

**Rīgas Stradiņa universitāte**

**Medicīnas fakultāte**

**Arta Strazdiņa**

**Ultraskaņas iespējas prostatas vēža diagnostikā**

Promocijas darbs

Medicīnas doktora grāda iegūšanai

Apakšnozare: Radioloģija

Darba vadītāja: *Dr. habil. med.*, prof.

Gaida Krūmiņa



Darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu

Rīga, 2011

0221007418

1050376

**Rīgas Stradiņa universitāte**

**Medicīnas fakultāte**

**Arta Strazdiņa**

**Ultraskaņas iespējas prostatas vēža diagnostikā**

Promocijas darbs

Medicīnas doktora grāda iegūšanai

Apakšnozare: Radioloģija

Darba vadītāja: *Dr. habil. med.*, prof.

Gaida Krūmiņa



Darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu

Rīga, 2011

0221007418

## Darba saturs

<b>1. Ievads</b> .....	5
Darba aktualitāte .....	5
Darba mērķis .....	7
Darba uzdevumi .....	7
Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes .....	8
Pētījuma zinātniskā novitāte un praktiskais nozīmīgums .....	8
<b>2. Literatūras apskats</b> .....	9
2.1. Priekšdziedzera vēža izplatība, riska faktori un skrīnings .....	9
2.1.1. Priekšdziedzera vēža izplatība .....	9
2.1.2. Priekšdziedzera vēža etioloģija un riska faktori .....	10
2.1.3. Priekšdziedzera vēža populācijas atlase jeb skrīnings .....	12
2.2. Priekšdziedzera normālā anatomija, histoloģiskā uzbūve un fizioloģija .....	13
2.2.1. Normālā anatomija .....	13
2.2.2. Prostatas lobārais dalījums .....	14
2.2.3. Prostatas zonālais dalījums.....	14
2.2.4. Morfoloģiskā uzbūve.....	17
2.2.5. Asinsapgāde un limfas drenāžas ceļi .....	18
2.2.6. Inervācija.....	19
2.2.7. Fizioloģija.....	19
2.3. Prostatas vēža makroskopiskā un mikroskopiskā anatomija, izplatība un klīniskie simptomi .....	20
2.3.1. Prostatas vēža makroskopiskā anatomija .....	20
2.3.2. Morfoloģija.....	21
2.3.3. Malignitātes diferenciacijas pakāpe .....	21
2.3.4. Augstas pakāpes prostatas intraepiteliāla neoplāzija .....	22
2.3.5. Prostatas vēža klīniskie simptomi .....	23
2.4. Prostatas vēža klasifikācija, klīniskās formas un ārstēšanas pamatprincipi .....	23
2.4.1. Priekšdziedzera vēža klasifikācija.....	23
2.4.2. Audzēja izplatības (T stadijas) noteikšana .....	25
2.4.3. Limfmezglu infiltrācijas (N stadijas) noteikšana .....	25
2.4.4. Metastāžu (M stadijas) noteikšana .....	26
2.4.5. Priekšdziedzera vēža ārstēšanas pamatprincipi.....	27

2.5. Priekšdziedzera vēža klīniski laboratoriskās diagnostikas metodes.....	27
2.5.1. Digitāli rektāls izmeklējums.....	27
2.5.2. Audzēju marķieri, PSA nozīme priekšdziedzera vēža diagnostikā ...	27
2.6. Priekšdziedzera vēža attēldiagnostikas metodes .....	29
2.6.1. Datortomogrāfija (DT) .....	30
2.6.2. Magnētiskā rezonanse (MR) .....	30
2.6.3. Pozitronu emisijas tomogrāfija (PET).....	31
2.6.4. Transrektālas prostatas ultrasonogrāfijas (TRUS) nozīme prostatas patoloģijas diagnostikā un terapijā.....	31
2.7. Prostatas ultrasonogrāfiskā aina atbilstoši Maknīla zonālam dalījumam....	32
2.8. Prostatas vēža sonogrāfiskās pazīmes .....	35
2.9. Prostatas biopsijas US kontrolē, biopsiju riska faktori un komplikācijas ...	36
2.10. TRUS inovatīvās tehnikas .....	40
2.10.1. Harmonisko frekvenču US .....	40
2.10.2. Doplera US un tās veidi .....	41
2.11. US kontrastvielas un to izmantojuma fizikālie pamati.....	43
2.12. US kontrastvielu izmantojuma sākotnējie rezultāti.....	46
<b>3. Izmeklējamais materiāls un metodes .....</b>	<b>49</b>
3.1. Pētījuma materiāls .....	49
3.2. TRUS protokols un sonogrāfiskās atrades novērtējums .....	50
3.3. Radikālās prostatektomijas preparātu morfoloģiskā izmeklēšana .....	52
3.4. Transrektālas US un morfoloģiskās atrades korelācijas izvērtēšana .....	54
3.5. Rezultātu statistiskās analīzes metodes .....	54
<b>4. Rezultāti .....</b>	<b>56</b>
4.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums .....	56
4.1.1. Perēkļu skaits, sadalījums pēc lieluma un lokalizācijas .....	56
4.1.2. Perēkļu sadalījums pēc malignitātes pakāpes, perēkļu asinsvadu blīvums .....	59
4.2. Ultrasonogrāfiskā atrade .....	61
4.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā .....	61
4.2.2. PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) .....	67
4.2.3. Kontrasta US aprobācija un rezultāti .....	72
4.3. US metožu diagnostisko iespēju salīdzinājums .....	78

4.4. PV perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no audzēja un fona izmaiņu augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (priekšvēža) asinsvadu skaita un diametra starpības .....	89
<b>5. Rezultātu analīze un diskusija .....</b>	<b>90</b>
5.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums .....	90
5.2. Ultrasonogrāfiskā atrade .....	93
5.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā .....	93
5.2.2. PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) režīmā ....	96
5.2.3. Kontrasta US .....	101
5.3. Praktiskas rekomendācijas prostatas vēža ultrasonogrāfiskai diagnostikai	110
<b>Secinājumi .....</b>	<b>112</b>
Literatūras saraksts .....	113
Publikācijas .....	128
Dalība zinātniskā projektā .....	128
Ziņojumi kongresos un konferencēs .....	129
Attēlu saraksts .....	130
Tabulu saraksts .....	132
Saīsinājumi .....	134
Pateicības .....	135

## 1. Ievads

### Darba aktualitāte

Mūsdienās priekšdziedzera vēzis ir otra biežāk sastopamā ļaundabīgā slimība vīriešiem. Prognozes liecina, ka priekšdziedzera vēža biežums arī turpmāk pieaugs. Lai gan 5 gadu dzīvildzes rādītāji turpina uzlaboties, prostatas vēzis joprojām ir nopietna veselības problēma. Prostatas vēža izpausmes mainās. Mūsdienās atrastie audzēji ir mazāki, ar agrīnāku stadiju un zemāku malignitātes pakāpi nekā pirms 20 gadiem, tomēr to agresivitātes pakāpe ir ļoti dažāda. Audzēju bioloģiskās agresivitātes prognozēšanas iespējas joprojām ir ierobežotas. Tā kā prostatas vēzi atklāj un ārstē arvien jaunākiem vīriešiem, kuru prognozējamā dzīvildze pēc ārstēšanas ir 20–30 gadi, īpašu ievērību pelna specifiskās terapijas rezultāta un seku klīniska un radioloģiska izpēte. Pasaules attīstīto, vadošo valstu vēža pacientu aprūpes attīstības virziens jaunajā gadu tūkstošā ir individuāla katram pacientam specifiska, ar minimālu komplikāciju risku saistīta terapija, kas nodrošinātu maksimālo iespējamo terapijas efektu (*Hricak, 2007*). Prostatas vēža gadījumā šāda pieeja nozīmē precīzas informācijas iegūšanu par audzēju raksturojošiem parametriem, kas savukārt ļauj izvēlēties optimālo ārstēšanas taktiku. Pašlaik pētniecības literatūrā un klīniskajā praksē ir sastopamas dažādas pieejas un risinājumi, piem., novērošana, atliekot specifiskas terapijas sākšanu (*Wilt, 2009; Oliffe, 2009*), androgēnu ablācija (*Seidenfeld, 2000; Loblaw, 2007*), radikāla ķirurģiska ārstēšana – radikāla prostatektomija (*Barre, 2007*) vai laparoskopiska prostatektomija (*Soderdahl, 2005; Kaipia, 2007*), kā arī dažādi staru terapijas veidi: ārēja apstarošana (*Sandler, 2006; Pollack, 2000*), brahiterapija (*Machtens, 2006; Ash, 2000*) un minēto metožu kombinācija. Nesen šīm iespējām pievienojušies lokālas ablācijas terapijas veidi: krioablācija (*de la Taille, 2000*), fokusēta ultraskaņas ablācija (*Chaussy, 2001; Aus, 2006*), radiofrekvences ablācija (*Patriarca, 2006*).

Lai samazinātu mirstību no prostatas vēža, agrīnai PV diagnostikai tiek pievērsta liela uzmanība. Mūsdienās PV diagnostikā lieto 3 testus: PSA līmeņa noteikšanu asins serumā, digitāli rektālu izmeklējumu un transrektālu prostatas US. Pēdējos desmit gados galvenais uzsvars bijis vērsts uz PSA testa izmaiņām. Tomēr pierādījies, ka pacientiem ar PSA līmeni virs klīniskajā praksē nosacīti pieņemtā robežlīmeņa 4 ng/ml ne vienmēr atrod PV: pacientiem ar seruma PSA līmeni no 4,1–10 ng/ml PV biopsijās atrada tikai 20–30% gadījumu; ar PSA līmeni virs 10 ng/ml –

vien 50–60% (Brawer, 1992; Catalona, 1991). Tas norāda, ka liels skaits biopsiju šajās pacientu grupās ir bijušas nevajadzīgas. Savukārt līdz 15% pacientu ar PSA līmeni, zemāku par 4 ng/ml, biopsijā atrod PV (Thompson, 2004). Klīniskos pētījumos PV pacientiem DRI kā skrīninga metode uzrāda pieticīgus rezultātus. Tās jutīgums ir 52%, specifiskums 81% (Kirby, 1996). Prostatas vēža diagnostikas triādes trešā, ļoti būtiskā sastāvdaļa ir prostatas vizuālā diagnostika. Ņemot vērā, ka prostatas vēzis ir slimība ar augstu incidenci, publicēti un joprojām tiek veikti daudzi pētījumi, kuru mērķis ir uzlabot šo audzēju vizualizācijas iespējas. Līdztekus pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) (Liu, 2001; Oyama, 2002), datortomogrāfijas (DT) (Engeler, 1992; Rorvik, 1998) un magnētiskās rezonanses (MR) (Mullerad, 2005; Wang, 2006) iespējām, tiek vērtētas arī jaunās US tehnoloģijas (Gilligan, 2002; Thompson, 1997).

Transrektāla prostatas ultrasonogrāfija (TRUS) ieņem īpašu vietu diagnostisko metožu spektrā, jo PV morfoloģiskā diagnostika balstās uz TRUS kontrolē veiktas prostatas biopsijas rezultātiem. Vizuālās diagnostiskās iespējas tomēr joprojām ir ierobežotas – tā ir nepietiekami informatīva un specifiska, jo nepastāv pietiekami augsta pozitīva korelācija starp konvencionālās US radioloģisko atradi un maligno audu klātbūtni operācijas vai biopsiju morfoloģiskā materiālā (de la Rosette, 2001). B režīma jeb pelēkās skalas izmeklējumu diagnostiskās iespējas samazina lielais izoehogēno vēžu īpatsvars. Mūsdienās hipoehogēni audzēji ir tikai 9% no visiem PV. Lai mazinātu iespēju, ka izoehogēni PV netiek laikus diagnosticēti, tiek izstrādāti aizvien jauni biopsiju protokoli (Arger, 2002), kuru galvenā būtība ir biopsiju skaita palielināšana līdz pat 20. Tas neapšaubāmi palielina pēcbiopsijas komplikāciju skaitu un pacientu diskomfortu.

Daudzsološs virziens PV diagnostikā saistās ar PV raksturīgo neoangiogēnēzi. Prostatas vēzis tomēr kopumā nepieder pie audzējiem ar izteiktu vaskularizāciju, turklāt jaunizveidotie asinsvadi ir ļoti sīki (līdz 10–30  $\mu\text{m}$ ) un ir par mazu konvencionālās doplerogrāfijas rezolūcijas iespējām. Jaunas perspektīvas PV diagnostikā paver US kontrastvielu izmantojums. US kontrastvielu sastāvā ir iekapsulēti 1–10 mikronu lieli gāzes burbulīši, kas spējīgi šķērsot kardiopulmonālo barjeru un, nonākot kapilāru tīklā, palielina atstaroto signālu intensitāti par apmēram 30 dB. Ultraskaņas kontrastviela atšķirībā no rentgenkontrastvielām nenokļūst intersticiālajā telpā, bet, līdzīgi eritrocītiem, paliek asinsvadu lūmenā, tādējādi padarot redzamus sīkos audzēja asinsvadus. Pretēji daudzu iekšējo orgānu audzējiem, kas

lielākoties veido solitārus mezglus, prostatas vēzim ir raksturīga multifokalitāte. Multifokālus prostatas audzējus atrod līdz 85% gadījumu. Pēc savas histoloģiskās uzbūves perēkļi bieži ir ar atšķirīgu maligno šūnu diferenciāciju. Pareizas ārstēšanas taktikas izvēlei svarīgi iegūt morfoloģisko materiālu no perēkļa ar augstāko malignitātes pakāpi. Tā kā augstākas malignitātes pakāpes audzējus parasti raksturo lielāks mikroasinsvadu blīvums, šo perēkļu diagnostikā būtiska nozīme varētu būt asinsvadu vizualizācijas metodēm, kuru vizuālā kontrolē veiktas tēmētas biopsijas limitētā skaitā palīdzētu atklāt klīniski nozīmīgus prostatas audzējus. Tādējādi vienlaikus būtu iespējams izvairīties no nevajadzīgām biopsijām. Īpaši svarīgi tas ir pacientiem ar negatīviem pirmreizējas biopsijas rezultātiem un progresējošu PSA līmeņa pieaugumu asins serumā.

### **Darba mērķis**

Izpētīt un salīdzināt dažādu ultraskaņas diagnostikas metožu iespējas un precizitāti prostatas vēža diagnostikā atkarībā no audzēju lieluma, lokalizācijas, malignitātes un neoangiogēneses pakāpes audzēja audos.

### **Darba uzdevumi**

1. Noskaidrot pelēkās skalas (B režīma) ultrasonogrāfijas diagnostiskās iespējas priekšdziedzera vēža atklāšanā saistībā ar audzēja lielumu, lokalizāciju un malignitātes pakāpi.
2. Novērtēt enerģijas doplera metodes diagnostiskās iespējas priekšdziedzera vēža noteikšanā.
3. Aprobēt transrektālos prostatas ultraskaņas izmeklējumos US kontrastvielu un novērtēt metodes diagnostiskās iespējas
4. Savstarpēji salīdzināt ultrasonogrāfijas B režīma, doplerogrāfijas un kontrasta ultrasonogrāfijas metožu diagnostisko vērtību un noskaidrot faktorus, kas ierobežo prostatas vēža vizualizācijas iespējas.
5. Izstrādāt un rekomendēt optimālo ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas algoritmu pacientiem ar aizdomām par PV.



### **Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes**

1. Ultrasonogrāfiskās (US) asinsvadu vizualizācijas metodes – kontrasta US un doplera izmeklējumi – palielina prostatas vēža agrīnas diagnostikas iespējas un precizitāti.
2. PV vizualizācijas iespējas ir atkarīgas no audzēja lieluma, lokalizācijas un malignitātes pakāpes, ko raksturo atšķirīgs asinsvadu skaits vēža dažādas malignitātes zonās.
3. Kontrasta US un doplerizmeklējumu lielākā radioloģiskā diagnostiskā jutība ir sasniedzama augstas malignitātes pakāpes prostatas vēžiem ar tipisku neoangiogēni audzēja audos.

### **Pētījuma zinātniskā un praktiskā novitāte**

Prostatas vēzis ir bieži sastopama onkoloģiska slimība vīriešiem, kas plaši variē attiecībā uz agresivitātes pakāpi. Tāpēc līdzās precīzam topogrāfiskam raksturojumam ir ļoti svarīgi radioloģiskā izmeklējumā iegūt nozīmīgu funkcionālu papildinformāciju par iespējamo audzēja bioloģisko potenciālu. Lai gan pēdējās desmitgades laikā ir sasniegts būtisks progress priekšdziedzera vēža primārajā radioloģiskajā diagnostikā, pašlaik praksē lietoto klīniski laboratorisko un attēldiagnostikas metožu iespējas ir ierobežotas un rezultāti nav optimāli. Pētījumā atklātas un pierādītas jaunas prostatas vēža neinvazīvas radioloģiskās diagnostikas un tā anaplāzijas noteikšanas iespējas, balstoties uz audzēju neoangiogēzes vizuālo raksturojumu.

1. Pirmo reizi Latvijā aprobēta jauna kontrasta ultraskaņas tehnoloģija.
2. Veikta salīdzinoša dažādu US izmeklējumu diagnostiskās jutības izpēte un iegūto rezultātu sistemātisks apkopojums, izpētīta rezultātu korelācija ar klīniskiem un morfoloģiskiem datiem.
3. Iegūti pierādījumi, ka, izmantojot ultrasonogrāfiskas (US) asinsvadu vizualizācijas metodes – kontrasta US un doplera izmeklējumus –, uzlabojas diagnostiskā jutība augstas malignitātes pakāpes prostatas vēžu grupā ar tipisku neoangiogēni audzēja audos.
4. Izstrādātas praktiskas rekomendācijas transrektālu prostatas izmeklējumu veikšanai.

## 2. Literatūras apskats

### 2.1. Priekšdziedzera vēža izplatība, etioloģija, riska faktori un skrīnings

#### 2.1.1. Priekšdziedzera vēža izplatība

Ar prostatas vēzi (PV) savas dzīves laikā saslimst katrs sestais vīrietis, un tā ir pasaulē otra biežākā ļaundabīgā slimība vīriešiem pēc plaušu vēža, bet daudzās attīstītās valstīs visbiežāk sastopamā (*Grenlee, 2000*). Lai gan pēdējos gados ir gūti nozīmīgi panākumi prostatas vēža atklāšanā un ārstēšanā, tas joprojām ir biežuma ziņā trešais mirstības iemesls amerikāņu vīriešu vidū. Tā 2006. gadā Amerikas Savienotajās Valstīs tika reģistrēti 234 460 jauni saslimšanas gadījumi, bet 27 350 gadījumos prostatas vēzis bija šo pacientu nāves cēlonis.

Arī Latvijā ik gadu palielinās ar prostatas vēzi saslimušo skaits. 2006. gadā Latvijā reģistrēti 888 jauni prostatas vēža gadījumi, kas atbilst saslimstības rādītājam 84,0 uz 100 000 vīriešiem (*Latvijas Vēža reģistrs, 2006*). Salīdzinot ar 1996. gadu, pirmreizēji diagnosticētu prostatas vēža gadījumu skaits (333) ir palielinājies vairāk nekā divas reizes. Šāda tendence vērojama visā pasaulē un daļēji ir izskaidrojama ar diagnostikas iespēju pilnveidošanos un PV skrīninga programmu ieviešanu, ar kuru palīdzību tiek atklāti arī daudzi latentas gaitas PV gadījumi. Valstīs, kurās PV skrīningu lieto plaši (Ziemeļamerikā, Skandināvijas valstīs, Austrālijā) ir arī augstākie saslimstības rādītāji.

Prostatas vēzis ir slimība ar augstu incidenci, bet dažādu agresivitātes pakāpi. Vīriešiem pēc 50 gadu vecuma risks, ka viņu dzīves laikā tiem attīstīsies prostatas vēzis, līdzinās gandrīz 42% (autopsiju dati), savukārt iespēja, ka ļaundabīgais process būs klīniski nozīmīgs, ir tikai 17,8%. Lielākajai vīriešu daļai pēc nāves ir atrodams prostatas vēzis, bet prostatas vēzis nav viņu nāves cēlonis (*Jemal, 2005*). Brovlijs un kolēģi (*Brawley, 1997*) secinājuši, ka mirstību no PV mazāk ietekmē PV agrīnu asimptomātisku formu diagnostika, vairāk – dzīvildzes rādītāji un PV sastopamības biežums, savukārt pacientu dzīvildze ir augstāka valstīs ar lielāku PV incidenci. Augsti PV mirstības rādītāji ir Ziemeļamerikā, Ziemeļeiropas un Rietumeiropas valstīs, Austrālijā un Jaunzēlandē, dažās Dienvidamerikas zemēs (Brazīlijā) un Karību salās. Āzijas valstīs un Ziemeļāfrikā PV mirstības rādītāji ir zemi. Piem., Ķīnā, salīdzinot ar ASV, mirstība no PV ir 26 reizes mazāka, tostarp PV incidence ir 90 reižu mazāka (*Peyromaure, 2005*).

### 2.1.2. Priekšdziedzera vēža etioloģija un riska faktori

Lai gan ir veikti plaši un sistemātiski pētījumi, priekšdziedzera vēža etioloģija joprojām nav skaidra. Apkopojot medicīnas literatūrā publicētos datus, kā biežāk minētos un vairāk pētītos PV kancerogēneses iemeslus un riska faktoros var minēt: vīrišķos dzimumhormonus un vecumu, ģenētiskās izmaiņas un iedzimtību, alimentāros faktoros un dzīves laikā veiktu vazektomiju.

Lai gan vīrišķie dzimumhormoni ir nepieciešami normālai prostatas attīstībai, tie ir iesaistīti arī PV kancerogēnēzē. Testosteronam difundējot dziedzerā, tas 5-alfa reduktāzes ietekmē pārveidojas par metaboli daudz aktīvāku substrātu – dihidrotestosteronu (DHT). Testosterons un DHT saistās ar androgēnu receptoru, savukārt šis receptora–liganda komplekss, nokļūstot kodolā, ietekmē noteiktu DNS genoma daļu, kas ir atbildīga par šūnu dalīšanās (*Shibata, 1997*). Vēža attīstību autors saista ar šīs genoma daļas nestabilitāti.

Pacientu novecošanās fenomena nozīme PV attīstībā, iespējams, ir viens no visvairāk pētītajiem PV etioloģiskajiem faktoriem (*Fu, 2004, Meeker, 2006, Moyzis, 1988, Maser 2004, Kwabi-Addo, 2007*). Vēža biežāku attīstību, pieaugot pacientu vecumam, daļa pētnieku saista ar vides kancerogēno faktoru ilgstošu iedarbību, kuras ietekmē rodas ģenētiski determinēti šūnu dalīšanās pašregulācijas traucējumi (*Herceg, 2007*). Bez nozīmes netiek atstāti arī hormonu ekspozīcijas kumulatīvie efekti un pašas šūnas novecošanās radītie traucējumi, kuru viens no iemesliem ir oksidatīvais stress (*Yin, 2005*).

Populācijas novecošanās, saglabājoties normālam androgēnu līmenim asinīs, ir arī klīniskā praksē ticami pierādīts priekšdziedzera vēža riska faktors. Henkijs apkopojis datus par pirmreizēji diagnosticētajiem PV gadījumiem un konstatējis, ka vairāk nekā 75% PV pacientu ir vecāki par 65 gadiem (*Hankey, 1990*). Gados vecākiem vīriešiem bieži atrod slēptas gaitas asimptomātisku PV. Pēc Latvijas Veselības aprūpes statistikas gadagrāmatas datiem, 2004. gadā Latvijā dzīvoja 1 068 336 vīriešu, no kuriem 301 679 bija vecāki par 50 gadiem. Tas veido gandrīz 1/3 no Latvijas vīriešu populācijas. Latvijā, tāpat kā ekonomiski attīstītajās valstīs, vērojama sabiedrības novecošanās, kas saistāms ar pakāpenisku dzīvildzes pieaugumu un zemu dzimstību. Šādi nosacījumi ļauj prognozēt PV saslimstības pieaugumu.

Pētījumus par hereditāru priekšdziedzera vēzi publicējuši daudzi autori (*Bono, 2005; Gallus, 2007*). Par iedzimtības faktora nozīmi priekšdziedzera vēža etioloģijā

liecina priekšdziedzera vēža koncentrēšanās noteiktās dzimtās un augstā konkordance starp monozigotiem dvīņiem (*Cnattinius, 2009*). Steinbergs un līdzautori noskaidrojuši, ka vīrietim, kuram ir 2 vai vairāk pirmās pakāpes radnieki, kas slimo ar PV, ir 5–11 reizu lielāks risks saslimt ar PV (*Steinberg, 1990*). Citādās domās ir holandiešu zinātnieki (*Kiemeney, 2008*). Apsekojot 153 ģimenes ar pierādītu hereditāru prostatas vēzi, viņi nekonstatēja biežāku PV incidenci kā pārējā populācijā. Pēc speciālistu uzskatiem, 9–10% no visiem PV gadījumiem ir ģenētiski pārmantoti. Pārējos 90% gadījumu sastop sporādisku priekšdziedzera vēzi (*Hughes 2005; Fromont, 2008*). Fakts, ka starp pasaules ģeogrāfiskajiem rajoniem un valstīm PV saslimstības rādītājos pastāv ievērojama atšķirība (*Grönberg, 2003*), liecina, ka vismaz daļēji saslimstības rādītāju atšķirības starp dažādām etniskām grupām ir saistāmas ar ģenētiskiem faktoriem. Kā viens no faktoriem, kas nosaka vienas vai otras etniskas grupas lielāku PV predispozīciju, tiek minēts par šūnu dalīšanos atbildīgā DNS genoma polimorfisms dažādu etnisku grupu vidū (*Ross, 1998*). Ir zināms, ka ASV un Lielbritānijas melnādainajiem iedzīvotājiem ir ievērojami augstāks risks saslimt ar priekšdziedzera vēzi nekā šo valstu baltās rases pārstāvjiem (*Beawley, 2001; Freedland, 2005, Ben-Shlomo 2008*). Savukārt mazākus saslimstības rādītājus novēro Āzijas valstīs, kur prevalē kuņģa vēzis. Viszemākie saslimstības rādītāji ir Ķīnā (*Peyromaure, 2005*).

Viedokļi par vazektomijas nozīmi PV attīstībā dažādās publikācijās ir atšķirīgi. Džovannuci 1993. gada pētījumā atrodami dati, ka vīrieši, kuriem veikta vazektomija, ar PV saslimst biežāk (*Giovannucci, 1993*), savukārt Stenforda un kolēģu 1999. gadā veiktais pētījums un arī vēlāki pētījumi šādu pieņēmumu neapstiprināja (*Stanford, 1999; Schwingl, 2009*). Autori PV biežāku attīstību vazektomijas pacientiem hipotētiski saista ar antispermālu antivielu veidošanās, reducētu priekšdziedzera sekretoro aktivitāti un samazinātu androgēnu koncentrāciju ejakulātā.

Pētot noteiktai etniskai grupai neraksturīgi augsto PV attīstību šīs etniskās grupas migrantu vidū, atklājās, ka ietekme uz PV saslimstību ir arī vides un dzīvesveida atšķirībām. Tā, piemēram, Japānā pēdējos gados saslimstība ar priekšdziedzera vēzi pieaug. Šo tendenci saista ar Rietumu kultūras ietekmi – diētas izmaiņām (piesātinātās taukskābes) un vispārēju populācijas novecošanos (*Sata, 2001*). Dažos pētījumos konstatēta sakarība starp dzīvnieku valsts produktu, īpaši

liellopu gaļas, lietošanu uzturā (*Giovannucci, 1993, Kolonel, 1996*). Līdz šim nav izdevies pierādīt, ka PV attīstību varētu saistīt ar antropometriskiem rādītājiem, tostarp aptaukošanos (*World Cancer Research Fund Panel, 1997*). Apmēram 275 epidemioloģiski un vairāk nekā 3000 biomedicīniski pētījumi ir veltīti D vitamīna nozīmes izpētei dažādu vēžu, tostarp PV profilaksē. Bristoles pētnieku grupa (*Chen, 2009*) noskaidrojusi, ka zems plazmas D vitamīna līmenis ir viens no iespējamiem PV riska faktoriem. Pretējs viedoklis pausts citā pētījumā – Āns un līdzautori (*Ahn, 2008*) neatrada ticamu saistību starp D vitamīna trūkumu un PV attīstību.

Rezumējot PV kancerogēneses etioloģiskos un riska faktorus, jāmin Kanādas pētnieka Jošua un kolēģu (*Joshua, 2007*) secinājumi, ka izpratne par PV attīstību ir nepilnīga un galvenais ierobežojošais iemesls ir PV heterogenitāte, ko nosaka vienlaikus eksistējoši dažādu faktoru ietekmēti molekulāri bioloģiski mehānismi, kas galu galā noved pie malignā fenotipa izveidošanās.

### **2.1.3. Priekšdziedzera vēža populācijas atlase jeb skrīnings**

Jautājumā par plaša priekšdziedzera vēža skrīninga lietderīgumu medicīnas literatūrā atrodami visai pretrunīgi viedokļi. Ir publicēti dati, ka reģionos, kur ieviests iedzīvotāju populācijas skrīnings (ASV, Francija, Tirole), samazinās ar priekšdziedzera vēzi saistītā mirstība (*Hankey, 1999; Bartsch, 2001*), tomēr pagaidām skrīninga efektivitāte PV mortalitātes samazināšanā tiek apšaubīta galvenokārt nepietiekami plašu un ilglaicīgu novērojumu trūkuma dēļ. Savukārt ir pilnīgi skaidrs, ka ar priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) testa ieviešanu ir saistāms pēdējos 10 gados vērojama PV saslimstības pieaugums (*Schroder, 2007*). 1986. gadā sākot lietot PSA kā skrīninga testu, ASV novēroja PV incidences kāpumu. Palielinājās agrīno stadiju skaits un samazinājās ielaisto vēža formu gadījumi (*Catalona, 1991; 2004*). Deontoloģiski sarežģītākā skrīninga radīto problēmu daļa ir jautājums, ko darīt pacientiem, kuriem atklāti maza riska audzēji.

Par skrīninga negatīvajiem aspektiem uzskatāms psiholoģiskais un emocionālais stress, komplikācijas, kas saistītas ar sekojošiem, iespējams, atkārtotiem, izmeklējumiem (transrektālu ultrasonogrāfiju (TRUS) un biopsiju), īpaši pacientiem, kuriem ir paaugstināts PSA citu iemeslu dēļ un PV biopsijās netiek atklāts (*Roehl, 2002*). Savukārt zemas malignitātes audzēju atklāšana un tālāka ārstēšana būtiski neuzlabo pacienta veselību, līdz ar to šīs grupas pacientu agresīvas ārstēšanas lietderība ir apšaubāma (*Chodak, 1994; Bill-Axelsson, 2005; Newschaffer, 2000;*

Hugosson 2000, Robool, 2007). Vēra ņemami ir arī lielie ar skrīningu saistītie izdevumi veselības budžetā (Klein, 2009). Lai veicinātu PV agrīnu diagnostiku, plaša visaptveroša skrīninga vietā tiek ieteikts izmantot PV skrīninga testus tiem pacientiem, kas labprātīgi vērsušies pie ārsta (Gambert, 2001; Klotz, 2005; Greene, 2009; Brawley, 2009).

Kā priekšdziedzera vēža skrīninga testus izmanto digitāli rektālu izmeklēšanu, PSA noteikšanu un TRUS. Šos testus izmanto atsevišķi vai arī savstarpēji kombinējot.

## 2.2. Priekšdziedzera normālā anatomija, histoloģiskā uzbūve un fizioloģija

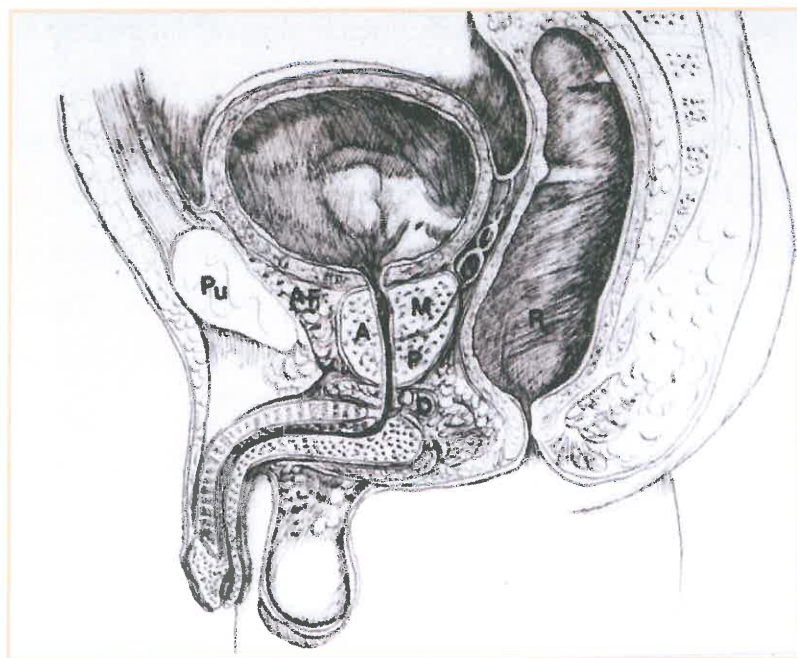
### 2.2.1. Normālā anatomija

Priekšdziedzeris (latīniski *prostate*) ir blīvas konsistences apgrieztas piramīdas formas orgāns, kas atrodas mazajā iegurnī aiz simfīzes. Dziedzeris aptver vīrieša urīnizvadkanāla augšdaļu. Pieauguša vīrieša normāla priekšdziedzera svars ir apmēram 15–20 g. Tā izmēri ir 3 cm augstumā, 4 cm platumā, 3 cm priekšēji mugurējā virzienā. Prostatas virsotne (latīniski *apex*) ir vērsta pret starpeni, bet pamatne (latīniski *basis*) pieguļ urīnpūšļa kakliņam, aizmugurē atrodas taisnā zarna (latīniski *rectum*), tādēļ to var izpalpēt, izmeklējot pacientu digitāli rektāli veidā. (McNeal, 1972; Walsh, 1983; Epstein, 1989). No ārpusē orgānu apņem blīvs saistaudu slānis, veidojot kapsulu. Urīnizvadkanāls (latīniski *urethra*) sagitālā plaknē stiepjas cauri priekšdziedzerim visā priekšdziedzera garumā un atrodas tuvāk tā priekšējai virsmai. To izklāj pārejas epitēlijs, ko aptver iekšējais garenisko un ārējais cirkulāro muskuļu slānis. Urīnizvadkanāls projicējas priekšdziedzera vidusdaļā. Urīnizvadkanāla gareniskās ass viduspunktā tas novirzās par aptuveni 35 grādiem uz priekšu. Šis leņķis sadala urīnizvadkanāla priekšdziedzera daļu proksimālā un distālā segmentā. Abās pusēs uz šīs līnijas atveras visi priekšdziedzera dziedzeru izvadkanāliņi. Virzienā uz urīnizvadkanāla leņķi kanāls paplašinās, un tā mugurējā sienā veidojas pacēlums – *coliculus seminalis*, kurā no katras puses atveras *ductus ejaculatorius*. *Ductus ejaculatorius* veidojas no *vas deferens* un *vesiculus seminalis* (Flocks, 1937; McNeal, 1972; Thango, 1992; Hinman, 1993).

Klīniski, pamatojoties uz rektālās palpācijas atradi, priekšdziedzeri iedala daivās. Mūsdienās tomēr biežāk tiek lietots prostatas zonālais dalījums, kas visā pilnībā neatbilst lobāram dalījumam.

### 2.2.2. Prostatas lobārais dalījums

Vecāka, bet joprojām tradicionāli uroloģiskā praksē lietota ir Lovslija 1912. gadā aprakstītā prostatas lobārā anatomija (*Lowsley, 1912*). Lovslijs iedala prostatu 5 daivās: priekšējā, vidusdaivā, mugurējā daivā un divās laterālās daivās, kuras sadala centrālā iedobe. Priekšējā daiva atrodas priekšpusē no uretras un sastāv no saistaudiem un gludās muskulatūras šķiedrām. Vidusdaiva atrodas starp *ductus ejaculatorius* un uretras prostatas daļu. Mugurējā un abas sānu daivas veido pārējo prostatas tilpumu, un šo daivu robežas nav skaidri definētas.



1. att. Vīrieša mazā iegurņa orgānu shematisks attēlojums viduslīnijas griezumā: R – rectum; PU – os pubis; A – priekšējā daiva; M – vidusdaiva; P – mugurējā daiva (*Resnick, 2003*)

Nopietnākais lobārā dalījuma trūkums ir neatbilstība pieauguša vīrieša prostatas uzbūvei, jo tas veidots, balstoties uz embrionālās prostatas anatomiju (*Hricak, 1987*).

### 2.2.3. Prostatas zonālais dalījums

Daudz jaunāka ir Džona Evansa Maknīla 1968. gadā atklātā un 1981. gadā publicētā priekšdziedzera zonālā anatomija (*McNeal, 1981*), kas tomēr klīniskajā praksē ienāca tikai 80. gados, attīstoties transrektālajai ultrasonogrāfijai (*Rifkin, 1997*). Priekšdziedzera uzbūves elementus Maknīls morfoloģiski iedalīja vairākās

anatomiskās zonas pēc to izvadkanālu lokalizācijas un embrioloģiskās attīstības (McNeal, 1978). Histoloģiskā uzbūve – prostata ir veidota no dziedzeraudiem (acīniem) un neacināriem audiem. Neacinārie audi ir galvenokārt uretras un priekšējās fibromuskulārās stromas sastāvā. Glandulārie elementi veido iekšējo un ārējo dziedzera daļu (Stamey, 1992). Prostatas zonālajam dalījumam ir divas būtiskas priekšrocības salīdzinājumā ar prostatas lobāro anatomiju: 1) zonas atšķiras pēc histoloģiskās uzbūves, un tās iespējams identificēt ar transrektālu ultrasonoskopiju; 2) dažādām prostatas slimībām ir raksturīga atšķirīga zonāla izplatība.

Maknīls izšķir 5 prostatas zonas: priekšējā fibromuskulārā stroma, periuretrālie dziedzer audi (kopā ar iekšējo sfinkteru), pārejas zona, centrālā zona un perifērā zona.

**Fibromuskulārā stroma** veido 1/3 no prostatas tilpuma. Tā ir biežāka pamatnes daļā, kur saplūst ar *m. detrusor* urīnpūšļa kakliņa daļā. Fibromuskulārā stroma (zona) nodala pārejas zonu audus no perifērās zonas. Attīstoties labdabīgai prostatas hiperplāzijai (LPH), pārejas zonas dziedzer audi ievērojami palielinās apjomā un saspiež fibromuskulārās zonas audus plānas joslas veidā, kas veido t.s. ķirurģisko kapsulu.

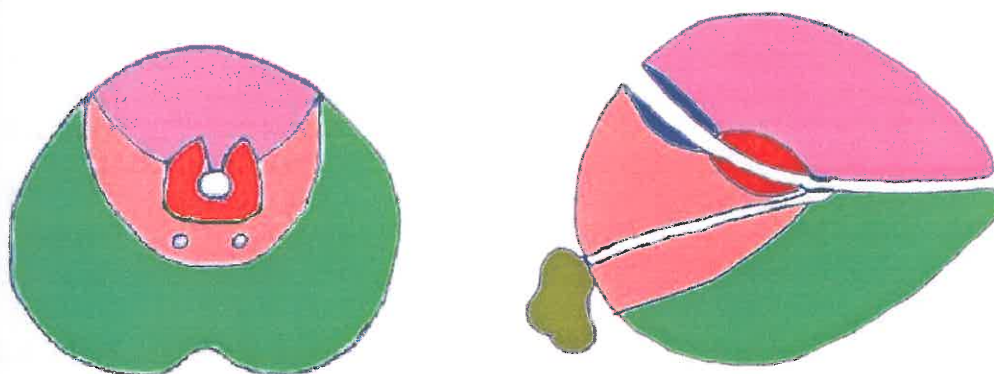
**Centrālā zona** atrodas prostatas pamatnes daļā ap proksimālo urīnizvadkanāla daļu. Caur to iet sēklas izviedējvadi (*ductus ejaculatorius*). Šajā zonā atrodas 25% no dziedzeraudiem, un tā izvietojas no urīnpūšļa pamatnes līdz *veromontanum*. Centrālās zonas dziedzer audi ir strukturāli un imūnhistoķīmiski atšķirīgi no pārējiem priekšdziedzera audiem. Līdz 10% no priekšdziedzera vēžiem veidojas šajā zonā, lai gan to var infiltrēt arī vēzis no citām no priekšdziedzera daļām.

**Perifērā zona** veido 70% no priekšdziedzera dziedzeraudiem un veido priekšdziedzera mugurējo un laterālo daļu. Tā izvadkanāli iet uz priekšdziedzera sinusu. 70% gadījumu adenokarcinoma veidojas šajā zonā, un šo zonu visbiežāk skar arī hronisks prostatīts (McNeal, 1988; Stamey, 1998; Augustin, 2003).

**Pārejas zona** ir priekšdziedzera audi, kas apņem urīnizvadkanāla priekšdziedzera daļu proksimāli no *ductus ejaculatorius*. Jaunam vīrietim pārejas zona veido 5–10% no priekšdziedzera audiem. Pārejas zonai ir svarīga klīniska nozīme, jo tajā retāk (15–20%) attīstās ļaundabīgi jaunveidojumi, bet bieži vērojama labdabīga priekšdziedzera hiperplāzijai (LPH).



Starp uretru ietverošās muskulatūras šķiedrām atrodas sīki **periuretrāli dziedzeri**. Lai gan šie dziedzeri veido mazāk par 1% no kopējā prostatas sekrēta daudzuma, tiem ir nozīme priekšdziedzera tilpuma veidošanā, attīstoties labdabīgai priekšdziedzera hiperplāzijai.



**2. att. A – prostatas vidusdaļas aksiāla (transversāla) griezuma shematisks attēlojums. B prostatas viduslīnijas longitudināla (sagitāla) griezuma shēma: zilā krāsā – periuretrālie dziedzeri; sarkanā krāsā – pārejas zona; sārtā krāsā – centrālā zona; gaiši violetā krāsā – priekšējā fibromuskulārā stroma; zaļā krāsā – perifērā zona ([www.hmc.org.qa/akme/ppt/Prostate](http://www.hmc.org.qa/akme/ppt/Prostate))**

Praktizējoši urologi un radiologi klīniskās prakses vajadzībām ir izveidojuši t.s. integrēto prostatas anatomijas modeli, kurā apvienoti lobārās un zonālās anatomijas koncepti (*Fergus, 2000*).

Priekšējās fibromuskulārās stromas ekvivalents, pēc lobārā dalījuma, ir priekšējā daiva. Periuretrālie dziedzeri kopā ar pārejas zonu veido prostatas iekšējo daļu (iekšējo dziedzeri), bet perifērā zona kopā ar centrālo zonu veido prostatas ārējo daļu (ārējo jeb perifēro dziedzeri). Tomēr bieži uroloģiskajā un radioloģiskajā literatūrā ar jēdzienu *iekšējais dziedzeris* tiek apzīmēta pārejas un centrālā zona, kas atbilst vidējai daivai, bet mugurējo un abas sānu daivas veido perifērā zona.

1. tab. Integrētais prostatas dalījums: lobārās un zonālās anatomijas atbilstība (Fergus, 2000)

Lobārais dalījums	Zonālais dalījums	Integrētā anatomija
Priekšējā daiva	Fibromuskulārā stroma	Priekšējā fibromuskulārā stroma
Vidējā daiva	Centrālā un pārejas zona	Iekšējais (centrālais) dziedzeris
Mugurējā un laterālās daivas (2)	Perifērā zona	Perifērais (ārējais) dziedzeris

#### 2.2.4. Morfoloģiskā uzbūve

Priekšdziedzeris ir 20–50 atsevišķu tubuloalveolāru dziedzeru komplekss. Prostatas parenhīmu veido daudzi atsevišķi dziedzeri, kas atrodas saistaudu stromā, kurā ir gludie miocīti. Dziedzeri atsevišķi vai savienojoties atveras urīnizvadkanāla priekšdziedzera daļā (Dālmane, 2004).

