

Prk-4031

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE



Medicīnas fakultāte

Arta Strazdiņa

Ultraskaņas iespējas prostatas vēža diagnostikā

Promocijas darba kopsavilkums
Medicīnas doktora grāda iegūšanai
Apakšnozare: Radioloģija

Darba vadītāja: Dr. habil. med., profesore
Gaida Krūmiņa



Darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu

Rīga, 2011

Prk-1031

1050379

RĪGAS STRADIJA
UNIVERSITĀTE



Medicīnas fakultāte

Arta Strazdiņa

Ultraskaņas iespējas prostatas vēža diagnostikā

Promocijas darba kopsavilkums
Medicīnas doktora grāda iegūšanai
Apakšnozare: Radioloģija

Darba vadītāja: Dr. habil. med., profesore
Gaida Krūmiņa

la **ESF**
EIROPAS SOCIĀLAIS
FONDS

Darbs tapis ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu

Rīga, 2011

0221007417

Promocijas darbs veikts:
Rīgas Stradiņa universitātē
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes Latvijas onkoloģijas centrā

Promocijas darba vadītāja:
Dr. habil.med., profesore **Gaida Krūmiņa**

Oficiālie recenzenti:
Dr. med., asoc. profesors **Ardis Platkājis**
Dr. med. **Pauls Zlemets**
Dr. med., docente **Jūrate Dementavičiene** (Lietuva)

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā: www.rsu.lv

Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes sēde notiks:
2011.gada 6. jūnijā plkst.15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Hipokrāta auditorijā,
Rīgā, Dzirciema ielā 16

Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes priekšsēdētājs:
Dr. habil.med., profesors **Jānis Vētra**

Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes sekretāre:
Dr. habil. med., profesore **Līga Aberberga-Augškalne**



Darba saturs

1. Ievads	5
Darba aktualitāte	5
Darba mērķis	6
Darba uzdevumi	7
Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes	7
Pētījuma zinātniskā novitāte un praktiskais nozīmīgums	7
Darba struktūra un apjoms	8
2. Izmeklējamais materiāls un metodes	9
2.1. Pētījuma materiāls	9
2.2. TRUS protokols un sonogrāfiskās atrades novērtējums	10
2.3. Radikālās prostatektomijas preparātu morfoloģiskā izmeklēšana	12
2.4. Transrektālas US un morfoloģiskās atrades korelācijas izvērtēšana	13
2.5. Rezultātu statistiskās analīzes metodes	13
3. Rezultāti	15
3.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums	15
3.2. Ultrasonogrāfiskā atrade	16
3.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā .	16
3.2.2. PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) režīmā	18
3.2.3. Kontrasta US aprobācija un rezultāti	20
3.3. US metožu diagnostisko iespēju salīdzinājums	24
3.4. PV perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no audzēja un fona izmaiņu augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (priekšvēža) – asinsvadu skaita un diametra starpības	28
4. Rezultātu analīze un diskusija	30
4.1. Morfoloģiskie rezultāti	30
4.2. Ultrasonogrāfiskā atrade	31
4.3. Praktiskas rekomendācijas prostatas vēža ultrasonogrāfiskai diagnostikai	41

Secinājumi	44
Publikācijas	45
Dalība zinātniskā projektā	46
Ziņojumi kongresos un konferencēs	46
Literatūras saraksts	47
Saīsinājumi	54
Pateicības	55

1. Ievads

Darba aktualitāte

Mūsdienās prostatas vēzis ir otra biežāk sastopamā ļaundabīgā slimība vīriešiem. Prognozē, ka prostatas 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 kliniska 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 maksimālu 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 klīniskajā praksē un pētniecības literatūrā 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*).

Prostatas vēža vizuālā diagnostika joprojām ir nepietiekami informatīva un specifiska, nepastāv pietiekami augsta pozitīva korelācija starp konvencionālās US radioloģisko atradi un maligno audu klātbūtni operācijas vai biopsiju morfoloģiskajā materiālā (*de la Rosette, 2001*). 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*).

Daudzsološs virziens PV diagnostikā saistās ar PV raksturīgo neoangioģenēzi, ko izmanto doplera un kontrasta US izmeklējumos. PV līdz 85% gadījumu ir multifokāls process, savukārt PV perēkli pēc savas histoloģiskās uzbūves bieži ir ar atšķirīgu maligno šūnu diferenciāciju.

No klīniskā viedokļa ļoti 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, kas ir īpaši svarīgi pacientiem ar negatīviem pirmreizējas biopsijas rezultātiem un progresējošu PSA līmeņa pieaugumu.

Darba mērķis

Izpētīt un salīdzināt dažādu ultraskaņas diagnostikas metožu iespējas un precizitāti prostatas vēža diagnostikā atkarībā no audzēju lieluma, lokalizācijas, malignitātes un neoangioģenēzes 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, ko raksturo atšķirīgs asinsvadu skaits vēža dažādas malignitātes zonās.
3. Kontrasta US un doplerizmeklējumu lielākā radioloģiskā diagnostiskā jutība ir sasniedzama augstas malignitātes pakāpes prostatas vēžu grupā ar tipisku neoangiogēzi audzēja audos.

Pētījuma zinātniskā un praktiskā novitāte

Prostatas vēzis ir bieži sastopama onkoloģiska slimība vīriešiem, kuras agresivitātes pakāpe plaši variē. 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 pētītas jaunas prostatas vēža neinvazīvas radioloģiskas diagnostikas un tā anaplāzijas noteikšanas iespējas, balstoties uz audzēju neoangiogēnes 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 asinsvadu vizualizācijas metodes – kontrasta US un doplera izmeklējumus, uzlabojas diagnostiskā jutība un specifika augstas malignitātes pakāpes prostatas vēžu grupā ar tipisku neoangiogēzi audzēja audos.
4. Izstrādātas praktiskas rekomendācijas transrektālu prostatas izmeklējumu veikšanai.

