and Prostate Health Index Density as Diagnostic Tools for Improved Prostate Cancer Detection. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9872146. DOI: 10.1155/2020/9872146. PMID: 32775459. PMCID: PMC7396080.

2. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciutė D, Jurkevicienė J, Zelvys A, Ulys A, Vitkus D, Jankevicius F. Significance of Prostate Health Index and its density to predict aggressive prostate cancer at final pathology. *JBUON*; 2021;26(3).

Pranešimai disertacijos tema tarptautinėse konferencijose ir šių pranešimų santraukos tarptautinės duomenų bazės „Clarivate Analytics Web of Science“ (CA WoS) referuojamuose leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. 5-th Baltic Meeting in conjunction with EAU (Baltic 18), 2018 05 25–26, Riga, Latvia. Barisiene M, Stanciute D, Bakavicius A, Jurkeviciene J, Zelvys A, Ulys A, Jankevicius F. Diagnostic accuracy of [–2]proPSA, %p2PSA and Prostate Health Index for prostate cancer detection. *Eur Urol Suppl* 2018; 17(5): e2184.

2. 6-th Baltic Meeting in conjunction with EAU (Baltic 19), 2019 05 24–25, Tallinn, Estonia. Barisiene M, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvys A, Ulys A, Jankevicius F. Whether p2PSA, %p2PSA and Prostate Health Index improves clinically significant prostate cancer detection in men with total PSA range 2–10 ng/ml. *Eur Urol Suppl* 2019; 18(3): e2437.

Kitos publikacijos CA WoS referuojamuose leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. Cerniauskiene A, Barisiene M, Bakavicius A, Kavaliauskaite R, Cekauskas A, Zelvys A. Complications after male adjustable suburethral sling implantation. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2020; 15(3): 496–502. DOI: 10.5114/aoms.2020.97413. PMID: 32904554. PMCID: PMC7457203.

2. Bakavicius A, Drevinskaite M, Daniunaite K, Barisiene M, Jarmalaite S, Jankevicius F. The Impact of Prostate Cancer Upgrading and Upstaging on Biochemical Recurrence and Cancer-Specific Survival. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(2): 61. DOI: 10.3390/medicina56020061. PMID: 32033148. PMCID: PMC7074013.

3. Bakavicius A, Daniunaite K, Zukauskaite K, Barisiene M, Jarmalaite S, Jankevicius F. Urinary DNA methylation biomarkers for prediction of prostate cancer upgrading and upstaging. *Clin Epigenetics* 2019; 11(1): 115. DOI:10.1186/s13148-019-0716-z. PMID: 31383039. PMCID: PMC66834 54.

4. Barisiene M, Cerniauskiene A, Matulevicius A. Complications and their treatment after midurethral tape implantation using retropubic and transobturator approaches for the treatment of female stress urinary incontinence. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018; 13(4): 501–506. DOI: 10.5114/wiitm.2018.75871.

5. Cerniauskiene A, Barisiene M, Jankevicius F, Januska G. Treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: comparison of treatment results for different surgical techniques. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9(2): 239–245. DOI: 10.5114/wiitm.2014.43025.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Asmeniniai duomenys:

Vardas, pavardė. MARIJA BARISIENĖ

Gimimo data. 1981-12-09

Adresas – Jūratės g. 14-2, Vilnius.

Tel. +370 670 04 794.

Elektroninis paštas – marija.barisiene@santa.lt

Išsilavinimas:

1989–2000 m. Vidurinis.

2000–2006 m. Aukštasis; Vilniaus universitetas, medicinos studijų krypties medicinos programa, gydytojo profesinė kvalifikacija.

2006–2007 m. Vilniaus universitetas, medicinos internatūros studijos.

2007–2012 m. Vilniaus universitetas, urologijos rezidentūra.

2015–2020 m. Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, doktorantūros studijos.

Darbo patirtis

Dabartinė darbovietė, pareigos:

Nuo 2012 08 01–iki dabar VŠĮ VUL SK Urologijos centras, gydytoja urologė.

Buvusios darbovietės, pareigos:

2010 10–2011 06 VŠĮ Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, Urologijos skyrius, gydytoja asistentė.

2011 08–2012 07 Vilniaus miesto klinikinė ligoninė, Urologijos skyrius, gydytoja asistentė.

2012 08 01–2014 08 31 VŠĮ Vilniaus miesto klinikinė ligoninė, Urologijos skyrius, gydytoja urologė.

2013–2020 10 05 UAB „Ginekologijos ir šeimos klinika“, gydytoja urologė.

2014 10 08–2020 10 05 VŠĮ Centro poliklinika, gydytoja urologė.

Kvalifikacijos tobulinimas:

2011 09 02–2011 09 09 Mokymo kursai „9-th European Urology Residents Education programme (EUREP)“, Praha, Čekija.