Pēc novietojuma izšķir trīs veidu priekšdziedzera dziedzerus (Aumuller, 1983): sīkus gļotādas dziedzerus, kas atrodas ap urīnizvadkanālu, zemgļotādas dziedzerus, kas arī novietojas gredzenveidīgi ap urīnizvadkanālu, un ārējos jeb galvenos priekšdziedzera dziedzerus, kas veido plašu dziedzeru ārējo zonu.

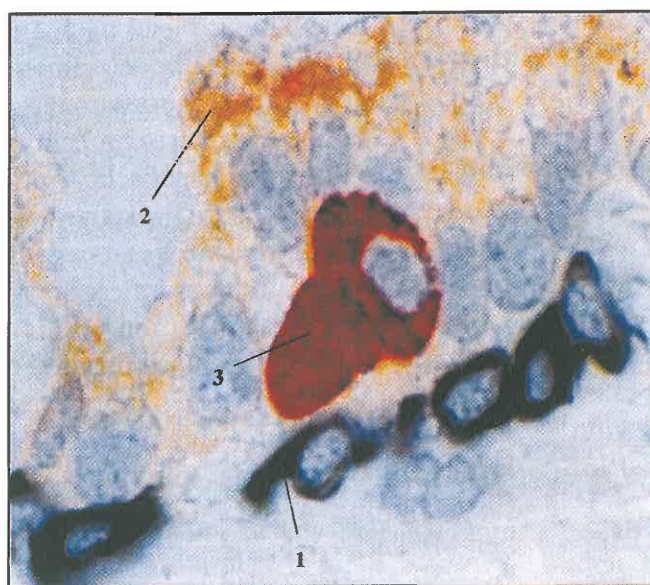
Priekšdziedzera epitēlija funkcija un morfoloģija ir atkarīga no testosterona sekrēcijas. Epitēlijs sekretē proteīnenzīmus, skābo fosfatāzi, fibrinolizīnu un prostaglandīnus. Priekšdziedzera dziedzeri, it sevišķi vecākiem vīriešiem, satur priekšdziedzera konkrementus (latīniski *corpora amylacea*) (Ross, 1995).

Priekšdziedzera epitēlijs savā starpā atšķiras arī pēc savas hormonālās regulācijas un marķieru ekspresijas. Pirmais šūnu fenotips ir priekšdziedzera sekretorais epitēlijs. Tas ir androgēnu atkarīgs un līdz ar to satur androgēnu receptorus. Vienīgi šis epitēlijs producē priekšdziedzera specifisko antigēnu un skābo fosfatāzi. Otrais šūnu fenotips ir bazālais epitēlijs. Funkcionāli tas ir androgēnu neatkarīgs. Pēc androgēnu līmeņa samazināšanās (kastrācija, novecošanās, hipoandrogēmija) tas saglabājas. Tas satur arī estrogēnu un progesterona receptorus. Šis epitēlijs producē augstas molekulārās masas citokeratīnu (klons 34BE12), kas ir specifisks šim šūnu tipam. Trešais šūnu tips ir ar neuroendokrīnu diferenciaciju, kuru var pierādīt ar hromogranīnu A un citiem endokrīniem šūnu

markieriem. Šīs šūnas izplatītas difūzi pa visu prostatu un producē vairākas neirosekretoras substances, tostarp serotonīnu.

Bonkhofs un kolēģi, pētot prostatas hiperplāzijas un PV morfoģenēzi, pierādīja, ka starp šiem šūnu veidiem pastāv cieša sakarība (Bonkhoff, 1998). Lielākais diferenciācijas potenciāls un augstākā proliferatīvā aktivitāte piemīt bazālajām šūnām, no kurām diferenciējoties veidojas pārējie šūnu tipi. Šajā slānī atrodas aptuveni 70% no visām aktīvi proliferējošām epiteliālām šūnām. Atlikušie 30% atrodas sekretoro šūnu zonā.

Priekšdziedzera glandulārie elementi ir tuboalveolāras uzbūves, tie ir izklāti ar kubisko vai cilindrisko epitēliju. Starp sekretējošām šūnām atrodamas atsevišķas neiroendokrīnās šūnas (3. attēls). Zem epiteliālām šūnām atrodas saplacinātas bazālās šūnas, kas izklāj katru acīnu un tiek uzskatītas par sekretējošā epitēlija cilmes šūnām. Epitēliju apņem stromālās gludo muskuļu šķiedras un saistaudi.



3. att. Priekšdziedzera epitēlijs: 1. Bazālo šūnu epitēlijs – marķēts ar augstas molekulmasas citokeratīnu, 2. Sekretoro šūnu tips – marķēts ar priekšdziedzera specifisko antigēnu (PSA), 3. Neuroendokrīna šūna (endokrīno šūnu tips) – marķēta ar hromogranīnu A. Gaismas mikroskopija: preparāta palielinājums – 400 reizes. Imūnhistoķīmiskais krāsojums (Lietuvietis, 2006)

### 2.2.5. Asinsapgāde un limfas drenāžas ceļi

Priekšdziedzera arteriālo asinsapgādi nodrošina *a.prostaticovesicalis*, kas ir *a.iliaca interna* zars katrā ķermeņa pusē. Tuvojoties priekšdziedzerim, artērija sadalās

2 galvenos zarus – *a.vesicalis inferior* un *a.prostatica*. Prostatas artērija, kuru veido 1–5 paralēlas gaitas zari, sasniedzot prostatas priekšēji laterālo virsmu, zarojas un veido divas intraprostatisko artēriju grupas: uretrālās un kapsulārās artērijas. Šīs artērijas apasiņo visu prostatu. *A.vesicalis inferior* veido papildu uretrālas artērijas, kas apasiņo apmēram trešdaļu no prostatas. Urīnizvadkanāla (uretrālās) artērijas penetrē priekšdziedzera pamatnes daļu no mugurēji laterālās puses. Tālāk šīs artērijas pagriežas kaudāli paralēli uretrai, lai apasiņotu periuretrālos dziedzerus un pārejas zonu. Tādējādi labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas gadījumā šīs artērijas nodrošina ievērojamu asinsapgādi hiperplazētajiem dziedzeraudiem. Kapsulas artērijas (*aa.prostaticae* zari) kopā ar prostatas artērijām lokalizētas galvenokārt gar prostatas mugurēji laterālo virsmu, no kurienes šo artēriju zari penetrē prostatas kapsulu un apasiņo dziedzera perifēro zonu (*Neumaier, 1995*). Artērijas kopā ar kavernozaļiem nerviem veido nervu asinsvadu kūlīti. Tas atrodas pie priekšdziedzera mugurēji laterālās kontūras un beidzas pie iegurņa diafragmas.

Venozā atplūde tiek nodrošināta caur venozajiem pinumiem, no kuriem galvenā loma ir dorsālo vēnu kompleksam (latīniski *plexus vv. dorsales prostatae*).

Limfātisko attecī nodrošina obturatorie un iekšējie iliakālie limfmezgli. Nelielu daļu limfas atplūdes nodrošina presakrālo limfmezglu grupa.

#### **2.2.6. Inervācija**

Simpātisko un parasimpātisko inervāciju nodrošina *plexus hypogastricus inferior* zari, kuri ap priekšdziedzeri veido sekundāru pinumu – *plexus prostaticus*. Nervi seko kapsulārās artērijas zariem. Priekšdziedzera parasimpātiskā inervācija veicina dziedzera sekrēciju. Simpātiskās šķiedras izraisa priekšdziedzera kapsulas stromas gludās muskulatūras kontrakciju. Aferentās nervu šķiedras iet no priekšdziedzera uz iegurņa pinumu un tālāk uz torakolumbāliem muguras smadzeņu centriem (*Hinman, 1993*).

#### **2.2.7. Fizioloģija**

Priekšdziedzera augšanu un sekrētu izdalīšanos nosaka androgēnie vīrieša dzimumhormoni. Testosterons, ko sekretē Leidiga šūnas lutenizējošā hormona (LH) ietekmē, nokļūst serumā, saistās ar globulīnu un nonāk priekšdziedzera audos. 95% no ejakulāta tilpuma rodas sēklas pūslīšos, priekšdziedzerī, bulbouretrālajos dziedzeros (*Cowper's* dziedzeros), bet nevis sēkliniekos (latīniski *testis*), kā bieži kļūdaini

uzskata. Pēc kastrācijas, medikamentu lietošanas vai arī sakarā ar hipotalāma–hipofīzes–sēklinieku androgēnu regulācijas traucējumiem samazinās androgēnu līmenis asinīs, kas noved pie priekšdziedzera audu involūcijas un sekrēcijas samazināšanās (*Bonkhoff, 1998*).

### **2.3. Prostatas vēža makroskopiskā un mikroskopiskā anatomija, izplatība un klīniskie simptomi**

#### **2.3.1. Prostatas vēža makroskopiskā anatomija**

Griezumā makroskopiski saskatāmie PV audi ir blīvas, reizēm akmenscietas konsistences (*Bostwick, 1997*). Vēža audu krāsa variē no pelēki bālas līdz dzeltenai, un tie redzami atšķiras no normālās parenhīmas, kas parasti ir brūnganā krāsā un ar sūkļveida konsistenci (*McNeal, 1988*). PV makroskopiskās un mikroskopiskās uzbūves īpatnības daudz pētījis amerikāņu patologs D.G. Bostvics. Viņš konstatējis, ka parasti PV audi ir atrodami ārpus makroskopiski saskatāmām robežām un ka tam nav raksturīgas nekrozes un hemorāģijas. Par nelielu audzēju klātbūtni var liecināt makroskopiski saskatāma struktūras asimetrija (*Bostwick, 1997; Bostwick, 2000*). Renšova un kolēģu pētījumos noskaidrojies, ka kopumā makroskopiski redzami audzēji ir lielāki, to malignitātes pakāpe un stadija ir augstāka, un tie parasti ir palpējami salīdzinājumā ar maziem (<5 mm) audzējiem, kuri lielākoties nav sataustāmi un ir ar zemu malignitātes pakāpi un stadiju (*Renshaw, 1998*). Daži lieli audzēji var nebūt makroskopiski saskatāmi, jo bojā prostatu difūzi infiltratīvā veidā (*Epstein, 1991; Hall, 1992*).

No ārstēšanas taktikas un prognozes viedokļa ļoti svarīgi zināt, vai audzējs ir izplatījies ārpus orgāna robežām. Pārejas daļas audzēju ekstraprostatiskā izplatība parasti notiek gar priekšējo dziedzera kontūru, bet daudz biežāk sastopamie perifērās daļas audzēji izplatās galvenokārt mugurēji laterālā virzienā (*McNeal, 2001*). Perifērās zonas audzēji bieži infiltrē periprostatiskos audus, augot gar neirovaskulāro kūlīti (*Villers, 1989*) vai ieaugot tieši. Lieli audzēji vēlīnās stadijās, izplatoties kranialā virzienā, var infiltrēt urīnpūšļa pamatni un radīt urīnpūšļa kakliņa un ureteru obstrukciju.

Sēklas pūslīšu iesaiste notiek vairākos veidos: ieaugot tieši no dziedzera pamatnes; izplatoties gar *ductus ejaculatorius* un augot gar limfvadiem un asinsvadiem (*Ohuri, 1993*). Mugurējā daļā Denonviljē (*Denonvillier*) fascija veido

barjeru audzēja tālākai izplatībai, tādēļ ieaugšana taisnās zarnas sienā sastopama relatīvi reti (*Villers, 1993*).

Metastātiska audzēja izplatība sākas ar ieaugšanu limfovaskulārajā telpā. Visbiežāk metastātiski tiek bojāti reģionāli limfmezgli, iegurņa kauli un mugurkauls. Pirmās limfmezglu metastāzes parasti atrodamas obturatorā un hipogastrija limfmezglu grupās, kam seko ārējie un kopējie iliakālie un presakrālie limfmezgli. Tipiska prostatas vēža diseminācijas pazīme ir metastazēšanās kaulu smadzenēs ar osteoblastiskām pārmaiņām kā atbildes reakciju (*Gao, 1999*). Metastātiski bojājumi skar kaulus pēc biežuma šādā secībā: iegurņa kauli, jostas skriemeļi, ribas, kakla skriemeļi, augšstilba kauli, galvaskauss, krusta kauls un augšdelma kauli. Viscerālo orgānu (biežāk aknu un plaušu) bojājums sastopams reti, parasti slimības gala stadijā (*Eble, 2004, Greene, 2002*).

### 2.3.2. Morfoloģija

Prostatas adenokarcinomas variē no labi diferencētām glandulārām struktūrām, ko grūti atšķirt no labdabīgiem audiem, līdz zemu diferencētiem audiem, kuru piederība prostatai ir grūti nosakāma. Praktiski visiem prostatas vēžu veidiem ir viena kopīga īpatnība – tiem raksturīgs tikai viens šūnu veids bez bazālo šūnu kārtas. Savukārt labdabīgiem dziedzeraudiem zem sekretorās šūnu kārtas vienmēr atrodas bazālo šūnu slānis (*McNeal, 1988*). Bez parastas adenokarcinomas bieži vienlaikus ar to var atrast šādus vēža histoloģiskos variantus: atrofiska forma, pseidohiperplastisks variants, t.s. “putu šūnu” forma, koloīda un gredzenšūnu forma (angliski *signet ring*), onkocītu forma (angliski *oncocytic*), limfoepiteloīdais variants un sarkomatozais variants.

### 2.3.3. Malignitātes diferenciacijas pakāpe

Arī pašlaik eksistē dažādas sistēmas PV malignitātes pakāpes definēšanai. Joprojām medicīnas literatūra tiek diskutēts par šūnu ļaundabīguma kritērijiem. Daļa autoru uzskata, ka jāņem vērā dziedzeršūnu diferenciacija un kodolu atipija. Otra pētnieku grupa – ka būtiska nozīme ir tikai šūnu diferenciacijas pakāpei. Donalds F. Glīsons 1993. gadā izveidoja savu PV šūnu malignitātes gradācijas sistēmu, kuru vēlāk nosauca autora vārdā par Glīsona (*Gleason*) skalu. 1993. gadā to ieteikusi lietot arī Pasaules Veselības organizācijas *consensus* konference, un tā ir mūsdienās visbiežāk lietotā PV malignitātes pakāpes noteikšanas sistēma. Šī sistēma balstās uz PV šūnu

izskatu mikroskopā, neņemot vērā kodolu atipiju. Glīsona skalā ir izdalītas piecas malignitātes pakāpes. Malignitātes pakāpei piešķirtie skaitļi variē no 1 līdz 5 (angliski *Gleason grade*). Palielinoties Glīsona skaitlim, šūnu diferenciācijas pakāpe samazinās. Prostatas vēzim ir raksturīga izteikti neviendabīga histoloģiskā uzbūve, un parasti tas satur šūnas ar dažādu malignizācijas pakāpi. Lai definētu kopējo malignitātes pakāpi, patologs nosaka un piešķir pirmo no skaitļiem atbilstoši visizplatītākajām tumora malignajām šūnām, otro skaitli atbilstoši nākamajai pēc izplatības maligno šūnu grupai. Ja audzējs nav sadalāms vairākās daļās pēc izplatības pakāpes, tad otrs skaitlis tiek pielīdzināts un ir vienāds ar pirmo. Saskaitot minētos divus skaitļus, veidojas summa (angliski *Gleason score*), kas raksturo tumora malignitātes pakāpi. Glīsona summa atrodas robežās no 2 līdz 10.

Labi diferencētu audzēju Glīsona summa ir robežās no 2 līdz 4, vidēji diferencētu audzēju summa ir robežās no 5 līdz 7 un zemu diferencētu audzēju Glīsona summa ir robežās no 8 līdz 10. Pašlaik nav zināms, cik bieži un ar kādu ātrumu notiek šūnu atipijas progresēšana. Kopumā lielākiem audzējiem ir raksturīga augstāka malignitātes pakāpe (*McNeal, 1990*), kas var būt skaidrojams ar augstākas malignitātes pakāpes šūnu lielāku mitotisku potenciālu.

#### **2.3.4. Augstas pakāpes prostatas intraepiteliāla neoplāzija**

Augstas pakāpes intraepiteliālu neoplāziju (APIN) radikālas prostatektomijas preparātos atrod 85–100% gadījumos (*de la Torre, 1993, Qian, 1997, Quinn, 1990*). APIN klātbūtne prostatas biopsijas preparātos uzskatāma par drošāko vēža prekursoru (*O'Dowd, 2000, Wills, 1997*). Morfoloģiski APIN raksturo priekšdziedzera acināro un izvadu struktūru sekretorā epitēlija displastiskas izmaiņas.

Prostatas vēzi un APIN vieno vairākas kopīgas pazīmes: 1. abu patoloģisko procesu incidence un izplatība pieaug, palielinoties vīriešu vecumam (*Sakr, 1993*); 2. prostatas vēža gadījumos APIN izmaiņu plašums un sastopamības biežums ir lielāks (*McNeal, 1986*); 3. abi patoloģiskie procesi bieži ir multifokāli, galvenokārt lokalizēti priekšdziedzera perifērajā zonā (*Qian, 1997*) un sonogrāfiski var izskatīties hipohogēni (*Hamper, 1991*). APIN nerada nekādus klīniskus simptomus un nav PSA līmeņa paaugstināšanās iemesls (*Ronnett, 1993*).

### **2.3.5. Prostatas vēža klīniskie simptomi**

Pat pirms PSA testa ieviešanas klīniskajā praksē prostatas vēzis lielākajā daļā gadījumu bija asimptomātisks un tika diagnosticēts tikai digitāli rektāla izmeklējuma laikā. Mūsdienās, pateicoties PSA skrīningam, prostatas vēža vidējais tilpums atklāšanas brīdī ir samazinājies. Līdz ar to simptomātisku pacientu ir vēl mazāk. Lielākā daļa audzēju attīstās perifērā dziedzera daļā, tādēļ sūdzību, kas saistītas ar urīnpūšļa izejas obstrukciju, iemesls parasti ir pārejas zonā attīstījusies labdabīga prostatas hiperplāzija. Tomēr arī sakarā ar LPH veiktas transuretrālas rezekcijas (TURP) materiālā atrod malignas pārmaiņas 8% gadījumu (Mai, 2000). Retos gadījumos ļoti liels perifērās daļas audzējs var radīt arī urīnpūšļa izejas obstrukcijas simptomus. Lokāli izplatītu prostatas vēzi sastop daudz retāk nekā agrāk, un tā simptomi var būt sāpes iegurnī, rektāla asiņošana un obstrukcija (Scott, 1969). Metastātisks process kaulos parasti ir saistīts ar sāpēm iegurnī un mugurkaulā, kur tas var radīt muguras smadzeņu kompresiju (Huddart, 1997). Bieži prostatas vēža atklāšanas brīdī konstatētais skeleta bojājums tomēr ir asimptomātisks (Stattin 1997). Reti, tomēr reizēm prostatas vēzis atklāšanas brīdī manifestējas ar palielinātiem limfmezgliem, parasti iegurnī, dažkārt arī supraklavikulāri un kreisajā aksilārajā apvidū.

Priekšdziedzera audzēja klīniskās formas:

- 1) simptomātisks – ir klīniskās izpausmes, palpē primāro audzēju;
- 2) slēpts – ir metastāzes, bet nevar pierādīt primāro audzēju;
- 3) latents – nav klīnikas, gadījuma histoloģiskā atrade.

## **2.4. Priekšdziedzera vēža klasifikācija, klīniskās formas un ārstēšanas pamatprincipi**

### **2.4.1. Priekšdziedzera vēža klasifikācija**

Lai katrā individuālā gadījumā izvēlētos labāko iespējamo ārstēšanas veidu, ir svarīgi iespējami precīzi noteikt PV klīnisko stadiju. Kā prognostisku komponentu iekļauj audzēja malignitātes pakāpi, seruma marķierus (PSA u.c.). Aizvien lielāka nozīme slimības stadijas novērtēšanā ir attēldiagnostikas (TRUS – transrektāla ultrasonoskopija, DT – datortomogrāfija, MR – magnētiskā rezonanse) rezultātiem (Eble, 2004).



Pašreiz pieņemto un plaši lietoto TNM klasifikāciju izmanto, lai iedalītu pacientus atsevišķās grupās. Piederība noteiktai grupai nosaka turpmākās ārstēšanas taktikas izvēli (*Horwich A, 2009*).

TNM (angliski *Tumor-Node-Metastasis*) klasifikācija:

T – primārs audzējs;

Tx – nav iespējams noteikt;

To – nav datu par audzēju;

Tis – *carcinoma in situ*;

T1 – klīniski nemanāms audzējs, nepalpējams, nevizualizējams;

T1a – ≤5% audzēja šūnu TURP materiālā, DRI nav izmaiņu;

T1b – >5% audzēja šūnu TURP materiālā, DRI nav izmaiņu;

T1c – diagnosticēts sakarā ar paaugstinātu PSA, DRI nav izmaiņu, TRUS nav izmaiņu;

T2 – audzējs neizplatās ārpus priekšdziedzera kapsulas\*;

T2a – audzējs palpējams DRI vai redzams TRUS vienā daivā, aizņem <1/2 no daivas;

T2b – audzējs palpējams DRI vai redzams TRUS vienā daivā, aizņem >1/2 daivas;

T2c – audzējs palpējams DRI vai redzams TRUS, aizņem abas daivas;

T3 – audzējs izplatās ārpus priekšdziedzera kapsulas;

T3a – audzējs izplatās ekstrakapsulāri, vienā vai abās pusēs;

T3b – iesaistīti *vesiculus seminalis*;

T4 – audzējs izplatās tieši uz urīnpūšļa kaklu, ārējo sfinkteru, taisno zarnu, *m. levator ani* vai iegurņa sienu.

N – reģionālie limfmezgli;

Nx – nav iespējams noteikt;

N0 – nav datu par reģionālām metastāzēm;

N1 – metastāzes reģionālos limfmezglos vai limfmezglā.

M – attālas metastāzes;

Mx – nav iespējams noteikt;

M0 – nav attālu metastāžu;

M1 – attālas metastāzes;

M1a – metastāzes attālos limfmezglos;

M1b – metastāzes kaulos;

M1c – metastāzes citos orgānos un audos.

\* Tumora invāzija priekšdziedzera *apex* daļā vai kapsulā (necaurogot kapsulu) tiek klasificēta kā T2.

#### **2.4.2. Audzēja izplatības (T stadijas) noteikšana**

Novērtējot audzēja stadiju, vissvarīgāk ir diferencēt lokalizētas intrakapsulāras izplatības T1–T2 stadijas audzēja formas no lokāli izplatītiem T3–T4 stadijas audzējiem, kurus raksturo ekstrakapsulāra tumora augšana. Netieši par iespējamu tumora ekstrakapsulāru izplatību ļauj spriest PSA līmenis serumā, biopsijas Glīsona skaitlis un DRI rezultāti. Narajans un kolēģi konstatējuši, ka 70% pacientu ar biopsijas Glīsona skaitli  $\leq 6$  audzējs ir lokāli neizplatīts (*Narayan, 1995*). Zināma, lai gan aizvien mazāka, nozīme (sakarā ar agrāku diagnostiku un nelieliem tumora izmēriem) ekstrakapsulāras izplatības novērtēšanā ir arī DRI atradei. Pašlaik par visprecīzāko neinvazīvo metodi audzēja ekstrakapsulāras izplatības noteikšanā ir uzskatāma MR (*Wang, 2004; Bloch, 2007*).

#### **2.4.3. Limfmezglu infiltrācijas (N stadijas) noteikšana**

Limfmezglu iesaistes novērtējums patoloģiskajā procesā ir īpaši svarīgs gadījumos, kad jāizšķiras par radikālu ārstēšanas taktiku. Pisanskis un kolēģi konstatējuši, ka augsts PSA līmenis serumā, slimība T2b–T3 stadijā, zema PV diferenciācijas pakāpe un ekstrakapsulāra izplatība ir tie faktori, kas nosaka paaugstinātu metastāžu risku limfmezglos (*Pisansky, 1996*). Joprojām „zelta standarts” limfmezglu metastāžu diagnostikā ir intraoperatīva limfadenektomija. Neinvazīva diagnostiskā alternatīva ar 100% jutību un 95,7% specifiskumu ir MR izmeklējums ar retikuloendoteliālās sistēmas kontrastvielu – ultramazu superparamagnētisku dzelzs oksīda nanodaļiņu (USPIO) izmantojumu (*Harisinghani, 2003; Wang, 2006*).

#### **2.4.4. Metastāžu (M stadijas) noteikšana**

Skeleta metastāzes konstatē 85% pacientu ar priekšdziedzera vēzi gala stadijā (*Whitmore, 1984*). Metastātiska PV gadījumos parasti atrod ievērojami paaugstinātu seruma PSA līmeni, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis serumā atrodams 70% pacientu ar priekšdziedzera vēža metastāzēm skeletā (*Wolf, 1999*). Lai noteiktu attālas PV metastāzes, mūsdienās visbiežāk lietotā metode ir skeleta scintigrāfija. Tā ir

pārāka par citām skeleta metastāžu diagnostikas metodēm – pārskata rentgenogrāfiju kauliem un seruma sārmainās fosfatāzes noteikšanu (*Van der Wall, 1998*). Vairākos pētījumos tomēr ziņots par salīdzinoši labākiem MR rezultātiem nelielu agrīnu kaulu smadzeņu metastāžu gadījumos, kad metastātiskais process nav radījis kortikālu bojājumu (*Traill, 1999; Taoka, 2001*).

#### **2.4.5. Priekšdziedzera vēža ārstēšanas pamatprincipi**

Ārstēšanas iespējas ir atkarīgas no slimības stadijas. Ķirurģiska ārstēšana ir indicēta, ja pacientam ir T<sub>1</sub> un T<sub>2</sub> stadijas audzējs un nav norādījumu par metastāzēm. Šādos gadījumos veic radikālu prostatektomiju. Ar šo terminu saprot pilnīgu priekšdziedzera un *vesicula seminalis* ekstirpāciju ar sekojošu uretras un urīnpūšļa anastomozi (*Walsh, 1983*). Pēdējo gadu ķirurģiskās ārstēšanas sasniegumi saistās ar laparoskopisku un robota asistētu laparoskopisku radikālas prostatektomijas tehnikas izveidi (*Walsh, 2005; Loeb, 2009*).

Radikāla prostatektomija ir visefektīvākā ārstēšanas metode pacientiem ar lokalizētu priekšdziedzera vēža formu. Ideāls kandidāts šādai operācijai ir pacients vecumā līdz 70 gadiem bez nopietnām blakusslimībām, kura prognozējamais dzīves ilgums ir vairāk par 10 gadiem (*Barre, 2007*).

Radikāli ārstēt PV iespējams arī, apstarojot priekšdziedzeri un reģionālos limfmezglus. Pie ārstēšanas komplikācijām pieskaitāms cistīts un proktīts (*Sandler, 2006; Pollack, 2000*). Labāki rezultāti sasniedzami, lietojot intensitāti modulējošu 3D radioterapiju. Ārēja apstarošana ir izvēles metode vecākiem pacientiem ar nopietnām blakusslimībām.

Iekšējā apstarošana jeb brahiterapija ir ilgstošs ārstēšanas veids, kura laikā starojuma efektu nodrošina priekšdziedzerī ievadīti radioaktīvi dēsti vai adatas. Metode nav piemērota liela apjoma audzēju ārstēšanai, bet ir saudzējošāka – urīnpūslis un taisnā zarna tiek mazāk ietekmēti (*Machten, 2006; Ash, 2000*).

Lokāli izplatīta vai metastātiska vēža ārstēšanā vairākumā gadījumu lieto ārstēšanas metodes, kuru nolūks ir bloķēt vīriešu dzimumhormonu ietekmi uz priekšdziedzeri. To var panākt, vai nu nomācot vīriešu dzimumhormona testosterona veidošanos sēkliniekos (ķīmiska vai ķirurģiska kastrācija), vai ievadot organismā vielas, kas neļauj testosteronam piekļūt priekšdziedzera vēža šūnām (antiandrogēnu terapija) (*Seidenfeld, 2000; Loblaw, 2007*). Hormonālā ārstēšana ir paliatīva metode, kuru lietojot, iespējams panākt slimības simptomu mazināšanos.

Piesardzīga novērošana ir ārstēšanas stratēģija, kas paredz aktīvu pacienta novērošanu un iespējamās ārstēšanas atlikšanu uz vēlāku laiku. Terapija tiek sākota, ja pacientam konstatē PSA pieaugumu vai PV tālāku izplatību. Šāda taktika ir pieņemama galvenokārt pacientiem ar augstu diferencētu PV (*Wilt, 2009, Oliffe, 2009*), un tās nolūks ir saglabāt pacientu dzīves kvalitāti.

## **2.5. Priekšdziedzera vēža klīniski laboratoriskās diagnostikas metodes**

### **2.5.1. Digitāli rektāls izmeklējums**

Vēl nesenā pagātnē digitāli rektālais izmeklējums un prostatas biopsija palpācijas kontrolē bija vienīgās pieejamās diagnostikas metodes. DRI ir subjektīva metode ar lielu rezultātu variabilitāti atkarībā no izmeklējuma veicēja, kas tomēr kopumā ir zema (*Smith, 1995*). Jāņem vērā, ka palpējami ir tikai samērā lieli audzēji, savukārt palpējamā mezgla morfoloģiskais substrāts var būt arī labdabīga patoloģija – cistas un kalcināti, kurus nav nepieciešams punktēt. Klīniskos pētījumos PV pacientiem DRI kā skrīninga metode uzrāda pieticīgus rezultātus. Tās jutīgums ir 52%, specifiskums 81% (*Kirby, 1996*). DRI bieži nepietiekami novērtē tumora izplatību un slimības stadiju. Spigelmans salīdzināja pirmsoperācijas DRI atradi ar radikālas prostatektomijas morfoloģiskiem rezultātiem un konstatēja, ka pozitīva korelācija starp DRI un tumora stadiju ir mazāk nekā 50% gadījumu (*Spigelman, 1986*). PSA testa un transrektālas prostatas ultrasonogrāfijas (TRUS) ieviešana strauji palielināja agrīni atklāto prostatas vēža gadījumu skaitu (*Partin, 1990; Rifkin, 1990*). Tomēr izrādījās, ka atsevišķos gadījumos palpējami mezgli nav saskatāmi sonogrāfiski un otrādi – sonogrāfiski pārliecinoši redzami PV var nebūt palpējami (*Ohuri, 2003*).

### **2.5.2. Audzēju marķieri**

Beitss un Longo 1987. gadā izvirzīja ideāla audzēju marķiera priekšnoteikumus, kas ir aktuāli joprojām. Audzēja marķiera īpašībām būtu jāatbilst šādām pazīmēm: tie ir viegli nosakāmi organisma šķidrums; tos producē audzēja šūnas (veseli audi un orgāni, manifestējoties slimībai, to neproducē); producējas agrīnā slimības stadijā; marķiera daudzums korelē ar audzēja masu; daudzums korelē ar audzēja ārstēšanas efektu. Priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA) atbilst gandrīz visiem izvirzītajiem kritērijiem. Vangs un kolēģi 1973. gadā no priekšdziedzera sekrēta izdalīja proteīnu, kuru nosauca par priekšdziedzera specifisko

antigēnu. Vēlāk gan tika atklāts, ka ļoti nelielā daudzumā šo substanci producē arī endometrijs, piena dziedzeri, virsnieru un nieru audzēji. PSA ir glikoproteīns, kas sintezējas priekšdziedzera epitēlijā un tiek izdalīts tiešā veidā prostatas izvados.

PSA lielākā daļa serumā atrodama saistībā ar olbaltumu molekulu, bet neliela daļa ir t.s. brīvā PSA frakcija. Brīvā PSA daudzums biežāk ir proporcionāli lielāks pacientiem ar labdabīgām prostatas pārmaiņām. Parasti diagnostiskos nolūkos tiek noteikts kopējais PSA daudzums, kuru veido saistītā un brīvā PSA summa. Vairākos pētījumos ASV ar brīvprātīgajiem – veseliem vīriešiem vecumā no 50 līdz 80 gadiem –, neizvērtējot atsevišķi priekšdziedzera masu, konstatēja, ka kopējā PSA līmenis serumā  $\leq 4,0$  ng/ml ir 90% gadījumu, 4,0–10,0 ng/ml ir 8% gadījumu, un tikai 2% gadījumu ir  $> 10,0$  ng/ml – atbilstoši priekšdziedzera vēzi atrada:  $< 1\%$ , 26% un 53% gadījumu (*Catalona, 1994; Stamey, 1994*).

Pašreiz definētais PSA „normas” līmenis asins serumā no 0–4,0 ng/ml ir kompromiss starp testa jutīgumu un specifiskumu. PSA līmeņa izmaiņas norāda par prostatas kā orgāna bojājumu, nevis liecina par kādas specifiskas priekšdziedzera slimības esamību (*Polascik, 1999*). PSA līmeņa paaugstinājums var būt saistīts kā ar labdabīgu patoloģiju – iekaisumu, labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH) – un uroloģiskām manipulācijām, tā arī ar malignām pārmaiņām. Palielinoties pacientu vecumam, pieaug labdabīgu hiperplastisku pārmaiņu iespējamība. Osterlings ierosināja ieviest vecuma korekciju PSA līmeņa novērtēšanai, nosakot, ka 40–49 g. vecumā par normālu tiek uzskatīts PSA līmenis no 0–2,4 ng/ml, 50–59 g. vecumā 0–3,8 ng/ml, 60–69 g. vecumā 0–5,6 ng/ml un 70–79 g. vecumā 0–6,9 ng/ml (*Oesterling, 1993*). Izvēloties šādu pieeju, uzlabojas vēža diagnostika jaunākiem vīriešiem un ir iespējams izvairīties no nevajadzīgām biopsijām vecākiem pacientiem. Šādam uzskatam tomēr ir daudz oponentu. Katalona un līdzautori iekļāva pētījumā 6630 par 50 gadiem vecāku pacientus ar PSA līmeni virs 4 ng/ml. Veicot biopsiju, audzējs tika konstatēts 264 gadījumos. Autori aprēķinājuši, ka, paaugstinot 60–69 gadus veciem pacientiem PSA normas līmeni no 4 līdz 4,5 ng/ml, biopsiju skaits samazinātos par 15%, bet netiktu diagnosticēti 8% no audzējiem šajā vecuma grupā. Savukārt, ja paaugstinātu PSA normas līmeni vairāk nekā 70 gadu veciem pacientiem līdz 6,5 ng/ml, būtu iespējams veikt par 44% mazāk biopsiju, bet paliktu nediagnosticēti 47% no audzējiem šajā vecuma grupā (*Catalona, 1994*). Tas ļauj autoriem secināt, ka PSA normas līmeņa paaugstināšana nav viennozīmīgi vērtējama,

jo līdz ar biopsiju skaita samazinājumu vienlaikus pieaug arī nediagnosticēto audzēju skaits vecāko pacientu grupā. Otru PSA testa izmantojuma ierobežojumu rada fakts, ka ap 20% gadījumu audzēji neproducē PSA un līdz ar to PSA līmenis nav paaugstināts. Tā, piemēram, Tompsona un kolēģu pētījumā 2950 vīriešiem ar PSA līmeni <4,0 ng/ml PV biopsijā atrada 449 (15,2%) gadījumos, turklāt 14,9% gadījumu PV Glīsona skaitlis bija 7 un vairāk (*Thompson, 2004*).

Iespēju samazināt nevajadzīgi veiktu biopsiju skaitu rada PSA derivātu izmantojums klīniskajā praksē. No tiem biežāk tiek lietota brīvā un kopējā PSA attiecība ( $N < 18\%$ ), PSA blīvums (PSA un prostatas tilpuma attiecība) un PSA pieauguma ātrums ( $N < 0,75$  ng/ml/gadā). Taču arī šo rādītāju specifiskums nav absolūts. Ņemot vērā pretrunas šī biomarkiera izmantojuma iespējās, pašlaik nav iespējams definēt optimālo PSA līmeņa sliksni, kuru sasniedzot ir jāveic biopsija (*Hernandez, 2004; Shah, 2005*). DRI un PSA kombinācija uzrāda augstāku pozitīvu paredzamo vērtību attiecībā uz pozitīvu biopsijas rezultātu nekā izolēts PSA līmeņa vērtējums (*Babaian, 1993*), tomēr tas var neatbilst patiesībai zemu PSA vērtību gadījumos (*Beemsterboer, 1999*).

PSA līmenis lielā mērā korelē ar patoloģiskā procesa stadiju un prognozi un ir izmantojams, lai kontrolētu terapijas efektu. Interpretējot absolūtā PSA līmeņa rādītāju, nepieciešams ņemt vērā pacientu vecumu, dziedzera lielumu un iespējamu infekciju. Algoritmi jeb nomogrammas, kurās izmanto stadijas, malignitātes pakāpes, un PSA līmeņa kombināciju attiecībā uz patoloģiskā procesa stadiju un prognozi (piem., iespējamu slimības remisijas ilgumu pēc lokālas terapijas), ir ar lielāku ticamību nekā katrs no minētajiem faktoriem atsevišķi (*Kattan 1997; 2000*).

## **2.6. Priekšdziedzera vēža attēldiagnostikas metodes**

Prostatas vēža diagnostikas triādes trešā, ļoti būtiskā sastāvdaļa ir prostatas vizuālā diagnostika. Attēldiagnostikai ir bijusi izšķiroša nozīme prostatas vēža stadijas noteikšanā jau kopš skeleta rentgenogrāfijas izgudrošanas, bet joprojām tiek debatēts par precīzām indikācijām konvencionālu izmeklēšanas metožu, tādu kā kaulu scintigrāfijas, datortomogrāfijas (DT), magnētiskās rezonanses (MR), ultrasonogrāfijas (US), kombinētas pozitronu emisijas tomogrāfijas un datortomogrāfijas (PET/DT), izmantošanai, kā arī par šo metožu specifiskumu un jutīgumu. Sekojot zinātnisko izgudrojumu un tehnisko inovāciju progresam, pieejamo

attēldiagnostikas metožu izvēle nepārtraukti paplašinās. Transrektālai US, MR, DT, kaulu scintigrāfijai un PET katrai ir savas priekšrocības, trūkumi un indikācijas.

### 2.6.1. Datortomogrāfija

Pašlaik DT nepiedāvā nozīmīgas papildu iespējas prostatas vēža diagnostikā, izņemot iegurņa limfmezglu un attālu metastāžu diagnostiku stadijas vērtēšanai. Pat pacientiem ar PSA līmeni virs 25 ng/ml limfmezglu bojājumu ar DT metodi izdodas apstiprināt tikai apmēram 30% gadījumu (*Flanigan, 1996*). Šīm indikācijām MR izmeklējums pakāpeniski aizstāj DT.

### 2.6.2. Magnētiskā rezonanse

Vefers 2000. gadā publicētā pētījumā apgalvoja, ka, lietojot endorektālus MR izmeklējumus, var atrast tikpat daudz audzēju kā seškārtējās (sekstantās) biopsijās (*Wefer 2000*). Tā kā joprojām ir nepieciešams veikt biopsijas diagnozes apstiprināšanai un malignitātes pakāpes noteikšanai, šīs metodes papildu vērtību līdz šim nav izdevies noskaidrot. MR galvenokārt tiek lietota, lai noteiktu audzēja apjomu un lokālo izplatību. Engelbrehta un līdzautoru veiktajā metaanalīzē ir noskaidrojies, ka pastāv ievērojamas atšķirības audzēja lokālās izplatības novērtējumā. Maksimālie kopējie jutības un specifiskuma rādītāji ekstrakapsulāras izplatības novērtējumā bija 71% (*Engelbrecht, 2002*).

Iespējas uzlabot prostatas audzēju lokalizācijas un īpatnību raksturojumu varētu būt saistītas ar jauno MR tehnoloģiju – MR spektroskopijas, trīsdimensiju MR un MR ar dinamisku audu kontrastēšanu ieviešanu klīniskajā praksē (*Futterer, 2006; Scheidler, 1999*). Hara un līdzautori apgalvo, ka, lietojot dinamisko MR, ir iespējams precīzi noteikt audzēja lokalizāciju un stadiju (*Hara, 2005*). Preoperatīva endorektāla MR varētu sniegt vērtīgu papildu informāciju pacientiem ar vidēju un augstu ekstrakapsulāras audzēja izplatības risku. Tiek ziņots, ka trīs teslu MR izmantojums, ja šo izmeklējumu veic pieredzējuši speciālisti, paaugstina lokālas izplatības novērtējuma precizitāti līdz 94% (*Futterer, 2006*). Tomēr MR, sevišķi jaunākās tehnikas, nav plaši pieejamas parastā klīniskajā praksē, un joprojām tie ir salīdzinoši dārgi izmeklējumi. Tiem var izrādīties būtiska nozīme, diagnosticējot audzēju augsta riska pacientiem, kuru biopsiju rezultāts ir negatīvs, vai ir paredzama ekstrakapsulāra audzēja izplatība.

### 2.6.3. Pozitronu emisijas tomogrāfija

PET tiek lietota klīniskajā praksē kopš 20. gs. 80. gadu vidus, un ar to var vizualizēt prostatas vēzi (*de Jong, 2002*). Tomēr to audzēju lokalizācijai un diagnostikai, kuri neiziet ārpus orgāna robežām, šī metode nav piemērota (*Farsad, 2005; Liu, 2001*).

PET var būt nozīme limfmezglu novērtējumā un recidīva lokalizēšanai, kad pēc terapijas paaugstinās PSA līmenis (*de Jong, 2003*). Reske (*Reske, 1997*) un līdzautori konstatēja, ka PET-DT jutība sasniedz 81%, nosakot prostatas audzēja lokalizāciju pacientiem ar biopsijā pierādītu vēzi. Turklāt pacientiem ar audzēja recidīvu ar šo metodi iespējams noteikt lokālā recidīva vietu un limfmezglu specifisku bojājumu (*Farsad, 2005; Schmid, 2005*).

### 2.6.4. Transrektāla prostatas ultrasonogrāfija prostatas patoloģijas diagnostikā un terapijā

Transrektāla ultrasonogrāfija (TRUS) kopā ar digitāli rektālo izmeklējumu un PSA līmeņa testu ir kļuvušas par prostatas izmeklēšanas standarta metodēm.

Sākotnēji mēģinājumi diagnosticēt prostatas slimības, izmantojot US, tika veikti, izmeklējot priekšdziedzeri caur vēdera priekšējo sienu. Transabdomināla perkutāna prostatas ultrasonogrāfija tomēr neizrādījās piemērota prostatas vēža diagnostikai. To nosaka vairāki faktori. Pirmkārt, vājā izšķiršanas spēja sakarā ar nepieciešamību lietot zemas frekvences (3–5 MHz) detektoru, lai vizualizētu dziļi mazajā iegurnī lokalizēto prostatu. Otrkārt, nav iespējams redzēt prostatas apikālo daļu, kuru noslēpj *os pubis* zaru radītās akustiskās ēnas. Savukārt kalcināti saistībā ar LPH un/vai hronisku iekaisumu apslēpj perifēro dziedera daļu, kur attīstās lielākā daļa no prostatas audzējiem (*Resnick, 2003*).