Darba struktūra un apjoms

Darbs uzrakstīts latviešu valodā, klasiskā formā, sastāv no ievada, literatūras apskata, materiāla un metožu, rezultātu, iegūto rezultātu analīzes un diskusijas nodaļām, secinājumiem, literatūras saraksta un pielikuma. Darba apjoms ir 135 lappuses. Analītiski ilustratīvais un statistiskais materiāls atainots 40 attēlos un 45 tabulās. Izmantotās literatūras saraksts ietver 309 autoru darbus laika periodā no 1912. līdz 2009. gadam.

2. Materiāls un metodes

2.1. 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 pētījuma ietvaros veiktajiem 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 ($t=0,028$, $p=0,978$). 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 (60,6%), intervālā no 10–20 ng/ml – 31,3%.

2.2. TRUS protokols un sonogrāfiskās atrades novērtējums

Transrektālām ultrasonoskopijās 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 1 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 atkārtošanās biežumu (PRF) 400–500 Hz robežās un tādu krāsu pastiprinājuma līmeni, pie kura neparādās krāsu fona „troksnis”.

Kontrasta US izmeklējumiem lietoja *pulse-inversion* režīmu ar zemu mehānisko indeksu (0,1–0,2). Kontrastvielu (2,4 ml *sulphur hexafluoride* mikroburbuļu suspensiju (*Sono Vue*, Bracco, Itālija) ar koncentrāciju 8 mikrolitri/ml) ievadīja bolus injekcijas veidā caur katetru, kas atradās elkoņa locītavas vēnā. Maksimālā deva, ko lietoja vienam pacientam, sasniedza 4,8 ml. Tūlīt pēc kontrastvielas vēnā ievadīja 10 ml fizioloģiskā šķīduma. Lai panāktu optimālu kontrastēšanās pakāpi, infūzijas ātrums bija iespējami liels. Kontrasta US izmeklējumu veica 15–20 minūšu laikā. Izmeklējuma gaitu arhivēja digitālā formātā.

B režīmā, lietojot harmoniskās frekvences, par vēža pazīmi

uzskatīja:

- hipoehogēnus perēkļus perifērajā zonā;
- asimetriskus kontūru izvelvējumus;
- dezorganizētu dziedzerādu struktūru 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 perēkļi;
- asimetriskas hipervaskularizācijas zonas;
- agrīna kontrastvielas eliminācija no perēkļa.

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 tika pieņemts tā maksimālais izmērs transversālās plaknes attēlos.

Atkarībā no perēkļu lokalizācijas tos iedalīja:

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

Datus apkopoja īpašā prostatas izmeklējumu kartē ar shematisku prostatas attēlojumu. Tajā iezīmēja katru US redzamo perēkli, norādot tā lielumu un lokalizāciju.

2.3. Radikālās prostatektomijas preparātu morfoloģiskā izmeklēšana

Morfoloģiskos izmeklējumus veica 1 ārsts – patologs ar 12 gadu pieredzi prostatas histoloģiskā materiāla novērtēšanā. Pēc preparāta 24 st. fiksācijas 10% formalīna buferšķīdumā noteica prostatas izmērus trijās dimensijās un veica prostatas audu sadalīšanu līdz 3 milimetriem biežās audu plātnītēs, ņemot vērā anatomisko uzbūvi pēc Maknīla (*McNeal*).

Histoloģiskos preparātus krāsoja ar hemotoksilīnu – eozīnu pēc vispārpieņemtās metodikas, kā 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 (*Gleason*). Katram perēklim individuāli tika noteikts minimālais un maksimālais Glīsona skaitlis no 1 līdz 5, un šo skaitļu summa veidoja perēkļa novērtējumu pēc Glīsona skalas.

Audzēja izplatību atzīmēja shematiskā prostatas trīsdimensiju attēlā. Katru perēkli iezīmēja attēlā atsevišķi, norādot tā diferenciāciju pēc Glīsona skalas. Noteica arī augstas pakāpes intraepiteliālas neoplāzijas (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 vispārpieņemtās metodikas. Imūnhistoķīmiskās atrades rezultātu noteikšanai izmantoja mikroskopa *NikonEclipse 80i* digitālo fotokameru *Nikon DS-Fi1* ar *NIS-Elements BR 2.30* programmu *Windows XP* vidē. Ar šo programmu fiksēja 0,27 mm² lielu redzes lauku, kurā saskaitīja asinsvadus 200 reižu lielā palielinājumā. Paralēli asinsvadu skaitīšanai veica arī asinsvadu diametru mērījumus. Asinsvadu skaitu un diametru noteica katra audzēja perēkļa raksturojošā Glīsona diferenciācijas zonā. 42 pacientiem noteica arī asinsvadu skaitu un diametru APIN pārmaiņu zonā.

Radikālas prostatektomijas rezultāti apkopoti morfoloģiskā kartē. To veidoja:

- 1) prostatas shematisks trīsdimensiju attēlojums, kurā 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 zonās.

2.4. 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. Pēc tam perēklus 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, perēklus 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 perēklus atkarībā no to lieluma, lokalizācijas, malignitātes pakāpes, audzēja asinsvadu skaita un diametra, un fona (priekšvēža) izmaiņām.