2012 07 Austrian-American foundation, OMI – Salzburg Medical Seminars, ESU Master Class in Urology, Zalcburgas, Austrija.

2017 04 01– 2017 06 30 Stažuotė Karališkoje Hallamshire ligoninėje (Royal Hallamshire Hospital), Šefildas, Jungtinė Karalystė, prof. Ch. Chapple.

Dalyvavimas Lietuvos urologų draugijos (LUD), Europos urologų asociacijos (EAU) organizuojamose ir kitose nacionalinėse ir tarptautinėse konferencijose.

Geros klinikinės praktikos mokymai:

2013 01 17 ICH/GCP Foundation training course, ICON Lietuva, Vilnius
2018 06 05 Good Clinical Practice E6 (R2) Refresher Course, Vilnius.

Dalyvavimo biomedicininuose tyrimuose patirtis:

2013 m. Moterų šlapimo pūslės skausmo sindromo / intersticinio cistito gydymas, II fazės tyrimas, tyrėja.

2014–2016 Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas, III fazės tyrimas, tyrėja.

2015–2017 Prostatos vėžio diagnostika, tyrėja.

2016–2017 Komplikuotų šlapimo takų infekcijų gydymas stacionarizuotiems pacientams, II/III fazė, tyrėja.

2016–2019 Šlapimo nelaikymo gydymas pacientams, kuriems nustatyta neurogeninė šlapimo pūslė po stuburo traumos arba sergant išsėtine skleroze, III fazė, tyrėja.

2020–dabar Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas vyrams, sergantiems GPH, III fazė, tyrėja.

2021–dabar Pažengusio prostatos vėžio gydymas, II fazė, tyrėja.

Narystės:

Lietuvos urologų draugija

Europos urologų draugija

Apdovanojimai:

1. Antrosios vietos „Berlin Chemie“ apdovanojimo laimėtoja. Pranešimas „Comparison of three surgical approaches for the treatment of female recurrent stress urinary incontinence“. EAU Baltic meeting 2014, 2014 05 23–24, Vilnius, Lietuva.

2. Antrosios vietos „Berlin Chemie“ apdovanojimo laimėtoja. Pranešimas „Complications and its treatment after midurethral sling implantation using retropubic and transobturator route for the treatment of female stress urinary incontinence“. 3rd EAU Baltic meeting 2016, 2016 05 27–28, Talinas, Estija.

PADEKA

Nuoširdžiai dėkoju savo moksliniam vadovui prof. dr. Feliksui Jankevičiui už paskatinimą ir suteiktą galimybę domėtis moksline veikla, už idėjas, praktinius patarimus, pasitikėjimą ir palaikymą, rengiant disertaciją.

Dėkoju VUL SK Laboratorinės medicinos centro, vadovaujamo dr. Daliaus Vitkaus, medicinos biologėms Jolitai Jurkevičienei ir Laimai Gogelienei bei NVI Mokslinių tyrimų centro, vadovaujamo prof. dr. Sonatos Jarmalaitės, Molekulinės onkologijos laboratorijos gydytojai dr. Dianai Stančiūtei už jų kasdienį kruopštų ir atsakingą darbą, be kurio šios disertacijos būtų buvę neįmanoma įgyvendinti.

Labai ačiū VULSK Urologijos centro direktoriui doc. dr. Arūnui Želviui, skyriaus vedėjui dr. Albertui Čekauskui už palaikymą ir supratingumą derinant darbus skyriuje ir disertacijos rengimą, doc. dr. Aušrai Černiauskienei už visapusišką palaikymą ir pavadavimą klinikiniuose darbuose. Nuoširdžiai dėkoju visiems skyriaus gydytojams už pagalbą ir palaikymą.

Ačiū NVI Onkourologijos skyriaus vedėjui dr. Albertui Uliui už geranoriškumą ir entuziazmą, visiems skyriaus gydytojams už bendradarbiavimą.

Dėkoju bendrosios praktikos skaugytojoms Jolantai Dzedziulienei ir Agnei Klebavičienei už jų nepriekaištingai atliktą darbą.

Dėkoju recenzentams prof. dr. Tomui Poškui, doc. dr. Gilvydui Verkauskui ir dr. Mariui Kinčiui už disertacijos peržiūrą, pastabas ir patarimus.

Ačiū gynybos tarybos nariams už mano disertacijai skirtą laiką.

Ypač noriu padėkoti savo artimiausiems žmonėms: mamai Liudmilai ir tėčiui Aleksandrui, be kurių visapusiško palaikymo ir pagalbos mano planai nebūtų įgyvendinti, sesei Anai, kuri kaip kelrodė žvaigždė lydėjo mane visos šios mokslinės kelionės metu, savo mylimiems vyrai Mindaugui ir sūnui Ryčiui – už viltį, kantrybę ir laukimą.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 15 egz.