Pēc transrektālas ultrasonogrāfijas (TRUS) izgudrošanas 1968. gadā (*Watanabe, 1974*) un plašākas ieviešanas klīniskajā praksē 80. gados (*Watanabe, 1989*) situācija ievērojami mainījās. Tas saistīts ar TRUS iespēju padarīt klīnicistiem vizuāli atpazīstamu Maknīla aprakstīto prostatas zonālo anatomiju (*McNeal, 1969*). TRUS bieži dod iespēju atrast paaugstināta PSA līmeņa iemeslu, turklāt ļauj noskaidrot patoloģiskas digitāli rektālās atrades iemeslus. Rutīna pelēkās skalas (B režīma) TRUS tomēr ir metode ar zemu jutību un precizitāti audzēju atklāšanas un stadijas novērtējuma ziņā. Iemesls, kāpēc tā ir zema, slēpjas apstākļi, ka prostatas vēža vizuālais izskats ir ļoti dažāds un nespecifisks (*Flanigan, 1994*). Daļēji tas



izskaidrojams ar prostatas audzēju morfoloģisko daudzveidību un multifokalitāti (Clemens, 2001). Sakarā ar nepietiekami labiem rezultātiem agrīnā diagnostikā un slimības stadijas izvērtēšanā, sevišķi, ja to veic nepieredzējuši speciālisti, šī attēldiagnostikas metode ir zināmā mērā diskreditēta un aizstāta ar multiplām sistēmiskām randomizētām biopsijām, kuras veic TRUS kontrolē (Hodge, 1989; Flanigan, 1994).

TRUS diagnostiskos nolūkos lieto arī, lai noteiktu prostatas tilpumu (Terris, 1991), kas ir svarīgs faktors, lai izrēķinātu PSA blīvumu. Turklāt prostatas tilpums, kas noteikts ar TRUS, var tikt lietots stadijas noteikšanai un vēža iespējamības novērtēšanai, integrējot šo rādītāju nomogrammās (Benson, 1992).

TRUS ir nozīmīga vieta arī prostatas vēža terapijā. Visā pasaulē tā tiek plaši lietota brahiterapijas starotāju implantācijai (Zelevsky, 2000). Krioterapijas, tāpat kā augstas intensitātes fokusētas ultraskaņas ablācijas, procedūras veic US vizuālā kontrolē (Chaussy, 2001; De La Taille, 2000). Jaunās ārstēšanas metodēs, tādas kā hipertermija, fotodinamiskā terapija, onkolītisku vīrusu tieša injekcija, tumora vakcīnas un gēnu terapija, arī izmanto TRUS, lai atvieglotu piekļūšanu prostatas vēža audiem (Shalev, 2000).

TRUS joprojām ir prostatas vēža diagnostikā visvairāk izmantotā metode, kas ir saistīts ar US aparatūras plašo pieejamību un salīdzinoši zemajām izmeklējuma izmaksām. Diemžēl metodes priekšrocības un vērtību mazina ierobežotās iespējas diagnosticēt audzēju *in situ*. Pēdējais minētais apsvērums sarežģī arī US kontrolē veiktu minimāli invazīvu ārstēšanas manipulāciju efektivitātes novērtējumu, jo slimības recidīvs var būt gan tāpēc, ka audzēja perēklis nav saskatīts sonogrāfiski, gan arī tāpēc, ka konkrētā ārstēšanas metode nav spējusi iznīcināt audzēju.

## **2.7. Prostatas ultrasonogrāfiskā aina atbilstoši Maknīla (McNeal) zonālam dalījumam**

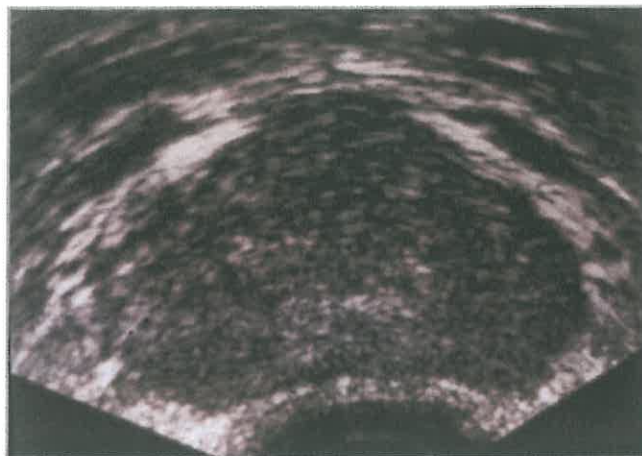
US izmeklējumu laikā skaņas vilnis no pjezoelektiskā kristāla nonāk izmeklējamos audos. Nonākot uz robežvirsmām, kas atdala audus ar dažādu skaņas izplatības ātrumu, tas tiek atstarots. Pjezoelektriskā ierīce saņem atstarotos signālus, kurus tālāk izmanto, lai veidotu interešu zonas grafisku attēlu. Rezultējošais attēls atspoguļo audu apvidus ar dažādu akustisko blīvumu (impedanci). Šos attēlus lieto, lai novērtētu

izmeklējamā orgāna anatomiju vai kādas iekšējas struktūras saistībā ar iespējamu patoloģiju.

Kopš Maknīls, pamatojoties uz prostatas audu dažādo glandulāro uzbūvi, 1969. gadā aprakstīja prostatas zonālo anatomiju (*McNeal, 1969*), prostatas slimību klīniski anatomiskā izpratne ir ievērojami pilnveidojusies. Saskaņā ar Maknīla klasifikāciju prostatu iedala vairākās zonās, kas ir visai labi diferencējamās ar pašlaik pieejamiem augstas izšķiršanas spējas 6–12 MHz detektoriem.

Prostatas zonālā anatomija ir labi izsekojama, veicot US izmeklējumu aksiālā (transversālā) un sagitālā (longitudinālā) plaknē. Transversālā plaknē dziedzera pamatnes daļā abpus prostatai saskatāmi sēklas pūslīši, kuru ehosuktūra atkarībā no šķidrums daudzuma vadu lūmenā var atšķirties dažādiem indivīdiem un vienam indivīdam dažādos izmeklējumos. Sonogrāfiski novērtējama sēklas pūslīšu lieluma un struktūras simetrija. Pamatnes daļā prostatai ir pusmēness forma ar viduslīnijas griezumā tuvāk priekšējai kontūrai saskatāmi hipoehogēniem periuretrāliem dziedzerādiem un iekšējo sfinkteru. Ārējā dziedzera centrālās un perifērās zonas dziedzerādi ir vidēji ehogēni un viendabīgi, savstarpēji nav atšķirami. Prostatas vidusdaļā ventrāli no uretras saskatāma priekšējā fibromuskulārā stroma, kas, salīdzinot ar iekšējo dziedzeri (pārejas zonu un periuretrāliem dziedzerādiem), ir nedaudz ehogēnāka, bet attiecībā pret ārējo dziedzeri – nedaudz zemākas ehogenitātes (*Resnick, 2003*).

Attīstoties labdabīgām hiperplastiskām izmaiņām, pārejas zonas audi palielinās apjomā, nereti lielā mērā saspiež ārējo dziedzeri. Labdabīgām hiperplastiskām izmaiņām, kas prostatas vēža vecuma grupā visai bieži ir atrodamas vienlaikus ar audzēju, ir raksturīga nehomogēna struktūra, iekšēji mezgli, cistiskas deģenerācijas apvidi un kalcinātu veidošanās gar t.s. „ķirurģisko kapsulu” (*Banner, 1999; Wasseman, 2006*).



**4. att. Prostatas vidusdaļas aksiāla (transversāla) griezuma ultrasonogrāfisks attēls**  
*(Resnick, 2003)*

Sagitālā plaknē viduslīnijas griezumā ir saskatāmi uretras prostatiskai daļai piegulošie periuretrālie dziedzeri un pārejas zona, kas veido dziedzeru iekšējo daļu, bet ventrālā virzienā redzama fibromuskulārā stroma. Centrālās un perifērās zonas dziedzeri atrodami dziedzeru mugurējā daļā un laterāli, kas labāk novērtējams parasagitālos griezumos. To struktūra veseliem indivīdiem ir vidēji ehogēna un viendabīga (*Resnick, 2003*).



**5. att. Prostatas viduslīnijas longitudināla (sagitāla) griezuma ultrasonogrāfisks attēls**  
*(Resnick, 2003)*

## 2.8. Prostatas vēža sonogrāfiskās pazīmes

Ir aprakstītas vairākas sonogrāfiski novērtējamas pazīmes, pēc kurām ir iespējams izteikt aizdomas par PV.

Saskaņā ar vairāku pētnieku publicētiem datiem (*Loch 2000; Roehrborn, 2001*) ļoti svarīgs kritērijs ir dziedzera simetrija, kas attiecināms tiklab uz kontūru, tā ehostruktūras simetriju. Tā, piemēram, dziedzera laterālās vai dorsālās kapsulas izvelvējums rada visai pamatotas aizdomas par malignitāti, īpaši, ja to atrod prostatas apikālā daļā ventrāli, kur gandrīz pilnībā ir tikai perifērās zonas audi. Turpretī ehostruktūras asimetrija un nelīdzenas kontūras pārejas zonā gandrīz vienmēr ir saistītas ar LPH, ko tomēr nepieciešams verificēt morfoloģiski.

Jautājums par PV audu ehogenitāti ir visai plaši pētīts un diskutēts medicīnas literatūrā. Maligni prostatas audzēji bieži pazemina prostatas audu ehodensitāti, tādēļ salīdzinājumā ar apkārtējiem dziedzeraaudiem tie izskatās hipoehogēni (*Lee, 1985; Griffiths, 1987*). Audzēja mezgla ehogenitātes pazeminājumu saista ar stromas elementu aizvietošanu ar infiltrējošam dziedzeru struktūrām (*Langer, 1999*). Par klasisku prostatas vēža sonogrāfisko izskatu uzskata hipoehogēnu mezglu perifērā dziedzera daļā, taču iespēja, ka šāda mezgla ultraskaņas kontrolē veiktas tēmētas biopsijas histoloģiskais rezultāts būs prostatas vēzis, līdzinās, pēc dažādu autoru datiem, 17%–57% (*Chodak, 1986; Lee, 1989; Oyen, 1995; Sibley, 1997*). Lielākā daļa pētījumu par hipoehogēnu perēkļu biopsijas nozīmi prostatas vēža diagnostikā ir veikti pirms 10 un vairāk gadiem. Kopš tā laika par prostatas vēža skrīninga metodi ir kļuvis PSA tests, nosakot zemāku PSA līmeni kā indikāciju biopsijas veikšanai, līdz ar to audzējus atklāj agrāk. Sakarā ar agrīnāku vēža diagnostiku hipoehogēna perēkļa kā vēža pazīmes nozīme ir mazinājusies. Onurs un kolēģi ir noskaidrojuši, ka PSA skrīninga ēras laikā tikai 9,3% no hipoehogēniem perēkļiem saturēja vēža šūnas, salīdzinot ar 10,4% biopsijā atklātiem izoehogēniem audzējiem (*Onur, 2004*). Savukārt līdz 40% prostatas vēžu izskatās izoehogēni ar apkārtējo parenhīmu (*Egawa, 1992*) un līdz ar to rutīnas B režīma izmeklējuma laikā nav pamanāmi. Savukārt selektīva hipoehogēnu perēkļu biopsija nav uzskatāma par adekvātu pieeju prostatas vēža diagnostikā, jo par malignitāti var liecināt arī difūzs atšķirīgas ehostruktūras audu apvidus. Lielāki audzēji bieži ir ar nehomogēnu ehostruktūru un var saturēt audus ar paaugstinātu ehogenitāti, ko saista ar stromas fibrozi (*Shinohara, 1989; Rifkin, 1989*). Tādējādi, apkopojot literatūras datus, ir jāsecina, ka konvencionāla

TRUS nav piemērota metode prostatas vēža skrīningam, jo tai piemīt zems jutīgums (neredz mazus perēkļus, kas nav hipoehogēni) un zems specifiskums (tikai neliela daļa no hipoehogēniem perēkļiem biopsijā izrādās PV) (*Hricak, 2007*).

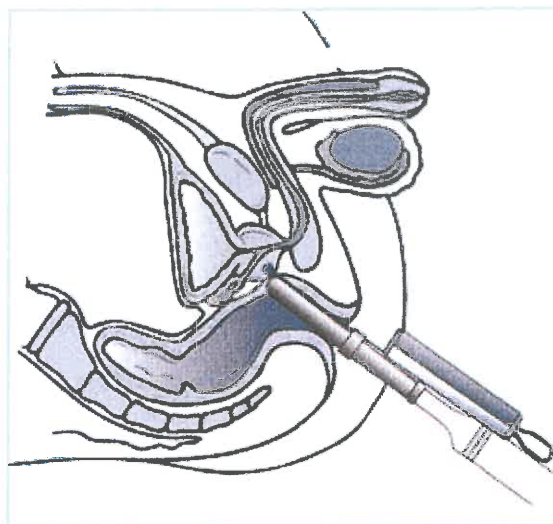
TRUS lieto arī lokālā procesa stadijas noteikšanai, tomēr visumā to uzskata par nepietiekami informatīvu šī jautājuma noskaidrošanai. Par iespējamu ekstrakapsulāru izplatību liecina kontūru izvelvējums vai kontūras neregularitāte hipoehogēnajam perēklim piegulošajā kapsulas daļā. Patoloģisko audu un kapsulas saskares garums arī ir uzskatāms par pazīmi, pēc kuras var spriest par potenciālu ekstrakapsulāru audzēja izplatību (*Ukimura, 1998*). Ohori norādījis, ka par sēklas pūslīšu infiltrāciju var izteikties gadījumos, kad hipoehogēns perēklis pamatnes daļā tieši pāriet uz sēklas pūslīšiem, vai tad, ja ir saskatāmi ehogēni audzēja audi normālā ar šķidrumu pildītā sēklas pūslītī (*Ohori, 1993*). Sēklas pūslīšu asimetrija vai redzams solīdas uzbūves mezgls sēklas pūslīšu struktūrā ir netieša slimības izplatības norāde, ko iespējams verificēt, veicot sēklas pūslīšu biopsiju. Identificējot ekstrakapsulāru audzēja izplatību un sēklas pūslīšu infiltrāciju 20. gs. 80. gados veikto pētījumu autori ziņo par TRUS diagnostisko jutību līdz 80%. Tas izskaidrojams ar to, ka šajā laikā pirms PSA testa ieviešanas atklātie audzēji bija lielāki (T3) un labāk sapalpējami (*Scardino, 1989*). Precizitāte, vērtējot iespējamo ekstrakapsulāro audzēja izplatību, paaugstinājās, kad, US atradi interpretējot, ņēma vērā PSA līmeni un palpatorā izmeklējuma rezultātus (*Ohori, 1994*).

Mūsdienās atklātie priekšdziedzera audzēji ir mazāki, un to lokāla ekstrakapsulāra izplatība ir retāk sastopama. Spriežot pēc pēdējos gados publicēto pētījumu datiem, modernās nomogrammas, pamatojoties uz standarta klīniskiem rādītājiem (stadija, malignitātes pakāpe un PSA līmenis), palīdz daudz precīzāk noteikt ekstrakapsulāras audzēja izplatības, sēklas pūslīšu infiltrācijas un limfmezglu metastāžu iespējamību (*Partin, 2001; Chun, 2006; Kattan, 2000, Steyerbery, 2007*). Tomēr arī šie algoritmi nesniedz ziņas par vēža lokalizāciju vai ekstrakapsulāras izplatības vietu.

## **2.9. Prostatas biopsijas US kontrolē, biopsiju riska faktori un komplikācijas**

Kā diagnostisks vēža tests konvencionāla TRUS bez biopsijas ir ar līdzīgu diagnostisko vērtību kā digitāli rektāls izmeklējums un papildina fizikālo izmeklēšanu, tādēļ tā pašlaik vairāk tiek izmantota nevis diagnostiskos nolūkos, bet

gan tādēļ, lai kontrolētu biopsijas adatas virzību noteiktos anatomiskos prostatas apvidos, īpaši gadījumos, kad US nav saskatāmas aizdomīgas audu ehoskuktūras izmaiņas. Prostatas biopsiju veic, pacientam guļot uz kreisā sāna. Biopsijai lieto 18G adatu ar griezošu galu un automātisku biopsiju „pistoli”. Adatas gaitu kontrolē adatas fiksators, kas piestiprināts pie rektālā US detektora. Biopsijas rezultātā iegūst plānus audu cilindrus, kurus procedūras laikā marķē atbilstoši parauga paņemšanas vietai un pēc tam sagatavo morfoloģiskai izmeklēšanai.



6. att. Shematisks transrektālas prostatas ultrasonogrāfijas attēls (Resnick, 2003)

Prostatas biopsiju ēras pirmsākumos audu paraugi tika ņemti tikai no sonogrāfiski (vai palpatori) aizdomīgiem apvidiem. Tomēr rezultāti nebija pietiekami labi, tāpēc 1988. gadā klīniskajā praksē tika ieviestas randomizētas seškārtējas (sekstantas) biopsijas (Hodge, 1989). To laikā tiek paņemti 6 audu paraugi parasagitālā plaknē pa vienam no pamatnes, vidus un apikālās daļas abās pusēs. Atsevišķi paraugi no dziedzera priekšējās (pārejas) zonas parasti netiek ņemti. To veic tikai augsta riska pacientiem ar stipri paaugstinātu PSA līmeni un aizdomīgi digitāli rektālu atradi gadījumos, kad pēc atkārtotām perifērās zonas biopsijām vēzis nav atklāts, kā arī tad, ja MR vai TRUS atrade liecina par iespējamu audzēju priekšējā (pārejas zonas) daļā.

Seškārtējas biopsiju procedūras protokols tiek lietots ļoti plaši. Tiek ziņots, ka, lietojot šo metodi, vēzi atkarībā no citiem klīniskiem parametriem izdodas diagnosticēt 6–60% gadījumu, vidējam rādītājam svārstoties 20–30% robežās (Hodge, 1989; Flanigan, 1998; Uzzo, 1997). Nopietns šī biopsiju protokola trūkums ir tas, ka

netiek ņemts vērā prostatas tilpums, kas nozīmē, ka no 30 ml liela dziedzera tiek paņemts tikpat daudz paraugu kā no 80 ml lielas prostatas. Vairāku pētījumu rezultāti pierādīja, ka vēža diagnostika, lietojot seškārtēju randomizētu biopsiju protokolu, ievērojami pasliktinās, palielinoties prostatas tilpumam (*Uzzo, 1995; Karakiewich, 1997*). Turklāt, lietojot šo metodi, netiek iegūti paraugi no ārējiem laterāliem perifērā dziedzera apvidiem, kurus šis protokols neietver. Lui ar līdzautoriem, 187 pacientiem pēc sākotnējas seškārtējas negatīvas biopsijas veicot atkārtotas vairāk perifēri vērsta biopsijas, atrada vēzi 38,5% gadījumu, turklāt 28,3% gadījumu audzējs bija lokalizēts laterālās daļās un apmēram 10% – pārejas zonā (*Lui, 1995*).

Lai uzlabotu biopsiju pozitīvo paredzamo vērtību, 20. gs. 90. gados tika izveidoti daudz izvērstāki biopsiju protokoli, kuru būtība bija biopsiju skaita palielināšana vienam pacientam vienā izmeklēšanas reizē. Vairāki autori ir aprakstījuši jaunu biopsiju tehniku, ko nosaukuši par piecu reģionu biopsiju (*Eskew, 1997; Kaplan, 1998*). Lietojot šo tehniku, seškārtējai biopsijai tiek pievienotas vēl 5 papildu biopsijas no ārējām laterālām daļā un pārejas zonas. Gors un līdzautori, izvērtējot pēc dažādiem protokoliem veikto biopsiju rezultātus 396 pacientiem, nonāca pie secinājuma, ka 10 biopsiju protokols ar 3 laterāli vērstām biopsijām un 2 viduslīnijai tuvinātām biopsijām no pamatnes un apikālās daļas katrā pusē ir ar ievērojami lielāku diagnostisko jutību nekā seškārtējas biopsijas protokols un pēc diagnostiskiem rezultātiem ir ekvivalents ar 12 biopsiju protokolu (*Gore, 2001*). Prostatas datorsimulētu modeļu izmantojums norāda, ka vēža diagnostika uzlabojas, palielinot laterāli vērstu biopsiju skaitu (*Bauer, 1999; Chen, 1999*). Dažos pētījumos apgalvots, ka atkārtotas biopsijas gadījumā pēc negatīvas pirmreizējas biopsijas atklāto audzēju skaits sasniedz pat 10–25% (*Djavan, 2000; Fowler, 2000*). Stjuarts un līdzautori ziņo par t.s. saturācijas biopsiju tehniku, kad pacientam vispārējā anestēzijā tiek veiktas multiplas biopsijas. To skaits ir atkarīgs no prostatas lieluma, bet vidējais veikto biopsiju skaits pārsniedz 20 (*Stewart, 2001*). Šī ir pieeja, kas balstās vairāk uz kvantitāti nekā uz kvalitāti.

Vairāki pētnieki vērš uzmanību uz šā brīža problēmām prostatas vēža diagnostikā – pirmkārt, vairāku pētījumu rezultāti norāda, ka, pat veicot multiplas sistemātiskas biopsijas, daļa klīniski nozīmīgu audzēju paliek neatklāti (*Norberg, 1997; Loch, 2004*). Otrkārt, vadoties no pieņēmuma, ka lielāks prostatas tilpums

nosaka nepieciešamību veikt lielāku biopsiju skaitu, tiek atklāti klīniski maznozīmīgi audzēji.

Klīniski maznozīmīgi PV, pēc Epsteina definīcijas, ir audzēji ar tilpumu, kas mazāks par 0,5 ml, un Glīsona skaitli, vienādu vai mazāku par 6 (*Epstein, 1991*). Tomēr arī klīniski maznozīmīga PV koncepts tiek apstrīdēts. Tā *Jeldres* un kolēģu pētījumā, kas veikts laikā no 1996. līdz 2006. gadam, 366 pacientiem ar biopsijā atrastu PV, kas atbilda klīniski maznozīmīga vēža kritērijiem, radikālas prostatektomijas morfoloģiskajā materiālā 88 gadījumos (24%) konstatēja PV ar Glīsona skaitli no 7 līdz 10 un 1/3 no šiem pacientiem PV bija izplatīts ārpus orgāna robežām (*Jeldres, 2008*). Tomēr pacienti aizvien biežāk atsakās sevi pakļaut ekstensīviem biopsiju protokoliem, jo, pieaugot prostatas biopsiju skaitam, kuras veiktas pacientiem ar paaugstinātu PSA līmeni asinīs un/vai aizdomīgu digitāli rektālo atradi, pieaug arī komplikāciju skaits (*Aus, 1993; Aus, 1996, Ghari, 2004*).

Pēc transrektālas prostatas biopsijas pacientiem var būt hematūrija 13%–58%, hematospermija 9%–28% un urīnceļu infekcijas, smagākos gadījumos arī vispārēja sepse. Minētās komplikācijas ir novērotas 2,8%–6% gadījumu. Tās sagādā pacientiem ievērojamu diskomfortu un var apdraudēt pacientu veselību un pat dzīvību (*Collins, 1993; Naughton, 2001*).

Biopsijas pašlaik tiek uzskatītas par „zelta standartu” prostatas vēža diagnostikā. Tas nozīmē, ka biopsijas indikācijas un biopsijas procedūra pati par sevi ir klīniskās diferenciāldiagnostikas pamats. Šīs pieejas trūkumi ir iztirzāti daudzos zinātniskos rakstos, un to secinājumos ir norādījumi, ka pašlaik neeksistē optimāli diagnostikas algoritmi. Ideālā gadījumā pēc diagnostiskas atlasas prostatas biopsija būtu jānozīmē tikai tiem pacientiem, kuriem tiešām ir prostatas vēzis. Biopsijas procedūrai būtu jābūt tādai, lai ar minimālu paņemto paraugu skaitu būtu iespējams pierādīt malignās pārmaiņas, novērtēt šo pārmaiņu malignitātes pakāpi un stadiju (*De la Rosette, 2001*).

Pašreiz lietotā diagnostikas taktika ir tāda, ka prostatas vēža diagnostiskā jutība ir augsta, tikai pateicoties tam, ka tiek veiktas daudzas nevajadzīgas biopsijas pacientiem ar labdabīgām pārmaiņām. Ir aprēķināts, ka tikai vienam no trim pacientiem, kam veikta prostatas biopsija, ir atrasts prostatas vēzis. Tāpēc nevajadzīgu biopsiju skaita samazināšana ir ļoti grūts, bet nepieciešams uzdevums. Arī pašai biopsijas procedūrai ir vērā ņemamas nepilnības – zinot, ka biopsijas parauga garums



ir 1,7 cm, bet diametrs 1 mm, var paredzēt, ka nelielais (0,013 ml) biopsijas materiāla daudzums ir pārāk niecīgs, lai droši izslēgtu vēža iespēju (*Crawford, 1998*). No nepietiekami lielā biopsijas materiāla nav iespējams iegūt visu nepieciešamo audzēju raksturojošo informāciju. *Ruijter* un kolēģi salīdzināja biopsiju materiālā konstatēto audzēju malignitātes pakāpi ar radikālas prostatektomijas morfoloģisko atradi un konstatēja, ka salīdzinājumā ar radikālas prostatektomijas morfoloģisko atradi biopsiju materiālā audzēju malignitātes pakāpe novērtēta daudz zemāk nekā izrādījās patiesībā – operācijas materiālā audzēja Glīsona skaitlis 41% gadījumu izrādījās augstāks nekā novērtēts pēc biopsijas. Vēl svarīgāk ir tas, ka zemu diferencēts audzējs biopsijā netika atklāts 29 no 62 pacientiem ar šādu atradi operācijas materiālā (*Ruijter, 1996*). Šie skaitļi nepārprotami norāda, ka informācija, kuru iespējams iegūt no biopsijas materiāla, var būt maldinoša un tas var novest pie nepareizas pacienta ārstēšanas taktikas izvēles.

## **2.10. TRUS inovatīvās tehnikas**

Lai paaugstinātu biopsiju diagnostisko precizitāti, ir svarīgi uzlabot tās metodes specifiskumu un jutību, uz kuru pamatojoties tiek veiktas biopsijas un ar kuras palīdzību varētu saskatīt audzēju un iegūt no tā adekvātu biopsijas materiālu morfoloģiskai izmeklēšanai. Lai gan mūsdienā tehniskās inovācijas rada iespējas biopsiju veikšanai arī MR kontrolē, TRUS joprojām ir prostatas biopsijām visvairāk izmantotā metode. Pētījumi TRUS diagnostisko iespēju uzlabošanai notiek vairākos virzienos.

### **2.10.1. Harmonisko frekvenču US**

Dažas jaunākās tehnikas tiek apvienotas zem harmonisko frekvenču attēlu nosaukuma. Digitāli tiek saglabātas gan ultraskaņas impulsa pamatfrekvenču, gan harmonisko frekvenču daļas. US sistēmas filtrējot atdala pamatfrekvenču signālus, bet audu harmonisko frekvenču daļa tiek inkorporēta harmonisko frekvenču plaša kūļa signālā (*Halpern, 2005*). Pētījumos ir pierādījies, ka, izmantojot harmoniskās frekvences, iespējams vizualizēt vairāk audzēju nekā konvencionālā US, turklāt novērtējot audzēju apjomu par 10% precīzāk (*Loch, 2004*). Tomēr kopumā ar abām metodēm audzēju tilpums bija novērtēts mazāks, nekā tas izrādījās morfoloģiskos izmeklējumos. Salīdzinot ar konvencionālu US, harmonisko frekvenču izmantojums uzlabo maligno pārmaiņu vizualizāciju, palielinot kontrastu starp normāliem audiem

un malignām pārmaiņām, kas palīdz atklāt mazākus audzējus. Pateicoties uzlabotai attēlu izšķiršanas spējai, harmonisko frekvenču izmantojums ir nozīmīgs tehnisks jauninājums prostatas attēldiagnostikā.

### 2.10.2. Doplera US un tās veidi

Viens no virzieniem TRUS diagnostisko iespēju uzlabošanai ir saistīts ar prostatas vēzim raksturīgo neoangiogēzi.

Daudzos pētījumos ir pierādīts, ka tumora augšanu pavada jaunu asinsvadu veidošanās (*Campbell, 1997; Bostwick, 1998; Weidner, 1993*). Salīdzinot ar labdabīgām pārmaiņām, audzēja audos mikroasinsvadu blīvums ir lielāks (*Bigler, 1993; Brawer, 1992*). Pēc dažu autoru domām, to nosaka angiogēnētiska faktora līmenis, kas prostatas vēža audos ir augstāks nekā labdabīgas prostatas hiperplāzijas izmaiņu zonā. Mikrovaskulatūras blīvums dziedzerī ir saistīts ne tikai ar vēža klātbūtni. Tas var dot norādes arī par metastāžu iespējamību (*Weidner, 1993*), slimības stadiju (*Fregene, 1993; Brawer, 1994; Bostwick, 1996*) un paredzamo dzīvildzi (*Lissbrant, 1997; Borre, 1998*). Mikrovaskulatūras blīvuma kvantitatīvs novērtējums var dot vērtīgu informāciju, izvēloties terapijas iespējas (*Brawer, 1996*) un novērtējot terapijas rezultātus (*Abdulkadir 2000*).

Ir atrasta sakarība starp audzēja lielumu un vaskularizāciju: priekšdziedzera vēži ir vizuāli avaskulāri līdz 2 mm lielumam, vienmērīgi vaskularizēti līdz 1 kubikmilimetra lielumam, bet, audzējam izaugot lielākam par 1 kubikcentimetru, attīstās centrāla nekroze, līdz ar to vaskularizācija atkal samazinās (*Folkman, 1976*). Mikroasinsvadu skaits tomēr nav tiešs audzēja hemodinamikas rādītājs. Tā kā audzēja attīstība ir saistīta ar vaskulārās perfūzijas izmaiņām sakarā ar ekspansīvu augšanu un palielinātu vajadzību pēc barības vielām un skābekļa, jauno metožu mērķis ir vizualizēt asins plūsmu un atšķirt dažādus perfūzijas veidus. Pastāvot iespējai precīzi atspoguļot izmeklējamā orgāna hemodinamiku, teorētiski varētu vizualizēt audus, kuriem nepieciešama palielināta asinsapgāde, un tādā veidā saskatīt audzējus.

Atšķirībā no tradicionālās pelēkās skalas jeb B režīma US, kur izmeklējamā orgāna attēls veidojas no dažādām pelēkās skalas gradācijām, ko nosaka audu lokālās pretestības izmaiņas, doplera US attēls tiek veidots, pamatojoties uz emitēto signālu frekvenču nobīdi (angliski *shift*), ko rada reflektora kustība attiecībā pret detektoru. Zinot leņķi starp emitētā skaņas viļņa un daļiņu kustības virzienu, var izrēķināt kustīgo daļiņu pārvietošanās ātrumu. Šādi ir iespējams vizualizēt asins plūsmu reālā

laika režīmā. Iegūtā informācija palīdz novērtēt audu fizioloģiskās un patoloģiskās īpatnības un ļauj spriest par audu dzīvotspēju (*Rifkin, 1991*). Doplera US sniedz informāciju, kas nebūtu iegūstama no konvencionālās US, piemēram, datus par tumoru hemodinamiku.

Lai vizualizētu asins plūsmu, ir izstrādātas kustību detekcijas metodes, tādas kā krāsu un enerģijas doplera izmeklējumi. Atšķirībā no tradicionālās pelēkās skalas jeb B režīma US, kur izmeklējamā orgāna attēls veidojas no dažādām pelēkās skalas gradācijām, ko nosaka audu akustiskā blīvuma izmaiņas, doplera US attēls veidojas, pamatojoties uz emitēto signālu frekvenču nobīdi, ko rada reflektora kustība attiecībā pret detektoru.

Doplera izmeklējumi ir iespējami trīs atšķirīgos veidos: spektra, frekvenču un enerģijas doplera US.

Spektra doplera US atspoguļo plūsmas signālu no mērāmā tilpuma (angliski *sample volume*), ko nosaka atsevišķai akustiskai līnijai un kas tiek mērīts kā frekvenču nobīde laika vienībā.

Frekvenču (krāsu) US reģistrē emitētās ultraskaņas signālu frekvenču nobīdi, kas rodas, atstarojoties US signālam no kustīga objekta (eritrocīta). Rezultējošā frekvenču nobīde ir proporcionāla kustīgās daļiņas ātrumam. Zinot leņķi starp insonācijas un daļiņu kustības virzienu, var aprēķināt daļiņu (asins plūsmas) ātrumu. Frekvenču doplera attēlos krāsu informācija ir atainota virs melnbaltā attēla, kodējot ar krāsu palīdzību daļiņu kustības virzienu (sarkans – kustība virzienā uz detektoru, zils – virzienā prom no detektora) un ātrumu.

Enerģijas doplera US pamatā ir kopīgā doplera frekvenču apjoma reģistrācija. Krāsu nianšes un spilgtums ataino doplera signāla kopējo enerģiju, kas ir atkarīga no asinsķermenīšu skaita, kuri producē šo signālu, atstarojot ultraskaņas impulsu. Salīdzinot ar krāsu doplera US, enerģijas doplera US izmantojumam ir vairākas atšķirības: tā ir relatīvi neatkarīga no insonācijas leņķa, bet atšķirībā no krāsu doplera US tā nedod informāciju par kustības virzienu. Pateicoties šīm īpašībām, lēnas un nelielas asinsplūsmas reģistrācijai enerģijas doplera US ir jutīgāka metode nekā krāsu doplera US.

Audzēja lokalizācijas noteikšanai doplerizmeklējumos lietotie kritēriji dažādās publikācijās atšķiras. Visbiežāk minētās pazīmes ir hipervaskularizācija, pastiprināta asinsplūsma (angliski *high degree of flow*), asimetrija, salīdzinot labo un kreiso daivu,

un masas efekta izmaiņas – perfūzijas pārrāvums audzējam piegulošajos audos, kas rodas, audzējam nospiežot apkārtējos asinsvadus (*Sauvain, 2003; Roy, 2003; Kuligowska, 2001; Halpern, 2002*). Rifkins un līdzautori definējuši trīs prostatas vēzim raksturīgus asins plūsmas veidus: pastiprināta plūsma audzēja perēklī, pastiprināta plūsma audzējam piegulošajos audos un plūsmas asimetrija salīdzinājumā ar apkārtējiem audiem vai kontrlaterāliem audiem (*Rifkin, 1991*). Daudzās publikācijās tiek ziņots par doplera US izmantošanu audzēju diagnostikā, lietojot metodi tumoru asinsapgādes īpatnību izvērtēšanai. Šajos pētījumos ziņots, ka aizdomīga doplerogrāfiska atrade ir saistīta ar vēža augstāku pozitīvo paredzamo vērtību (*Rifkin, 1993; Kelly, 1993; Newman, 1995; Patel, 1994*). Tajā pašā laikā visās publikācijās ir uzsvērts, ka doplera US piemīt vērā ņemami trūkumi, kuru dēļ doplerogrāfisko atradi nevar lietot biopsijas vietas izvēlei. Prostatas vēža audi nav uzskatāmi par izteikti vaskularizētiem (*Rifkin, 1993*). Vairākums autoru secina, ka doplerogrāfiski nav iespējams atrast visus vēža perēkļus prostatā (*Newman, 1995*), bet ir iespējams labāk diagnosticēt augstākas malignitātes pakāpes audzējus ar lielāku Glīsona skaitli (*Cornud, 1997; Ismail, 1997 u.c.*).

## **2.11. US kontrastvielas un to izmantojuma fizikālie pamati**

Ultraskaņas kontrastvielas izgudrošana, kuras sastāvā ir mikroburbuļi, ir pavērusi daudz jutīgākas perfūzijas vizualizācijas iespējas.

Atšķirībā no citām attēldiagnostikas metodēm ultraskaņas diagnostikā vēl nesen nebija pieejamas kontrastvielas, kuras varētu lietot iegūtās informācijas pastiprināšanai. Līdz ar mikroburbuļu kontrastvielas ieviešanu situācija ir mainījusies (*Dawson, 1999*). Pirmo reizi par iespēju pastiprināt atstaroto signālu intensitāti ar gaisa burbuļu palīdzību 1968. gadā ziņoja kardiologi. Gramiaks un kolēģi nejauši pamanīja, ka katru reizi, kad, veicot angiogrāfiju, pacientam injicēja rentgena (rtg) kontrastvielu, injekcijas brīdī vienlaikus veikta ehokardiogrāfiska izmeklējuma laikā no aortas loka saņemto M režīma ultraskaņas signālu intensitāte pastiprinājās. Vēlāk tika atklāts, ka šis fenomens nav saistīts ar rtg kontrastvielas ievadīšanu un ir novērojams vienmēr, kad asinsritē tiek ievadīts jebkurš šķidrums, kas injekcijas brīdī šļircē tiek saspiegts. Sākotnēji kā kontrastvielu lietoja fizioloģisko šķidrumu, kuru pirms injekcijas piesātināja ar gaisu, ātri injicējot no vienas šļirces otrā. No tā brīža

tiek sintezētas un klīniski aprobētas arvien jaunas kontrastvielas, kā arī izstrādātas jaunas tehnoloģijas kontrastvielu izmantojumam.

Nepieciešamais mikroburbuļu izmērs, kurus lieto kā kontrastvielu US izmeklējumos, ir mazāks par 7 mikrometriem, kas ļauj tiem nokļūt kapilāru lūmenā. Intravenozas injekcijas veidā tie nonāk asins straumē un paliek asinsvadu lūmenā (izņemot aktīvas asiņošanas gadījumus). Mikroburbuļu kontrasta efekti ir tuvāki iezīmētām asins šūnām, ko izmanto scintigrāfijā, nekā jonētām kontrastvielām, kuras lieto rentgena un magnētiskās rezonanses izmeklējumos. Mikroburbuļi nevar šķērsot endotēliju, un līdz ar to kontrastizmeklējumos trūkst intersticiālās fāzes, kas ir tipiska citām radioloģijā lietotām kontrastvielām. Šīs mikrodaļiņas neietekmē asins plūsmu un kopumā uzvedas līdzīgi kā eritrocīti (*Unal, 2000; Cosgrove, 2000*).

Lai spētu iziet caur kardiopulmonāro cirkulāciju un radīt sistēmisku pastiprinājumu, mikroburbuļiem ir jābūt pietiekami izturīgiem. Gan gāze, kas ir mikroburbuļu sastāvdaļa, gan apvalks, kas tos stabilizē, ir ļoti svarīgi faktori, no kā atkarīga kontrastvielas efektivitāte un kas ļauj tiem saglabāties neskartiem vairākas minūtes pēc kontrastvielas ievadīšanas. Perfluora gāzes saturošu kontrastvielu, tādu kā *Sonovue* (*Bracco, Itālija*), apvalkus veido fosfolipīdu membrānas. Lai palēninātu difūziju caur membrānu, kontrastvielu izgatavošanai izmanto gāzes ar augstu molekulāro svaru, tādējādi papildzinot kontrastvielas klātbūtni asins plūsmā, kur mikroburbuļi ir pakļauti mehāniskai sirds vārstuļu un ultraskaņas destrūjošai iedarbībai.

Gāzei, kuru lieto kontrastvielu izgatavošanā, ir jābūt bioloģiski inertai. Šis ir iemesls, kāpēc izvēlētas perfluora gāzes, kuru oglekļa ķēdē esošie ūdeņraža atomi ir pilnībā aizstāti ar fluoru vai sēru. *Sonovue* satur heksafluorīdu, kas minimāli šķīst asinīs un ir ļoti laba kontrastviela. Arī membrānai ir ļoti liela nozīme kontrastvielas stabilitātes nodrošināšanā. No tās lielā mērā atkarīga arī mikroburbuļu spēja rezonēt. Arī membrānai, tāpat kā gāzei, ir jābūt bioloģiski inertai (*Greis, 2004*).

Kontrastviela ir pieejama liofilizēta pulvera veidā, kuram īsi pirms lietošanas pievieno fizioloģisko šķīdumu. Mikroburbuļi veidojas, substanci sakratot. To lielumu un membrānas biezumu nosaka precīzas dažādu fosfolipīdu un virsmaktīvo vielu attiecības.

Mikroburbuļiem ir raksturīga īpaša reakcija US laukā. To var izmantot pilnīgi citā, līdz šim nepazītā veidā, lai iegūtu informāciju par mikrocirkulāciju. Šī unikālā

fenomena pamatā ir fakts, ka mikroburbuļu sastāvā esošo gāzi ir iespējams ievērojamā mērā saspīest atšķirībā no audiem, kuri ultraskaņas viļņu radītās kompresijas un rarifikācijas rezultātā izkustas tikai par dažiem angstrēmiem. Mikroburbuļu lieluma izmaiņas ir atkarīgas no ultraskaņas akustiskā stipruma, bet diagnostikā lietojamā akustiskā stipruma diapazonā mikroburbuļi var samazināties uz pusi vai divkārtot lielumu.

Burbuļiem piemīt sava raksturīga svārstību frekvence vai rezonanse, kas ir atkarīga no to lieluma. Ja izstarotā US viļņa frekvence sakrīt ar burbuļu rezonanses frekvenci, mikroburbuļi intensīvi pārveido sākotnējā US impulsa enerģiju atstarotos signālos. Abdominālā US parasti lietotās ultraskaņas frekvence ir 3–5 MHz. Šāda frekvence atbilst 3–5 mikronu lielu burbuļu rezonanses frekvencei (5 mikronu lielie *Sonovue* burbuļi rezonē pie 5 MHz frekvences, bet 2 mikronu lieli burbuļi rezonē pie 7 MHz frekvences). Tā ir nejauša veiksmīga sagādīšanās, jo burbuļu lielumu un nepieciešamo US viļņu garumu nosaka daudzu parametru kopums, bet, pateicoties šai sakritībai, mikroburbuļi ir ļoti labi US signālu reflektori.

Bez minētā rezonanses efekta, palielinoties akustiskajam spiedienam, mikroburbuļu atbildes reakcija kļūst „nelineāra”. Šādu burbuļu izturēšanos aprakstījis Bērns 2000. gadā, un tās pamatā ir fakts, ka mikroburbuļi daudz vieglāk izplešas nekā samazinās (*Burns, 2000*). Palielinoties saspīesto burbuļu iekšējam spiedienam un vienlaikus samazinoties to tilpumam, burbuļu pretestība pieaug un tie nepakļaujas tālākai saspiešanai. Savukārt atšķirībā no saspiešanas burbuļu izplešanās prasa mazāku enerģijas patēriņu. Tas nozīmē, ka burbuļu diametra izmaiņas attiecībā pret miera stāvokli ir asimetriskas – tie lielākā mērā palielinās izmēros rarifikācijas fāzē nekā samazinās apjomā kompresijas fāzē. Tādā veidā no burbuļiem atstarotie signāli būtiski atšķiras no sākotnēji emitētiem US signāliem. To pieņemts saukt par burbuļu „nelineāru” atbildes reakciju. Šie „nelineārie” impulsi izpaužas kā sākotnēji emitēto US impulsu harmoniskās frekvences (virstoņi), un tos ir iespējams saskatīt atstaroto signālu frekvenču spektrā. Parasti tie ir augstākas frekvences impulsi – otrās pakāpes harmoniskās frekvences impulsu frekvence ir divas reizes lielāka nekā pamatfrekvence. Lietojot izmeklējumiem augstas frekvences US, no burbuļiem atstaroto sekundāro harmonisko frekvenču diapazons ir ārpus detektora uztveršanas robežām un signāli netiek reģistrēti (*Cosgrove, 2003*).

Sakarā ar to, ka skaņas ātrums audos ir atkarīgs no audu blīvuma un skaņas vilnis savā ceļā sastop dažāda blīvuma audus, arī audu atstarotais signāls ir atšķirīgs no emitētā skaņas impulsa, t.i., arī audu atstarotais signāls satur harmoniskās frekvences, sevišķi, ja US impulsa pamatfrekvence ir augsta. Jo US impulsa akustiskais stiprums ir lielāks, jo stiprākas ir audu harmoniskās frekvences. Audu harmoniskās frekvences kontrastizmeklējumos ir nevēlamas, tās mazina no burbuļiem atstaroto signālu tīrību. Šī iemesla dēļ kontrastizmeklējumos tiek lietoti US impulsi ar zemu mehānisko indeksu (MI). Zema MI izmantojums vienlaikus mazina arī burbuļu destrukciju asins straumē un ļauj veikt ilgākus novērojumus reālā laika režīmā.