2.5. 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 PASW (ASV) datorprogrammā *SPSS Statistics 18.0* turpmākajai datu apstrādei.

Datu statistiskai apstrādei lietoja vispārpieņemtas aprakstošās un secinošās statistikas metodes.

Visos gadījumos statistiskās hipotēzes būtiskuma (nozīmības) līmeni $p < 0,05$ uzlūkoja par pamatu atbilstošās nulles hipotēzes noraidīšanai un alternatīvās hipotēzes pieņemšanai.

3. Rezultāti

3.1. Vēža perēkļu morfoloģiskais raksturojums

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 bija robežās no 0,2 līdz 5,5 cm ($M = 1,74 \pm 1,39$ cm).

Iedalot PV perēkļus lieluma grupās <1 cm; $1-3$ 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%).

Gandrīz 2/3 (62,9%) perēkļu atradās dziedzera perifērajā zonā, pārējo perēkļu sadalījums centrālajā daļā un ar jauktu lokalizāciju bija gandrīz līdzvērtīgs (18% un 19,1%).

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

Skaita ziņā visvairāk bija vidējas malignitātes pakāpes audzēju (50,5%), kam sekoja zemas malignitātes audzēji (45,4%), kas kopā veidoja 95,9% visu audzēju.

Dažāda lieluma perēkļu malignitātes pakāpe ievērojami atšķīrās – vairākums mazu perēkļu (75%) bija ar zemu malignitātes pakāpi; savukārt lielu audzēju ar zemu malignitātes pakāpi bija maz (11%). Vērtējot izredžu attiecības (OR) starp perēkļiem, kas mazāki par 1 cm un 2 pārējām grupām (perēkļu lielums ≥ 1 cm) saistībā ar perēkļu malignitātes pakāpi, aprēķinājām, ka izredzes, ka par 1 cm mazāks perēklis būs ar zemu malignitātes pakāpi, ir 9,06 reizes lielākas nekā iespēja, ka par 1 cm lielāks perēklis būs ar zemu malignitātes pakāpi ($95\%TI$ 4,59 līdz 17,80, $p=0,05$). 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 korelē ($r=0,459$; $p=0,001$), Spīrmena rangū korelācija.

Noskaidroja, kāds ir asinsvadu skaits un diametrs dažādās Glīsona

diferenciācijas zonās pacientiem (n=49), kuriem veica operāciju materiāla imūnhistoķīmisku izmeklēšanu ar prostatas specifisko antigēnu – asinsvadu endoteliālo marķieri CD34 – un konstatēja, ka asinsvadu skaits atšķiras dažādās Glīsona diferenciācijas zonās. Neiekļaujot aprēķinos grupas ar mazu gadījumu skaitu (G1 1 n=1; G1 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 ($r=0,624$; $p=0,72$). Statistiski ticamas asinsvadu diametra atšķirības dažādās Glīsona diferenciācijas zonās nenovēroja, kā arī nekonstatēja korelāciju starp asinsvadu diametru un Glīsona diferenciācijas skaitli.

3.2. Ultrasonogrāfiskā atrade

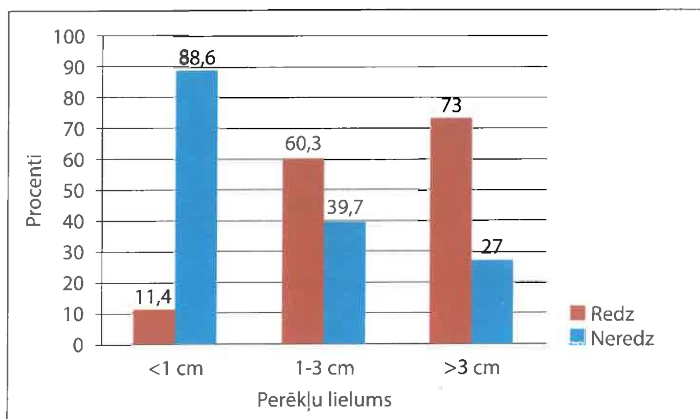
3.2.1. PV vizualizācijas iespējas pelēkās skalas (B) režīmā

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. 1. att.). Vislabākā vizualizācija bija par 3 cm lielāko perēkļu grupā – saskatīti 73,0% perēkļu (27 no 37), kam sekoja 1–3 cm lieli perēkļi – diagnostiskā jutība 60,3% (47 no 78). Par 1 cm mazāku perēkļu grupā izdevās saskatīt tikai 11,4% no perēkļiem (9 no 79). Nosakot vizualizācijas izredžu attiecību saistībā ar perēkļu lielumu, aprēķināja, ka varbūtība

ieraudzīt ≥ 1 cm perēkli ir 4,81 reizi lielāka nekā iespēja ieraudzīt perēkli, kas mazāks par 1 cm (95% TI 2,18 līdz 10,63, $p=0,005$).

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



1. att. Perēkļu vizualizācijas iespējas B režīmā atkarībā no perēkļu lieluma

Analizēja saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējām B režīmā, un noskaidroja, ka labāk saskatāmi perēkli, kas lokalizēti dziedzera perifērajā zonā – redzēti 57 no 122 perēkļiem (46,7%) –, un jauktas lokalizācijas perēkli – redzēti 25 no 37 perēkļiem (67,6%). Ļoti vājas izrādījās iespējas vizualizēt centrālas lokalizācijas perēkļus – redzēts tikai 1 no 35 perēkļiem (2,9%). 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, $r=0,065$: $p=0,0369$). Aprēķinot izredžu attiecības, konstatēja, ka kopumā varbūtība ieraudzīt perifēras un jauktas lokalizācijas perēkļus ir 36 reizes lielākas nekā varbūtība ieraudzīt centrāli lokalizētu PV perēkli (95% TI 0,3 līdz 20,67, $p=0,05$).