Praksē atdalīt audu harmoniskās frekvences no tām, ko producē burbuļi, ir grūti. Pašlaik biežākā šī mērķa sasniegšanai lietotā metode pamatojas uz faktu, ka jaunākās paaudzes burbuļi (otrās paaudzes kontrastvielas) var ilgāku laiku cirkulēt asinīs un producēt nelineārus signālus, lietojot daudz zemāka akustiskā stipruma US signālus nekā vajag, lai ģenerētu audu harmoniskās frekvences. Tādā veidā, trokšņa dēļ nezaudējot attēlu kvalitāti, ir iespējams lietot daudz zemāka akustiskā stipruma ultraskaņu. Pie šādiem nosacījumiem vienīgi burbuļi producē „nelineārus” signālus (harmoniskās frekvences), kurus iespējams atdalīt no audu signāliem.

Kontrastvielas/audu attiecības uzlabošanai lietojot harmoniskās US tehnikas, ir izstrādātas dažādas mikroburbuļu noteikšanas metodes. Svarīgs inovatīvs solis šajā virzienā ir pulsa inversijas metodes izstrādāšana (*Hope, 1999*). Lietojot šo tehniku, katrā skenēšanas līnijā tiek emitēti 2 pretējos virzienos (pretējās fāzēs) vērsti impulsi. Atstarotie lineārie signāli tiek summēti un rezultātā dzēsti. Pāri palikušie nelineārie signāli tiek reģistrēti un veido attēlu, kas atspoguļo mikroburbuļu klātbūtni asinsvadu lūmenā. Tomēr asinsvadi, kuru diametrs ir zem US izšķiršanas robežas, t.i., mazāks par 200 mikrometriem, nav saskatāmi kā atsevišķas struktūras.

## **2.12. US kontrastvielu izmantojuma sākotnējie rezultāti**

Sākotnēji kontrastviela tika lietota, lai pastiprinātu B režīma (pelēkās skalas) un doplera US atstarotos signālus. Fundamentālās pelēkās skalas US signālus var pastiprināt vienīgi tad, ja mikroburbuļu koncentrācija lielo asinsvadu lūmenā ir ļoti liela. Šī metode nav izmantojama, izmeklējot prostatu, jo cirkulējošo asiņu apjoms priekšdziedzērī ir neliels.

Kontrastēšana tika aprobēta arī prostatas enerģijas doplera izmeklējumos. Pēc mikroburbuļu ievadīšanas asins plūsmā papildus cirkulējošie US reflektori pastiprina atstaroto doplera signālu. Krügers-Hāgens un līdzautori, pētot jaunu veselu vīriešu priekšdziedzeru vaskularizāciju, novēroja, ka, lietojot US kontrastvielu, prostatas asinsvadi, kas penetrē kapsulu no perifērijas virzienā uz uretru, ir saskatāmi daudz lielākā skaitā nekā pirms kontrastvielas izmantojuma. Autori apraksta arī vaskularizācijas atšķirības dažādās prostatas anatomiskajās zonās, atzīmējot, ka visvairāk asinsvadu iespējams vizualizēt periuretrālos apvidos (*Kruger Hagen, 2001*). Tiek ziņots, ka pētījumos, kuros kontrolei tika lietotas prostatas biopsijas, kontrastvielas izmantojums enerģijas doplera US izmeklējumos ir paaugstinājis izmeklējumu diagnostisko jutību līdz 65–93% (*Bogers, 1999; Halpern, 2001; Pepe 2003; Roy, 2003*). Tomēr metodes specifiskums ir samērā zems, un tās klīniskā nozīme joprojām ir diskutabla.

Ir pētīta arī korelācija starp prostatektomijas morfoloģisko atradi un pēckontrasta enerģijas doplera izmeklējuma rezultātiem. Gūsens pierādīja, ka audu kontrastēšanās laika līknes, ko iegūst no enerģijas doplera signāla, var palīdzēt noteikt audzēja lokalizāciju labajā vai kreisajā daivā ap 78% pacientu (*Goossen, 2003*). Tālākos pētījumos tika atrasta korelācija starp mikroasinsvadu blīvumu, kas saistīta ar vēža augšanu un audu kontrastēšanās pakāpi 3D pēckontrasta enerģijas doplera izmeklējumā. 3D pēckontrasta enerģijas doplera izmeklējums tiek uzskatīts par labāko neatkarīgi vērtējamo prostatas vēža iespējamības prognostisko rādītāju (*Unal, 2000*). Halperns un līdzautori ir aprakstījuši pirmo pieredzi, lietojot divas dažādas harmoniskās US tehnikas, un salīdzinājuši iegūtos rezultātus ar biopsiju atradi. Veicot US izmeklējumu pulsa inversijas režīmā, tika konstatēts, ka, lietojot šo tehniku un vienlaicīgu nepārtrauktu kontrastvielas infūziju, prostatas vēža diagnostika, salīdzinot ar pelēkās skalas B režīma US izmeklējumu, uzlabojās (*Halpern, 2001*). Gadu vēlāk šie autori publicēja pētījuma rezultātus, kurā tika lietota plaša spektra harmonisko svārstību US. US attēli tika salīdzināti ar laparoskopiskās prostatektomijas preparātu morfoloģisko atradi. Lietojot kontrastvielu, ārējā dziedzerī tika atrasti 48% audzēju salīdzinājumā ar 24%, kurus atrada pirms kontrastvielas ievadīšanas. Šī pati pētnieku grupa 2005. gadā publicēja ar prostatas biopsiju materiālu salīdzinātus pētījuma rezultātus, kur tika lietoti US doplerizmeklējumi un kontrasta US nepārtrauktā un intermitējošā skenēšanas režīmā. Pēdējā minētā tehnika apzīmē intermitējošas



skenēšanas režīmu ar dažādu kavējuma laiku starp skenēm. Šādā veidā mikroburbuļi var nonākt sīkajos asinsvados, izvairoties no destrūkcijas, kuru izraisa US viļņu iedarbība. Tika apgalvots, ka pastāv divas reizes lielāka iespēja, ka kontrasta US intermitējošas skenēšanas laikā veiktā biopsijā tiks atrastas audzēja šūnas nekā randomizētas biopsijas materiālā (*Halpern, 2005*). Līdzšinējo pētījumu rezultāti ir parādījuši, ka kontrasta US izmantojums, salīdzinājumā ar konvencionālām US metodēm, uzlabo prostatas audzēju diagnostiku, tomēr nepieciešami tālāki pētījumi šajā jomā.

### **Literatūras apskata noslēgums**

Apskatītās literatūras analīze liecina, ka pēdējās desmitgades laikā ir sasniegts būtisks progress gan priekšdziedzera vēža primārajā radioloģiskajā diagnostikā, tā stadijas, iespējamās malignitātes pakāpes prognozēšanā, gan arī terapijas rezultāta izsekošanā un kontrolē. Īpaši sekmīgas un inovatīvas ir jaunās harmoniskās un kontrasta US metodes. Pirmie publicētie rezultāti liecina, ka tās neapšaubāmi ir perspektīvas diagnostisko procedūru invazitātes mazināšanai, audzēja izplatības precizēšanai un priekšdziedzera vēža neovaskularizācijas neinvazīvā izpētē. Tomēr publicētie rezultāti bieži ir atšķirīgi un pat pretrunīgi. Ir nepieciešama jauno tehnoloģiju tālāka aprobācija, optimāla izmeklēšanas protokola izstrāde un tā standartizācija, iegūto rezultātu sistemātisks apkopojums, to korelācija ar klīniskiem un morfoloģiskiem datiem.

### 3. Materiāls un metodes

#### 3.1. Pētījuma materiāls

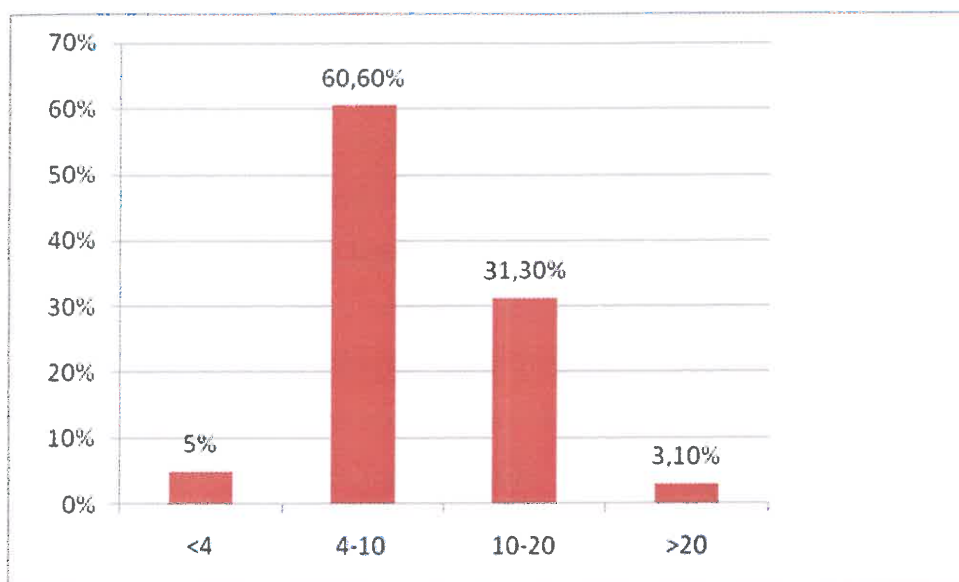
Pētījums veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā laikā no 2007. gada janvāra līdz 2009. gada novembrim. Tajā iesaistīti Uroloģijas nodaļas pacienti ar biopsijā pierādītu prostatas vēzi, kuriem paredzēta radikāla prostatektomija. Intervāls starp prostatas biopsiju un pētījuma ietvaros veiktajiem izmeklējumiem visos gadījumos bija ne mazāks par 2 mēnešiem. Intervāls starp izmeklējumiem un operāciju nepārsniedza 2 nedēļas, bet 97% gadījumu operāciju veica 1–2 dienas pēc izmeklējumiem. Pētījumā nepiedalījās pacienti, kuriem veikta vai plānota pirmsoperācijas staru terapija un kuru ārstēšanā izmantota hormonterapija.

Prostatektomijas materiāla morfoloģiskie izmeklējumi veikti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Valsts patoloģijas centrā.

Datu statistiskā apstrāde veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā.

Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas padome iepazīstināta ar pētījuma plānu un uzbūvi, un saņemta atļauja pētījuma veikšanai. Saņemta pacientu piekrišana piedalīties pētījumā.

Pētījumā piedalījās 99 pacienti vecumā no 47 līdz 72 gadiem ar vidējo vecumu  $63,07 \pm 5,68$  gadi. Visiem pacientiem pirmsoperācijas periodā veica dažādus transrektālas ultrasonogrāfijas izmeklējumus. No 99 pacientiem 50 pacientiem (vidējais vecums  $63,00 \pm 5,79$ , vidējais PSA lielums  $9,31 \pm 4,96$ ) veica izmeklējumu pelēkās skalas jeb B režīmā, enerģijas doplera izmeklējumu un US kontrastizmeklējumu; 49 pacientiem (vidējais vecums  $63,14 \pm 5,62$ , vidējais PSA lielums  $9,33 \pm 4,97$ ) veica tikai pelēkās skalas jeb B režīma un enerģijas doplera izmeklējumu. Abu pacientu grupu vecums statistiski nozīmīgi neatšķīrās ( $t=0,124$ ,  $p=0,901$ ), tāpat statistiski nozīmīgi neatšķīrās arī abu grupu PSA līmenis ( $t=0,028$ ,  $p=0,978$ ), neatkarīgu izlašu t tests. Kopumā prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmenis pacientu asinīs variēja no 3,2 līdz 30,3 ng/mL ar vidējo līmeni  $9,32 \pm 4,94$  ng/mL. Vislielākā bija pacientu grupa ar kopējā PSA līmeni intervālā no 4 līdz 10 ng/ml.



7. att. Kopējā PSA (ng/ml) intervālu sadalījums

### 3.2. TRUS protokols un sonogrāfiskās atrades novērtējums

Transrektālām ultrasonoskopijām lietoja ultrasonogrāfijas iekārtu *TOSHIBA „Aplio XG”* (SSA-790A) (*Toshiba Medical Systems*, Japāna) ar 5–10 MHz rektālo divplakņu un 3,6–8,8 MHz endokavitālo *end-fire* zondi.

Izmeklējumus veica viens radiologs ar 10 gadu pieredzi transrektālā sonogrāfijā. Izmeklējumu pelēkās skalas un enerģijas doplera režīmā visiem pacientiem veica transversālā (aksiālā) un longitudinālā (gareniskā) plaknē. Pelēkās skalas izmeklējumu veica, lietojot audu harmoniskās frekvences 7,5–10 MHz diapazonā ar dinamisko asumu 55 dB. Enerģijas doplera izmeklējumus veica ar tehniskiem parametriem, kas ļauj vizualizēt lēnu plūsmu nelielos asinsvados, izvēloties zemu pulsa atkārtošanos biežumu (PRF) 400–500 Hz robežās un tādu krāsu pastiprinājuma līmeni, pie kura neparādās krāsu fona „troksnis”. Izmeklējuma laikā tehniskos parametrus nemainīja. Krāsu loga lielumu izvēlējās ar aprēķinu, lai tajā būtu ietverta visa prostata.

Kontrasta US izmeklējums veica *pulse-inversion* režīmā, lietojot zemu mehānisko indeksu (0,1–0,2). Kontrasta US izmeklējumu sāka vienlaikus ar kontrastvielas ievadišanu. Lēni virzot detektoru transversālā plaknē no pamatnes līdz apikālai daļai, veica vismaz 4 secīgas detektora pasāžas. Veicot kontrastizmeklējumu, pelēkās skalas pastiprinājumus izvēlējās pirms kontrastvielas ievadišanas un izmeklējuma laikā vairs nemainīja.

US kontrastizmeklējumiem lietoja 2,4 ml otrās paaudzes US kontrastvielu *Sulphur hexafluoride* mikroburbuļu suspensiju (*Sono Vue, Bracco*, Itālija) ar koncentrāciju 8 mikrolitri/ml. Kontrastvielu ievadīja bolus injekcijas veidā caur katetru, kas atradās elkoņa locītavas vēnā. *Sono Vue* sastāvā ir sīki perfluoroglekļa gāzes burbulīši, kas stabilizēti lipīdu suspensijā. Kontrastviela ir pieejama ampulās liofilizēta pulvera veidā, kuram īsi pirms lietošanas pievieno fizioloģisko šķīdumu. Mikroburbuļi veidojas vielu sakratot, un to lielumu un membrānas biezumu nosaka precīzas dažādu fosfolipīdu un virsmaktīvo vielu attiecības. Kontrastvielas tilpums pēc sagatavošanas ir 2 ml ar mikroburbuļu koncentrāciju līdz 10  $\mu\text{L}$  uz 1 ml. Maksimālā deva, kas tika lietota vienam pacientam, sasniedza 4,8 ml. Tūlīt pēc kontrastvielas vēnā tika ievadīti 10 ml fizioloģiskā šķīduma. Lai sasniegtu optimālu kontrastēšanās pakāpi, infūziju ievadīja maksimāli ātri. Kontrasta US izmeklējumu veica 15–20 minūšu laikā. Izmeklējuma gaita tika arhivēta digitālā formātā.

B režīmā, lietojot harmoniskās frekvences, par vēža pazīmi tika uzskatīti

- hipoehogēni perēkli perifērajā zonā;
- asimetriski kontūru izvelvējumi;
- dezorganizēta dziedzerādu struktūra ar mikrokalcinātu ieslēgumiem.

Enerģijas doplera izmeklējumā par iespējamo malignitāti uzskatīja:

- perēkļus ar pastiprinātu vaskularizāciju;
- asimetriskas hipervaskularizācijas zonas perifērajā dziedzerī.

Kontrastizmeklējumos par vēža pazīmi tika uzskatīti:

- pastiprinātas vaskularizācijas perēkli;
- asimetriskas hipervaskularizācijas zonas.

Hipervaskularizācijas pakāpi vērtēja kvalitatīvi: doplera izmeklējumos pēc krāsu pikseļu blīvuma un intensitātes salīdzinājumā ar apkārtējo parenhīmu; kontrasta US – pēc audu ehogenitātes pieauguma pēc kontrastvielas ievadīšanas salīdzinājumā ar apkārtējo parenhīmu.

Katru perēkli raksturoja šādi parametri: 1) lielums; 2) lokalizācija. Par perēkļa lielumu pieņēma tā maksimālo izmēru transversālās plaknes attēlos.

Atkarībā no perēkļu lokalizācijas, tos iedalīja:

- perifērās zonas (ārējā dziedzera);
- centrālās zonas (iekšējā dziedzera);
- jauktas lokalizācijas audzējos.

Dziedzera iekšējo un ārējo daļu noteica, vizualizējot ķirurģisko kapsulu. Lai būtu iespējams salīdzināt US izmeklējumus ar morfoloģisko atradi, noteica arī perēkļa piederību prostatas pamatnes, vidus vai apikālā daļai, kā arī labajai vai kreisajai pusei. Dati tika apkopoti īpašā prostatas kartē ar shematisku prostatas attēlojumu. Tajā iezīmēja katru US redzamo perēkli, norādot tā lielumu un lokalizāciju.

### **3.3. Radikālās prostatektomijas preparātu morfoloģiskā izmeklēšana**

Morfoloģiskos izmeklējumus veica viens ārsts – patologs ar 12 gadu pieredzi prostatas histoloģiskā materiāla novērtēšanā. Pēc preparāta 24 st. fiksācijas 10% formalīna buferšķīdumā un prostatas kapsulas un fasciju marķēšanas ar metilēnzilo krāsvielu noteica prostatas izmērus trijās dimensijās un veica prostatas audu sadalīšanu līdz 3 milimetriem biezās audu plātnītēs, ņemot vērā anatomisko uzbūvi pēc Maknīla. Nezaudējot kreisās un labās puses audu orientāciju, katra no šīm plātnītēm tika sadalīta uz pusēm un pēc laboratoriskas apstrādes ieguldīta parafīna kasetēs. Pēc audu paraugu laboratoriskas apstrādes – papildu fiksācijas, dehidratācijas pieaugošā spirtu koncentrācijā, audu infiltrācijas ar parafīnu un materiāla ieguldīšanas parafīna kasetēs – izgatavoja histoloģiskos preparātus, kurus krāsoja ar hemotoksilīnu – eozīnu pēc vispārpieņemtās metodikas. Rezultātā šūnu kodoli nokrāsojas zili violetā krāsā, citoplazma – rozā krāsā.

Histoloģiski izmeklējot preparātus, noteica audzēja histoloģisko veidu saskaņā ar VVAO prostatas vēžu klasifikāciju un diagnostiskajiem kritērijiem un malignitātes pakāpi pēc Glīsona. Katram perēklim individuāli tika noteikts minimālais un maksimālais Glīsona skaitlis no 1 līdz 5, un šo skaitļu summa veidoja perēkļa novērtējumu pēc Glīsona skalas.

Pēc audu paraugu mikroskopiskās izmeklēšanas uz stikliņiem atzīmēja audzēja robežas, to dažādas diferenciācijas zonas un APIN zonas.



**8. att. Audu paraugs. Ar melno krāsu atzīmēts subkapsulāras lokalizācijas karcinomas perēklis prostatas perifērajā sānu zonā. Ar sarkano krāsu iezīmētas HGPIN robežas. Karcinomas perēklis atrodas plašā HGPIN izmaiņu zonā. Foto ar makroobjektīvu Nikon 80 caurplūstošā gaismā**

Audzēja izplatību atzīmēja shematiskā prostatas trīsdimensiju attēlā. Katru perēkli iezīmēja attēlā atsevišķi, norādot tā diferenciāciju pēc Glīsona skalas. Noteica arī APIN zonas plašumu.

Lai noteiktu precīzu asinsvadu skaitu un diametru, 49 pacientiem veica arī materiāla imūnhistoķīmisku izmeklēšanu ar prostatas specifisko antigēnu – asinsvadu endoteliālo marķieri CD34 un CD31 pēc vispārpieņemtas metodikas. Par pozitīvu imūnhistoķīmiskā krāsojuma rezultātu sprieda pēc intracitoplazmatiskās brūnās krāsas intensitātes. Atradi iedalīja pozitīvā un negatīvā reakcijā.

Imūnhistoķīmiskās atrades rezultātu noteikšanai izmantoja mikroskopa *Nikon Eclipse 80i* digitālo fotokameru *Nikon DS-Fi1* ar *NIS-Elements BR 2.30* programmu *Windows XP* vidē. Ar šo programmu fiksēja  $0,27 \text{ mm}^2$  lielu redzes lauku, kurā saskaitīja asinsvadus 200 reižu lielā palielinājumā. Ņemot vērā audzēja heterogenitāti, izvēlēti 3 blakus esoši redzes lauki un tajos saskaitīti asinsvadi noteiktas diferenciācijas audzēja zonā. Izdalot kopējo asinsvadu skaitu ar 3, ieguva vidējo aritmētisko asinsvadu skaitu  $0,27 \text{ mm}^2$  lielā redzes laukā. Paralēli asinsvadu skaitīšanai veica arī asinsvadu diametru mērījumus. Atbilstoši kalibrējot programmu *NIS-Elements BR 2.30*, noteica asinsvadu diametru mikrometros, mērījumu vidējo aritmētisko, mazāko un lielāko mērījumu un standartnovirzi.

Asinsvadu skaitu un diametru noteica katra audzēja perēkļa raksturojošā Glīsona diferenciācijas zonā. Līdzīgā veidā 42 no 49 pacientiem noteica arī asinsvadu

skaitu un diametru APIN pārmaiņu zonā. Radikālas prostatektomijas rezultāti apkopoti morfoloģiskā kartē. To veidoja:

- 1) prostatas shematisks trīsdimensiju attēlojums, kurā tika atzīmēti audzēja perēkļu un APIN pārmaiņu lokalizācija un lielums;
- 2) morfoloģiskās atrades tekstuāls apraksts un histoloģiskā diagnoze;
- 3) dati par asinsvadu skaitu un diametru dažādi diferencētās audzēja zonās un APIN pārmaiņu zonā.

### **3.4. Transrektālas US un morfoloģiskās atrades korelācijas vērtēšana**

Pēc tam, kad US redzamās izmaiņas un morfoloģiskā atrade bija dokumentētas, salīdzināja abas kartes. Novērtēja ar dažādām US metodēm vizualizēto perēkļu atbilstību morfoloģiskai atradei, nosakot, vai perēklis ir/nav sonogrāfiski saskatāms. Ja morfoloģiski konstatētais perēklis sonogrāfiski nebija saskatāms, vērtēja negatīvās atrades iemeslus (mazi perēkļa izmēri; audzējs, kas aizņem lielāko daļu prostatas; izoehogēns audzējs; audzējs bez hipervaskularizācijas pazīmēm, audzēja lokalizācija fizioloģiskas hipervaskularizācijas zonās).

Pēc tam perēkļus atkarībā no to absolūtā morfoloģiski konstatētā lieluma sadalīja 3 grupās (1 – mazāki par 1 cm; 2 – no 1 līdz 3 cm; 3 – lielāki par 3 cm).

Vadoties no audzēju perēkļu Glīsona summas, perēkļus iedalīja zemas malignitātes pakāpes audzējos (Glīsona summa 2–4), vidējas malignitātes audzējos (Glīsona summa 5–7) un augstas malignitātes pakāpes audzējos (Glīsona summa 8–10).

Vērtēja iespējas vizualizēt audzēja perēkļus atkarībā no to lieluma, lokalizācijas, malignitātes pakāpes, audzēja asinsvadu skaita un diametra un fona (priekšvēža) izmaiņām.

### **3.5. Rezultātu statistiskās analīzes metodes**

Datu statistiskās analīzes mērķis bija ar atbilstošām statistikas metodēm izvērtēt ļaundabīgo audzēju perēkļu absolūto un relatīvo sadalījumu pētījuma grupās pēc lieluma, lokalizācijas, malignitātes pakāpes, Glīsona skaitļu summas un asinsvadu skaita un atrast minēto parametru saistību ar ļaundabīgo audzēju perēkļu vizualizācijas iespējām.

Datus ierakstīja datorā programmas *MS Excel* tabulā, konvertēja firmas (ASV) PASW datorprogrammā *SPSS Statistics 18.0* turpmākajai datu apstrādei.

Statistikas metodes, kuras izmantotas darbā, ir plaši aprakstītas vairākos literatūras avotos (*Altman, 1999; Matthews, 2007; Riffenburgh, 2006; Teibe, 2007*). Noteica visus darbā nepieciešamos aprakstošās statistikas rādītājus – centrālās tendences un izkliedes rādītājus. Statistisko hipotēžu pārbaudei izmantoja datiem adekvātus parametriskos (t testu divu normāli vai tuvi normāli sadalītu izlašu vidējo vērtību salīdzināšanai, dispersiju analīzi) un hī kvadrāta testu dažādu izlašu sadalījumu biežumu izvērtēšanai vai citus neparametriskos testus gadījumos, ja dati neatbilda normālajam sadalījumam.

Savstarpējo saistību starp mainīgajiem meklēja ar adekvātām Pīrsona vai Spīrmena rangu korelācijas metodēm. Visos gadījumos statistiskās hipotēzes būtiskuma (nozīmības) līmeni  $p < 0,05$  uzlūkoja par pamatu atbilstošās nulles hipotēzes noraidīšanai un alternatīvās hipotēzes pieņemšanai.

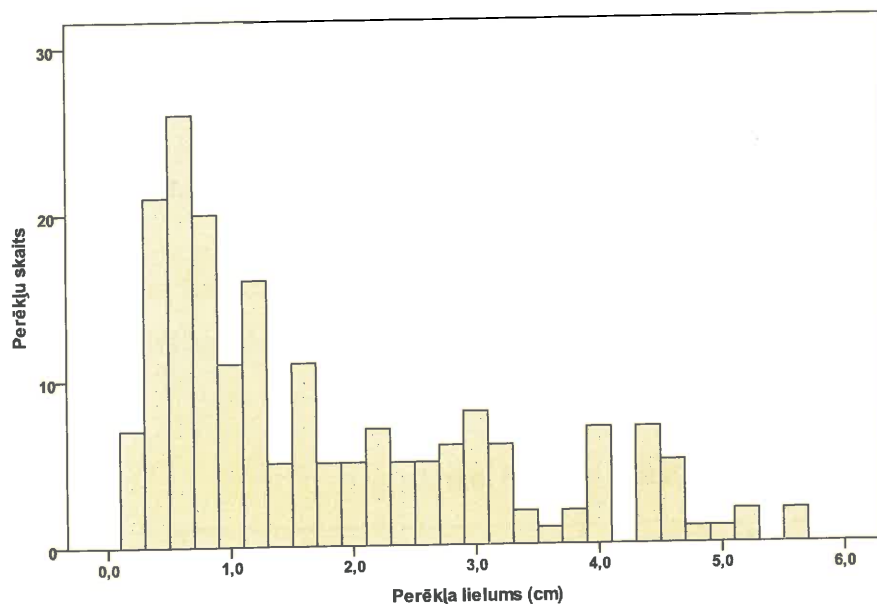


## 4. Rezultāti

### 4.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums

#### 4.1.1. Perēkļu skaits, sadalījums pēc lieluma grupām un lokalizācijas

99 pacientiem kopumā morfoloģiski atrada 194 audzēja perēkļus. Multifokāls process konstatēts 44 pacientiem (44,4%) ar vēža perēkļu skaitu no 2 līdz 7. Ļaundabīgo audzēju perēkļu absolūtais lielums (skat. 9. att.) bija robežās no 0,2 līdz 5,5 cm ( $M = 1,7 \pm 1,4$  cm).

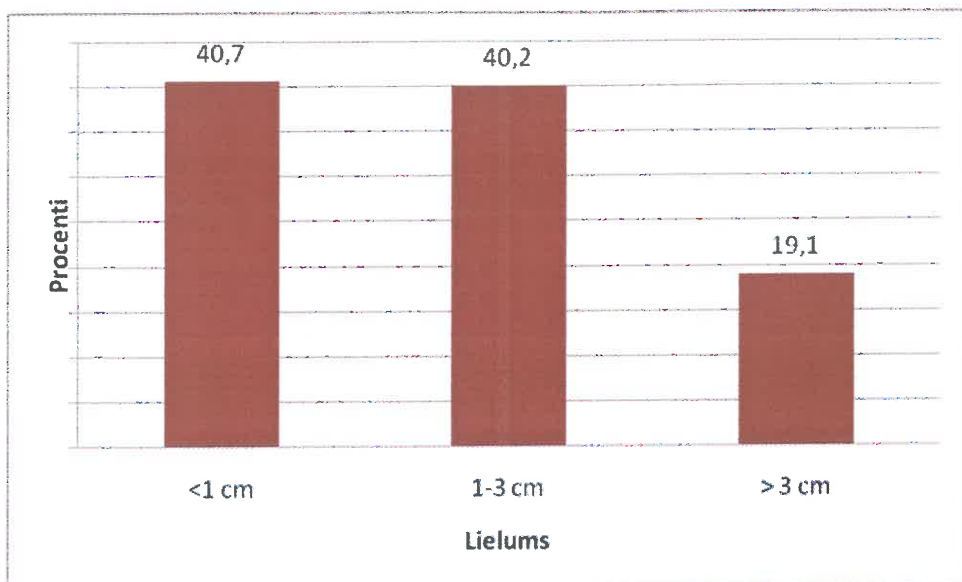


9. att. Perēkļu sadalījums pēc absolūtā lieluma

Iedalot PV perēkļus lieluma grupās < 1 cm; no 1–3 cm; > 3 cm, konstatēja, ka visvairāk bija mazu perēkļu līdz 1 cm (40,7%) un gandrīz tikpat daudz (40,2%) arī perēkļu ar izmēru no 1 līdz 3 cm (skat. 2. tab.).

2. tab. Perēkļu sadalījums pēc lieluma grupām

Perēkļu lieluma grupa	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
<1 cm	79	40,7	34,1	47,8
1–3 cm	78	40,2	33,6	47,2
>3 cm	37	19,1	14,2	25,2
Kopā	194	100,0		

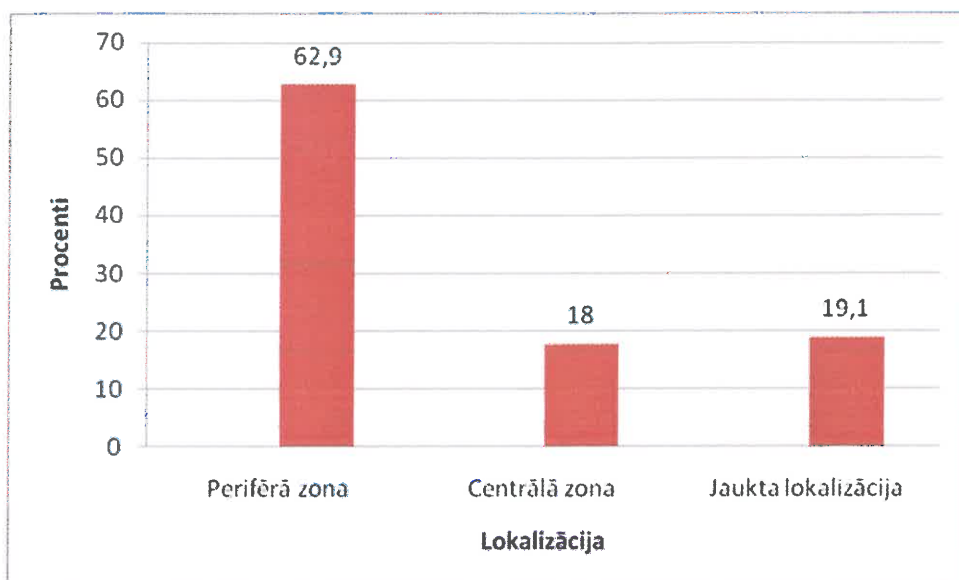


10. att. Perēkļu sadalījums pēc lieluma grupām

3. tabulā redzams, ka 62,9% perēkļu atradās dziedzera perifērajā zonā, pārējo perēkļu sadalījums centrālajā daļā un ar jauktu lokalizāciju bija gandrīz līdzvērtīgs (18,0% un 19,1%).

3. tab. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas

Perēkļu lokalizācija	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
Perifērajā zonā	122	62,9	55,9	69,4
Centrālajā zonā	35	18,0	13,3	31,7
Jaukta lokalizācija	37	19,1	14,2	25,2
Kopā	194	100,0		



11. att. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas

Grupējot perēkļus pēc lieluma, konstatēja, ka 34,2% no perēkļiem lielumā līdz 1 cm bija lokalizēti centrālā daļā, 65,8% – perifēri, savukārt vairākums (78,2%) no 1–3 cm lieliem perēkļiem tika atrasti dziedzera perifērajā daļā, tikai 9,0% centrālajā daļā, un 12,8% no perēkļiem bija jaukta lokalizācija. Par 3 cm lielāki perēkļi vairākumā gadījumu (73,0%) bija jauktas lokalizācijas. Perēkļu daudzums procentuāli no kopējā perēkļu skaita dažādās lieluma grupās saistībā ar to lokalizāciju parādīts 4.tabulā.

4. tab. Perēkļu lokalizācijas un lieluma saistība

Perēkļa lokalizācija	Perēkļa lieluma grupa			Kopā
	<1 cm	1–3 cm	> 3 cm	
Perifērajā zonā	52	61	9	122
% no kopējā skaita	26,8%	31,4%	4,6%	62,9%
Centrālajā zonā	27	7	1	35
% no kopējā skaita	13,9%	3,6%	0,5%	18,0%
Jaukta lokalizācija	0	10	27	37
% no kopējā skaita	0%	5,2%	13,9%	19,1%
Kopā	79	78	37	194
% no kopējā skaita	40,7%	40,2%	19,1%	100,0%

#### 4.1.2. Perēkļu sadalījums pēc malignitātes pakāpes, perēkļu asinsvadu blīvuma

Visbiežāk morfoloģiski konstatētie audzēja perēkļu Glīsona diferenciacijas skaitļi (skat. 5. tab.) bija 2+2 (43,8%), kam sekoja 2+3 (25,3%) un 3+3 (15,5%).

5. tab. Perēkļu sadalījums pēc Glīsona summas

Glīsona skaitļi	Skaitis	%	Kumulatīvie%
1+1	1	0,5	0,5
2+2	85	43,8	44,3
2+3	49	25,3	69,6
3+2	7	3,6	73,2
3+3	30	15,5	88,7
3+4	14	7,2	95,9
4+4	6	3,1	99,0
4+5	2	1,0	100,0
Kopā	194	100,0	

Skaita ziņā visvairāk bija vidējas malignitātes pakāpes audzēju (50,5%), kam sekoja zemas malignitātes audzēji (45,4%), kas kopā veidoja 95,9% no visiem 194 audzējiem (skat. 6. tab.).

6. tab. Perēkļu sadalījumu pēc malignitātes pakāpes

Malignitātes pakāpe	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
Zema (Glīsona summa 2–4)	88	45,4	38,5	52,4
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	98	50,5	43,5	57,5
Augsta (Glīsona summa 8–10)	8	4,1	2,1	7,9
Kopā	194	100,0		

No 7. tabulas redzams, ka dažāda lieluma perēkļu malignitātes pakāpe ievērojami atšķiras: vairākums mazu perēkļu bija ar zemu malignitātes pakāpi (75%), savukārt lielu audzēju ar zemu malignitātes pakāpi bija maz – 11% no visiem par 3 cm lielākiem PV. Vērtējot izredžu attiecības (OR) starp perēkļiem, kas mazāki par 1 cm, un 2 pārējām grupām (perēkļu lielums  $\geq 1$  cm) saistībā ar perēkļu malignitātes pakāpi, atrasts, ka izredzes par 1 cm mazākam perēklim ar zemu malignitātes pakāpi

ir 9,06 reizes lielākas par 1 cm lielāku perēkli ar zemu malignitātes pakāpi (95%TI 4,59 līdz 17,80, p=0,05).

7. tab. Perēkļu lieluma un malignitātes pakāpes saistība

Perēkļa malignitātes pakāpe	Perēkļa lielums			Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	<1 cm	1–3 cm	> 3 cm	
Zema (G1 2–4) % no lieluma apakšgrupas	59 75%	25 32%	4 11%	88
Vidēja (G1 5–7) % no lieluma apakšgrupas	18 23%	49 63%	31 83%	98
Augsta (G1 8–10) % no lieluma apakšgrupas	2 2%	4 5%	2 6%	8
Kopā	79 100%	78 100%	37 100%	194

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu lieluma saistību ar malignitātes pakāpi pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=51,052$ ; df 4; p=0,001) un vidēji cieši korelē (r =0,459; p=0,001), Spīrmena rangu korelācija.

Noskaidroja, kāds ir asinsvadu skaits un diametrs dažādās Glīsona diferenciacijas zonās (49 gadījumos) un APIN pārmaiņu zonā (42 gadījumos) pacientiem, kuriem veica operāciju materiāla imūnhistoķīmisku izmeklēšanu ar prostatas specifisko antigēnu – asinsvadu endoteliālo marķieri CD34 un CD31.

8. tab. Asinsvadu skaits dažādās Glīsona diferenciacijas zonās un APIN pārmaiņu zonā

Asinsvadu skaits 0,27 mm <sup>2</sup> redzes laukā	n	Mazākais	Lielākais	Vidējais	Std
G1 1	1	43	43	43,00	
G1 2	80	14	61	33,20	11,54
G1 3	57	26	82	45,60	16,43
G1 4	16	30	83	54,19	17,49
G1 5	2	71	120	95,50	34,65
APIN	42	10	53	30,21	8,36

8. tabulā apkopotie rezultāti liecina, ka asinsvadu skaits atšķiras dažādās Glīsona diferenciācijas zonās. Neiekļaujot aprēķinos grupas ar mazu gadījumu skaitu (Gl 1 n=1; Gl 5 n=2), redzams, ka Glīsona 3 komponenta zonā tas vidēji ir par 12,3 asinsvadiem lielāks nekā Glīsona 2 diferenciācijas zonā (95% TI no 8,1 līdz 16,4;  $t=6,097$ :  $p<0,001$ ) un vērojama pozitīva korelācija starp Glīsona diferenciācijas skaitļa lielumu un asinsvadu skaitu ( $r=0,782$ :  $p<0,001$ ). Savukārt Glīsona 4 diferenciācijas zonā asinsvadu skaits vidēji ir par 13,1 lielāks nekā Glīsona 3 diferenciācijas zonā (95% TI no 2,1 līdz 24,2;  $t=2,738$ :  $p=0,026$ ) ar pozitīvu korelāciju starp Glīsona diferenciācijas skaitļa lielumu un asinsvadu skaitu ( $r=0,624$ :  $p=0,72$ ).

9. tab. Asinsvadu diametrs dažādās Glīsona diferenciācijas zonās un APIN pārmaiņu zonā

Asinsvadu diametrs ( $\mu\text{m}$ )	n	Mazākais	Lielākais	Vidējais	Std
Gl 1	1	16,5	16,5	<b>16,50</b>	
Gl 2	79	7,23	29,62	<b>16,55</b>	7,58
Gl 3	57	5,28	34,50	<b>16,91</b>	7,05
Gl 4	16	8,82	50,66	<b>20,40</b>	13,54
Gl 5	2	10,62	16,45	<b>13,53</b>	4,12
APIN	42	5,36	44,84	<b>13,64</b>	8,49

Statistiski ticamas asinsvadu diametra atšķirības (9. tab.) dažādās Glīsona diferenciācijas zonās nenovēroja, kā arī nekonstatēja korelāciju starp asinsvadu diametru un Glīsona diferenciācijas skaitli.

## 4.2. Ultrasonogrāfiskā atrade

### 4.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā

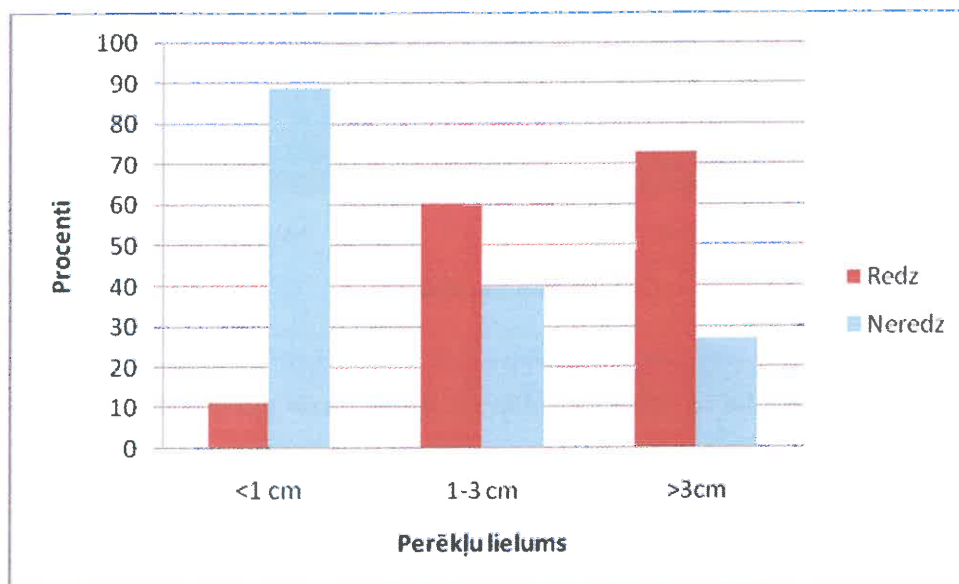
Veicot TRUS izmeklējumu B režīmā, no 194 morfoloģiski verificētiem perēkļiem izdevās saskatīt 83 perēkļus, neredzēja 111 perēkļus. Testa diagnostiskā jutība 42,8% (95% TI 36,0 līdz 49,8%).

Katrā lieluma grupā iespēja saskatīt perēkļus B režīmā bija atšķirīga (skat. 10. tab.). Vislabākā vizualizācija bija par >3 cm lielāko perēkļu grupā – diagnostiskā jutība 73,0% (95% TI no 57,0 līdz 84,6%), kam sekoja no 1–3 cm lieli perēkļi – diagnostiskā jutība 60,3% (95% TI no 49,2 līdz 70,4%). Par 1 cm mazāku perēkļu

grupā izdevās saskatīt tikai 11,4% no perēkļiem – diagnostiskā jutība 11,4% (95% TI no 6,1 līdz 20,3%). Nosakot vizualizācijas izredžu attiecību saistībā ar perēkļu lielumu, iegūts, ka izredzes ieraudzīt  $\geq 1$  cm perēkli ir 4,81 reizes lielākas nekā ieraudzīt perēkli, kas mazāks par 1 cm (95% TI 2,18-10,63,  $p=0,005$ ).

10. tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no to lieluma

Perēkļa lielums	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
<1 cm	9	11,4	70	88,6	79
1–3 cm	47	60,3	31	39,7	78
>3 cm	27	73,0	10	27,0	37
Kopā	83		111		194



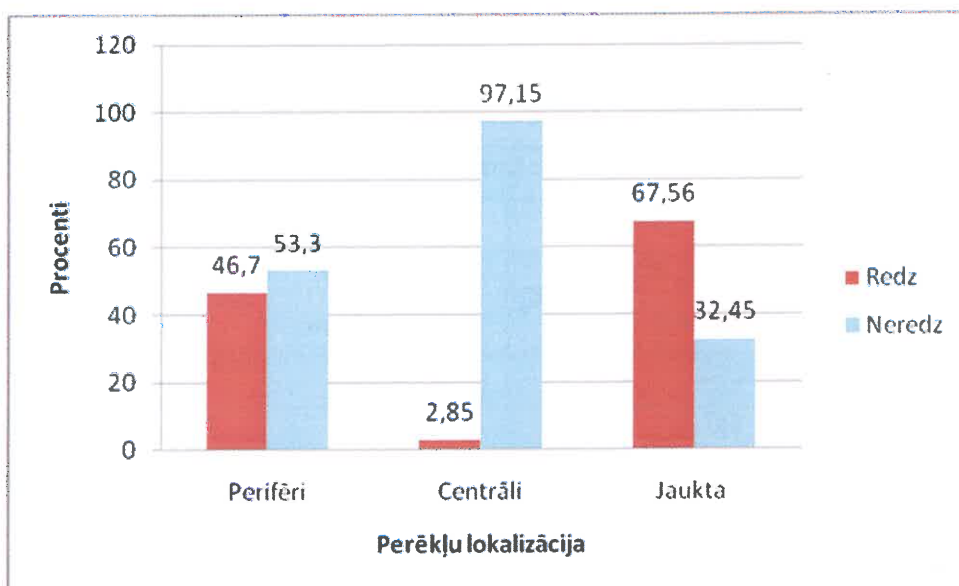
12. att. Perēkļu vizualizācija B režīmā atkarībā no to lieluma

Kopumā tika konstatēta statistiski ticama korelācija ( $r=0,519$ ;  $p=0,001$ ), starp perēkļa lielumu un vizualizācijas iespējām B režīmā, Spīrmena rangu korelācija.

Analizēja saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējām B režīmā (skat. 11. tab.) un noskaidroja, ka labāk saskatāmi perēkļi, kas lokalizēti dziedzera perifērajā zonā (46,7%), un perēkļi, kam ir jaukta lokalizācija (67,6%). Ļoti vājas iespējas vizualizēt centrālas lokalizācijas perēkļus (2,9%).

11. tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no lokalizācijas

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	57	46,7	65	53,3	122
Centrāla	1	2,9	34	97,1	35
Jaukta	25	67,6	12	32,4	37
Kopā	83		111		194



13. att. Perēkļu vizualizācija B režīmā atkarībā no lokalizācijas

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu vizualizācijas iespēju saistību ar lokalizāciju pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=32,643$ :  $df=2$ :  $p=0,001$ ), bet nekorelē (Spīrmena rangu korelācija,  $r =0,065$ :  $p=0,0369$ ).

Vērtējot atsevišķi vidēja lieluma un lielo perēkļu grupu (skat. 12. un 13. tab.), un atrasts, ka gandrīz vienlīdz labi saskatāmi 1–3 cm lieli perēkļi perifērajā zonā (67,2%) un jauktas lokalizācijas perēkļi (60,0%), tāpat līdzīgi rezultāti ir arī par 3 cm lielāko perēkļu grupā – atbilstoši 77,8% un 70,4%. Centrālas lokalizācijas perēkļu vizualizācija vāja – tos vispār neredzēja 1–3 cm lielu perēkļu grupā. Aprēķinot izredžu attiecības, konstatēja, ka kopumā izredzes ieraudzīt perifēras un jauktas



lokālizācijas perēkļus ir 36 reizes lielākas nekā ieraudzīt centrāli lokālizētu PV perēkli (95% TI 0,3 līdz 20,7, p=0,05).

12. tab. 1–3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no lokālizācijas

Perēkļa lokālizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	41	67,2	20	32,8	61
Centrāla	0	0,0	8	100	8
Jaukta	6	60,0	4	40,0	10
Kopā	47		32		79

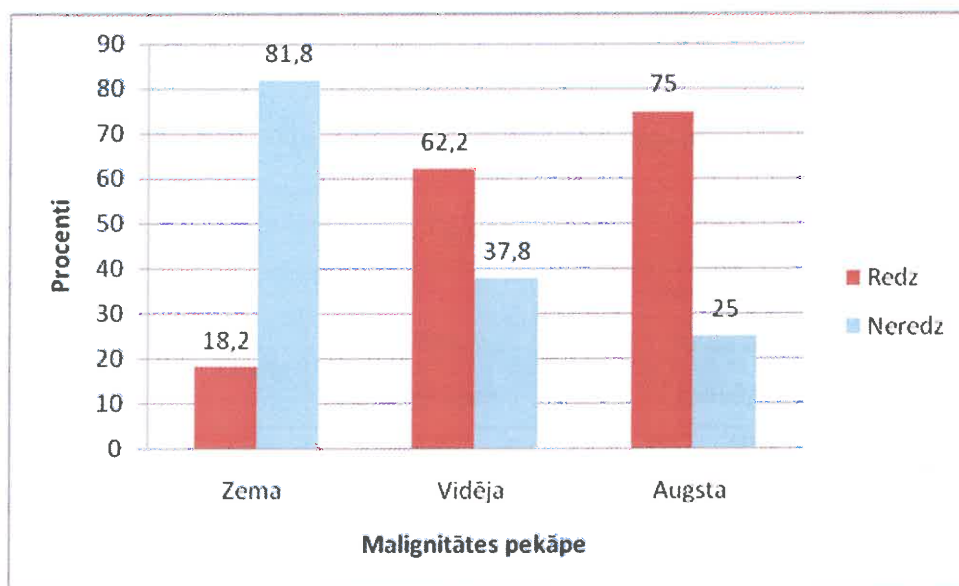
13. tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokālizācijas

Perēkļa lokālizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	7	77,8	2	22,2	9
Centrāla	1	100,0	0	0,0	1
Jaukta	19	70	8	30	27
Kopā	27		10		37

Veica arī perēkļu B režīma vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes analīzi. No 14. tabulas rezultātiem redzams, ka kopumā zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas bija vājas (18,2%), vidējas un augstas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi (62,2% un 75%).

14. tab. Perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	16	18,2	72	81,8	88
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	61	62,2	37	37,8	98
Augsta (Glīsona summa 8–10)	6	75,0	2	25,0	8
<b>Kopā</b>	<b>83</b>	<b>42,8</b>	<b>111</b>	<b>57,2</b>	<b>194</b>



14. att. Perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Analizējot rezultātus dažādās perēkļu lieluma grupās (skat. 15. un 16. tab.), konstatēja, ka 2 lielāko perēkļu grupās izdevies saskatīt visus augsta malignitātes pakāpes PV perēkļus (100%). Vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielus audzēja mezglus vizualizēja 69,3%, bet par 3 cm lielākus vidējas malignitātes pakāpes mezglus – 74,2% gadījumu.

15. tab. 1–3 cm lielu perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	9	36,0	16	64,0	25
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	34	69,3	15	30,7	49
Augsta (Glīsona summa 8–10)	4	100,0	0	0,0	4
Kopā	47	60,3	31	29,7	78

16. tab. >3 cm perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	2	50,0	2	50,0	4
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	23	74,2	8	25,8	31
Augsta (Glīsona summa 8–10)	2	100,0	0	0,0	2
Kopā	27		10		37

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu B režīma vizualizācijas iespēju saistību ar malignitātes pakāpi pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=40,312$ ; df 2:  $p=0,001$ ) un pastāv statistiski ticama vidēji cieša ( $r=0,454$ ;  $p=0,001$ ) Spīrmena rangu korelācija.

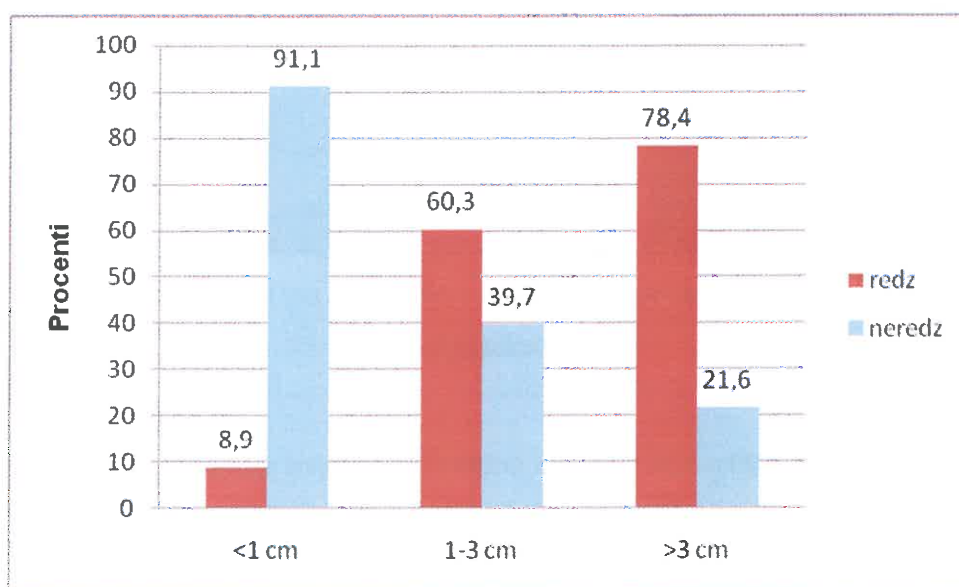
#### 4.2.2. PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) režīmā

Veicot TRUS izmeklējumu ED režīmā, no 194 morfoloģiski verificētiem perēkļiem kā hipervaskulārus mezglus vai asimetriskas hipervaskularizācijas zonas izdevās saskatīt 83 perēkļus (42,8%), neredzēja 111 perēkļus (57,2%). Testa diagnostiskā jutība ir 42,8% (95% TI 36,0 līdz 49,8%).

Katrā lieluma grupā iespēja saskatīt perēkļus ED režīmā bija atšķirīga (skat. 17. tab.). Vislabākā vizualizācija bija par 3 cm lielāko perēkļu grupā, kur izdevās saskatīt lielāko daļu (78,4%) perēkļu, kam sekoja 1–3 cm lieli perēkļi (60,3%). Par 1 cm mazāku perēkļu grupā izdevās saskatīt tikai 8,9% no 79 perēkļiem.

17. tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lieluma

Perēkļa lielums	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
<1 cm	7	8,9	72	91,1	79
1–3 cm	47	60,3	31	39,7	78
>3 cm	29	78,4	8	21,6	37
Kopā	83		111		194



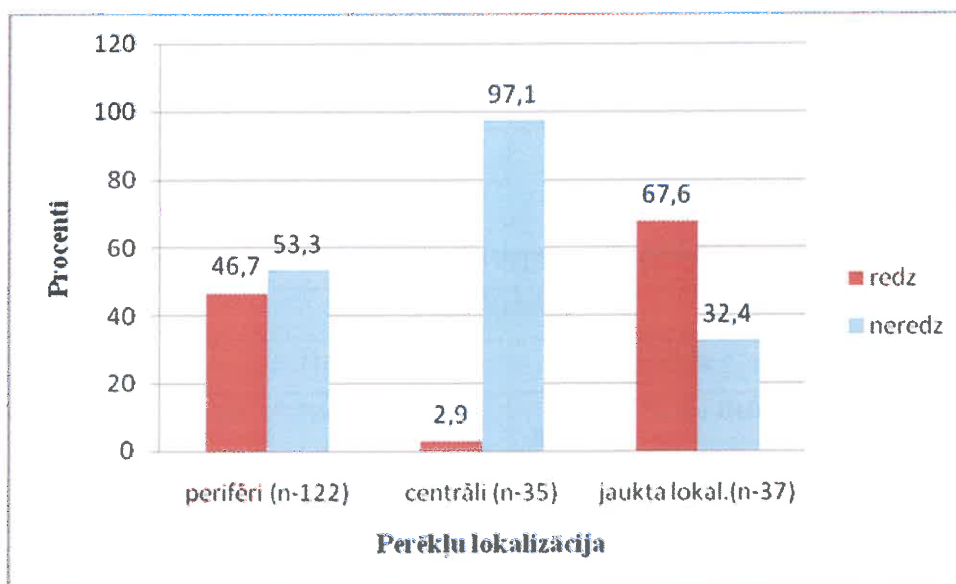
15. att. Perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lieluma

Kopumā tika konstatēta statistiski ticama korelācija ( $r=0,574$ ,  $p=0,001$ ) starp perēkļa lielumu un vizualizācijas iespējām ED režīmā, Spīrmena rangu korelācija.

Analizējot saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējām ED režīmā (skat. 18. tab.), konstatēja, ka labāk saskatāmi perēkļi, kas lokalizēti dziedzera perifērajā zonā (46,7%), un perēkļi, kam ir jaukta lokalizācija (67,6%). Vizualizēt centrālas lokalizācijas perēkļus izdevās ļoti mazā gadījumu skaitā (2,9%).

18. tab. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lokalizācijas

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	57	46,7	65	53,3	122
Centrāla	1	2,9	34	97,1	35
Jaukta	25	67,6	12	32,4	37
Kopā	83		111		194



16. att. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lokalizācijas

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu vizualizācijas iespēju ED režīmā saistību ar lokalizāciju pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski

ticami ( $\chi^2=32,643$ : df 2: p=0,001), bet nekorelē ( $r =0,065$ : p=0,0369) , Spīrmēna rangu korelācija.

Izdalot atsevišķi vidēja lieluma un lielo perēkļu grupu (skat. 19. un 20. tab.), konstatēja, ka samērā labi saskatāmi 1–3 cm lieli perēkļi perifērajā zonā (68,9%). Jauktas lokalizācijas perēkļi saskatāmi 1/2 gadījumu, līdzīgi rezultāti ir arī par 3 cm lielāko perēkļu grupā – doplerogrāfiski izdevās vizualizēt 88,9% no perifēri lokalizētiem un 74,0% no jauktas lokalizācijas perēkļiem. Centrālas lokalizācijas perēkļu vizualizācija bija vāja – tos vispār neredzēja 1–3 cm lielu perēkļu grupā. Aprēķinot izredžu attiecības, konstatēja, ka kopumā varbūtība ieraudzīt centrāli lokalizētu PV perēkli ir 2,76% no iespējas, ka tiks ieraudzīts perifēras un jauktas lokalizācijas perēklis (95% TI 0,3 līdz 20,67).

19. tab. 1–3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no lokalizācijas

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	42	68,9	19	31,1	61
Centrāla	0	0,0	7	100	7
Jaukta	5	50,0	5	50,0	10
Kopā	47	60,3	31	39,7	78

20. tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no lokalizācijas

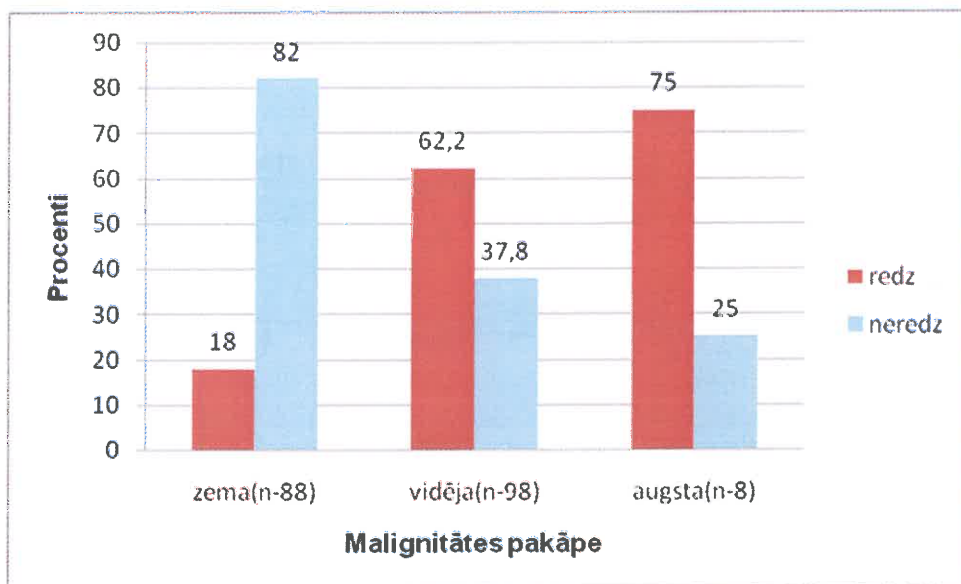
Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	8	88,9	1	11,1	9
Centrāla	1	100,0	0	0,0	1
Jaukta	20	74,1	7	25,9	27
Kopā	29	78,4	8	21,6	37

Veikta arī perēkļu ED režīma vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes analīze (skat. 21. tab.). Kopumā zemas malignitātes pakāpes perēkļu

vizualizācijas iespējas bija zemas (18,1%), vidējas un augstas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi (62,2% un 75,0%).

21. tab. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	16	18,1	72	81,9	88
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	61	62,2	37	37,8	98
Augsta (Glīsona summa 8–10)	6	75,0	2	25,0	8
<b>Kopā</b>	<b>83</b>	<b>42,7</b>	<b>111</b>	<b>57,3</b>	<b>194</b>



17. att. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes

Analizējot rezultātus dažādās perēkļu lieluma grupās (skat. 22. un 23. tab.), konstatēts, ka 2 lielāko perēkļu grupās izdevies saskatīt visus 6 augstas malignitātes pakāpes PV perēkļus (100%). Vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielus audzēja mezglus vizualizēja 69,4%, bet par 3 cm lielākus vidējas malignitātes pakāpes mezglus – 80,6% gadījumu.

22. tab. 1–3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	9	36,0	16	64,0	25
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	34	69,4	15	30,6	25
Augsta (Glīsona summa 8–10)	4	100,0	0	0,0	4
<b>Kopā</b>	<b>47</b>	<b>60,3</b>	<b>31</b>	<b>39,7</b>	<b>78</b>

23. tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	3	75,0	1	25,0	4
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	24	80,6	7	19,4	31
Augsta (Glīsona summa 8–10)	2	100,0	0	0,0	2
<b>Kopā</b>	<b>29</b>	<b>78,4</b>	<b>8</b>	<b>21,6</b>	<b>37</b>

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu ED režīma vizualizācijas iespēju saistību ar malignitātes pakāpi pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=40,312$ ; df 2;  $p=0,001$ ) un pastāv statistiski ticama vidēji cieša korelācija ( $r=0,454$ ;  $p=0,001$ ), Spīrmena rangu korelācija.



### 4.2.3. Kontrasta US

Kontrasta US veica 50 pacientiem. Intravenozas US kontrastvielas (*Sono Vue*) ievadīšanas panesība bija laba. Tikai 1 pacientam vēroja pārejošus galvas reiboņus. Analizējot digitāli arhivētas kontrastizmeklējumu sērijas, izsekoja audzēju kontrastēšanās veidu. Kontrastvielas parādīšanos audzēja mezglos gaišu ehogēnu signālu veidā novēroja 17–30 s pēc bolus injekcijas sākšanas ar pakāpenisku ehogenitātes pieaugumu 3–5 s laikā. Gadījumos, kad audzēju izdevās vizualizēt, patoloģiskās izmaiņas bija saskatāmas kā ehogēnāki mezgli vai asimetriskas hiperehogēnas audu joslas uz vājāk kontrastētas parenhīmas fona. Ehogenitātes difference starp normāliem prostatas audiem un patoloģiskām izmaiņām saglabājās 8–10 s. Pēc tam tumoram piegulošie audi kļuva izoehogēni ar audzēja mezglu. 5 gadījumos (10%) bija novērojama arī agrīnāka kontrastvielas eliminācija no patoloģisko pārmaiņu zonas. Lielākajā daļā gadījumu vienlaikus ar audzēju intensīvi kontrastējās arī pārejas zona (centrālais dziedzeris) ar LPH raksturīgiem hiperplastiskiem mezgliem. Kontrastvielas radītos ehosignālus prostatas audos izdevās saskatīt apmēram 2–3 minūtes. Izmeklējumu veica 15–20 minūšu laikā.

Kontrasta US grupā morfoloģiski atrada 72 vēža perēkļus. Multifokāls process konstatēts 14 pacientiem (19,4%) ar vēža perēkļu skaitu no 2 līdz 6. Perēkļu sadalījums grupās pēc lieluma, lokalizācijas, malignitātes pakāpes un asinsvadu skaita dažādas malignitātes pakāpes audzējos parādīts 24.–26. tabulā.

24. tab. Perēkļu sadalījums pēc lieluma kontrastizmeklējumu grupā

Perēkļu lieluma grupa	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
<1 cm	21	29,2	19,9	40,5
1–3 cm	27	37,5	27,2	49,1
>3 cm	24	33,3	23,5	44,8
Kopā	72	100,0		

25. tab. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas kontrastizmeklējumu grupā

Perēkļu lokalizācija	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
Perifērajā zonā	30	41,7	31,0	53,2
Centrālajā zonā	18	25,0	16,4	36,1
Jaukta lokalizācija	24	33,3	23,5	44,8
Kopā	72	100,0		

PV perēkļu lielums bija gandrīz vienāds visās 3 lieluma grupās ar nelielu vidējās lieluma grupas (1–3 cm) pārsvaru (37,5%).

Pēc lokalizācijas visvairāk bija perifērās zonas mezglu, kam sekoja audzēji ar jauktu lokalizāciju.

26. tab. Perēkļu sadalījums pēc malignitātes pakāpes un asinsvadu skaita dažādos malignitātes pakāpes perēkļos kontrastizmeklējumu grupā

Malignitātes pakāpe	Skaitis	%	95% TI		Vidējais asinsvadu skaits	Std
			no	līdz		
Zema (Glīsona summa 2–4)	31	43,0	32,3	54,6	33,4	4,2
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	40	55,6	44,1	66,5	43,5	8,5
Augsta (Glīsona summa 8–10)	1	1,4	0,3	7,5		
Kopā	72	100,0				

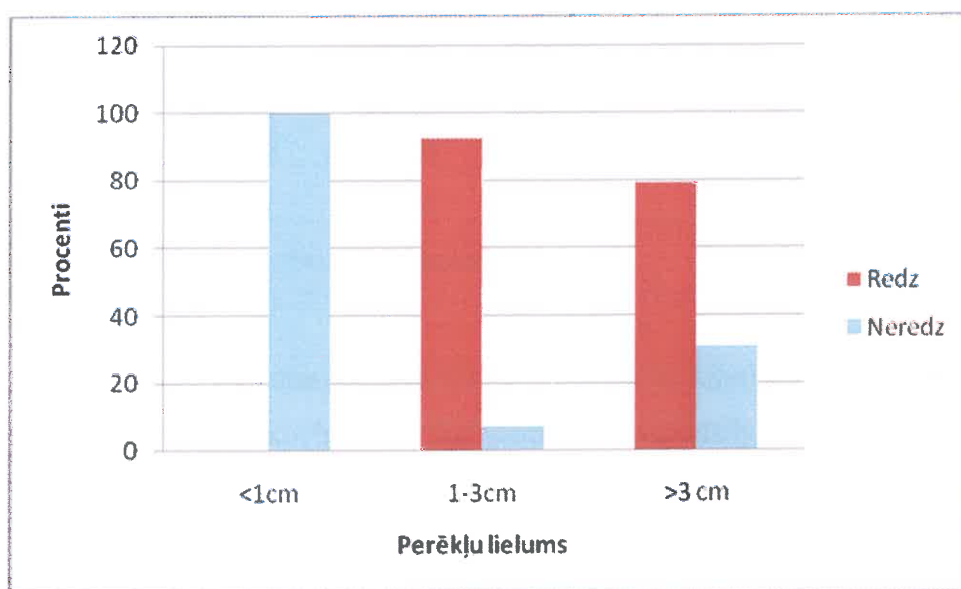
Lielākā daļa (98,6%) PV perēkļu bija ar zemu (43,0%) vai vidēju (55,6%) malignitātes pakāpi. Augstas malignitātes pakāpes audzējs tika atrasts tikai 1 gadījumā. Noskaidroja, ka asinsvadu skaits dažādas malignitātes pakāpes audzējos atšķiras. Aprēķinos neiekļāva 1 augstas malignitātes pakāpes PV perēkli. Konstatēja, ka vidējas malignitātes PV perēkļos ir vidēji par 10,0 asinsvadiem vairāk nekā zemas malignitātes pakāpes audzējos – neatkarīgu izlašu t tests, statistiski ticama atšķirība ( $t=6,033$ ;  $p=0,001$ ) un pozitīva korelācija ( $r=0,629$ ;  $p=0,001$ ).

Veicot transrektālu prostatas kontrastizmeklējumu, no 72 morfoloģiski verificētiem perēkļiem ar kontrasta US izdevās saskatīt 44 perēkļus, neredzēja 28 perēkļus. Testa diagnostiskā jutība 61,1% (95% TI 49,5 līdz 75,4%).

Katrā lieluma grupā iespēja saskatīt perēkļus kontrasta US bija atšķirīga (skat. 27. tab.). Vislabākā vizualizācija bija vidējā lieluma perēkļu grupā (1–3 cm) – saskatīti 25 (92,6%) perēkļi, kam sekoja par 3 cm lielāki perēkļi – saskatīti 19 (79,2%) perēkļi. Par 1 cm mazākus perēkļus saskatīt neizdevās nevienā gadījumā.

27. tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lieluma kontrasta US

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
<1 cm	0	0,0	21	100,0	21
1–3 cm	25	92,6	2	7,4	27
>3 cm	19	79,2	5	30,8	24
Kopā	44		28		72



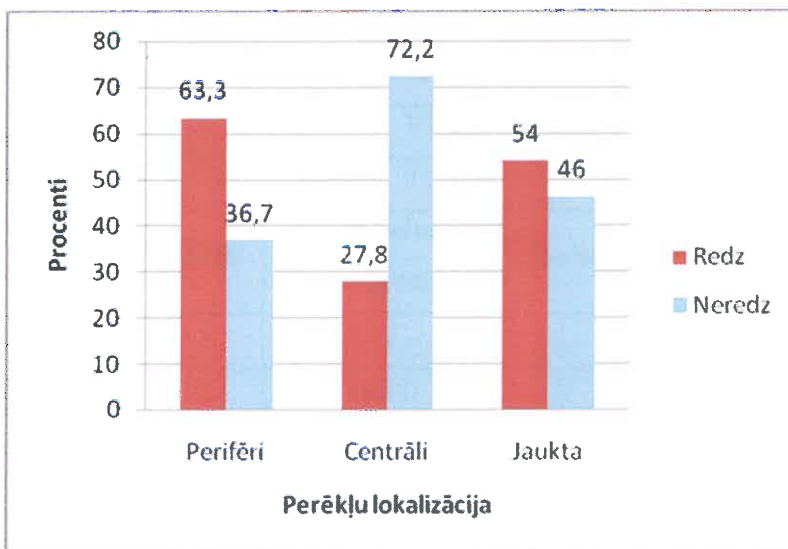
18. att. Perēkļu vizualizācija atkarībā no lieluma kontrasta US

Kopumā tika konstatēta statistiski ticama būtiska korelācija ( $r=0,610$ ,  $p=0,001$ ) starp perēkļa lielumu un vizualizācijas iespējām ar kontrasta US, Spīrmena rangu korelācija.

Analizējot saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējām kontrasta US (skat. 28. tab.), konstatēja, ka vislabāk saskatāmi perifēras lokalizācijas perēkļi (63,3%), nedaudz sliktāk – jauktas lokalizācijas perēkļi (54,0%). Centrālas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ir visvājākās (27,8%).

28. tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta US

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	19	63,3	11	36,7	30
Centrāla	5	27,8	13	72,2	18
Jaukta	13	54,0	11	46,0	24
Kopā	44	61,1	28	38,9	72



19. att. Perēkļu vizualizācija atkarībā no lokalizācijas kontrasta US

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu vizualizācijas iespēju saistību ar lokalizāciju pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=13,465$ : df 2:  $p=0,001$ ), bet nekorelē ( $r =0,154$ :  $p=0,196$ ), Spīrmena rangu korelācija.

Vērtējot kopā vidēja lieluma un lielo perēkļu grupu (skat. 29. un 30. tab.), konstatēja, ka gandrīz vienlīdz labi abās grupās saskatāmi perifēri, centrāli un jauktas lokalizācijas perēkļi: perifērajā zonā kopā pa abām grupām redzēja 90,5% perēkļu (19 no 21), centrāli – 83,3% (5 no 6), jauktas lokalizācijas perēkļi saskatāmi 83,3% (20 no 24).

29. tab. 1–3 cm lielu perēkļu vizualizācija iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta

US

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	16	94,1	1	5,9	17
Centrāla	4	80,0	1	20,0	5
Jaukta	5	100,0	0	0,0	5
Kopā	25	92,6	2	7,4	27

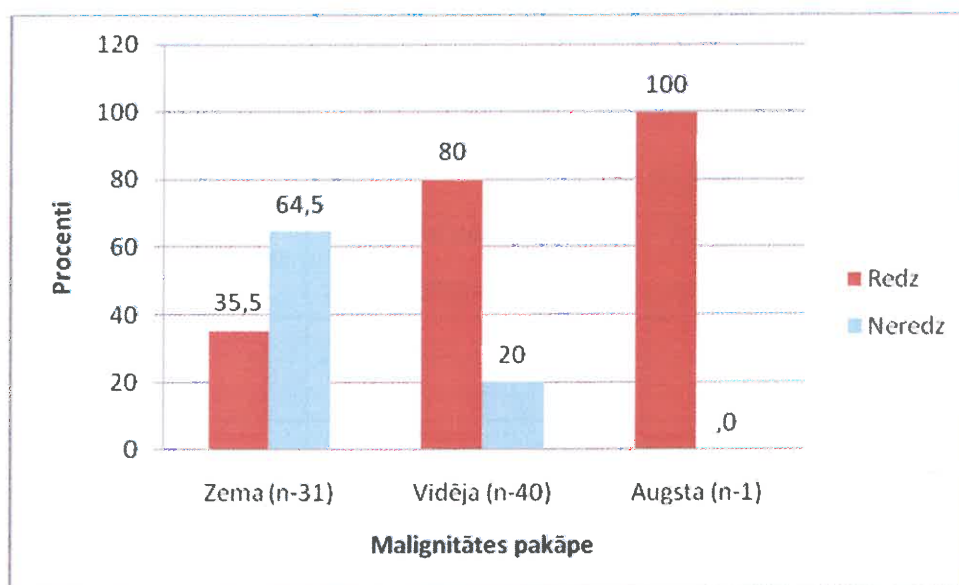
30. tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta US

Perēkļa lokalizācija	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	Skaits	% no lieluma apakšgrupas	
Perifēra	3	75	1	25,0	4
Centrāla	1	100,0	0	0,0	1
Jaukta	15	78,9	4	21,1	19
Kopā	19	79,2	5	20,8	24

Veikta arī perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes analīze (skat. 31. tab.). Kopumā zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas bija vājākas – izdevās saskatīt 35,5% no perēkļiem, vidējas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi (80,0%). Izdevās ieraudzīt arī vienīgo augstas malignitātes pakāpes perēkli.

31. tab. Vizualizācijas iespējas kontrasta US atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	11	35,5	20	64,5	31
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	32	80,0	8	20,0	40
Augsta (Glīsona summa 8–10)	1	100,0	0	0,0	1
<b>Kopā</b>	<b>44</b>	<b>61,1</b>	<b>28</b>	<b>38,9</b>	<b>72</b>



20. att. Vizualizācijas iespējas kontrasta US atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes

Analizējot rezultātus dažādās perēkļu lieluma grupās (skat. 32. un 33. tab.), konstatēts, ka vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielus audzēja mezglus vizualizēja 100%, bet par 3 cm lielākus vidējas malignitātes pakāpes mezglus – 80% gadījumu. Kā jau iepriekš minēts, ar kontrasta US izdevās ieraudzīt arī vienīgo morfoloģiski atrasto augstas malignitātes perēkli šajās apakšgrupās.

32. tab. 1–3 cm lielu perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	8	80,0	2	20,0	10
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	16	100,0	0	0,0	16
Augsta (Glīsona summa 8–10)	1	100,0	0	0,0	1
<b>Kopā</b>	<b>27</b>	<b>93,1</b>	<b>2</b>	<b>6,9</b>	<b>29</b>

33. tab. >3 cm perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes

Perēkļa malignitātes pakāpe	Vizualizācija				Kopējais perēkļu skaits apakšgrupā
	Redz		Neredz		
	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	Skaitis	% no lieluma apakšgrupas	
Zema (Glīsona summa 2–4)	3	75	1	25	4
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	16	80	4	20	20
Augsta (Glīsona summa 8–10)	0		0		0
<b>Kopā</b>	<b>19</b>	<b>79,2</b>	<b>5</b>	<b>20,8</b>	<b>24</b>

Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespēju saistību ar malignitātes pakāpi pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ( $\chi^2=15,208$ : df 2:  $p=0,001$ ) un pastāv statistiski ticama vidēja korelācija ( $r=0,459$ :  $p=0,001$ ), Spīrmēna rangu korelācija.

#### 4.3. US metožu savstarpējs salīdzinājums

Salīdzināja pelēkās skalas (B režīma), enerģijas doplera US (ED režīma) un kontrasta US izmeklējumu procentuālos rezultātus (skat. 34. tab.). B un ED režīma

iespēju vērtējumā iekļāva visu pacientu (99 pacienti; 194 perēkļi) diagnostiskos rezultātus, kontrasta US metodes diagnostiskos rezultātus veidoja kontrastizmeklējumu grupas (49 pacienti; 72 perēkļi) atrade.

**34. tab. Dažādu US metožu diagnostiskā jutība (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)**

Metode	Diagnostiskā jutība	95% TI robežas	
		no	līdz
<b>B režīmā (n – 194)</b>	42,8%	36,0	49,8
<b>ED (n – 194)</b>	42,8%	36,0	49,8
<b>Kontrasta US (n – 72)</b>	61,1%	49,5	75,4

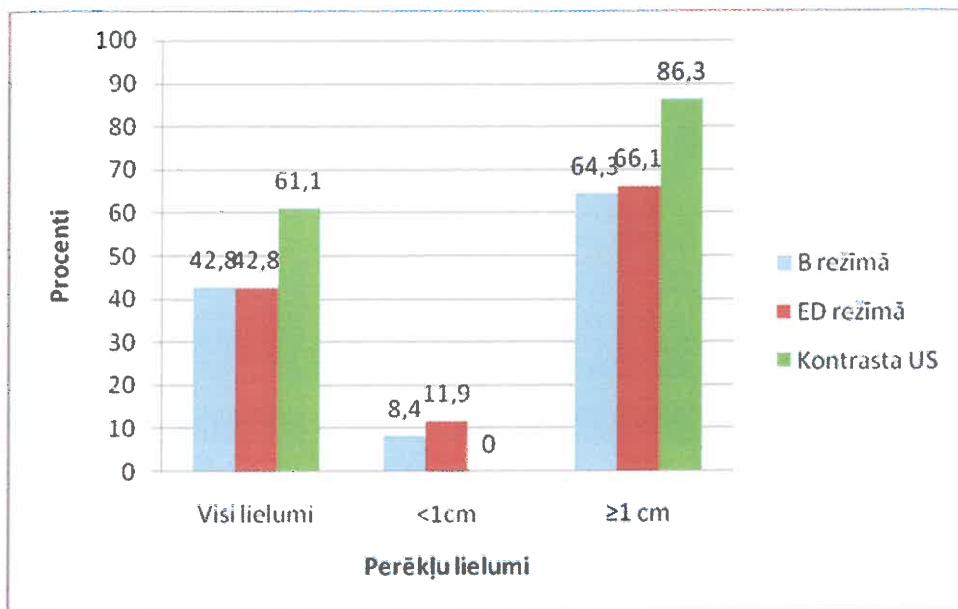
B un ED režīmā veikto izmeklējumu jutība, rēķinot uz visu perēkļu skaitu, bija zema (42,8%). Kopumā ar kontrasta US atrada par 18,3% vairāk PV perēkļu nekā ar B vai ED režīma US izmeklējumiem.

Diagnostiskos rezultātus lielā mērā ietekmēja perēkļu lielums (skat. 35. tab.) – par 1 cm mazākus perēkļus ar kontrasta US neizdevās saskatīt, ar B un ED metodi redzēja ļoti nelielā skaitā (11,9% un 8,4%). Par 1 cm lielāku perēkļu vizualizācija ar ED metodi bija tikai nedaudz labāka, nekā lietojot rutīnu pelēkās skalas B režīma izmeklējumu (66,1% un 64,3%), savukārt kontrasta US rezultāti arī šajā lieluma grupā bija vairāk nekā par 20% labāki (86,3%).

**35. tab. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)**

Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		≥1 cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režīmā</b>	79	9	78	47	37	27	115	74
% no apakšgrupas		11,4%		60,3%		73,0%		64,3%
<b>ED</b>	79	7	78	47	37	29	115	76
% no apakšgrupas		8,9%		60,3%		78,4%		66,1%
<b>Kontrasta US</b>	21	0	27	25	24	19	51	44
% no apakšgrupas		0,0%		92,6%		79,2%		86,3%



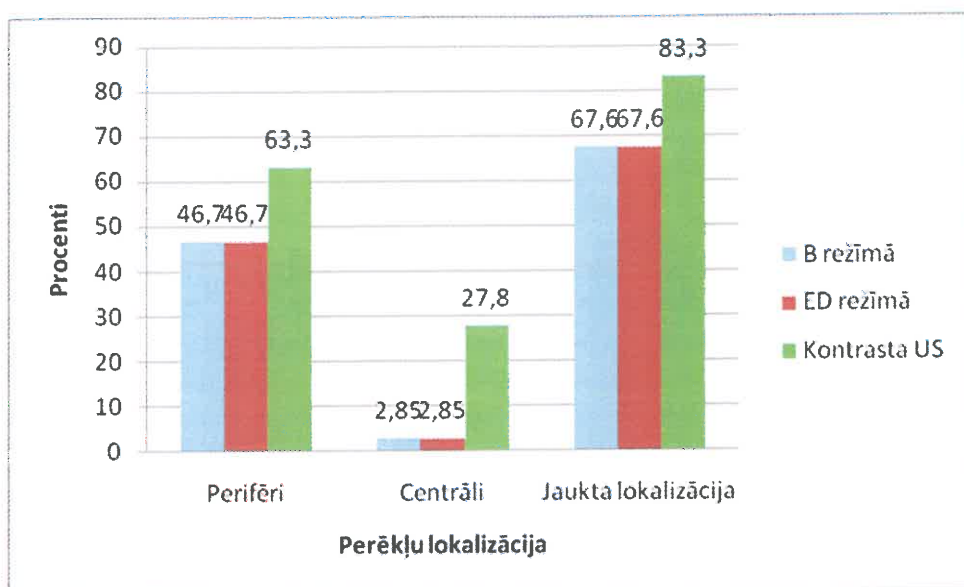


21. att. US metožu diagnostiskā jutība

Visu izmeklējumu rezultātus ietekmēja arī perēkļu lokalizācija (skat. 36. tab.). Vislabāk ar visām izmeklēšanas metodēm bija saskatāmi jauktas lokalizācijas perēkļi (B un ED režīmā 67,6%; kontrasta US 83,3%), kas saistāms ar šīs grupas audzēju lielākiem izmēriem. Ar B un ED režīma izmeklējumiem izdevās vizualizēt gandrīz pusi (46,7%) no visiem perifēri lokalizētiem mezgliem, kontrasta US rezultāti šajā perēkļu grupā bija būtiski labāki (63,3%). Atšķirībā no B un ED režīma izmeklējumiem, ar kuriem centrāli lokalizētus audzēja mezglus vizualizēja tikai nedaudzos gadījumos (2,9%), ar kontrasta US saskatīja 27,8% perēkļu.

36. tab. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lokalizācijas (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Lokalizācija		
	Perifēra	Centrāla	Jaukta
<b>B režīmā</b> (n – 194)	46,7%	2,9%	67,6%
<b>ED</b> (n – 194)	46,7%	2,9%	67,6%
<b>Kontrasta US</b> (n – 72)	63,3%	27,8%	83,3%

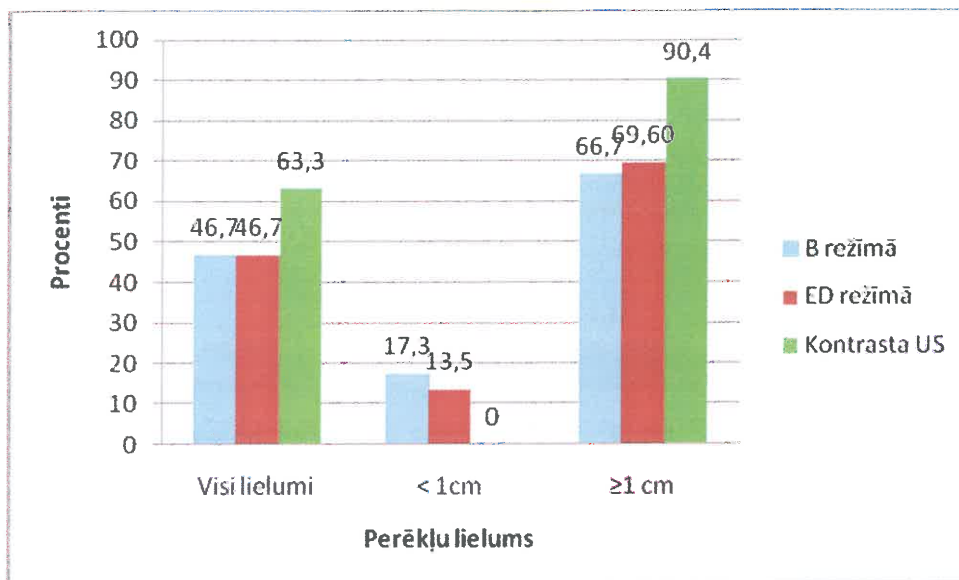


22. att. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lokalizācijas

Ar visām izmeklējuma metodēm perifērās zonas un jauktas lokalizācijas perēkļus saskatīja biežāk, ja perēkļu izmēri bija lielāki (skat. 37. un 39. tab.). 1–3 cm lielu perēkļu grupā ar B un ED režīma izmeklējumiem ieraudzīja 65,0% un 66,7% no perifērās zonas mezgliem, bet ar kontrasta US – 16 no 17 (94,1%) šāda lieluma un lokalizācijas mezgliem. Par 1 cm mazāku mezglu vizualizācijas iespējas bija ievērojami sliktākas neatkarīgi no audzēju lokalizācijas. Lai gan kopumā centrālās zonas audzēju diagnostiskie rezultāti uzskatāmi par vājiem (skat. 38. tab.), abu lielāko perēkļu grupā ( $\geq 1$  cm) ar kontrasta US izdevies ieraudzīt 5 no 6 perēkļiem (83,3%) atšķirībā no B un ED režīma izmeklējumu rezultātiem (11,1%).