Veica arī perēkļu B režīma vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes korelācijas analīzi. Kopumā zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas bija vājas – izdevās vizualizēt tikai 16 no 88 perēkļiem (18,1%), vidējas un augstas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi – 62,2% un 75% (atbilstoši 61 no 98 un 6 no 8 perēkļiem).

Analizējot rezultātus dažādās perēkļu lieluma grupās, konstatēja, ka 2 lielāko perēkļu grupās izdevies ieraudzīt visus 6 augstas malignitātes pakāpes PV perēkļus (100%). Vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielus audzēja mezglus vizualizēja 69,3% (34 no 49 perēkļiem), bet par 3 cm lielākus vidējas malignitātes pakāpes mezglus – 74,2% gadījumu (23 no 31 perēkļa).

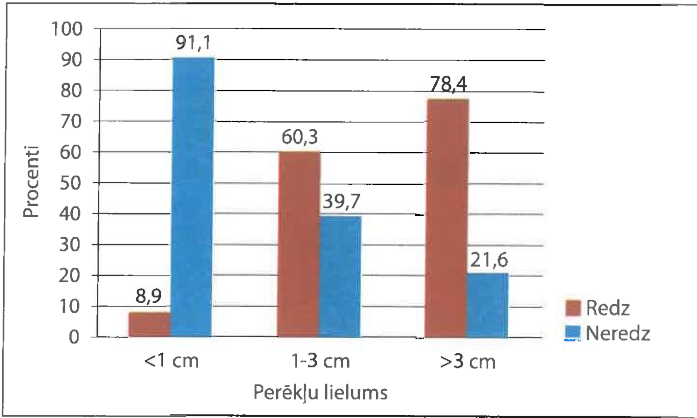
Pārbaudot statistisko hipotēzi par perēkļu B režīma vizualizācijas iespēju saistību ar malignitātes pakāpi pēc hī kvadrāta testa, ieguva, ka sadalījumi atšķiras statistiski ticami ($\chi^2=40,312$; df 2; $p=0,001$) un pastāv statistiski ticama vidēji cieša Spīrmena rangu korelācija ($r=0,454$; $p=0,001$).

3.2.2. 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. 2. att.). Vislabākā vizualizācija bija par 3 cm lielāko perēkļu grupā, kur izdevās saskatīt lielāko daļu (78,4%) perēkļu (29 no 37), kam sekoja 1–3 cm lieli perēkļi, kurus redzēja 60,3% gadījumu (47 no 78). Par 1 cm mazāku perēkļu grupā izdevās ieraudzīt tikai 8,9% no perēkļiem (7 no 79). Kopumā tika konstatēta

statistiski ticama būtiska korelācija ($r=0,574$, $p=0,001$) starp perēkļa lielumu un vizualizācijas iespējam ED režīmā, Spīrmena rangu korelācija.



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

Analizējot saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējam ED režīmā, konstatēja, ka labāk saskatāmi perēkļi, kas lokalizēti dziedera perifērajā zonā – redzēti 46,7% perēkļu (57 no 122) un perēkļi ar jaukta lokalizāciju, kas redzēti 67,6% gadījumu (25 no 37). Vizualizēt centrālas lokalizācijas perēkļus izdevās 1 gadījumā no 35 (2,9%).

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 ($r=0,065$: $p=0,0369$), Spīrmena rangu korelācija.

Aprēķinot izredžu attiecības, konstatēja, ka kopumā varbūtība ieraudzīt centrāli lokalizētu PV perēkli ir 2,8% no iespējas, ka tiks ieraudzīts perifēras un jauktas lokalizācijas perēklis (95% TI 0,3 līdz 20,67, $p=0,05$).

Veikta arī perēkļu ED režīma vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes korelācijas analīze. Kopumā zemas malignitātes

pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas bija zemas – redzēja 16 no 88 perēkļiem (18,1%), vidējas un augstas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi – redzēja atbilstoši 61 no 98 perēkļiem un 6 no 8 perēkļiem (diagnostiskā jutība 62,2% un 75,0%).

Analizējot rezultātus dažādās perēkļu lieluma grupās, 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% gadījumu (34 no 49 perēkļiem), bet par 3 cm lielākus vidējas malignitātes pakāpes mezglus – 80,6% gadījumu (24 no 31 perēkļa).

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), Spīrmēna rang korelācija.

3.2.3. Kontrasta US aprobācijas rezultāti, PV diagnostiskas iespējas, lietojot 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. Gadījumos, kad audzēju izdevās vizualizēt, patoloģiskās izmaiņas bija saskatāmas kā ehogēnāki mezgli vai asimetriskas hiperehogēnas audu joslas uz vājāk kontrastētas parenhīmas fona. Ehogenitātes diference 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 1.–3. tabulā.