37. tab. Perifērās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

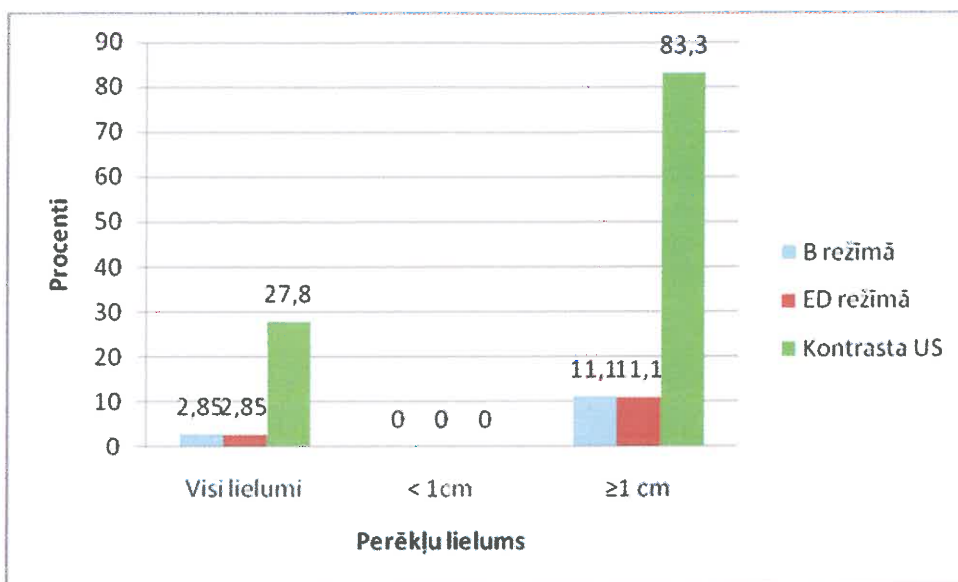
Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		$\geq 1$ cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režīmā</b>	52	9	60	39	9	7	69	46
% no apakšgrupas		17,3%		65,0%		77,8%		66,7%
<b>ED</b>	52	7	60	40	9	8	69	48
% no apakšgrupas		13,5%		66,7%		89,0%		69,6%
<b>Kontrasta US</b>	9	0	17	16	4	3	21	19
% no apakšgrupas		0,0%		94,1%		75,0%		90,4%



23. att. Perifērās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma

38. tab. Centrālās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

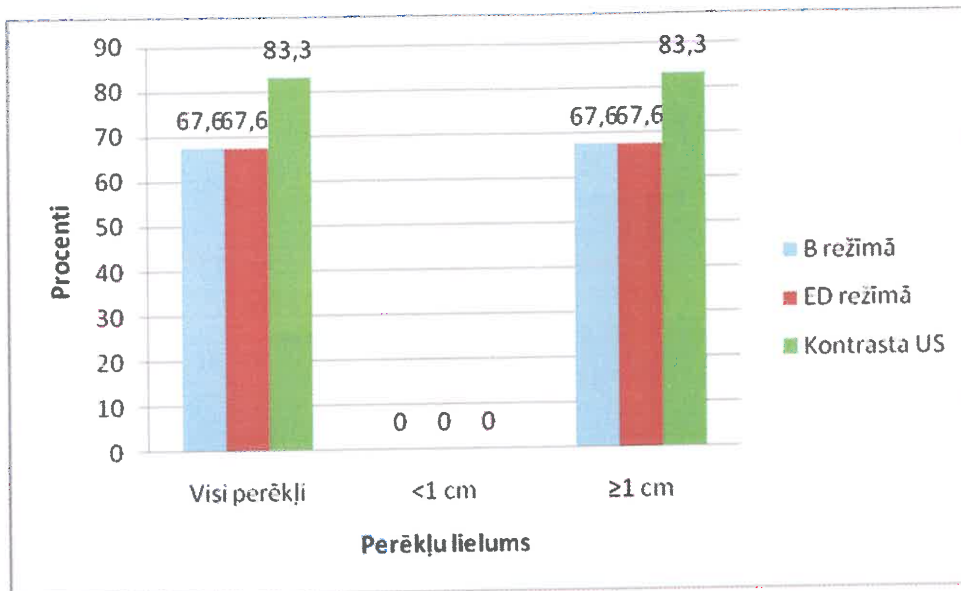
Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		≥1 cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režimā</b>	27	0%	8	0%	1	100%	9	11,1%
<b>ED</b>	27	0%	8	0%	1	100%	9	11,1%
<b>Kontrasta US</b>	12	0%	5	80%	1	100%	6	83,3%



24. att. Centrālās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm, atkarībā no perēkļu lieluma

39. tab. Jauktas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		≥1 cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režimā</b>	–	–	10	6	27	19	37	25
% no apakšgrupas				60%		70,4%		67,6%
<b>ED</b>	–	–	10	6	27	19	37	25
% no apakšgrupas				60%		70,4%		67,6%
<b>Kontrasta US</b>	–	–	5	5	19	15	24	20
% no apakšgrupas				100%		78,9%		83,3%

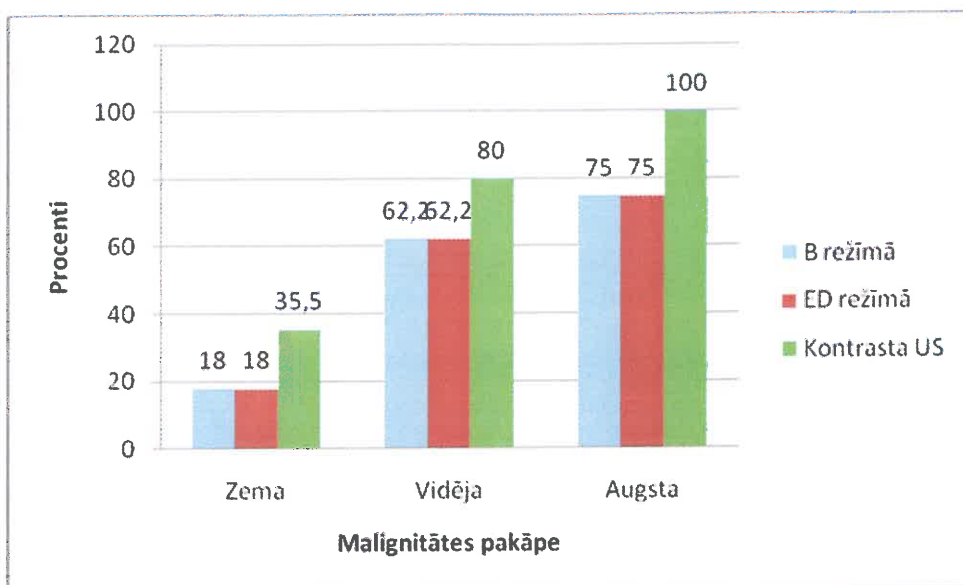


25. att. Jauktas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma

Perēkļu malignitātes pakāpe ietekmē visu izmeklējuma metožu jutību (skat. 40. tab.).

40. tab.. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Perēkļa malignitātes pakāpe		
	Zema	Vidēja	Augsta
B režīmā (n – 194)	18,1%	62,2%	75,0%
ED (n – 194)	18,1%	62,2%	75,0%
Kontrasta US (n – 72)	35,5%	80,0%	100,0%

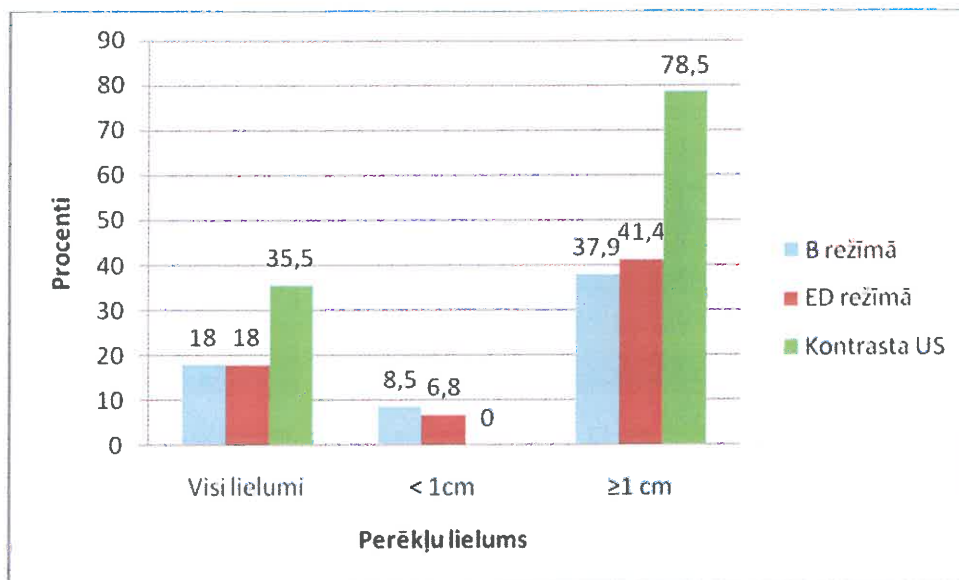


26. att. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes

Zemas malignitātes pakāpes perēkļus ar B un ED režīma izmeklējumiem izdevās atklāt tikai 18,1% gadījumu, savukārt ar kontrasta US procentuāli gandrīz 2 reizes vairāk (35,5%).  $\geq 1$  cm perēkļu grupā diagnostiskie rezultāti bija labāki (skat. 41. tab.): B režīmā zemas malignitātes pakāpes audzēja mezglus redzēja 37,9% gadījumu, ED režīmā un ar kontrasta US atbilstoši 41,4% un 78,5%.

41. tab. Zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		$\geq 1$ cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režīmā</b>	59	5	25	9	4	2	29	11
% no apakšgrupas		8,5%		36,0%		50,0%		37,9%
<b>ED</b>	59	4	25	9	4	3	29	12
% no apakšgrupas		6,8%		36,0%		75,0%		41,4%
<b>Kontrasta US</b>	17	0	10	8	4	3	14	11
% no apakšgrupas		0,0%		80,0%		75,0%		78,5%

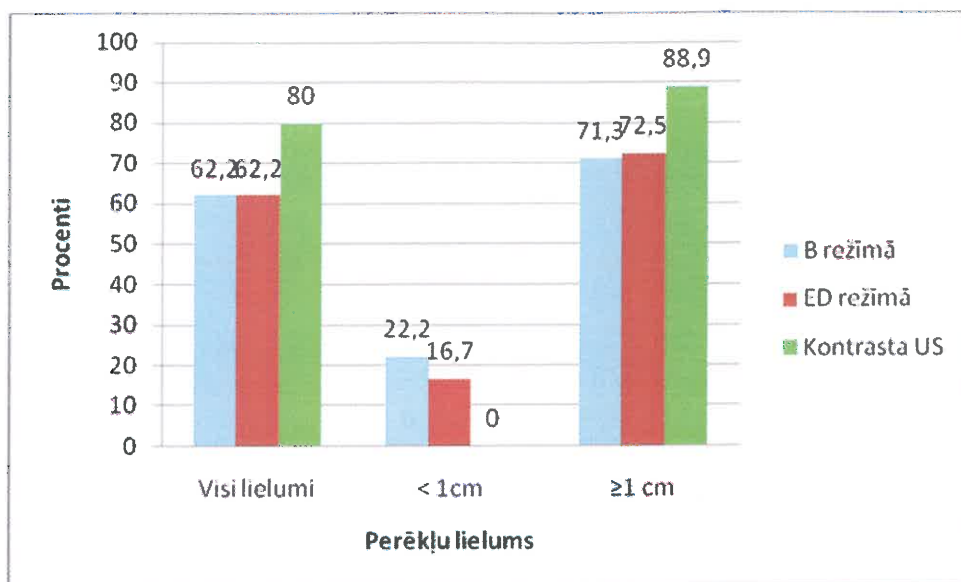


27. att. Zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma

Visās lieluma grupās vidējas un augstas malignitātes perēkļus ar B un ED režīma metodēm redzēja labāk (skat. 42. un 43. tab.), tomēr vislabākie rezultāti bija vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielu perēkļu grupā, kur ar kontrasta US izdevās saskatīt visus 16 audzējus (B un ED režīmā 69,4% no atbilstošās lieluma grupas mezgliem). Augstas malignitātes pakāpes mezglus pētījuma populācijā atrada reti, visus 1 cm un lielākus mezglus izdevās vizualizēt ar visām izmeklējumu metodēm.

42. tab. Vidējas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		≥1 cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režīmā</b>	18	4	49	34	31	23	80	57
% no apakšgrupas		22,2%		69,4%		74,2%		71,3%
<b>ED</b>	18	3	49	34	31	25	80	59
% no apakšgrupas		16,7%		69,4%		80,6%		72,5%
<b>Kontrasta US</b>	4	0	16	16	20	16	36	32
% no apakšgrupas		0,0%		100%		80,0%		88,9%

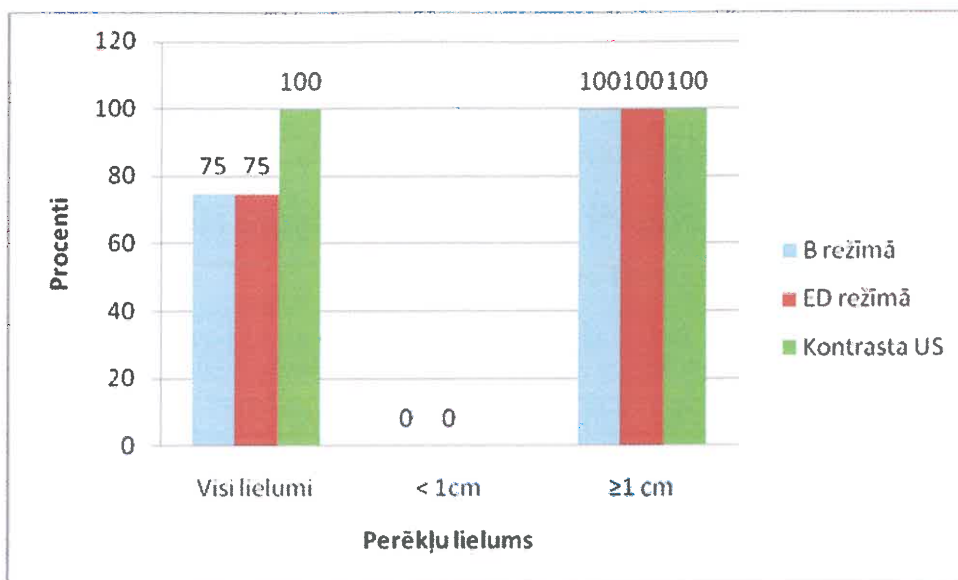


28. att. Vidējas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma

43. tab. Augstas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma (n – morfoloģiski atrasto perēkļu skaits grupā)

Metode	Lielums							
	<1 cm		1–3 cm		>3 cm		≥1 cm	
	n	redz	n	redz	n	redz	n	redz
<b>B režīmā</b>	2	0%	4	100%	2	100%	6	100%
<b>ED</b>	2	0%	4	100%	2	100%	6	100%
<b>Kontrasta US</b>	–	–	1	100%	–	–	1	100%





29. att. Augstas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma

Lai novērtētu dominējošā prostatas vēža mezgla diagnostikas iespējas ar dažādām US izmeklēšanas metodēm, noskaidroja, cik pacientiem un ar kādām US izmeklēšanas metodēm atklāja PV kontrasta izmeklējumu grupā (skat. 44. tab.). Katram pacientam vērtēja 1 (lielākā) mezgla vizualizācijas iespējas. Ja ar kādu no metodēm bija saskatāmi vairāki mezgli, izvēlējās lielāko.

44. tab. Dominējošā mezgla diagnostikas iespējas, lietojot dažādas US izmeklēšanas metodes kontrasta US izmeklējumu grupā (n – 50)

US metodes un to kombinācijas, ar kurām atrasts dominējošais PV mezgls	Redzēto mezglu skaits	Diagnostiskā jutība
Ar B režīma US	30	60%
Ar ED režīma US	34	68%
Ar abām vai vismaz vienu no abām metodēm	36	72%
Ar kontrasta US	40	80%
Tikai ar kontrasta US (neredzēja ar B un ED metodēm)	7	14%
Ar B, ED un kontrasta US vai vismaz 1 no 3 metodēm	42	84%
Neredzēja ne ar vienu no metodēm	8	16%

Lai novērtētu klīniski nozīmīga lieluma ( $\geq 1$  cm) PV perēkļu diagnostikas iespējas, lietojot dažādas US metodes, salīdzināja, cik  $\geq 1$  cm PV perēkļu kontrasta US izmeklējumu grupā izdevās atklāt ar kādu no US metodēm (skat. 45. tab.)

**45. tab. Klīniski nozīmīga lieluma ( $\geq 1$  cm) PV perēkļu diagnostikas iespējas kontrasta US izmeklējumu grupā (n – 51)**

US metodes	Redzēto mezglu skaits	Metodes diagnostiskā jutība
Ar B režīma US	38	74,5%
Ar ED režīma US	36	70,6%
Ar kontrasta US	40	78,4%

#### **4.4. PV perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no audzēja un fona izmaiņu – augstas pakāpes prostatas intraepiteliālas neoplāzijas (priekšvēža) – asinsvadu skaita un diametra starpības**

Izmeklējot morfoloģisko materiālu, konstatēja, ka visi (100%) klīniski nozīmīga lieluma vēža perēkļi ir attīstījušies uz plaša augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (APIN) – priekšvēža – fona. Lietojot imūnhistoķīmisku izmeklēšanu, noteica asinsvadu skaitu un diametru APIN zonā 42 pacientiem. Noteica asinsvadu skaitu un diametru augstākajā Glīsona diferenciācijas zonā arī katrā no 58 klīniski nozīmīga lieluma ( $>1$  cm) PV perēkļiem, ko atrada šiem pacientiem. Vidējais asinsvadu skaits audzēju dažādās Glīsona diferenciācijas zonās un APIN pārmaiņu zonā redzams 8. tabulā (skat. sadaļā 4.1.2.).

Noteica, kāda ir starpība starp asinsvadu skaitu audzēja mezglā un APIN zonā, un vērtēja, vai asinsvadu skaita starpība ietekmē perēkļa vizualizācijas iespējas enerģijas doplera izmeklējumos. Gadījumos, kad asinsvadu skaits audzēja mezglā bija mazāks par asinsvadu skaitu APIN pārmaiņu zonā, PV mezgla vizualizācijas iespējas bija vairāk nekā 2 reizes mazākas nekā pretējas asinsvadu skaita attiecību gadījumos (izredžu attiecība OR = 2,39, 95% TI no 0,66 līdz 8,72, p=0,05).

## 5. Rezultātu analīze un diskusija

### 5.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums

Mūsu pētījumā multifokāls process konstatēts 44 pacientiem (44,4%) ar vēža perēkļu skaitu no 2 līdz 7. *Byar* un kolēģi (*Byar, 1972*) ziņo, ka PV ir multifokāls process līdz 85% gadījumu.

Iedalot PV perēkļus lieluma grupās < 1 cm; no 1–3 cm; >3 cm, konstatēja, ka visvairāk bija mazu perēkļu līdz 1 cm (40,7%) un gandrīz tikpat daudz arī perēkļu ar izmēru no 1 līdz 3 cm (40,2%).

Rezultātu izvērtēšanas procesā nepieciešams pievērst uzmanību klīniski maznozīmīga audzēja diagnozei. 1993. gadā *Stemij*s un kolēģi (*Stamey, 1993*) veica pētījumu, lai noskaidrotu klīniski maznozīmīgu audzēju eksistences iespēju. Nejauši izvēlētiem 139 pacientiem ar urīnpūšļa vēzi pēc cistoprostatektomijas izmeklēja prostatas preparātu, lai atrastu PV, 55 pacientiem atklāja 1 vai vairākus PV perēkļus. Tikai 11 lielākie no 55 audzējiem bija ar tilpumu, kas lielāks par 0,5 ml. Autori secināja, ka pamatojoties uz to, ka vēža progresija ir proporcionāla tilpuma pieaugumam, tikai 8% vīriešu viņu dzīves laikā var attīstīties klīniski nozīmīgs prostatas vēzis. Savukārt 80% no PV, kas tika atrasti šajā grupā, bija mazāki par 0,5 ml un ar lielāko varbūtību nenasniegtu klīniski nozīmīgu lielumu. Optimistiskais prognozes vērtējums saistāms ar prostatas vēzim raksturīgo unikāli lielo audzēja tilpuma dubultošanās laiku, kura klīniskais ekvivalents ir PSA dubultošanās laiks. Šmits un kolēģi (*Schmidt, 1993*) 12–63 mēnešus novēroja 43 neārstētus prostatas vēža pacientus un konstatēja, ka prostatas vēža tilpuma dubultošanās laiks 79% pacientu pārsniedz 24 mēnešus, bet 20 no 28 (71%) PV pacientu ar lokalizētu audzēju tilpuma dubultošanās laiks bija lielāks par 48 mēnešiem. 1996. gadā *Dugan* un kolēģi (*Dugan, 1996*) pamatoja, ka klīniski maznozīmīgs audzējs ir tāds, kura tilpuma palielinājums nebūs lielāks par 20 ml paredzamās pacienta dzīvildzes laikā un Glīsona summa nepārsniegs 6. Audzēja klīniskā nozīmība tādējādi var tikt definēta ar tā tilpumu, audzēja tilpuma dubultošanās laiku, ko nosaka audzēja sākotnējā stadija un malignitātes pakāpe, un pacienta paredzamo dzīvildzi. Izslēdzot zemu diferencētus audzējus ar Glīsona komponentu 4 un 5, tilpuma augšējā robeža, līdz kurai audzējs ir pieskaitāms pie klīniski maznozīmīgiem audzējiem, ir 0,5 ml. Šāds dalījums, lai arī pretrunīgi vērtēts, ir plaši lietots klīniskajā praksē (*Goto, 1996; Elgamal, 1997;*

*Douglas, 1997; Epstein, 1998; Hauttman, 2000; Brossner, 2000*). Mūsu pētījumā mazāko audzēju grupā tika ieskaitīti perēkļi ar maksimālo lielumu transversālā plaknē <1 cm. Audzēja tilpums, kura diametrs ir 0,9 cm, nepārsniedz 0,38 ml ( $\frac{4}{3} \pi R^3$ ) – tāpat pēc lieluma kritērija šāda lieluma perēkļi atbilst klīniski maznozīmīgu audzēju definīcijai. Tikai 6% (6 no 99) pacientu neviens no visiem (1–4) morfoloģiski atrastajiem mezgliem nebija lielāks par 0,9 cm (2 mezglu lielums = 0,7 cm, 16 mezglu lielums  $\leq 0,5$  cm). Pārējos 94% gadījumos klīniski maznozīmīga lieluma audzēji bija pavadoša atrade klīniski nozīmīga lieluma audzējiem.

Pētījumā atrasto audzēju mezglu lokalizācija atbilda vispārzināmām likumsakarībām par prostatas patoloģisko procesu zonālo izplatību (*McNeal, 1988*). Pēc literatūras datiem, līdz 20% ļaundabīgo audzēju atrodami dziedzera centrālajā daļā, kur malignās izmaiņas PV pacientu vecuma grupā lielākajā daļā gadījumu attīstās uz LPH pārmaiņu fona, savukārt līdz 80% PV attīstās perifērajā dziedzerī. Mūsu pētījumā 18% perēkļu atradās dziedzera centrālajā zonā, 63% bija perifērās zonas audzēji, bet perēkļu, kuri infiltrē abas dziedzera daļas, ko daļēji nosaka to lielie izmēri, bija 19%. No 115 klīniski nozīmīga lieluma mezgliem (lielums  $\geq 1$  cm) 93% bija perifēri lokalizēti vai ar lokalizāciju abās dziedzera daļās, savukārt tikai 8 šāda lieluma mezglu (7%) lokalizācija bija centrāla.

Skaita ziņā visvairāk bija vidējas malignitātes pakāpes audzēju (50,5%), kam sekoja zemas malignitātes pakāpes audzēji (45,4%), kas kopā veidoja 95,9% visu audzēju. Zemas malignitātes audzēju lielais skaits mūsu pētījumā ir saistīts ar maza izmēra audzēju lielo īpatsvaru. To savukārt nosaka pētījuma uzbūve – mēs izmeklējām prostatektomijas morfoloģisko materiālu un uzskaitījām visus PV perēkļus, tai skaitā mikroperēkļus, kurus, veicot biopsijas, parasti nav iespējams konstatēt. Par 1 cm mazāku perēkļu grupā 75% bija zemas un 23% vidējas malignitātes pakāpes audzēji. Tikai 2 (2%) perēkļi ar Glīsona summu 8 bija pieskaitāmi augstas malignitātes pakāpes audzējiem. Līdz ar to var secināt, ka 98% no perēkļiem lielumā līdz 1 cm un Glīsona summu  $\leq 6$  atbilda klīniski maznozīmīgu audzēju kategorijai. Tomēr vien 6% no visiem pētījumā iekļautiem pacientiem bija atrodami tikai šāda lieluma un malignitātes pakāpes perēkļi, kas nosacīti ļautu apstrīdēt šo pacientu radikālas ārstēšanas nepieciešamību. 4 no šiem 6 pacientiem biopsijā konstatētais Glīsona diferenciācijas skaitlis bija augstāks nekā operācijas materiālā (3+2 un 3+4 vs 2+2), kas acīmredzot noteica ārstēšanas taktikas izvēli.

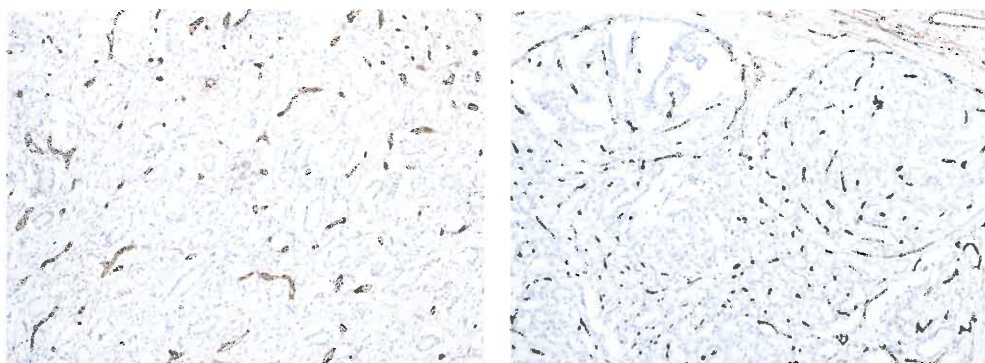
Visos 6 gadījumos PV bija multifokāls process ar izplatību abās daivās (T2c) un aizņēma 3–5% no kopējā prostatas tilpuma.

Jautājums par biopsijas materiālā konstatēto klīniski maznozīmīgo audzēju ārstēšanas taktikas izvēli ir diskutabls. Mūsu pētījumā 67% pirmsoperācijas biopsiju un operācijas morfoloģiskā materiālā konstatētā audzēju Glīsona diferenciācijas pakāpe atšķīrās. 43 gadījumos (43%) Glīsona skaitlis biopsijās izrādījās zemāks nekā prostatektomijas morfoloģiskajā materiālā. Līdzīgus rezultātus publicējuši ir arī *Ruijter* un kolēģi, kuri atzīmē šāda veida morfoloģisko rezultātu nesakrīšanu 41% gadījumu, turklāt 47% no audzējiem izrādījās zemu diferencēti (*Ruijter, 1996*). Mūsu pētījumā 11 gadījumos (26%), kad Glīsona skaitlis operāciju materiālā bija augstāks nekā biopsijā, konstatēja audzējus ar Glīsona skaitli 7, kas uzskatāms par potenciāli agresīvāko no vidējas malignitātes pakāpes audzējiem, bet 6 gadījumos (14%) konstatēja zemu diferencētus audzējus. Publicētie dati un mūsu iegūtie rezultāti izskaidro ķirurgu neviennozīmīgo klīniski maznozīmīgu audzēju koncepcijas vērtējumu un piesardzīgo attieksmi pret nogaidīšanas terapiju.

Mazais augstas malignitātes pakāpes audzēju skaits mūsu pētījumā ir likumsakarīgs. To nosaka klīnikā pieņemtais protokols ar atbilstošu pacientu atlasu, kas neparedz radikālu ķirurģisku ārstēšanu pacientiem ar zemu diferencētu PV.

Mēs konstatējam pozitīvu korelāciju starp audzēja Glīsona skaitli un asinsvadu skaitu maligno pārmaiņu perēklī – audzējus ar lielāku Glīsona skaitli raksturo augstāks mikroasinsvadu blīvums. Arī citos pētījumos par mikroasinsvadu blīvumu prostatā ir pierādījies, ka paaugstināts asinsvadu blīvums pārliecinoši korelē ar audzēju malignitātes pakāpi (*Bigler, 1993*). Autori secinājuši, ka tumora angiogēnēze nosaka arī metastāžu attīstības risku, (*Weidner 1993*), slimības stadiju (*Fregene 1993; Brawer 1994; Bostwick 1996*) un pat no slimības brīvā perioda ilgumu (*Lissbrant 1997; Borre 1998*).

Savukārt mikroasinsvadu kalibrs mūsu pētījumā dažādās audzēju diferenciācijas zonās statistiski ticami neatšķīrās. Sonogrāfiski dažu lielu audzēju gadījumos bija saskatāmi prāvi asinsvadi tumora masā, kas vedina domāt, ka asinsvadu kalibram varētu būt saistība ar audzēja lielumu.



A

B

**30. att. Palielinājums 100 x. Asinsvadi marķēti imūnhistoķīmiski ar CD34; CD31.**

**A. Zemas malignitātes pakāpes (Gleason 2) audzēja struktūras. B. Augstas malignitātes pakāpes prostatas acināra adenokarcinoma (Gleason 4). Saplūstošas dziedzeriskas struktūras ar kribrozām pārmaiņām un lielāku asinsvadu skaitu, salīdzinot ar A attēlu.**

## **5.2. Ultrasonogrāfiskā atrade, dažādu US metožu salīdzinājums**

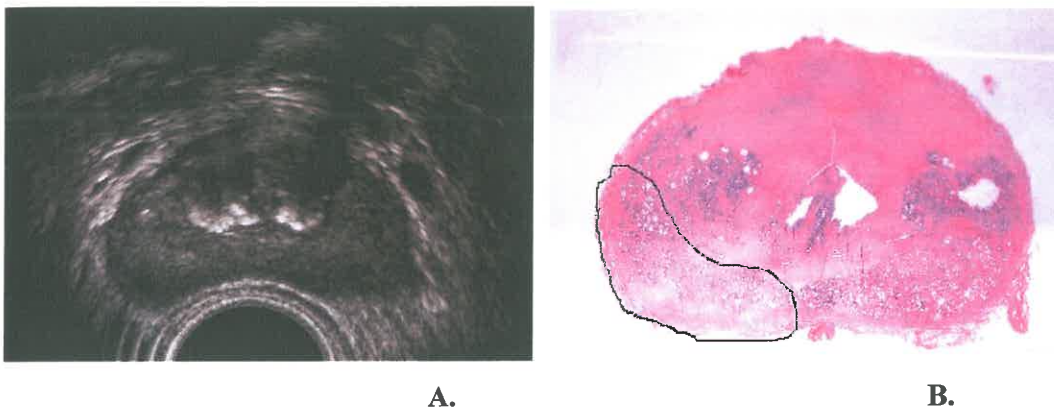
### **5.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā**

Mūsu pētījumā B režīma ultrasonogrāfisko izmeklējumu diagnostiskā jutība, rēķinot uz visu morfoloģiski atrasto, t.sk. klīniski maznozīmīga lieluma, perēkļu skaitu, izrādījās nepietiekama – 42,8% (95% TI 36,03 līdz 49,82). Līdzīgi rezultāti ir arī citiem pētniekiem, kas vērtējuši prostatektomijas preparātā morfoloģiski konstatēto PV perēkļu vizualizācijas iespējas. No radikālas prostatektomijas preparātos morfoloģiski konstatētiem nepalpējamiem PV perēkļiem Rifkins un kolēģi sonogrāfiski saskatījuši tikai 36% PV (Rifkin, 1988;). Testa diagnostiskā jutība bija augstāka, palielinoties audzēja izmēriem. Par 1 cm mazāku perēkļu grupā izdevās saskatīt tikai 11,4% audzēja perēkļu, taču 1–3 cm lielus audzējus redzēja 60,3% un par 3 cm lielākus audzējus – 73% gadījumu.

Retrospektīvi vērtējot PV perēkļu sonogrāfisko izskatu, mēs konstatējām, ka perēkļi, kurus nebija iespējams saskatīt B režīma izmeklējumos, bija izoehogēni ar apkārtējo parenhīmu un atradās vai nu dziedzera masā, tādējādi neradot kontūru deformāciju, kas varētu norādīt to atrašanās vietu, vai arī infiltrēja perikapsulāros audus, neizraisot formas un struktūras redzamu asimetriju.

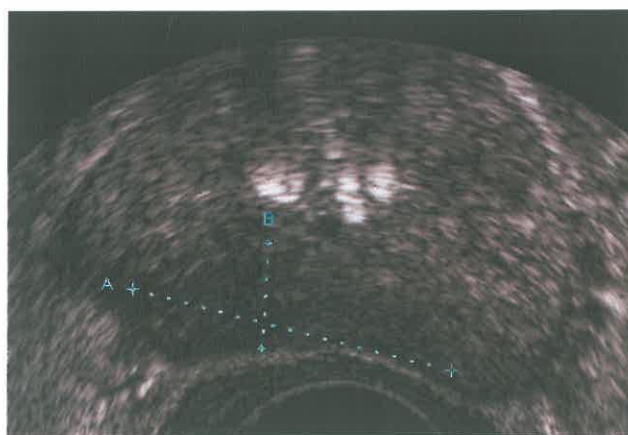
B režīma izmeklējumu trūkumi daļēji ir izskaidrojami arī ar cilvēka acs uztveres ierobežojumiem. Pētījumos ir pierādījies, ka pat pieredzējis diagnostis no 256

pelēkās skalas gradācijas pakāpēm, ko satur B režīma attēls, spēj izšķirt ne vairāk kā 32 (Aarnik, 1998).



**31. att. A. Izoehogēns mezgls labā prostatas daivā, kuru neredz B režīmā sonogrāfijā. B. Atbilstošā prostatas griezuma histotopogrammā atzīmētas audzēja robežas**

Vieglāk saskatāmi bija hipoehogēnie PV perēkļi, īpaši, ja tie atradās dziedzera perifērajā zonā. Mēs ievērojām, ka daļā gadījumu zemu diferencēti audzēji izskatījās izteikti hipoehogēni attiecībā pret apkārtējo parenhīmu, ko apstiprina arī citi pētījumi (Shinokara, 1989). Beilora universitātes pētnieku grupa (Ohori, 1993) salīdzināja ultraskaņas un morfoloģisko izmeklējumu atradi un konstatēja, ka audzēji, kas US izmeklējumos izskatās hipoehogēni, ir agresīvāki, salīdzinot ar izoehogēniem perēkļiem, un tos raksturo anaplāzija, biežāka ekstrakapsulāra izplatība un augstāka Glīsona skaitļu summa.

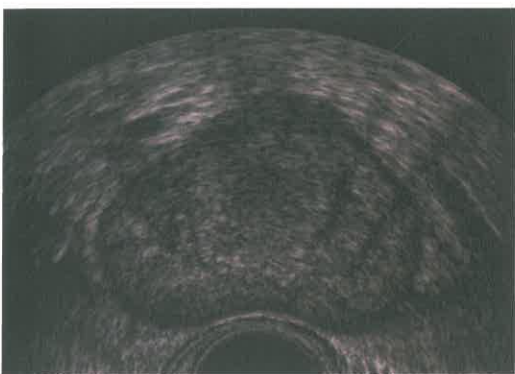


**32. att. Zemu diferencēts izteikti hipoehogēns vēzis ar Glīsona summu 8 un izplatību abās daivās**

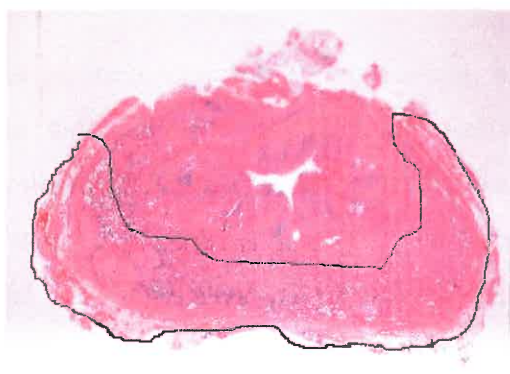
Tomēr, kā zināms, hipoehogēni perēkļi dziedera perifērajā zonā var būt saistīti arī ar iekaisumu, prostatas atrofiju un intraepiteliālu neoplāziju. PSA skrīninga ērā tikai 9,3% no hipoehogēniem perēkļiem ir maligni prostatas audzēji (*Onur, 2004*).

*Langer* un kolēģi, pētot hipoehogēnus perifērās zonas mezglus, konstatējuši, ka augstākā PV pozitīvā paredzamā vērtība ir hipoehogēniem perēkļiem, kas ir lielāki par 1 cm (*Langer, 1999*).

B režīma izmeklējumos neizdevās ieraudzīt arī daļu (27%) no PV mezgliem, kas bija lielāki par 3 cm. Tam ir vairāki skaidrojumi: 1) lielākiem audzējiem ir raksturīga heterogēna struktūra un lielāks ehogēnu struktūru īpatsvars, kas padara šos audzējus izoehogēnus ar apkārtējo parenhīmu; 2) šāda lieluma mezgli lielākajā daļā gadījumu infiltrēja vai nu visu dziedzeri, vai visu perifēro dziedera zonu, kas liedza salīdzinājuma iespējas ar normālajiem prostatas audiem.



A.



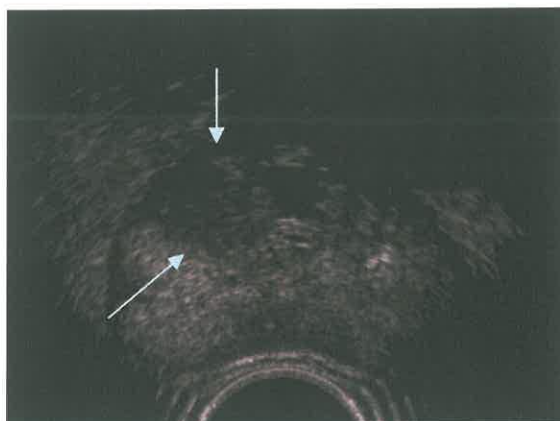
B.

**33. att. Liels audzējs, kas aizņem 60% no prostatas tilpuma un infiltrē visu perifēro zonu abās daivās, nav saskatāms B režīma izmeklējumā. B. Atbilstošā prostatas griezuma histotopogrammā atzīmētas audzēja robežas**

B režīma vizualizācijas iespējas lielā mērā noteica arī perēkļu lokalizācija. Perifērajā dziedera daļā 1 cm un lielākus PV perēkļus izdevās saskatīt 67% gadījumu. <1 cm perēkļus redzēja tikai 17% gadījumu, kas, mūsaprāt, norāda, ka perēkļu vizualizācijas iespējas vislielākajā mērā nosaka to lielums. B režīma izmeklējumos iespējas saskatīt centrālās lokalizācijas audzējus bija vājas – izdevās ieraudzīt tikai 1 no 35 PV perēkļiem. Šis perēklis bija lielāks par 3 cm. Vājās centrālās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ir objektīvi pamatotas: 1) PV perēkļi attīstās uz LPH pārmaiņu fona, kurām lielā skaitā gadījumu ir ļoti heterogēns izskats,



tādēļ PV perēkļi nav diferencējami; 2) PV perēkļus liedz ieraudzīt sakaļķojumi uz pārejas un perifērās zonas robežas, ko iezīmē t.s. "ķirurgiskā kapsula".



**34. att. B režīma izmeklējumā kā hipoehogēns mezgls redzama daļa no labās daivas centrālas lokalizācijas PV**

Visi uzskaitītie B režīma izmeklējumu ierobežojumi liek mums secināt, ka metode nav lietojama tēmētām biopsijām un tādējādi nevar aizstāt randomizētas protokola biopsijas. Pie līdzīgiem secinājumiem nonākuši arī citi pētnieki, kas analizējuši sonogrāfiski redzamu atšķirīgas struktūras perēkļu biopsiju rezultātus. *Onur* un kolēģi (*Onur, 2004*) pierādīja, ka, lai arī tēmētās TRUS redzamu perēkļu biopsijās atklāj vairāk PV nekā sistemātiskās, metodes nepietiekamais specifiskums nosaka, kādēļ šādu pieeju nevar lietot kā vienīgo biopsijas vietas izvēlei.

#### **5.2.2. PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) režīmā**

Sākotnēji cerības uzlabot PV diagnostikas rezultātu saistījās ar doplera izmeklējumiem kā vienu no asinsvadu vizualizācijas metodēm, jo, kā zināms, PV attīstība nav iespējama bez neoangiogēnēzes. Mūsu pētījumā tomēr doplera izmeklējumu izmantojums diagnostiskos rezultātus kopumā neuzlaboja. Testa diagnostiskā jutība, rēķinot uz visu morfoloģiski atklāto perēkļu skaitu, bija zema (42,8%). Salīdzinot ar B režīma izmeklējumiem, ED režīmā izdevās saskatīt nedaudz vairāk par 3 cm lielākus audzējus (78,4% vs 73%). Par zemu ED izmeklējumu jutību un specifiskumu ziņots vairākos pētījumos (*Halpern, 2000; Okihara, 2002; Remzi, 2004*). Kopumā dažādos ziņojumos krāsu un enerģijas doplera izmeklējumu jutība ievērojami variē: atbilstoši 15–95% krāsu un 17–92% enerģijas doplera

izmeklējumos. Dažādu pētnieku lielā interpretācijas variabilitāte liecina, ka metode ir subjektīva un lielā mērā atkarīga no aparatūras kvalitātes un tehniskiem parametriem.

Diagnostiskos rezultātus nosaka arī virkne objektīvu faktoru, vispirms jau PV neovaskularizācijas īpatnības. *Kay* un kolēģi (*Kay, 1998*) konstatēja, ka asinsvadi PV audos ir ar homogēnāku izplatību, bet mazāku diametru nekā labdabīgos audos (*Louvar, 1998*). Asinsvadi, kuri proliferē PV gadījumā, ir ļoti neliela kalibra (10–30 μm), to lielums ir zem konvencionālo doplera izmeklēšanas metožu izšķiršanas spēju robežas, un asinsplūsma šajos asinsvados ir pārāk lēna.

Otrs nopietns doplera sonogrāfijas trūkums ir tās nespecifiskums – labdabīgu un malignu pārmaiņu vaskularizācijas veids daļā gadījumu ir līdzīgs, līdz ar to hipervaskulārs perēklis var būt gan iekaisīgs, gan maligns.

Vēl viens ietekmējošs faktors varētu būt lielais artefaktu daudzums, ar ko jāstopas, veicot doplera izmeklējumus. Pirmkārt, stabilas asins plūsmas detekciju var traucēt viscerālo orgānu kustības vai zondes pārvietošana (*Okihara, 2002; Halpern 2002*). Otrkārt, lietojot augstas frekvences zondes ar nolūku palielināt rezolūciju tuvējā laukā, samazinās vizualizācijas iespējas prostatas ventrālā daļā, kā rezultātā rodas viltus negatīvi rezultāti.

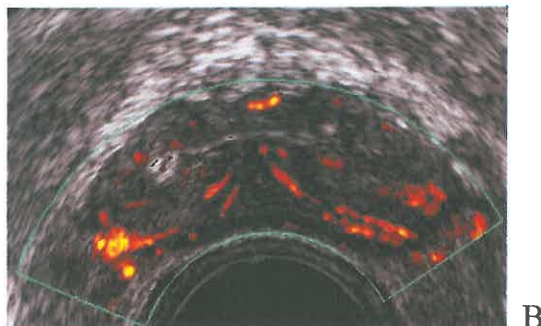
Tāpat kā B režīma izmeklējumos, arī doplera izmeklējumu vizualizācijas iespējas vispirms noteica audzēja lielums. Tas izskaidrojams ar audzēja neoangiogēnēzes attīstības īpatnībām, kuras pētījis *Folkman* un kolēģi (*Folkman, 1976*). Viņi noskaidrojuši, ka mazi audzēji līdz 2 mm ir praktiski avaskulāri. Uzskatāmu asinsvadu blīvuma pieaugumu demonstrē tikai audzēji, kas sasnieguši 1 ml lielumu. Līdz ar to ieraudzīt doplerogrāfiski nelielus audzējus kā hipervaskulārus perēkļus ir iespējams tikai retos gadījumos. Savukārt lielākiem audzējiem raksturīgas nekrotiskas izmaiņas, kuru dēļ iet bojā arī audzēju barojošie asinsvadi, ar ko varētu izskaidrot, kāpēc daži no mūsu pētījumā B režīma sonogrāfijā pārlicinoši redzamiem PV perēkļiem, neuzrādīja doplerogrāfiski novērtējamu hipervaskularizāciju.

Mūsaprāt, PV mezglu doplerogrāfiskās vizualizācijas iespējas ietekmē arī starpība starp asinsvadu skaitu audzēja mezglā un augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (APIN) pārmaiņu zonā. Izmeklējot morfoloģisko materiālu, konstatēja, ka visi (100%) klīniski nozīmīga lieluma vēža perēkļi ir attīstījušies uz plaša augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (APIN) – priekšvēža – fona. Mēs noskaidrojām, ka gadījumos, kad asinsvadu skaits audzēja mezglā bija mazāks par asinsvadu skaitu

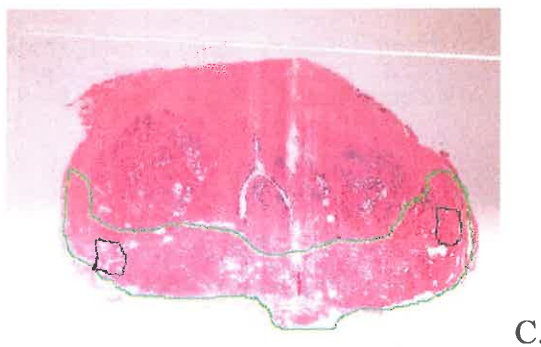
APIN pārmaiņu zonā, PV mezgla vizualizācijas iespējas samazinājās vairāk nekā 2 reizes nekā pretējas asinsvadu skaita attiecības gadījumos (izredžu attiecība (OR) = 2,388;  $p=0,05$ ). Glīsona 2 diferenciācijas zonā, kas ir procentuāli lielākais zemas diferenciācijas audzēju komponents, vidējais asinsvadu skaits ( $33,2 \pm 11,5$ ) būtiski neatšķīrās no asinsvadu skaita APIN pārmaiņu zonā ( $30,0 \pm 8,4$ ). Tas varētu būt viens no iemesliem, kas skaidro zemas malignitātes pakāpes audzēju vājās doplerogrāfiskās vizualizācijas iespējas.