1. tab. Perēkļu sadalījums pēc lieluma kontrasta izmeklējumu 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		

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

2. tab. Perēkļu sadalījums pēc lokalizācijas kontrasta izmeklējumu grupā

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

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

3. tab. Perēkļu sadalījums pēc malignitātes pakāpes kontrasta izmeklējumu grupā

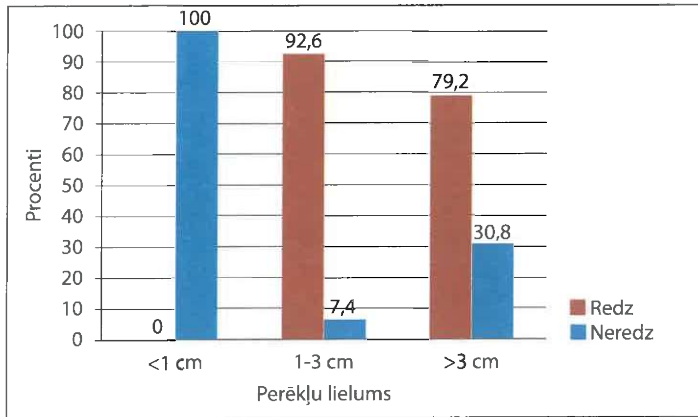
Malignitātes pakāpe	Skaitis	%	95% TI robežas	
			no	līdz
Zema (Glīsona summa 2–4)	31	43,0	32,3	54,6
Vidēja (Glīsona summa 5–7)	40	55,6	44,1	66,5
Augsta (Glīsona summa 8–10)	1	1,4	0,3	7,5
Kopā	72	100,0		

Lielākā daļa (98,6%) PV perēkļu bija ar zemu (43%) vai vidēju (55,6%) malignitātes pakāpi. Augstas malignitātes pakāpes audzējs tika atrasts tikai 1 gadījumā.

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. 3. att.). Vislabākā vizualizācija bija vidējā lieluma perēkļu grupā (1–3 cm) – saskatīti 25 no 27 perēkļiem (92,5%), kam sekoja par 3 cm lielāki perēkļi – redzēja 19 no 24 perēkļiem (79,2%). Par 1 cm mazākus perēkļus saskatīt neizdevās nevienā gadījumā.

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.



3. att. Perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no lieluma kontrasta US

Analizējot saikni starp perēkļa lokalizāciju un vizualizācijas iespējām kontrasta US, konstatēja, ka vislabāk saskatāmi perifēras lokalizācijas perēkļi vizualizēti 63,3% perēkļu (19 no 30), nedaudz sliktāk jauktas lokalizācijas perēkļi – 54,0% (20 no 37). Centrālas lokalizācijas perēkļu vizualizācijas iespējas ir vājas – vizualizēti 27,8% perēkļu (5 no 18).

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 ($r=0,154$: $p=0,196$), Spīrmēna rangu korelācija.

Veikta arī perēkļu kontrasta US vizualizācijas iespēju un perēkļu malignitātes pakāpes korelācijas analīze. Kopumā zemas malignitātes pakāpes perēkļu vizualizācijas iespējas bija vājākas – izdevās saskatīt 35,5% no perēkļiem (11 no 31), vidējas malignitātes perēkļi bija ievērojami labāk saskatāmi – 80% (32 no 40). Izdevās ieraudzīt arī vienīgo morfoloģiski atrasto augstas malignitātes perēkli. Konstatēta statistiski ticama vidēja ($r=0,459$: $p=0,001$) korelācija starp kontrasta US vizualizācijas iespējām un PV malignitātes pakāpi, Spīrmēna rangu korelācija.

3.3. US metožu savstarpējs salīdzinājums

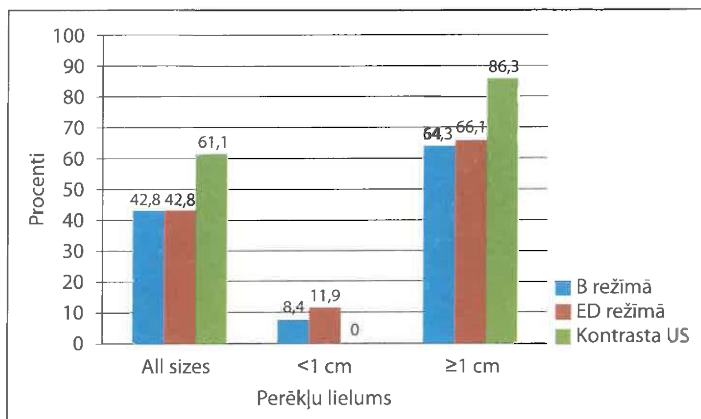
Salīdzināja pelēkās skalas (B režīma), enerģijas doplera US (ED režīma) un kontrasta US izmeklējumu procentuālos rezultātus. B un ED režīma iespēju vērtējumā iekļāva visu pacientu (99 pacienti; 194 perēkļi) diagnostiskos rezultātus, kontrasta US metodes diagnostiskos rezultātus veidoja kontrasta izmeklējumu grupas (50 pacienti; 72 perēkļi) atrade.

4. tab. Dažādu US metožu diagnostiskā jutība

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

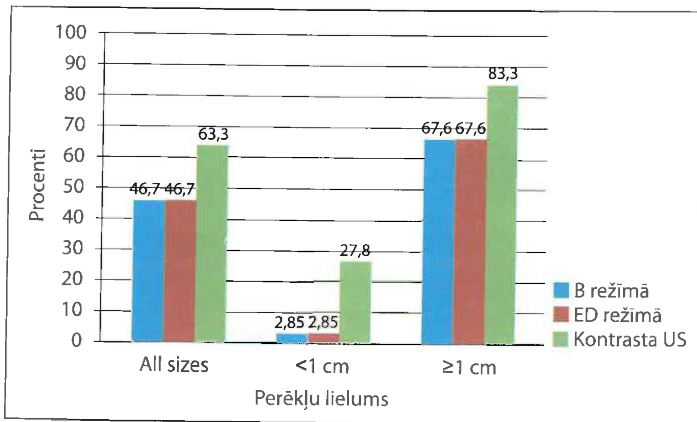
B un ED režīmā veikto izmeklējumu jutība, rēķinot uz visu perēkļu skaitu, bija zema (42,8%). Kopumā ar kontrasta US atrada par 18,3% vairāk PV perēkļu nekā ar B vai ED režīma US izmeklējumiem.

Diagnostiskos rezultātus lielā mērā ietekmēja perēkļu lielums (skat. 4. att.) – 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, kā lietojot rutīnu pelēkās skalas B režīma izmeklējumu (64,3% un 66,1%), savukārt kontrasta US rezultāti arī šajā lieluma grupā bija par vairāk nekā 20% labāki (86,3%).



4. att. US metožu diagnostiskā jutība atkarībā no perēkļu lieluma

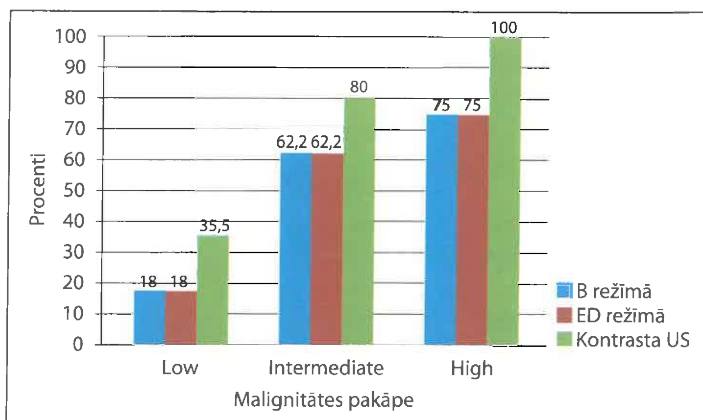
Visu izmeklējumu rezultātus ietekmēja arī perēkļu lokalizācija (skat. 5. att.). Vislabāk ar visām izmeklēšanas metodēm bija saskatāmi jauktas lokalizācijas perēkļi (B un ED režīmā 67,6%, kontrasta US 83,3%), kas saistāms ar šīs grupas audzēju lielākiem izmēriem. Ar B un ED režīma izmeklējumiem izdevās 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, ar kontrasta US saskatīja 27,8% perēkļu.



5. 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. 1–3 cm lielu perēkļu grupā ar B un ED režīma izmeklējumiem ieraudzīja 65% 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, abu lielāko perēkļu grupā (≥ 1 cm) ar kontrasta US izdevies ieraudzīt 5 no 6 perēkļiem (83,3%) atšķirībā no B un ED režīma izmeklējumu rezultātiem (11,1%).

Perēkļu malignitātes pakāpe ietekmēja visu izmeklējuma metožu jutību (skat. 6. att.).



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

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

Visās lieluma grupās vidējas un augstas malignitātes perēkļus ar B un ED režīma metodēm redzēja labāk, tomēr vislabākie rezultāti bija vidējas malignitātes pakāpes 1–3 cm lielu perēkļu grupā, kur ar kontrasta US izdevās saskatīt visus 16 (100%) 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.

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

5. 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 vismaz vienu no abām metodēm	36	72%
Ar kontrasta US	40	80%
Tikai ar kontrasta US	7	14%
Ar B, ED režīma un kontrasta US	42	84%
Neredzēja ne ar vienu no metodēm	8	16%

3.4. PV perēkļu vizualizācijas iespējas atkarībā no audzēja un fona izmaiņu – augstas pakāpes 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. APIN zonā asinsvadu skaits variēja no 10 līdz 53 ar vidējo lielumu $30,21 \pm 8,36$, diametrs – no 5,36 mikrometriem līdz 44,84 mikrometriem ar vidējo lielumu $13,64 \pm 8,49$. Audzēja mezglos vidējais asinsvadu skaits dažādās Glīsona diferenciācijas zonās bija atšķirīgs (skat. 6. tab.).

6. tab. Asinsvadu skaits dažādās vēža perēkļu diferenciācijas zonās (0,27 mm² redzes laukā 200 reižu lielā palielinājumā)

Asinsvadu skaits	n	Mazākais	Lielākais	Vidējais	Std
Glīsona 1 komponents	1	43	43	43,00	
Glīsona 2 komponents	80	14	61	33,20	11,54
Glīsona 3 komponents	57	26	82	45,60	16,43
Glīsona 4 komponents	16	30	83	54,19	17,49
Glīsona 5 komponents	2	71	120	95,50	34,65

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, $p=0,05$).

4. Rezultātu analīze un diskusija

4.1. 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. 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 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; Hattman, 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, nav lielāks par 0,38 ml ($\frac{4}{3} \pi R^3$) – tāvad pēc lieluma kritērija šāda lieluma perēkļi atbilst klīniski maznozīmīgu audzēju definīcijai.

Pētījumā atrasto audzēju mezglu lokalizācija atbilda vispārzināmām likumsakarībām par prostatas patoloģisko procesu zonālo izplatību (*McNeal, 1988*). Mūsu pētījumā 18% perēkļu atradās dziedzera centrālajā zonā, 63% bija perifērās zonas audzēji, bet perēkļi, kuri infiltrē abas dziedzera daļas, ko daļēji nosaka to lielie izmēri, bija 19%.

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 mazu 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. Arī mazais augstas malignitātes pakāpes audzēju skaits mūsu pētījumā ir likumsakarīgs. Tas skaidrojams ar klīnikā pieņemto protokolu un atbilstošu pacientu atlasī, kas neparedz radikālu ķirurģisku ārstēšanu pacientiem ar zemu diferencētu PV.