A.



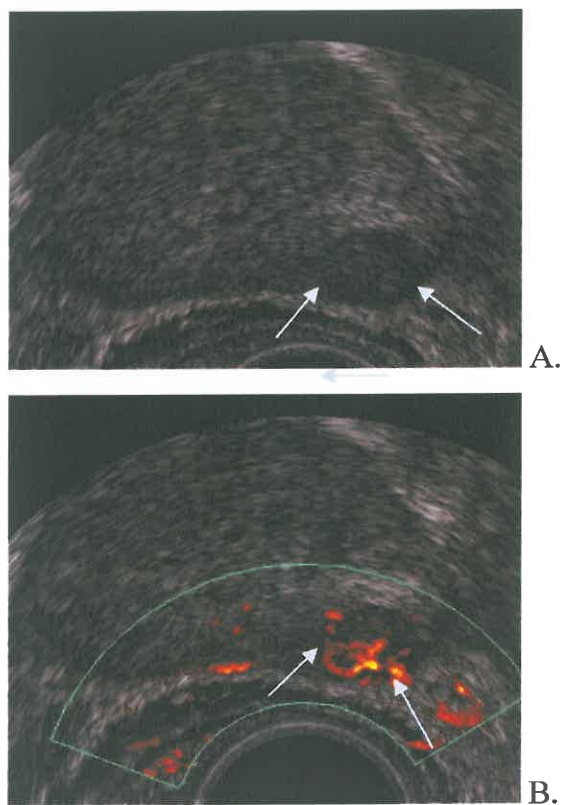
B.



C.

**35. att. Plašas APIN pārmaiņas gar visu dorsālo kontūru ar izteiktu hipervaskularizāciju, uz kuras fona mazi PV perēkļi nav diferencējami (Glīsona summa 4). A. B režīma attēls. B. Enerģijas doplera izmeklējums. C. Atbilstoša prostatas griezumā histotopogramma ar iezīmētām APIN (zaļā krāsā) un PV (melnā krāsā) izmaiņām**

Arī perēkļu lokalizācijai bija svarīga nozīme. Vislabāk bija saskatāmi perifērās zonas un jauktas lokalizācijas audzēji, kam vismaz daļa no masas atradās perifērā dziedzera robežās, kur uz relatīvi nabadzīgāk vaskularizēto normālo prostatas perifērās zonas audu fona PV bija saskatāms kā hipervaskulāri perēkļi.



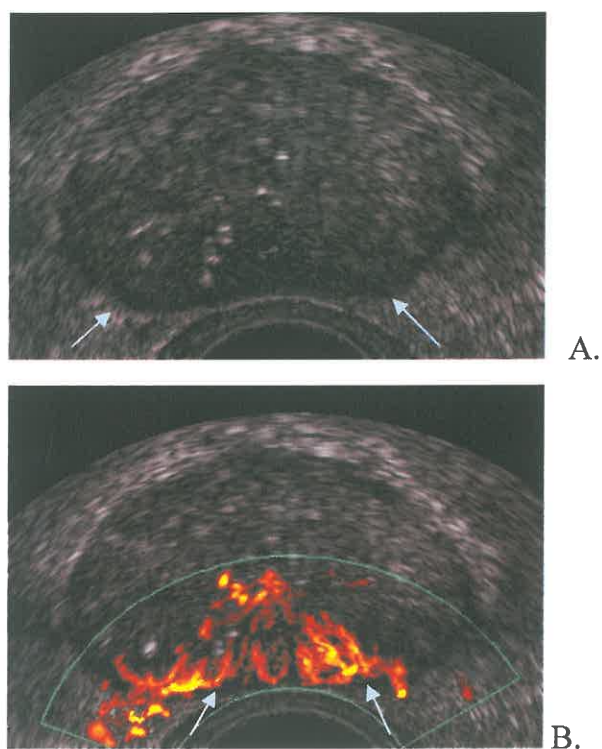
**36. att. Neliels subkapsulāras lokalizācijas prostatas perifērās zonas audzējs (Glīsona summa 6) kreisajā daivā. A. B režīma attēlos PV redzams kā hipoehogēns mezgls. B. PV izteikti vaskularizēts**

Centrāli lokalizētus audzējus saskatīja tikai 2,9% (1 no 35). Tāpat kā B režīma izmeklējumos, centrālās zonas audzēju vizualizāciju ierobežojošs faktors bija akmeņi un kalcināti uz pārejas un perifērās zonas robežas, uz ko norāda arī citi autori (*Takanashi, 2000*).

Vēl svarīgāks iemesls, kura dēļ vēža perēkļi centrālajā zonā nav diferencējami, saistās ar pacientu vecumu. Tā kā PV lielākā daļā gadījumu attīstās gados vecākiem pacientiem, zināmā pakāpē izteiktas LPH pārmaiņas ir atrodamas praktiski visiem. LPH pārmaiņu sonogrāfiskā struktūra ir ļoti heterogēna, tām raksturīgi arī hipervaskulāri adenomatozi mezgli (*Deering, 1995*). Šis ir vēža vizuālai

diferenciācijai nepateicīgs fons, ko atspoguļo mūsu un arī citu pētnieku rezultāti (Remzi, 2004).

Kā jau bija paredzams, arī doplera izmeklējumos labāk bija saskatāmi augstākas malignitātes audzēji, kurus raksturo lielāks asinsvadu skaits. Mūsu pētījumā tika uzskaitīti visi perēkļi, tai skaitā klīniski nenozīmīga lieluma mikroperēkļi, kurus lielākajā daļā gadījumu raksturo zems Glīsona skaitlis un atbilstoši salīdzinoši mazāks asinsvadu blīvums. Ar to daļēji skaidrojami arī mūsu pētījuma doplera izmeklējumu zemie kopējie diagnostiskie rezultāti. Savukārt klīniski nozīmīga lieluma audzēju grupās (audzēji  $\geq 1$  cm) doplerogrāfiski izdevās saskatīt visus augstas malignitātes pakāpes PV perēkļus, kam, bez šaubām, ir ļoti būtiska klīniska nozīme.



**37. att. Zemu diferencēts hipoehogēnas struktūras audzējs (Glīsona summa 8) B režīma izmeklējumā (A att.) ar izteiktu hipervaskularizāciju doplerogrāfiski (B att.)**

Klīniski nozīmīga lieluma vidējas malignitātes pakāpes audzēju grupās doplera izmeklējumu diagnostiskā jutība bija 72,5% (59 no 80). Līdzīgi rezultāti un vizualizācijas iespēju korelācija ar audzēju malignitātes pakāpi konstatēta arī citos pētījumos (Weidner, 1993; Louvar, 1998). Neatšķiras arī medicīnas literatūrā atrastais doplera izmeklējumu nepilnību uzskaitījums (Downey, 1997).

### 5.2.3. Kontrasta US

Lai gan lielākie audzēju barojošie asinsvadi konvencionālos doplera izmeklējumos ir saskatāmi labi, PV vairāk raksturīgos mikroasinsvadus ar konvencionāliem doplera izmeklējumiem neredz (*Halpern 2006*). Mikroburbuļu kontrastvielu izmantojums ir veids, kā ieraudzīt šos asinsvadus (*Radge, 1997*). Vienlaikus iespējams novērtēt arī asins plūsmas dinamiskās īpašības gan lielākos, gan arī sīkos asinsvados (*Wilson 2006*).

Lai pastiprinātu signālus no mikroasinsvadiem, kontrastvielai ir jānonāk mikrocirkulācijā. Teorētiski, lai pastiprinātu atstaroto signālu intensitāti, būtu iespējams lietot US kontrastvielas arī B režīma un doplera izmeklējumos. Šādā veidā tika veikti sākotnējie kontrasta US pētījumi. Novērotais efekts tomēr izrādījās īslaicīgs, jo konvencionālos pelēkās skalas un doplera izmeklējumos insonācijas procesā tiek iznīcināta lielākā daļa no mikroburbuļiem, mehāniski sagraujot to apvalkus, pirms tie nonāk mikrocirkulācijā.

Mūsu pētījumā kontrasta US izmeklējumam lietotā pulsa inversijas metode ar zemu mehānisko indeksu nebojā mikroburbuļu apvalkus un tie lielā skaitā nonāk prostatas, tai skaitā maligno audu, sīkajos asinsvados. Turklāt kontrastvielas cirkulāciju prostatas audos iespējams novērot ilgāku laiku – vismaz 2 minūtes. Par būtisku pelēkās skalas režīma pulsa inversijas metodes priekšrocību salīdzinājumā ar kontrastvielu izmantojumu doplerizmeklējumos uzskatāma arī augstāka pelēkās skalas režīma kontrastizmeklējumu temporālā un aksiālā izšķiršanas spēja, kas saistīta ar harmonisko frekvenču izmantojumu. Kopumā pulsa inversijas metodes izmantojums ievērojami uzlaboja kontrastvielas vizualizācijas iespējas.

Mēs novērojam, ka, salīdzinot ar apkārtējiem perifērās zonas audiem, ļaundabīgie audzēji kontrastējās agrāk. Pētnieki to saista ar viendabīgāku audzēja sīko asinsvadu nodrošināto asinsapgādi, kurai raksturīgs patvaļīgs izkārtojums (*Kay 1998*). Atšķirībā no maligniem audzējiem labdabīgos audos asinsvadi atrodami gandrīz vienīgi periglandulārā stromā tieši blakus epitēlijam. Savukārt PV audos asinsvadu izvietojums ir nejaušs (*Bigler, 1993*). *Tang* un kolēģi izteikuši pieņēmumu, ka agrāka PV audu kontrastēšanās, salīdzinot ar labdabīgiem audiem, var būt saistīta arī ar maligno asinsvadu zemāku rezistenci (*Tang, 2008*).

Kopējā visu morfoloģiski konstatēto perēkļu kontrasta US diagnostiskā jutība, salīdzinot ar B un enerģijas doplera izmeklējumiem, bija augstāka – atbilstoši 41,7% B režīma un doplerizmeklējumos un 61,1% – kontrasta US.

Mēs konstatējām, ka perēkļu vizualizācijas iespējas arī kontrasta US lielā mērā saistītas ar to lielumu. Arī *Seitz* un kolēģi (*Seitz, 2009*) konstatējuši, ka lielāku audzēju vizualizācijas iespējas ir labākas. Ar kontrasta US mums neizdevās saskatīt par 1 cm mazākus perēkļus. Skaidrojumu šim trūkumam ir atraduši pētnieki, kas sastapušies ar līdzīgām grūtībām. Maza lieluma mezgli lielākajā daļā gadījumu ir ar zemu malignitātes pakāpi un atbilstoši nelielu asinsvadu blīvumu, kas, jādomā, ir nepietiekams, lai ģenerētu kontrasta US redzamus signālus (*Halpern, 2001; Bigler, 1993*). Zināma nozīme varētu būt arī jau iepriekš minētajai asinsvadu skaita starpībai priekšvēža pārmaiņu zonā un PV perēklī.

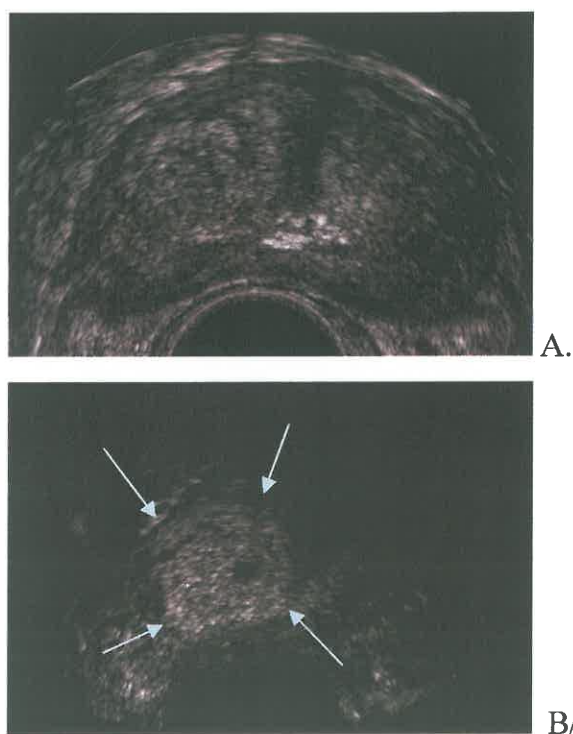
Vislabākās vizualizācijas iespējas kontrasta US bija vidēja lieluma (1–3 cm) perēkļu grupā, kur ieraudzījām gandrīz visus (25 no 27; 92,6%) mezglus. Par 3 cm lielāki mezgli kontrasta US bija saskatāmi vājāk (79,2%) – redzēja 19 no 24 perēkļiem, kas korelē ar citu pētījumu rezultātiem (*Tang 2003*).

Fenomens skaidrojams ar audzēju angiogēnēzes īpatnībām. Agrīnās stadijās audzēja asinsvadu skaits palielinās. To nosaka asinsvadu endoteliālais augšanas faktors (AEAF). *Yamaguchi* un kolēģi (*Yamaguchi 1998*), pētot hepatocelulāru vēzi, konstatēja, ka audzējam, sasniedzot 3 cm lielumu, 37% gadījumu AEAF vairs nav atrodams. *Harrington* un kolēģi (*Harrington, 2000*) atrada pierādījumus tam, ka agrīnās audzēja attīstības stadijās tumora asinsvadu komponenta tilpums palielinās, bet, mezglam palielinoties, attiecība starp audzēja kopējo tilpumu un asinsvadu tilpumu samazinās.

Tāpat kā B un doplera režīma izmeklējumos, vislabāk kontrasta US bija saskatāmi jauktas lokalizācijas un perifērās dziedzera daļas audzēji, vizualizācijas iespējām korelējot arī ar audzēju lielumu. Vienu cm lielu un lielāku perifērās lokalizācijas audzējus redzēja 90,5% gadījumu (19 no 21), jauktas un centrālās lokalizācijas šāda lieluma audzēju kontrasta US diagnostiskā jutība bija 83,3% (redzēja 5 no 6).

Centrālās lokalizācijas audzēju vizualizācijas grūtības ir saistītas ar pārejas zonas intensīvo heterogēno kontrastēšanos, ko nosaka LPH pārmaiņas (*Deering, 1995*). Turklāt lielākā daļa no centrāli lokalizētiem audzējiem bija mazāki

par 1 cm. Ir zināms, ka, centrālā dziedzera audzējiem palielinoties, tie vispirms izplatās uz perifēro zonu, pirms metastazē ārpus dziedzera robežām. Tādējādi tehnika, kas ļauj ieraudzīt perifērās zonas audzējus, ir noderīga arī pārejas zonas audzēju diagnostikā. Daži autori ((Halpern, 2002) ziņo, ka kontrasta US nedod pārejas zonas audzēju diagnostisko rezultātu uzlabojumu. Mūsu pētījumā 1 cm un lielāku centrālas lokalizācijas audzēju kontrasta US vizualizācijas iespējas tomēr bija labākas, nekā lietojot pelēkās skalas un doplera izmeklējumus, – atbilstoši 83,3% (5 no 6) kontrasta US, 11,1% (1 no 9) ED un pelēkās skalas režīmā. Labāki kontrasta US rezultāti centrāli lokalizētu audzēju diagnostikā ir likumsakarīgi – PV arī pārejas zonā demonstrē hipervaskularizāciju pēc kontrastvielas ievadišanas, kas padara audzējus vieglāk ieraugāmus. Grūtības sagādā lielais viltus pozitīvo gadījumu skaits, ko rada labdabīgi hipervaskulāri perēkļi pārejas zonā saistībā ar LPH pārmaiņām.

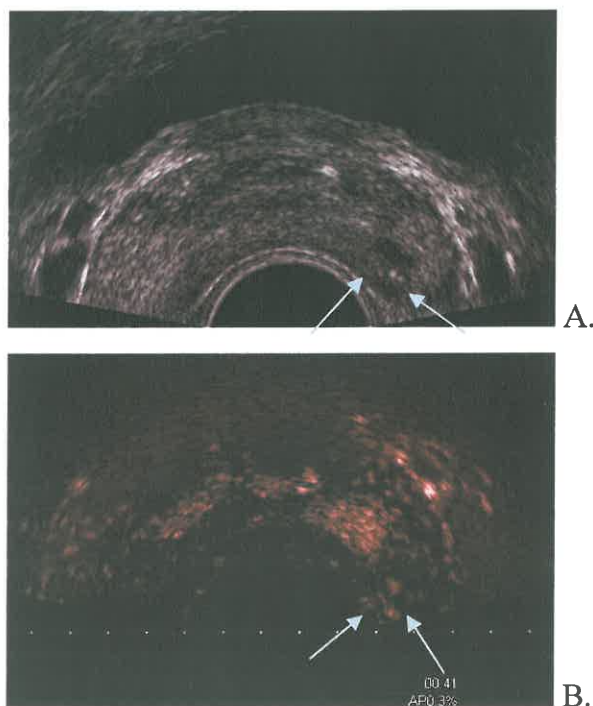


**38. att. A. B režīma attēlos PV mezgls pārejas zonas labajā pusē nav saskatāms  
B. Izteikta agrīna hipervaskularizācija pēc kontrastvielas ievadišanas**

Mēs konstatējam, ka kontrasta US diagnostiskā jutība korelē ar audzēju malignitātes pakāpi. Zemas malignitātes audzējus, kas veidoja 43% no kopējā morfoloģiski konstatēto perēkļu skaita kontrastizmeklējumā grupā, izdevās saskatīt tikai 35,5% gadījumu. Zemas malignitātes perēkļi, kurus kontrasta US neredzēja, 85%



gadījumu bija mazāki par 1 cm – tātad atbilda klīniski maznozīmīgu audzēju definīcijai. Vidējas malignitātes pakāpes audžņus atrada 80% gadījumu. No kontrasta US neatrastiem vidējas malignitātes audžņiem 50% bija mazāki par 1 cm, savukārt otra puse – 3 cm un lielāki audžņi. Kopumā no 28 kontrasta US neatklātiem audžņiem 6 (21%) bija klīniski nozīmīga lieluma audžņi izmēros no 2,3 līdz 4,5 cm ar Glīsona skaitli no 4 līdz 7. Augstas malignitātes pakāpes audžņus atrada 100% gadījumu. Šie rezultāti norāda uz 2 galvenajām kontrasta US problēmām: 1) metode nav piemērota mazu zemas malignitātes audžņu diagnostikai, kas no klīniskā nozīmīguma viedokļa zināmā mērā nav tik būtiski; 2) var palikt neatklāti lieli audžņi, ko nosaka lielāko audžņu asinsvadu masas relatīvs samazinājums, kā arī gadījumos, kad infiltrēta lielākā daļa vai viss dziedzeris, līdz ar to trūkst normālo audu salīdzinājumam.



**39. att. Augstas malignitātes pakāpes mezgls (Glīsona summa 8) kreisajā prostatas daivā. A. B režīmā redzams subkapsulāri lokalizēts zemākas ehogenitātes perēklis subkapsulāri. B. 35–45'' pēc intravenozas US kontrastvielas ievadišanas mezgls intensīvi kontrastējas**

Vidējā Glīsona skaitļu summa PV perēkļiem, kurus izdevās ieraudzīt ar kontrasta US, bija 5,1, perēkļiem, kurus kontrasta US neredzēja, – 4,4. Mūsu pētījuma rezultāti ļauj apgalvot, ka vairākums ar kontrasta US atrasto audžņu ir lielāki un ar

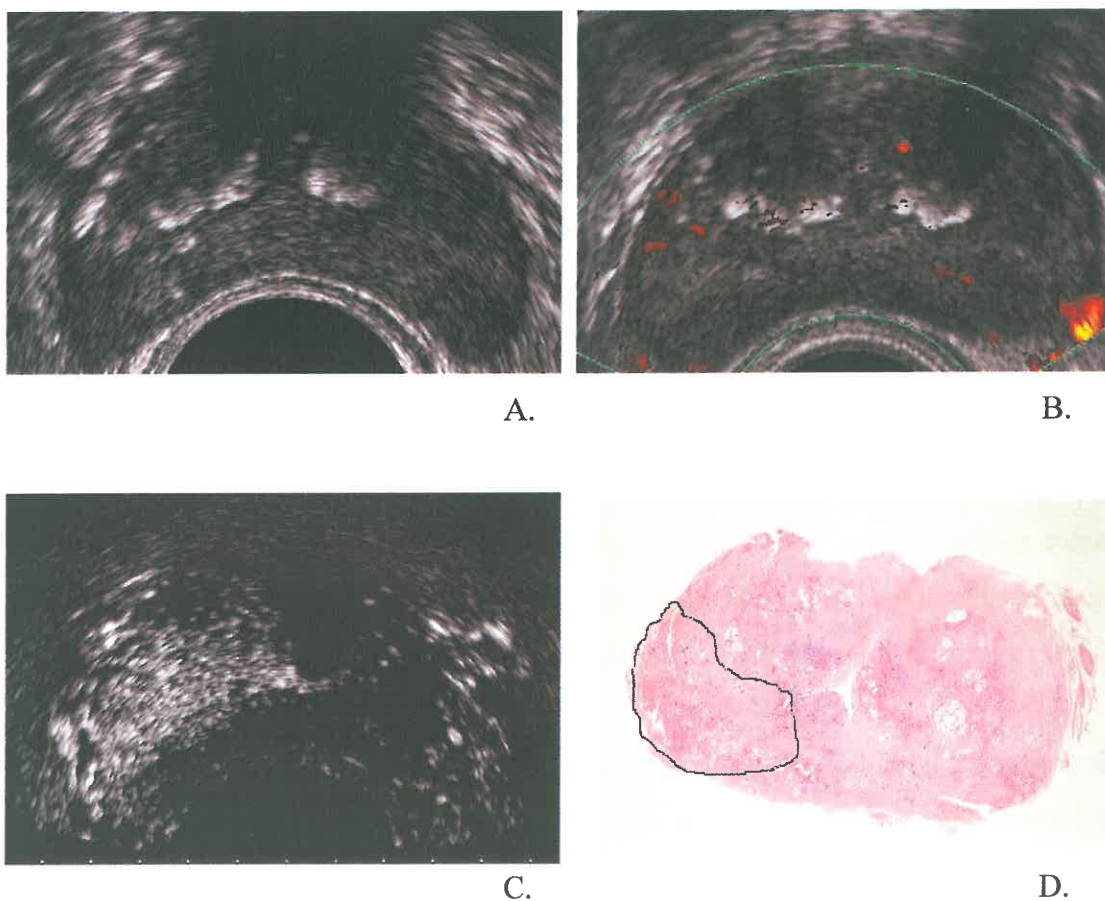
augstāku malignitātes pakāpi nekā tie, kurus ar kontrasta US neatrada ( $\chi^2=15,242$ :  $df=4$ :  $p=0,004$ ). Līdzīgi secinājumi atrodami arī vairākās citās publikācijās (*Frausher, 2002*; *Mittenberg, 2007*). Teorētiski būtu jābūt korelācijai starp kontrastēšanās pakāpi kā neovaskularizācijas marķieri un PV malignitātes pakāpi.

Retrospektīvi analizējot vizuālo materiālu salīdzinājumā ar morfoloģisko atradi, daļā gadījumu tomēr kontrastēšanās pakāpe bija vājāka, nekā bija paredzams. Par nepārliecinošu PV perēkļu hipervaskularizāciju 16% (59 no 360) gadījumu ziņo arī Halperns un kolēģi (*Halpern, 2001*). Jāņem vērā vairāki objektīvi iemesli, kas ierobežo PV vizualizāciju kontrasta US. Atšķirībā no citiem parenhimatoziem orgāniem, kur audzēji lielākajā daļā gadījumu veido solitārus vairāk vai mazāk labi norobežotus mezglus, prostatas karcinoma līdz 85% ir multifokāls process, turklāt atsevišķie PV perēkļi ir elongētas un nenoteiktas formas un bieži aug gar prostatas kapsulu. Hipervaskularizācija, kas saistīta ar malignām pārmaiņām, reti ir vizualizējama kā apaļš mezgls, un ne vienmēr to iespējams diferencēt no normāliem kapsulas asinsvadiem.

Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka kopumā tomēr kontrastvielu izmantojums ļāva panākt nozīmīgu diagnostisko rezultātu uzlabojumu. Tika atklāts par 18,3% vairāk perēkļu nekā B un ED režīma US izmeklējumos (pēc Frīdmana testa  $p=0,02$ ). Dziedzera perifērajā daļā, kur attīstās līdz 80% no visiem maligniem procesiem, ar kontrasta US mums izdevās atklāt par 16,6% vairāk no visiem perēkļiem un par 20,8% vairāk klīniski nozīmīga lieluma audzējus nekā B režīma un ED izmeklējumos. Centrālās zonas audzējus ar kontrasta US kopumā redzēja par 24,9% vairāk, bet klīniski nozīmīga lieluma audzējus – pat par 72,2% vairāk nekā konvencionālos pelēkās skalas un enerģijas doplera izmeklējumos. Lai gan ar visām izmeklēšanas metodēm pastāv zemas malignitātes pakāpes audzēju vizualizācijas grūtības, kontrasta US izmeklējumos atrada par 17,5% vairāk augsti diferencētus PV nekā ED un B režīma izmeklējumos, bet klīniski nozīmīga lieluma audzēju grupā – pat par 37% vairāk. Ar kontrasta US atrada par 17% vairāk vidējas diferenciacijas audzējus un par 25% vairāk zemu diferencētus audzējus.

Vadoties no pieņēmuma, ka primārai PV diagnostikai nepieciešams atrast un veikt biopsijas lielākajam PV perēklim ar augstāko malignitātes pakāpi, mēs vērtējām, cik pacientiem un ar kādām diagnostikas metodēm izdevās atklāt priekšdziedzera vēzi, kā diagnostisko iespēju kritēriju izvēloties 1 lielākā, t.s. dominējošā, mezgla

vizualizācijas iespējas. Ar B režīma US izdevās atklāt PV 60% pacientu (30 no 50), ar doplera izmeklējumiem 68% gadījumu, lietojot abas metodes – 72%, ar kontrasta US – 80%, bet, lietojot visas 3 izmeklēšanas metodes, atrada 84% audzēju. Septiņus (14%) audžējus atrada, tikai veicot kontrasta US, ko mēs uzskatām par būtisku kontrasta US priekšrocību pierādījumu. Analizējot līdzīgā veidā visu klīniski nozīmīga lieluma PV perēkļu vizualizācijas iespējas, mēs konstatējām, ka ED izmantojums salīdzinājumā ar B režīma izmeklējumiem uzlaboja diagnostiskos rezultātus vidēji par 9%, bet kontrasta US – par 18% salīdzinājumā ar ED režīma izmeklējumiem un par 26% salīdzinājumā ar pelēkās skalas izmeklējumiem.



**40. att. Kontrasta US nozīme prostatas vēža diagnostikā. A. Transrektāls ultraskaņas izmeklējums pelēkās skalas režīmā. Sonogrāfiski nav konstatējamas malignitātes pazīmes. B. Doplerizmeklējumā nepārlicieņoši izēmējas pastiprinātas vaskularizācijas apvidus prostatas labajā daivā pie laterālās kontūras. C. Pēc intravenozas kontrastvielas ievadišanas labajā daivā saskatāma plaša hipervaskularizācijas zona, kuras lielums atbilst morfoloģiski konstatētajai audzēja izplatībai. D. Atbilstošā prostatas griezuma histotopogrammā atzīmētas audzēja robežas**

Kontrasta US rezultāti dažādos pētījumos atšķiras mazāk nekā doplera izmeklējumu ziņojumos minētie. Tas varētu būt skaidrojams ar mazāku kontrasta US izmeklējumu atkarību no operatora izvēlētiem tehniskiem parametriem, jo kontrastviela uzlabo asinsvadu vizualizāciju, ietekmējot pamata parametrus, t.i., paaugstinot signāla /trokšņa attiecību.

Mūsu pētījumā konstatētā kontrasta US izmeklējumu diagnostiskā jutība bija 61,1%, kas korelē ar citiem pētījumiem, kuros ziņots par labiem kontrasta US rezultātiem. *Pelzer (Pelzer, 2005)* veica kontrastizmeklējumus 380 pacientiem un konstatēja, ka metodes jutīgums ir 48%, specifiskums 71%. *Frausher (Frausher, 2002)*, apkopojot 230 kontrasta izmeklējumu rezultātus, aprēķināja, ka metodes jutīgums ir 81%, specifiskums 46%. Par izciliem rezultātiem ziņo *Taymoorian* un kolēģi (*Taymoorian, 2007*), kuru pētījumā konstatēta 100% diagnostiskā jutība un 48% specifiskums. Līdzīgi ir arī *Aignera* un kolēģu rezultāti (*Aigner, 2009*) – 100% diagnostiskā jutība, 99,8% negatīvā paredzamā vērtība. Šiem lielumiem tuvojas mūsu rezultāti vidēja izmēra (1–3 cm) perēkļu grupā ar diagnostisko jutību 92,5%. *Seitz* un kolēģi (*Seitz, 2009*) salīdzināja pirmsoperācijas kontrasta US rezultātus ar prostatektomijas morfoloģisko atradi un konstatēja, ka dominējošā PV mezgla vizualizācijas iespējas ir 71%, metodes specifiskums 50% un negatīva paredzamā vērtība 18%. Autori uzskata, ka zems specifiskums un negatīva paredzamā vērtība ir iemesli, kādēļ metodi nevar ieteikt tēmētām biopsijām. Citu autoru pētījumos tomēr konstatēts, ka, vadoties no PV pozitīvu biopsiju skaita attiecības pret kopējo biopsiju skaitu, ar tēmētām biopsijām atklāj no 3,1 (*Pelzer, 2005*) līdz 3,5 (*Halpern, 2002*) reizēm vairāk PV, nekā veicot biopsijas pēc protokola.

Vai kontrasta US ar tēmētām biopsijām var aizstāt randomizētas protokola biopsijas? Jautājums ir plaši diskutēts radioloģijas un uroloģijas disciplīnu literatūrā, kurā atrodami pretrunīgi viedokļi.

Metodes efektivitātes analīze sastāv no divām daļām. Pirmkārt, jānoskaidro, vai ar šo metodi var atklāt klīniski nozīmīgus audzējus, un, otrkārt, jāpierāda, ka, lietojot metodi, samazinās izmaksas. Mūsu pētījumā no 50 pacientiem, kuriem veica konvencionālos pelēkās skalas, doplera un kontrasta US izmeklējumus, 40 pacientiem (80%) vēzis atrasts, lietojot kontrasta US, no tiem 7 pacientiem (14%) PV konstatēts tikai ar kontrasta US. Ar kontrasta US atklāto prostatas vēžu malignitātes pakāpe bija augstāka nekā tiem audzējiem, kurus ar kontrasta US neizdevās ieraudzīt (5,1 vs 4,4).

Tas ļauj izteikt pieņēmumu, ka klīniski nozīmīgu audzēju gadījumos kontrasta US izmantojums tēmētām biopsijām varētu būtiski uzlabot PV diagnostikas iespējas. Halperns un kolēģi (*Halpern, 2001*), salīdzinot 60 pacientiem veikto protokola un kontrasta US kontrolē veikto biopsiju rezultātus, secināja, ka US kontrolē veiktu tēmētu biopsiju diagnostiskā vērtība ir līdzvērtīga vai pat augstāka nekā protokola biopsijām. Pētījuma rezultātos ir norādes, ka ar tēmētām kontrasta US kontrolē veiktām biopsijām ir atrasti papildu malignitātes perēkļi, kurus nebūtu bijis iespējams atklāt, lietojot randomizētas seškārtējas biopsijas.

Aprēķinot procedūru izmaksas, jāsecina, ka kontrasta US kontrolē limitētā skaitā veiktas tēmētas biopsijas ir ekonomiski izdevīgākas nekā protokola biopsijas no morfoloģisko analīžu izmaksu viedokļa, tomēr procedūras sadārdzinājumu rada kontrastviela. No klīniskā viedokļa ir svarīgi, ka, samazinot veikto biopsiju daudzumu, samazinās arī komplikāciju skaits.

Mūsu pētījuma ierobežojumiem pieskaitāmas grūtības, ko sagādāja precīza trīsdimensiju morfoloģiskā griezumā un sonogrāfiskās plaknes savietojamība, jo kraniokaudālā virzienā prostatai trūkst anatomisku orientieru, kas ļautu precīzi noteikt transversa US attēla lokalizāciju attiecībā pret prostatas garenisko asi. Tāpēc mēs izvēlējamies morfoloģiskā un US salīdzinājuma vienkāršošanai definēt perēkļa lokalizāciju attiecībā pret garenisko asi US attēlos un morfoloģiskajā materiālā tikai 3 līmeņos: kā piederīgu pamatnes, vidus vai apikālai daļai. Visi US izmeklējumi tika veikti transversālā plaknē virzienā no pamatnes uz galotni un saglabāti digitālā formātā, kas ļāva neskaidrību gadījumā precizēt morfoloģiskās un sonogrāfiskās atrades korelāciju retrospektīvi.

Pētījuma ierobežojumiem pieskaitāms arī nejaušināta trīs US metožu izmantojuma trūkums. Pacientiem tika veikta kontrasta US tūlīt pēc pelēkās skalas un doplera izmeklējumiem, tādējādi iepriekšējo izmeklējumu rezultāti varēja ietekmēt kontrasta US attēlu interpretāciju. Šādi varēja tikt kļūdaini paaugstināta kontrasta US metodes jutība.

Par pētījuma nepilnību uzskatāms arī tas, ka attēlus vērtēja tikai 1 radiologs. Šis trūkums gan ir piemītošs ikvienam US izmeklējumam, jo US atradi vienmēr vērtē tikai ārsts, kurš veic izmeklējumu, un daudzu novērotāju neatkarīgs novērtējums klīniskajā praksē ir gandrīz neiespējams.

Lai arī sākotnējie kontrasta US rezultāti ir daudzsološi, nepieciešams uzlabot kontrastizmeklējumu tehniku. Par vienu no galvenajiem trūkumiem uzskatāms fakts, ka kontrastējuma kvantitatīvās intensitātes novērtējums ir balstīts uz izmeklētāja subjektīvo vērtējumu. Mēģinot objektivizēt sonogrāfisko atradi, *Cosgrove* un kolēģi (*Cosgrove, 1990*) ieviesa krāsu pikseļu un asinsvadu skaitīšanas sistēmu, kura tomēr ir visai neērta lietošanā un neatšķir pikseļus ar dažādu plūsmas ātrumu. Pēdējo gadu pētījumi norāda, ka kontrastēšanās laika intensitātes līknes varētu objektīvi parādīt maligniem audiem raksturīgo salīdzinoši ar normāliem audiem agrīnāko kontrastēšanos (*Tang, 2008*). Audzēju vizualizācijas iespējas varētu uzlabot arī trīsdimensiju attēli un citas pēcapstrādes attēlu pastiprināšanas tehnikas.

### 5.3. Praktiskas rekomendācijas prostatas vēža ultrasonogrāfiskai diagnostikai

Paaugstināts prostatas specifiskā antigēna līmenis serumā (PSA) un/vai aizdomīga digitāli rektāla atrade ir rādītāji, uz kuru pamata tiek izteiktas aizdomas par iespējamu prostatas vēzi. Prostatas vēža diagnoze tiek apstiprināta vai noliegta, pamatojoties uz prostatas punkcijas biopsijas morfoloģisko izmeklējumu rezultātiem. Punkcijas biopsijas veikšanai lietojama transrektāla prostatas ultrasonogrāfija, kura ļauj vienlaikus: 1) vizuāli novērtēt priekšdziedzera iespējamo patoloģiju; 2) precīzi kontrolēt adatas gaitu noteiktos anatomiskos apvidos.

No sonogrāfijas metodēm kā nederīga zemo izšķiršanas spēju dēļ noraidāma perkutāna (transabdomināla) prostatas US.

Konvencionālās ultrasonogrāfijas pamats ir melnbaltā (B režīma) US, kas veicama ar endokavitālu (visieteicamāk, speciālu transrektāliem izmeklējumiem domātu) detektoru ar maināmu frekvenci 5–10 MHz robežās. Attēlu kvalitāti paaugstina audu harmonisko frekvenču izmantojums. Izmeklējums veicams transversālā (aksiālā) un gareniskā (sagitālā) plaknē, ietverot visas dziedzera daļas no pamatnes līdz apikālai daļai un sēklas pūslīšus. Par malignitāti B režīma izmeklējumos var liecināt:

- dziedzera kontūru asimetrija (īpaši dorsālās un laterālās kontūras izvelvējumi dziedzera apikālā daļā);
- kapsulas nelīdzenums kā iespējamās infiltrācijas simptoms;
- lokālas audu ehosuktūras izmaiņas (hipoehogēni un hiperehogēni perēkļi) un mikrokalcināti;
- parenhīmas struktūras dezorganizācija ar ķirurģiskās kapsulas vizualizācijas trūkumu kā pārejas zonas infiltrācijas pazīme;
- taukaidu infiltrācija starp dziedzera pamatnes daļu un sēklas pūslīšiem, sēklas pūslīšu struktūras un lieluma asimetrija kā pazīme audzēja izplatībai ārpus prostatas.

Konvencionālu B režīma ultrasonogrāfiju vēlams papildināt ar enerģijas doplera izmeklējumu, kam nepieciešams detektors ar augstas izšķiršanas spējas krāsu un enerģijas doplera iespējām. Izmeklējums veicams ar tehniskiem parametriem, kas ļauj vizualizēt lēnu plūsmu nelielos asinsvados, izvēloties zemu pulsa atkārtotības biežumu (PRF) 400–500 Hz robežās un tādu krāsu pastiprinājuma līmeni, pie kura

neparādās krāsu fona „troksnis”. Par prostatas vēzi enerģijas doplera izmeklējumos var liecināt:

- perēkļi ar pastiprinātu vaskularizāciju;
- asimetriskas hipervaskularizācijas zonas perifērajā dziedzerī.

Jāņem vērā, ka lokālas audu ehogenitātes un vaskularizācijas izmaiņas var būt saistītas arī ar iekaisuma procesu un hiperplastiskām pārmaiņām.

Kontrasta US kā mikroasinsvadu vizualizācijas metode ir diagnostiskais tests ar augstāko diagnostisko jutību PV diagnostikā. Kontrasta US izmeklēšanas protokolu nosaka aparātūras kontrastizmeklējumu programma un kontrastvielas izvēle. Labi rezultāti sasniedzami, lietojot pulsa inversijas metodi ar zemu mehānisko indeksu (0,1–0,2) un otrās paaudzes US kontrastvielu. Par potenciāli maligniem kontrasta US uzskatāmi:

- pastiprinātas agrīnas vaskularizācijas perēkļi;
- asimetriskas hipervaskularizācijas zonas;
- agrīna kontrastvielas eliminācija no perēkļa.

Tāpat kā doplerizmeklējumos, arī kontrasta US audu hipervaskularizācija ir nespecifiska pazīme un var būt saistīta ar hiperplastiskām pārmaiņām un iekaisuma procesu.

Pirms veikt prostatas biopsiju, rūpīgi jāizvērtē ar visām US metodēm iegūtie diagnostiskie rezultāti, kā arī jānosaka priekšdziedzera tilpums. Prostatas biopsijas veicamas vizuālā TRUS kontrolē sagitālā plaknē, adatas gaitu orientējot laterāli. Biopsiju skaitu nosaka klīnikā pieņemtais protokols (ne mazāk kā 6–10), vērā ņemami prostatas izmēri. Labāki rezultāti sasniedzami, papildinot sistemātisku biopsijas protokolu ar doplera un kontrasta US aizdomīgu perēkļu biopsiju. Lai gan ir augstāki diagnostiskie rezultāti, aizvietot protokola biopsijas ar tēmētām biopsijām kontrasta US kontrolē nevar, jo šādi var palikt nediagnosticsēti klīniski nozīmīgi audzēji. Ja pirmreizējas biopsijas rezultāts ir negatīvs, atkārtotai biopsijai pacientiem ar paaugstinātu PSA līmeni serumā ieteicams lietot kontrasta US



## Secinājumi

1. Ultrasonogrāfijas B režīma izmeklējumu vidējā jutība priekšdziedzera vēža atklāšanā ir salīdzinoši zema (42,8%) un atšķirīga atkarībā no audzēja lokalizācijas priekšdziedzerī, audzēja lieluma un malignitātes pakāpes. Visinformatīvākā tā ir perifērijā lokalizētu audzēju grupā, bet zemākā pārejas zonas un mazu zemas malignitātes pakāpes audzēju gadījumos.
2. Enerģijas doplera un B režīma metožu diagnostiskās iespējas prostatas vēža atklāšanā kopumā ir līdzvērtīgas (42,8%). Enerģijas doplera režīma izmeklējumi selektīvi uzlabo dažu priekšdziedzera vēža formu diagnostisko precizitāti – par 3 cm lielāku zemas (75%) un vidējas malignitātes (80,6%) perēkļu un perifēri lokalizētu audzēju (89%) diagnostiku.
3. Kontrasta US klīniskā panesība ir laba. Kontrasta ultrasonogrāfijas režīma izmeklējumu vidējā jutība prostatas vēža perēkļu atklāšanā ir 61,1%. Kontrasta ultrasonogrāfija paaugstina priekšdziedzera vēža diagnostiskās iespējas centrālas lokalizācijas un vidēju izmēru audzēju grupās. Visaugstākā precizitāte konstatēta augstas malignitātes prostatas vēžu gadījumos ar tipisku neoangiogēnēzi (100%).
4. Kontrasta ultrasonogrāfijas diagnostiskie rezultāti, salīdzinot ar B režīma un enerģijas doplera metodēm, ir vislabākie – metodes izmantojums uzlabo prostatas vēža diagnostiku par 18,3%. Ar visām izmeklējuma metodēm vēža perēkļu vizualizācijas iespējas ir ierobežotas mazu (<1 cm) un lielu (>3 cm) audzēju gadījumos, kā arī tad, ja tie lokalizēti dziedzera centrālajā zonā un ir ar zemu malignitātes pakāpi.
5. Optimāli rezultāti priekšdziedzera vēža vizuālā diagnostiskā ir sasniedzami, kombinējot izmeklēšanas protokolā noteiktā secībā B režīma, enerģijas doplera izmeklējumus un kontrasta ultrasonogrāfiju.

## Literatūras saraksts

1. Aarnik RG, Beerlage HP, Dela Rosette JJ, et al. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. *J Urol* 1998; 159:1568-1579
2. Abdulkadir SA, Carvalhal GF, Kaleem Z et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. *Human Pathol* 2000; 31:443-447
3. Aigner F, Pallwein L, Mittenberg M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2009;103:458-463
4. Ash D, Flynn A, Battermann J et al. ESTRA/EAU Urological Brachy therapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRA/ EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer *Radiother oncol* 2000; 57: 315-321
5. Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 62(1): 79-85.
6. Aumuller G. Morphologic and endocrine aspects of prostate function. *Prostate* 1983; 4(2): 195-214.
7. Aus G, Ahigren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate-risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77:851-855
8. Aus G, Hermansson CG, Hugosson J et, al: Transrectal ultrasound examination of prostate: complications and acceptance by patients. *Br J Urol* 1993; 71: 457-459
9. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer- review. *Eur Urol* 2006; 50: 927-934
10. Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB. Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology* 1993; 41:421-425
11. Barre C Open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 71-80
12. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. / Tyrol Prostate Cancer Screening Group. *Urology*, 2001; 58(3): 417-424.
13. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumour markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol*, 1987; 14(2): 102-138.
14. Bauer J, Zeng J, Weir J, et al. Three- dimensional computer-simulated prostate models: Lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology* 53:961-967, 1999,
15. Beawley OW, Barnes S. The epidemiology of prostate cancer in the United States. *Semin Oncol Nurs* 2001; 17(2): 72-77
16. Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JD, Schroder FH Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). *Int J Cancer* 1999; 84:437-441
17. Ben-Shlomo Y., Evans S., Ibrahim F., Patel B., Anson K., Chinegwundoh F., Corbishley C., Dorling D., Thomas B., Gilatt D., Kirby R., Muir G. Nargund V., Popert R., Metcalfe C., Persad., The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: The process study group. *Eur Urol*. 2008; 53: 99-105
18. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:815-816
19. Bigler SA, Deering RE, Brawer Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24:220-226
20. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Prostatectomy vs. Watchful Waiting in Early Prostate Cancer *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-1984

21. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE et al. Prostate Cancer: Accurate Determination of Extracapsular Extension with High-Spatial-Resolution Dynamic Contrast-enhanced and T2-weighted MR Imaging—Initial Results. *Radiology* 2007;245:176-185
22. Bogers HA, Sedelaar JP, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H, Aarnink RG (1999) Contrast-enhanced three-dimensional power Doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome. *Urology* 54:97–104,
23. Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenese der benignen Prostatahyperplasie und Prostatakarzinoms. *Der Patholog*, 1998; 1:13-15.
24. Bono AV Hereditary prostate cancer, *Urology* 66:2005 (Issue 3); 12-13
25. Borre M, Offersen BV, Nerstrom B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Br J Cancer* 1998; 78:940-944.
26. Bostwick DG, Wheeler TM, Blute M, et al. Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. *Urology* 1996; 48:47-57
27. Bostwick DG, Forster CS. Examination in radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic significance. *Pathology of Prostate*. Philadelphia, WB Saunders. 1998; vol 34, p. 172-189
28. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond M, al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995–1000
29. Bostwick DG, Iczkowski KA. Microvessel density in prostate cancer: Prognostic and diagnostic utility. *Semin Urol Oncol* 1998;16(3):118-123
30. Brawer MK, Bigler SA, Deering RE. Quantitative morphometric analysis of microcirculation in prostate carcinoma. *J Cell Biochem* 1992;16 (Suppl H):62-64.
31. Brawer MK, Chetne MP, Beatie J et al.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen *J Urol* 1992; 147:841-845
32. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler S. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma: the role of neovascularity. *Cancer* 1994; 73:678-668
33. Brawer MK. Quantitative microvessel density: a staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78:345-349
34. Brawley OW, Ankerst DP, Thompson IM. Screening for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(4):264-273
35. Brossner C, Bayer G, Maderbacher S, Kuber W, Klinger C, Pycha A. Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes (>0,5 ml) *BJU Int* 2000;85:705-707
36. Burns PN, Hope Simpson D, Averkiou AV,. Nonlinear imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000;26 (Suppl 1):S 19-22
37. Byar DP, Mostofi FK,. Carcinoma of prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer* 1972; 30:5-13
38. Campbell SC, Advances in angiogenesis research: Relevance to urological oncology [see coments] *J Urol* 1997;158:1663-1667
39. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2037-2042
40. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 1991; 324(17): 1156-1161.
41. Catalona WJ. Prostate cancer screening. *BJU Int*, 2004; 94(7): 964-966.
42. Chaussy C, Thuroff S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2001;15:437–448.
43. Chen ME, Troncso P, Tang K, et al. Comparision of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology*1999; 53:952-960
44. Chodak GW, Thisted RA, Glenn S et al. Results of Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *J New Engl* 1994;330:242-248

45. Chodak GW, Wald P, Parmer E, et al. Comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol* 1986;135:951-4
46. Chun FK-H, Steuber T, Erbersdobler A, al; Development and internal validation of a nomograms predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol* 2006;49:820-826
47. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *RadioGraphics* 2004;24(Spec Issue):S167-S180.
48. Clemens R. Contemporary ultrasound guided biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Imaging* 2001; 13:18-26
49. Clemens R. Ultrasonography of prostate cancer. *Eur Radiol* 2001; 11(11):2119-2125
50. Cnattingius S, Lundberg F, Sandin S, Grönberg H, Iliadou A. Birth characteristics and risk of prostate cancer: the contribution of genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(9):2422-2426
51. Collins GN, Lloyd SN, Hekir M, et al. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance? *Br J Urol*, 1997; 79: 460-463
52. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Yr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 2002; 167(2Pt 2):966-973
53. Cornud F, Belin X, Piron D, et al. Color Doppler –guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: Impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 1997;49:709
54. Cosgrove D, Bamber JC, Davey JB et al: Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology* 1990; 176:175
55. Cosgrove DO, Kiely P, Williamson R. Ultrasonographic contrast media in the urinary tract. *BJU Int* 2000; 86(suppl):11-17
56. Crawford ED, Hirano D., Werahera PN, et al. Computer modeling of prostate biopsy: tumor size and location-not clinical significance- determine cancer detection. *J Urol*.1998;159:1260-1264
57. Dāļmane A. *Histoloģija. Latvijas Universitāte*, 2004. 284.-285.lpp.
58. Dawson P, Cosgrove D, Grainger R. Contrast agents in Radiology. Isis Medical Press, Oxford 1999
59. De Jong I, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:32-38
60. De Jong I, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002; 42:18-23
61. De la Rosette J.M., Aarnik R. New developments in ultrasonography for detection of prostate cancer. *Journal of Endourology* 2001;1:93-104
62. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000; 85:281-286
63. De la Torre M, Haggman MJ, Brandstedt S, Busch C. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma in total prostatectomy specimens: distribution, volumes and DNA ploidy. *Br J Urol* 1993; 72: 207-213
64. Deering RE, Bigler SA, Brown M et al: Microvasculature in benign prostate hyperplasia. *Prostate* 1995; 26:111-15
65. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000; 163:1144-1148
66. Douglas TH, McLeod DG, Mostofi FK, Mooneyhan R, Connel yR, Moul JW, Sesterhenn JA. Prostate-specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c): an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. *Prostate* 1997; 32:59-64

67. Downey DB. Power Doppler in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 1997;7:93-9
68. Duck FA. Nonlinear acoustics in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28:1-18
69. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oestering JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA* 1996; 275:288-94
70. Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn IA (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*: IARC Press Lyon: 2004;161-164
71. Egawa S, Wheeler TM., Greene DR., et al. Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol.* 1992; 69:169-174
72. Elgamal AA, van Poppel HP, Van der Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens- a different view. *J Urol* 1997;157:244-50
73. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO (2002) Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 12:2294-2302
74. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography: weaknesses and new perspectives. *Urology* 1992;40:346-350
75. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB, Nonpalpable stage T1c prostate cancer; prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsies findings. *J Urol* 1998; 160:2407-2411
76. Epstein JI. The evaluation of radical prostatectomy specimens. Therapeutic and prognostic implications. *Pathol Annu* 1991; 26 Pt 1: 159-210.
77. Epstein JI. The prostate and seminal vesicle. // Stenberg SS (ed). *Diagnostic Surgical Pathology*. -1st ed. - New York: Raven Press, 1989:1393-1432.
78. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-203
79. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. Detection and localization of prostate cancer: correlation of 11C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46:1642-1649,
80. Fergus VC, Hricak H. Radiological anatomy of prostate gland: a clinical approach. *Radiologic Clinics of North America* 2000; 38,(1):15-30
81. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 152:1506-1509
82. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996; 48:428-432
83. Flocks RH. The arterial distribution within the prostate gland: Its role in transurethral prostatic resection. *J Urol*, 1997; 37: 524-548.
84. Folkman J, Cotran R. Relation of vascular proliferation to tumour growth. *Int Rev Exp Pathol* 1976;16:207-248
85. Fowler JE Jr, Bigler SA, Miles D, Yalkut DA. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:813-818
86. Frausher F, Klauser A, Vollger H, et al. Comparison of contrast-enhanced color Doppler - targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol*, 2002;167:1648-1652
87. Freedland SJ, Isaacs WB. Explaining racial differences in prostate cancer in the United States: sociology or biology? *Prostate*, 2005; 62(3): 243-252.
88. Fregene TA, Khanuja PS, Noto AC, et al. Tumor-associated angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res* 1993; 13:2377-2382.

89. Fromont G, Yacoub M, Valeri A, Mangin P, Vallancien G, Cancel-Tassin G, Cussenot O. Differential expression of genes related to androgen and estrogen metabolism in hereditary versus sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jun;17(6):1505-9.
90. Fu V.X., Schwarze S.R., Kenowski M.L., Leblanc S., Svaren J., Jarrard D.F. A loss of insulin-like growth factor-2 imprinting is modulated by CCCTC-binding factor down-regulation at senescence in human epithelial cells, *J Biol. Chem.* 2004; 279: 52218-52226
91. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Krabbe PF, Heerschap A, Barentsz JO. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241:449-458.
92. Futterer JJ, Heijmink SWTP, Scheenen TWJ, Jager GJ, Van de Kaa CAH, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging- early experience. *Radiology* 2006; 238:184-191
93. Gallus S, Foschi RT, Altieri A, et al. Risk Factors for Prostate Cancer in Men Aged Less Than 60 Years: A Case-Control Study from Italy *Urology* 2007;70: (Issue 6); 1121-1126
94. Gambert SR. Prostate cancer. When to offer screening in the primary care setting. *Geriatrics.* 2001 Jan;56(1):22-6, 29-31
95. Gao CL, Dean RC, Pinto A, Mooneyhan R, Connelly RR, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW Detection of circulating prostate specific antigen expressing prostatic cells in the bone marrow of radical prostatectomy patients by sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Urol* 1999; 161: 1070-1076
96. Gilligan T, Kantoff PW. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60:94-100
97. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA*, 1993; 269(7): 873-877
98. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85(19): 1571-1579
99. Ghani KR, Dundas D and Patel U. Bleeding after transrectalultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU* 2004; Int 94: 1014-1020
100. Goossen TE, de la Rosette JJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, van Leenders GJ, Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;43:124-131
101. Gore JL, Sharit SF, Miles BJ, et al: Optimal combinations of systemic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165:1554-1559
102. Goto Y, Ohori M, Arakawa, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment; value of systematic biopsies *J Urol* 1996;156:1059-1063
103. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *Urol.* 2009 Nov;182(5):2232-2241
104. Greene LF, Page DL, Fleming D, Firtz A, Batch M, Haller DG, Morrow M (2002). American Joint Committee on Cancer(AJCC) Cancer Staging Manual. 6th Edition. Springer-Verlag: New York.
105. Greis C, technology overview: Sono Vue (Bracco, Milan) *Eur Radiol* 2004;14(Suppl.8):11-15
106. Grenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
107. Griffiths GJ, Clements R, Jones DR, et al. The ultrasound appearances of prostatic cancer with histopathological correlation. *Clin Radiol* 1987; 38:219-227
108. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA*, 1997; 278(15): 1251-1255.
109. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 315-324

110. Halpern EJ, Frausher F, Forsberg F, et al. High –frequency Doppler US of prostate: effect of patient position. *Radiology* 2002; 222:634-639
111. Halpern EJ, Frausher F, Strup SE, Nazarian LN, O’Kane P, Gomella LG. Prostate: high frequency Doppler US imaging for cancer detection *Radiology* 2002; 225: 71-77), 43-46
112. Halpern EJ, McCue P, Aksnes A, et al. Contrast-enhanced US of the prostate with Sonazoid: comparison with whole- mount prostatectomy specimens in 12 patients. *Radiology*, 2002: 222:361-66
113. Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Frauscher F, McCue P, Gomella LG. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005;104:2373–2383
114. Halpern EJ, Strup SE Using gray scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer *Am J Roentgenol* 2000; 174:623-27
115. Halpern EJ. Contrast -enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. *Rev Urol* 2006; 8:S29-37
116. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection. *Radiology* 2001;219-227
117. Hankey B. Kolonel LN. Kosary CL. Ross R. Severson R. West D. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347
118. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 1017-1024
119. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 2005; 62:140–147
120. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491–2499
121. Harrington KJ, Rowlinson-Busza G, Syrigos KN, et al. Influence of tumor size on uptake of 111 In-DTPA-labelled pegylated liposomes in a human tumour xenograft model. *Br J Cancer* 2000;83:684-688
122. Hauttman SH, Conrad S, Henke RP, Erbersdobler A, Simon J, Straub M, Graefen M, Hautmann RE, Huland H. Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 2000;163:1734-38
123. Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007;2: 91-103
124. Hernandez J, Thompson IM (2004) Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 101:894–904
125. Hinman F Jr: *Atlas of Urosurgical Anatomy*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 346-388
126. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate. *J Urol* 1989;142:71-75
127. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71–74
128. Hope S D, Chin CT, Burns PN, et al. Pulse inversion Doppler: A new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1999;46:372-382
129. Horwich, A., Parker, C., Kataja V, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: iv76-iv78
130. Hricak H, Jeffrey RB, Doms GC, et al. Evaluation of prostate size: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urol Radiol* 1987; 9:1-8
131. Hricak H, Carroll PR. The prostate gland: a clinically relevant approach to imaging. *Radiologic Clinics of North America* 2000; 38,(1) xiii-xiv

132. Hricak H, Choyke P., Eberhardt S.C., Leibel S.A., Scardino P.T. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective; *Radiology* 2007; 243:28-53.
133. Huddart RA, Rajan B, Law M, Meyer L, Dearnaley DS. Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1997; 44: 229-236
134. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol.* 2005; 58(7):673-684
135. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, Lodding P, Tibblin G. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int.* 2000; 85(9):1078-1084.
136. Ismail M, Petersen RO, Alexander AA, et al. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: Correlation with disease-free survival. *Urology* 1997; 50(6):906-912
137. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, Haese A, Graefen M, Erbersdobler A, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1306-1313
138. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2005;55:10-30
139. Joshua A.M., Evans A., Van der Kwast T., Zielenska M., Meeker A.K., Chinnaiyan A., Squire J., Prostatic preneoplasia and beyond, *Biochimica et Biophysica Acta* 2008; 1785:156-181
140. Kaipia A, Johansson E, Häggman M, Ageheim H, Brändstedt S Quality of life after radical prostatectomy: a comparison of operative methods. *Urology* 2007; 70 (3):138-139
141. Kaplan CR, Lynch JH, Zeng J, et al: Comparison of sextant and laterally directed biopsy technique using a 3D computer simulation of actual prostate specimens. *J Urol* 1998; 159: 179
142. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al: Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; 49:55-59
143. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:528-537
144. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3352-3359
145. Kay PA, Robb RA, Bostwick DG. Prostate cancer microvessels: a novel method for three-dimensional reconstruction and analysis. *Prostate* 1998;37: 270-277
146. Kelly IM, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* 1993;189:153-156
147. Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, Kil PJ, Schröder FH, Witjes JA, Vasen HF. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer.* 2008 Feb 15;122(4):871-876.
148. Kirby RS. Recent advances in the medical management of prostate cancer. *Br J Clin Pract.* 1996 ; 50(2):88-93
149. Kirby RS. The future management of prostate cancer? *Eur Urol.* 1996;29Supl 2:132-3. Review.
150. Klein E A, What's new in prostate cancer screening and prevention?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76:439-445
151. Klotz L., Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *Journal of Clinical Oncology,* 2005; 23:8165-8169
152. Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 83-94.
153. Kruger Hagen E, Magnusson A, Aksnes A-K, Norberg MT. Enhanced visualisation of the normal prostate blood flow in young healthy volunteers using a new ultrasound contrast agent; *Acta Radiologica* 2001; 42: 225-229



154. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001; 220:757-764;
155. Kwabi-Addo B., Chung W., Shen L., Ittmann M., Wheeler T, Jelinek J., Issa J.P. Age related DNA methylation changes in normal human prostate tissues. *Clin Cancer Res* 2004; 64: 1975-1986
156. Langer J E. The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma. *Semin Roentgenol* 1999; 34:284-294
157. Latvijas Vēža reģistra dati, 2006
158. Lee F Yr, Bronson JP, Lee F, Torp- Pedersen ST, Siders DB, Thornbury JR, McHugh TA. Nonpalpable cancers of prostate:assessment with transrectal US. *Radiology* 1991;178:197-199
159. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB et al: Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989;170:609-615
160. Lee F., Gray JM, Mc Leary RD, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer :Location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*, 1985; 7:117-129
161. Lietuvietis V, Jakubovskis M, Sperga M, Strazdiņa A, Enģele L, Gardovskis J. Brīvā/ kopējā priekšdziedzera specifiskā antigēna (b/k PSA) nozīme priekšdziedzera vēža diagnostikā. *Latvijas Ķirurģijas Žurnāls* 2003;3:24-28
162. Lissbrant IF, Stattin P, Damber JE, Bergh A. Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma. *Prostate* 1997; 33:38-45
163. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001;57:108-111
164. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007, 25:1596-1605
165. Loch T Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 2004; 43(11):1377-1384
166. Loch T, Bertermann H, Stöckle M. Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata. *Urologe B* 2000; 40:475-483
167. Loch T, Lehmann J, Wilhelm A, et al. Pulse Inversion Harmonic Transrectal Ultrasound (TRUS) Imaging of the Prostate. *J Urol* 2002; 167:361-362 (A 1435)
168. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. What Are the Outcomes of Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer? *Urology* 2010; 76(3):710-714.
169. Louvar E., Littrup PJ, Goldstein A, et al. Correlation of color flow in the prostate with tissue microvascularity. *Cancer* 1998; 83:135-40
170. Lowsley OS: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1912; 13:299-349
171. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, et al. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1995; 153:1000-1003
172. Machtens S, Baumann R, Hagelmann J, et al. Long term results of interstitial brachytherapy (LDR- brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer *World J Urol* 2006: 289-295
173. Mai KT, Isotalo PA, Green J, Perkins DG, Morash C, Collins JP. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1454-1456
174. Masers R.S., DePinho R.A., Telomere and the DNA damage response: Why the fox is guarding the henhouse, *DNA Repair (Amst)*2004;3; 979-988
175. McNeal JE, Bostwick D. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986; 17: 64-71.
176. McNeal JE, Haillet O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *Prostate* 2001;49: 48-57.

177. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1986; 139: 61-65
178. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
179. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66: 1225-1233
180. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*, 1988; 12(8): 619-633.
181. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969;23:24-34
182. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J Urol*, 1972; 107(6): 1008-1016.
183. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of the prostate. *Urology* 1981;17:11-16
184. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978;15:340-345
185. Meeker AK. Telomeres and telomerase in prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer biology. *Urol. Oncol.* 2006;24: 122-130
186. Mittenberg M, Pinger GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol* 2007; 178(2):464-8
187. Moyzis R.K, Buckingham J.M., Cram L.S., Dani M., Deaven L.L., Jones M.D., Meyne J., Ratliff R.L., Wu J.R., A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)<sub>n</sub>, present at the telomeres of human chromosomes, *Proc Natl Acad Sci.U.S.A.* 1988;85: 6622-6626
188. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2158-2163.
189. Murthy GD, Byron DP, Pasquale D, et al. Underutilization of digital rectal examination when screening prostate cancer. *Arch Intern Med.*2004;164:313-16
190. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology.* 1995; 46(2):205-12.
191. Naughton CK, Miller DC, Yan. Impact of transrectal guided prostate biopsy on quality of life: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J Urol* 2001; 165:100-3
192. Neumaier CE, Martinoli C, Derchi LE, Silvestri E, Rosenberg I. Normal prostate gland: examination with color Doppler US; *Radiology* 1995,196:2 453-57
193. Newman JS, Bree RL, Rubin JM. Prostate cancer: Diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation with each biopsy site. *Radiology* 1995;195:86-90
194. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:613-621.
195. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997;50(4):562-566
196. O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000;55: 553-559.
197. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860-864

198. Ohori M, Egawa S, Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. Detection of microscopic extracapsular extension prior to radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol* 1994;74:72-79
199. Ohori M, Kattan MW, Utsunomiya T, Suyama K, Scardino PT, Wheeler TM. Do impalpable (T1c) cancers visible on ultrasound differ from those not visible? *J Urol* 2003;169:964-968
200. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993;17: 1252-1261
201. Ohori M, Shinohara K, Wheeler TM, et al. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. *Br J Urol* 1993;72:799-808
202. Okihara K, Miki T, Joseph BR Clinical efficacy of prostate cancer detection using power Doppler imaging in American and Japanese men. *J Clin Ultrasound* 2002; 30:213-21
203. Oliffe, J. L., Davison, B. J., Pickles, T., Mroz, L. The Self-Management of Uncertainty Among Men Undertaking Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer. *Qual Health Res* 2009;19: 432-443
204. Onur R, Litrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection *J Urol* 2004;172:512-514
205. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:99-104
206. Oyen R, Van Popel H, Vandervorde W, et al: The significance of focal hypoechoic lesions in the peripheral zone of the prostate. *J BelgeRadiol* 1995;78:356-358
207. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia *J Urol* 1990; 143:747-52
208. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848
209. Partin AW, YooJ, Carte HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localised cancer. *Cancer* 1990; 65: 1843-1846
210. Patel U, Rickards D. The diagnostic value of color Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histologic correlation. *Br J Urol* 1994;74:590
211. Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 995-1000
212. Patriarca C, Bergamaschi F, Gazzano G, Corrada P, Ordesi G, Zanitzer L, DiPasquale M, Giunta P, Macchi R, Campo B Histopathological findings after radiofrequency in treatment for prostate cancer *Urology* 2006;68:143-146
213. Pelzer A, Bektic J, Berger AP et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsu. *J Urol* 2005; 173:1926-29
214. Pepe P, Patane D, Panella P, Aragona F. Does the adjunct of ecographic contrast medium Levovist improve the detection rate of prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:159-162
215. Peyromaure M, Debré B, Mao K, Zhang G, Wang Y, Sun Z, Xu D, Jiang J, Sun Y. Management of prostate cancer in China: a multicenter report of 6 institutions. *J Urol.* 2005;174(5):1794-1797.
216. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):33-9.
217. PM, Epstein JI. Stage B adenocarcinoma of the prostate: transrectal US and pathologic correlation of nonmalignant hypoechoic peripheral zone lesions. *Radiology* 1991; 180: 101-104

218. Polascik T, Oesterling J, Partin AW. Prostate-specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol*, 1999; 162(2): 293-306.
219. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70Gy with 78Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:2000: 3904-3911
220. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1998;28: 143-148
221. Quinn BD, Cho KR, Epstein JI. Relationship of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;65:2328-2337
222. Radge H, Kenny G, Murphy G, et al. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. *Prostate* 1997; 32:279-283
223. Remzi M, Dobrovits M, Reissigl A et al, Can Power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat biopsy? *Eur Urol* 2004; 46:451-56
224. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histologic features in radical prostatectomy specimens *Am J Clin Pathol* 1998;110: 38-42
225. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:1344–1348.
226. Resnick J. Ultrasonography of the Prostate and Testes *Ultrasound Med.* 2003; 22: 869-877
227. Rifkin MD, Alexander AA, Helinek TG, Merton DA. Color Doppler as an adjunct to prostate ultrasound. *Scand J Urol Nephrol* 1991;Suppl 137:85-89
228. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. *Radiology*, 1988;166:619-22
229. Rifkin MD, Dahnert W, Kurtz AB, State of art: endorectal sonography of the prostate gland *AJR* 1990; 154:691-700
230. Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: Endorectal US studies. *Radiology* 1989; 170:549-52
231. Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA, Prostate: Techniques, results, and potential aplikations of color Doppler US scanning. *Radiology* 1993;186:509
232. Rifkin MD. *Ultrasound of the Prostate*, ed 2. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 3-14
233. Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1296-1303.
234. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol*, 2002; 167(6): 2435-2439.
235. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al; Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 2001; 58( 5): 642-646
236. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI (1993). Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* 150: 386-389.
237. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Haukaas S. Lymphangiography combined with biopsy and computer tomography to detect lymph node metastases in localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:116–119
238. Ross RK, Henderson BE. Do diet and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway? *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86(4): 252-254.
239. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, StanczykFZ, Kolonel LN, Henderson BE. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998;58: 4497-4504.

240. Roy C, Buy X, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role of biopsy procedure. *J Urol* 2003;170:69-72
241. Ruijter ET, van de Kaa C, Schalken JA, et al. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer: Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996;180:295-9
242. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379-385
243. Sandler HM. Exploring Dose-Intensity: Carefully Comparing High-Dose With Low-Dose External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *JCO* 2006;24:1975-1977.
244. Sata F, Umemura T, Kishi R. The epidemiology of prostate cancer – recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2001; 28(2): 184-188.
245. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D et al value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:21-30
246. Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer: value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989;16:7333–7340
247. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473–480
248. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623–628
249. Schröder FH, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328
250. Schwingl PJ, Meirik O, Kapp N, Farley TM; HRP Multicenter Study of Prostate Cancer and Vasectomy. Prostate cancer and vasectomy: a hospital-based case-control study in China, Nepal and the Republic of Korea. *Contraception*. 2009;79(5):363-8.
251. Scott R Jr, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969;101: 602-607
252. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasseblad V, et al. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000:566-577
253. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* xx (2009)xxx
254. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, Benson MC. PSA updated: still relevant in the new millennium? *Eur Urol* 2005;47:427–432
255. Shalev M, Kadmon D, Teh BS, et al. Suicide gene therapy toxicity after multiple and repeat injections in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1747–1750
256. Shibata A, Whittemore AS. Genetic to prostate cancer :Possible explanations for ethnic differences in risk. *Prostate* 1997;32: 65-72.
257. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989;142:76–82
258. Shinokara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathologic examinations. *J Urol* 1989;142:76-82
259. Sibley RI, Sibley AF. Correlation of digital rectal examination, prostate specific antigen and transrectal ultrasound in prostate carcinoma in African Americans. *J Natl Med Assoc* 1997;89:318-23
260. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70–74.

261. Soderdahl DW, Diaz JJ, Rabah DM, Schellhammer PF, Fabrizio MD Laparoscopic radical prostatectomy: Evaluation of specimen pathologic features to critically assess and modify surgical technique *Urology* 2005; 66( 3):552-556
262. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmidt HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71:933-38
263. Stamey TA, McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 1159-1221
264. Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol* 1998; 159(6):2009-2012
265. Stanford J, Wiclund K, McKnight B et al. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 1999;( 8): 881-886
266. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavelin B, Damber JE. Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 404-409
267. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 1990;17(4): 337-347
268. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177:107-12.
269. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-92
270. Takanashi S, Yamada Y, Homma Y, et al. Power doppler ultrasonography directed prostate biopsy in men with elevated serum PSA levels: an evaluation of the clinical utility and limitations. *Urology* 2000; 60:248-52
271. Tang J, Li S, Li J, et al. Correlation between cancer grade and vascularity on color Doppler imaging: preliminary findings. *J Clin Ultrasound* 2003;31:61-68
272. Tang J, Yang J.-C. Luo Y et al. Enhancement characteristic of benign and malignant focal peripheral nodules in the peripheral zone of prostate gland studied using contrast-enhanced transrectal ultrasound. *Clinical Radiology* 2008; 63:1086-91
273. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1525-1530.
274. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, et al. Transrectal broadband -Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res* 2007;27:4315-20
275. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol* 1991;145:984-987
276. Thango EA. Anatomy of the lower urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. *Campbell's Urology*. - 6th ed. - 1992. - P. 40-69.
277. Thompson IM, Pauler DK, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level  $\leq 4.0$  ng per Milliliter *N Engl J Med* 2004; 350:2239-2246
278. Thompson IM, Seay TM. Will current clinical trials answer the most important questions about prostate adenocarcinoma? *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1109-1117
279. Traill ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clin Radiol* 1999;54:448-451
280. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998;159:1251-1259
281. Unal D, Sedelaar JP, Aarnink RG, van Leenders GJ, Wijkstra H, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional

- examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:58-64
282. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al: The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46:831-836
  283. Van der Cruijssen-Koeter IW, Wildhagen MF, de Koning HJ, Schroder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. *BJU Int* 2001;88:458-466
  284. Van der Wall H. The evaluation of malignancy: metastatic bone disease. In: Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Vol 2. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998; p1169.
  285. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1993;149: 793-798
  286. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142: 763-768.
  287. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate*, 1983; 4(5): 473-485.
  288. Walsh PC. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *J Urol* 2005;174 (4 Pt 1): 1291-1292
  289. Walsh PC. Extraperitoneal standard laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2004 Sept; 18(7):605-610
  290. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232:133-139
  291. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:743-748
  292. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al. Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2(1): 89-96.
  293. Wasseman NF. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. *Radiol Clin North Am* 2006; 44:689-710, viii.
  294. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M: Development application of new equipment for transrectal ultrasonography *J Clin Ultrasound* 1974; 2:91-98
  295. Watanabe H: history and applications of transrectal ultrasonography of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989;16:617-622
  296. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, Mueller-Lisse U, Carroll PR, Kurhanewicz J. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000;164:400-404
  297. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Foldman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143:401-409
  298. Weidner N. Tumor angiogenesis : Review of current applications in tumour prognostication. *Semin Diagn Pathol* 1999;10(4):302-310
  299. Whitmore AS, Paffenbarger RS Jr, Anderson K et al: Early precursors of site specific cancers in college men and women. *J Nat cancer Inst*, 1985;74(1):43-51
  300. Wilkinson S, Chodak G. Critical review of complementary therapies for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2199-2210
  301. Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* 1997; 49:367-373.
  302. Wilson SR, Burns PN. Microbubble contrast for radiological imaging: 2.Applications. *Ultrasound Q* 2006; 22:15-8
  303. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30:81-87

304. World Cancer Research Fund Panel (1997). Diet, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. WCRF: Washington, DC.
305. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28(1):68-77
306. Yin S., Li X., Meng Y., Finley R.L, Yr., Sakr W., Yang H., Reddy N., Sheng S., Tumor-suppressive maspin regulates cell response to oxidative stress by direct interaction with glutathione S-transferase, *J Biol. Chem* 2005; 280:34985-34996
307. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202:697-702.
308. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213:481-488.
309. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen G, et al. Postimplantation dosimetric analysis of permanent transperineal prostate implantation: improved dose distributions with an intraoperative computer-optimized conformal planning technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:601-608



## Publikācijas

1. V.Lietuvietis, P.Vaganovs, M.Jakubovskis, S.Gordins, A.Menis, A.Strazdina, M.Sperga, L.Engele. Detection of free/total PSA may reduce unnecessary biopsies in men at risk for prostate cancer. Journal of Tumor Marker Oncology, 2001;16(2):11-12
2. V.Lietuvietis, M.Jakubovskis, M.Sperga, A.Strazdiņa, L.Enģele, J.Gardovskis. Brīvā/kopējā Priekšdziedzera specifiskā antigēna (b/kPSA) frakciju nozīme priekšdziedzera vēža diagnostikā. Latvijas Ķirurģijas Žurnāls, 2003;(3):24-28
3. V.Lietuvietis, M.Jakubovskis, M.Sperga, A.Strazdina, L.Engele, J.Gardovskis. The Significance of Transrectal Ultrasonography, Digital rectal Examination and Detection of Prostate - specific Antigen Fraction in Diagnosis of Prostate cancer. Latvijas Ķirurģijas Žurnāls, 2004;(4):77-81
4. V.Lietuvietis, M.Jakubovskis, M.Sperga, A.Strazdiņa, L. Enģele, J.Gardovskis. Priekšdziedzera vēzis, diagnostisko metožu nozīme vīriešiem ar seruma PSA 4.0-20.0 ng/ml. RSU Zinātniskie raksti, 2006;101-107.
5. A.Strazdiņa, M. Sperga, G. Krūmiņa. Kontrasta ultrasonogrāfijas un doplerizmeklējumu diagnostiskās iespējas prostatas vaskularizācijas īpatnību izpētē pacientiem ar prostatas vēzi. RSU Zinātniskie raksti, 2008;125-132
6. A.Strazdiņa, M.Sperga, G.Krūmiņa. Prostatas vēža multifokalitātes un vaskularizācijas īpatnības kontrasta ultrasonogrāfijā un doplerogrāfijā. RSU Zinātniskie raksti (pieņemts publicēšanai)
7. A.Strazdiņa, G.Krūmiņa, M.Sperga. The value and limitations of contrast enhanced ultrasound in diagnosis of prostate cancer. Anticancer Research 2011; 31(4):1421-1426

## Dalība zinātniskā projektā

IZM projekta „Zinātniskās darbības attīstība augstākās izglītības iestādēs” Nr. RSU-ZP 07-5 grants 2006–2008, pētnieks „Ultrasonogrāfijas kontrastizmeklējumu un doplerizmeklējumu diagnostiskie kritēriji priekšdziedzera vēža pacientiem un to saistība ar morfoloģisko atradi”

### Ziņojumi par darba tēmu

1. A.Strazdiņa, G.Krumiņa, M.Sperga. Prostatas vēža diagnostikas iespējas ultraskaņas kontrastizmeklēšanā. Starptautiska RSU Radioloģijas institūta 10 gadu jubilejas konference Rīgā, 2007 (mutisks ziņojums)
2. A.Strazdiņa, G.Krumiņa, M.Sperga. Transrektālas kontrasta ultrasonogrāfijas un doplerizmeklējumu iespējas prostatas vēža diagnostikā. Rīgas Austrumu universitātes slimnīcas konferencē „Onkoloģijas jaunumi 2008” (mutisks ziņojums)
3. A.Strazdiņa, G.Krumiņa, M.Sperga. Kontrasta ultrasonogrāfijas un doplerizmeklējumu diagnostiskās iespējas prostatas vaskularizācijas īpatnību izpētē pacientiem ar prostatas vēzi..RSU Zinātniskā konference 2008 (mutisks ziņojums un tēzes 171.lpp)
4. A.Strazdiņa, G.Krumiņa, M.Sperga. Contrast enhanced transrectal sonography in evaluation of prostate cancer: correlation with B-mode, power Doppler US and morphological findings. XX Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Timishoara, Romania, 2008 (mutisks ziņojums un tēzes Ultrashall 2008, (suppl.1)S28)
5. A Strazdiņa, G.Krūmiņa, M.Sperga. First experience in detection of prostate cancer using contrast enhanced ultrasound. 2nd Baltic conference of radiology, Tartu, Estonia, 2008(tēzes)
6. A.Strazdiņa, M.Sperga, G.Krūmiņa. Prostatas vēža multiplicitātes un vaskularizācijas īpatnības kontrasta ultrasonogrāfijā u doplerogrāfijā. RSU Zinātniskā konference 2010 (mutisks ziņojums un tēzes 256.lpp.)

## Attēlu saraksts

1.att. Vīrieša mazā iegurņa orgānu shematisks attēlojums viduslīnijas griezumā ..	14
2.att. Prostatas vidusdaļas aksiāla un longitudināla (sagitāla) griezuma shēma .....	16
3.att. Priekšdziedzera epitēlijs (gaismas mikroskopija) .....	18
4.att. Prostatas vidusdaļas aksiāla (transversāla) griezuma ultrasonogrāfisks attēls	34
5.att. Prostatas viduslīnijas longitudināla (sagitāla) griezuma ultrasonogrāfisks attēls .....	34
6.att. Shematisks transrektālas prostatas ultrasonogrāfijas attēls .....	37
7.att. Kopējā PSA intervālu sadalījums .....	50
8.att. Audu paraugs (foto ar makroobjektīvu caurplūstošā gaismā) .....	53
9.att. Perēkļu sadalījums pēc absolūtā lieluma .....	56
10.att. Perēkļu sadalījums pēc lieluma grupām .....	57
11.att. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas .....	58
12.att. Perēkļu redzamība B režīmā atkarībā no to lieluma .....	62
13.att. Perēkļu vizualizācija B režīmā atkarībā no lokalizācijas .....	63
14.att. Perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes .	65
15.att. Perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lieluma .....	67
16.att. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lokalizācijas .....	68
17.att. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes .....	70
18.att. Perēkļu vizualizācija atkarībā no lieluma kontrasta US .....	74
19.att. Perēkļu vizualizācija atkarībā no lokalizācijas kontrasta US .....	75
20.att. Vizualizācijas iespējas kontrasta US atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes .....	77
21.att. US metožu diagnostiskā jutība .....	80
22.att. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lokalizācijas .....	81
23.att. Perifērās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma .....	82
24.att. Centrālās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma .....	83
25.att. Jauktas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā perēkļu lieluma .....	84
26.att. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes ...	85

27.att. Zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma .....	86
28.att. Vidējas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma .....	87
29.att. Augstas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma .....	88
30.att. Zemas ( <i>Gleason 2</i> ) un augstas ( <i>Gleason 4</i> ) malignitātes pakāpes prostatas acināra adenokarcinoma .....	93
31.att. Izoehogēns mezgls labajā prostatas daivā B režīmā sonogrāfijā un atbilstošā prostatas griezuma histotopogramma .....	94
32.att. Zemu diferencēts izteikti hipoehogēns vēzis ar Glīsona summu 8 un izplatību abās daivās .....	94
33.att. Liels audzējs B režīma izmeklējumā un atbilstošā prostatas griezuma histotopogramma .....	95
34.att. Centrālas lokalizācijas PV B režīma izmeklējumā .....	96
35.att. Prostatas vēzis uz plašu APIN pārmaiņu fona B režīma un enerģijas doplera izmeklējumā ar atbilstošu prostatas griezuma histotopogrammu .....	98
36.att. Neliels subkapsulāras lokalizācijas prostatas perifērās zonas audzējs B režīma un enerģijas doplera attēlos .....	99
37.att. Zemu diferencēts hipoehogēnas struktūras audzējs B režīma izmeklējumā ar izteiktu hipervaskularizāciju doplerogrāfiski .....	100
38.att. PV mezgls pārejas zonas labajā pusē B režīma attēlos un kontrasta US ....	103
39.att. Augstas malignitātes pakāpes mezgls (Glīsona summa 8) kreisajā prostatas daivā B režīmā un 35–45’’ pēc intravenozas US kontrastvielas ievadīšanas .....	104
40.att. Kontrasta US nozīme prostatas vēža diagnostikā .....	106

## Tabulu saraksts

1.tab. Integrētais prostatas dalījums: lobārās un zonālās anatomijas atbilstība .....	17
2.tab. Perēkļu sadalījums pēc lieluma grupām.....	56
3.tab. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas .....	57
4.tab. Perēkļu lokalizācijas un lieluma saistība.....	58
5.tab. Perēkļu sadalījums pēc Glīsona summas .....	59
6.tab. Perēkļu sadalījumu pēc malignitātes pakāpes .....	59
7.tab. Perēkļu lieluma un malignitātes pakāpes saistība .....	60
8tab. Asinsvadu skaits dažādās Glīsona diferenciācijas zonās un APIN pārmaiņu zonā.....	60
9.tab. Asinsvadu diametrs dažādās Glīsona diferenciācijas zonās un APIN pārmaiņu zonā.....	61
10.tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no to lieluma.....	62
11.tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no lokalizācijas.....	63
12.tab. 1-3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no lokalizācijas..	64
13.tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas .....	64
14.tab. Perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes	65
15.tab. 1–3 cm lielu perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes .....	66
16.tab. >3 cm perēkļu B režīma vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes.....	66
17.tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lieluma .....	67
18.tab. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu lokalizācijas .....	68
19.tab. 1–3 cm lielu perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no lokalizācijas.....	69
20.tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no lokalizācijas	69
21.tab. Vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes .....	70
22.tab. 1–3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas ED režīmā atkarībā no malignitātes pakāpes .....	71
23.tab. >3 cm perēkļu redzamība ED režīmā atkarībā no malignitātes pakāpes.....	71
24.tab. Perēkļu sadalījums pēc lieluma kontrastizmeklējumu grupā .....	72
25.tab. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas kontrastizmeklējumu grupā .....	73

26.tab. Perēkļu sadalījums pēc malignitātes pakāpes un asinsvadu skaita dažādos malignitātes pakāpes perēkļos kontrastizmeklējumu grupā .....	73
27.tab. Perēkļu vizualizācija atkarībā no lieluma kontrasta US .....	74
28.tab. Perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta US .....	75
29.tab. 1–3 cm lielu perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta US .....	76
30.tab. >3 cm perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lokalizācijas kontrasta US	76
31.tab. Vizualizācijas iespējas kontrasta US atkarībā no perēkļu malignizācijas pakāpes .....	77
32.tab. 1–3 cm lielu perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes .....	78
33.tab. >3 cm perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespējas atkarībā no malignitātes pakāpes .....	78
34.tab. Dažādu US metožu diagnostiskā jutība.....	79
35.tab. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lieluma .....	79
36.tab. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lokalizācijas .....	80
37.tab. Perifērās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma .....	81
38.tab. Centrālās zonas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma .....	82
39.tab. Jauktas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ar dažādām US metodēm atkarībā no perēkļu lieluma .....	83
40.tab. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu malignitātes pakāpes ..	84
41.tab. Zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma.....	85
42.tab. Vidējas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma.....	86
43.tab. Augstas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no perēkļu lieluma.....	87
44.tab. Dominējošā mezgla diagnostikas iespējas, lietojot dažādas US izmeklēšanas metodes kontrasta US izmeklējumu grupā.....	88
45.tab. Klīniski nozīmīga lieluma ( $\geq 1$ cm) PV perēkļu diagnostikas iespējas kontrasta US izmeklējumu grupā .....	89

## Saīsinājumi

AEAF – asinsvadu endoteliālais augšanas faktors

APIN – augstas pakāpes intraepiteliāla prostatas neoplāzija

B – pelēkās skalas izmeklējums

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

DRI – digitāli rektāls izmeklējums

DT – datortomogrāfija

DTH – dihidrotestosterons

ED – enerģijas doplerizmeklējums

LPH – labdabīga prostatas hiperplāzija

MR – magnētiskā rezonanse

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

PRF – pulsa atkārtošanās biežums

PSA – prostatas specifiskais antigēns

PV – prostatas vēzis

Rtg – rentgens

Std- standartdeviācija

TI – ticamības intervāls

TRUS – transrektāla prostatas ultrasonogrāfija

US – ultrasonogrāfija

## **Pateicības**

Mans darbs ir veltīts manu vecāku – ķirurgu Kitijas un Artūra Bērziņu – piemiņai, kuru dzīve vedināja mani izvēlēties skaistāko no visām – ārsta profesiju.

Īpaši pateicīga esmu savai darba vadītājai *Dr. habil. med.* profesorei Gaidai Krūmiņai par prasmīgo darba vadību, ierosinājumiem, konsultācijām, pacietību un nopietno iedziļināšanos visās ar darba tapšanu saistītajās problēmās.

No sirds pateicos RAKUS Valsts patoloģijas centra ārstam Mārim Spergam par nesavtīgo palīdzību un padomiem.

Vēlos pateikties RSU Fizikas katedras vadītājam profesoram *Dr. biol.* Uldim Teibem, RAKUS vadītājam profesoram *Dr. med.* Viesturam Bokam un RAKUS Latvijas Onkoloģijas centra direktoram Viesturam Krūmiņam par sadarbību un atbalstu.

Izsaku pateicību RSU zinātņu prorektorei *Dr. habil. med.* Ivetai Ozolantai un RSU zinātniskajai sekretārei Ingrīdai Kreilei par konsultācijām un padomiem doktorantūras laikā.

Darbs nebūtu tapis bez RAKUS Uroloģijas klīnikas vadītāja *Dr. med.* docenta Viļņa Lietuvieša, Latvijas Onkoloģijas centra Uroloģijas nodaļas vadītāja dr. Samuila Gordina un kolēģu Arkādija Meņa, Māra Jakubovska un Sergeja Beketova sapratnes un palīdzības, par ko no sirds pateicos.

Sirsnīgs un patiess paldies manai ģimenei, draugiem un darba biedriem par iejūtību un atbalstu ikdienā.