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

4.2. Ultrasonogrāfiskā atrade, dažādu US metožu salīdzinājums

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 zema – 42,8% (95% TI 36,0 līdz 49,8%). Līdzīgi rezultāti ir arī citiem pētniekiem, kas vērtējuši prostatektomijas preparātā morfoloģiski konstatēto PV perēkļu vizualizācijas iespējas (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. 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).

B režīma izmeklējumos neizdevās ieraudzīt arī daļu (27,0%) no PV mezgliem, kuri 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 dziedzera zonu, kas liedza salīdzinājuma iespējas ar normālajiem prostatas audiem.

B režīma vizualizācijas iespējas lielā mērā noteica arī perēkļu lokalizācija. Perifērajā dziedzera daļā 1 cm un lielākus PV perēkļus izdevās saskatīt 64,3% gadījumu. <1 cm perēkļus redzēja tikai 11,4% gadījumu, kas, mūsuprāt, norāda, ka

perēkļu vizualizācijas iespējas vislielākajā mērā nosaka to lielums. B režīma izmeklējumos 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 sakaļņojumi uz pārejas un perifērās zonas robežas, ko iezīmē t.s. "ķirurģiskā kapsula".

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

PV vaskularizācijas raksturojums enerģijas doplera (ED) režīmā

Mūsu pētījumā 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

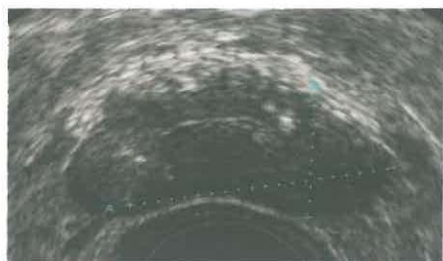
doplera izmeklējumos. Lielās interpretācijas atšķirības dažādu pētnieku vidū liecina, ka metode ir subjektīva un lielā mērā atkarīga no aparatūras kvalitātes un tehniskiem parametriem. Diagnostiskos rezultātus nosaka arī virkne objektīvu faktoru, vispirms PV neovaskularizācijas īpatnības – asinsvadi, kuri proliferē PV gadījumā, ir ļoti neliela kalibra (10–30 μm), to lielums ir zem konvencionālo doplera izmeklēšanas metožu izšķiršanas spēju robežas, un asins plūsma šajos asinsvados ir pārāk lēna (Kay, 1998).

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.

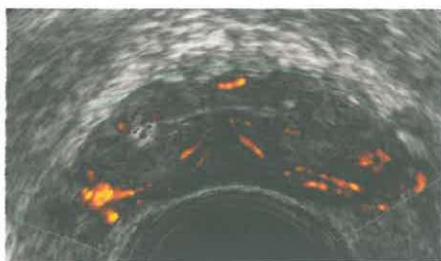
Tāpat kā B režīma izmeklējumos, arī doplera izmeklējumu vizualizācijas iespējas vispirms noteica audzēja lielums. Tas izskaidrojams ar audzēja neoangiogēnēzes attīstības īpatnībām, kuras pētījis Folkmans un kolēģi (Folkman, 1976). Viņi noskaidrojuši, ka mazi audzēji līdz 2 mm ir praktiski avaskulāri. 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 = 2,39, 95% TI no 0,66 līdz 8,72, $p=0,05$). Glīsona 2 diferenciācijas zonā, kas ir procentuāli lielākais zemas diferenciācijas audzēju komponents, vidējais asinsvadu skaits ($33,2 \pm 11,54$) būtiski neatšķirās no asinsvadu skaita APIN pārmaiņu zonā ($30 \pm 8,36$). Tas varētu būt viens no iemesliem, kas skaidro zemas malignitātes pakāpes audzēju vājās doplerogrāfiskās vizualizācijas iespējas.



A.



B.



C.

7. 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 griezuma 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.

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*).

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 ≥ 1 cm) doplerogrāfiski izdevās saskatīt visus augstas malignitātes pakāpes PV perēkļus, kam, bez šaubām, ir ļoti būtiska klīniska nozīme. Klīniski nozīmīga lieluma vidējas malignitātes pakāpes audzēju grupās doplera izmeklējumu diagnostiskā jutība bija 72,5%. Līdzīgi rezultāti un vizualizācijas iespēju korelācija ar audzēju malignitātes pakāpi konstatēta arī citos pētījumos (*Weidner, 1993; Louvar, 1998*).

Kontrasta US aprobācijas rezultāti, salīdzinošās iespējas PV diagnostikā

Lai gan lielākie audzēju barojošie asinsvadi konvencionālos doplera izmeklējumos ir saskatāmi labi, PV vairāk raksturīgos mikroasinsvadus ar konvencionāliem doplera izmeklējumiem neredz (*Halpern, 2006*). Mikroburbuļu kontrasta aģentu 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).

Mūsu pētījumā kontrasta US izmeklējumiem lietotā pulsa inversijas metode ar zemu mehānisko indeksu nebojā mikroburbuļu apvalkus, un tie lielā skaitā nonāk prostatas, tai skaitā maligno audu, sīkajos asinsvados.

Kopējā visu morfoloģiski konstatēto perēkļu kontrasta US diagnostiskā jutība, salīdzinot ar B un enerģijas doplera izmeklējumiem, bija augstāka – atbilstoši 42,8% B režīma un doplera izmeklējumos un 61,1% – kontrasta US.

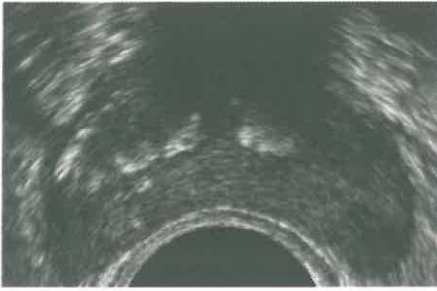
Mēs konstatējām, ka perēkļu vizualizācijas iespējas arī kontrasta US lielā mērā saistītas ar to lielumu. Arī Seitz un kolēģi (Seitz, 2009) konstatējuši, ka lielāku audzēju vizualizācijas iespējas ir labākas. Ar kontrasta US mums neizdevās saskatīt par 1 cm mazākus perēkļus. Skaidrojumu šim trūkumam ir atraduši pētnieki, kas sastapušies ar līdzīgām grūtībām. Maza lieluma mezgli lielākajā daļā gadījumu ir ar zemu malignitātes pakāpi un atbilstoši nelielu asinsvadu blīvumu, kas, jādodomā, ir nepietiekams, lai ģenerētu kontrasta US redzamus signālus (Halpern, 2001). Vislabākās vizualizācijas iespējas kontrasta US bija vidēja lieluma (1–3 cm) perēkļu grupā, kur ieraudzījām gandrīz visus (92,5%) mezglus. Par 3 cm lielāki mezgli kontrasta US bija saskatāmi vājāk (79,2%), kas korelē ar citu pētījumu rezultātiem (Tang, 2003). Fenomens skaidrojams ar audzēju angiogēnēzes īpatnībām – 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. Centrālās zonas audzējus saskatīja tikai 27,8% gadījumu. Grūtības ieraudzīt šīs lokalizācijas audzējus ir saistītas ar pārejas zonas intensīvo heterogēno kontrastēšanos, ko nosaka LPH pārmaiņas (Deering, 1995).

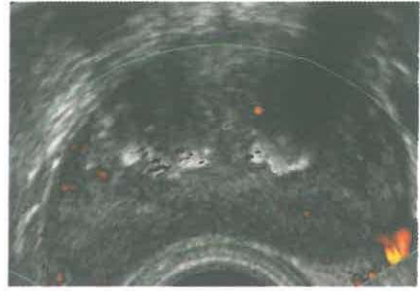
Mēs konstatējām, ka kontrasta US diagnostiskā jutība korelē ar audzēju malignitātes pakāpi. Zemas malignitātes audzējus, kas veidoja 43% no kopējā morfoloģiski konstatēto perēkļu skaita kontrasta izmeklējumu grupā, izdevās saskatīt tikai 35,5% gadījumu. Zemas malignitātes perēkļi, kurus kontrasta US neredzēja, 85% gadījumu bija mazāki par 1 cm, – tātad atbilda klīniski maznozīmīgu audzēju definīcijai. Vidējas malignitātes pakāpes audzējus atrada 80% gadījumu. Augstas malignitātes pakāpes audzējus atrada 100% gadījumu

Kopumā no 28 kontrasta US neatklātiem audzējiem 6 (21%) bija klīniski nozīmīga lieluma audzēji izmēros no 2,3 līdz 4,5 cm ar Glīsona skaitli no 4 līdz 7. Šie rezultāti norāda uz 2 galvenajām kontrasta US problēmām: 1) metode nav piemērota mazu zemas malignitātes audzēju diagnostikai, kas no klīniskā nozīmīguma viedokļa zināmā mērā nav tik būtiski; 2) var palikt neatklāti lieli audzēji, ko nosaka lielāko audzēju asinsvadu masas relatīvs samazinājums, kā arī gadījumos, kad infiltrēta lielākā daļa vai viss dziedzeris, līdz ar to trūkst normālo audu salīdzinājumam.

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 audzēju 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*).



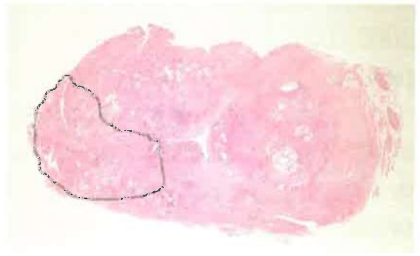
A.



B.



C.



D.

8. att. Kontrasta US nozīme prostatas vēža diagnostikā. A. Transrektāls ultraskaņas izmeklējums pelēkās skalas režīmā. Sonogrāfiski nav konstatējamas malignitātes pazīmes. B. Doplera izmeklējumā nepārlicieņoši iezīmējas pastiprinātas vaskularizācijas apvidus prostatas labajā daivā pie laterālās kontūras. C. Pēc intravenozas kontrastvielas ievadīšanas labajā daivā saskatāma plaša hipervaskularizācijas zona, kuras lielums atbilst morfoloģiski konstatētai audzēja izplatībai. D. Atbilstošā prostatas griezumā histotopogrammā atzīmētas audzēja robežas

Mūsu pētījumā konstatēta kontrasta US izmeklējumu diagnostiskā jutība bija 61,1%, kas korelē ar citiem pētījumiem, kuros ziņots par labiem kontrasta US rezultātiem (Pelzer, 2005; Frausher, 2002). 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% un 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.

Jautājums par to, vai kontrasta US ar tēmētām biopsijām var aizstāt randomizētas protokola biopsijas, plaši diskutēts radioloģijas un uroloģijas literatūrā, kurā atrodami pretrunīgi viedokļi. Lai vērtētu metodes efektivitāti, jānoskaidro: 1) vai ar šo metodi var atklāt klīniski nozīmīgus audzējus un 2) jāpierāda, ka, lietojot metodi, samazinās izmaksas (Halpern, 2005). 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 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.

4.3. 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 nelīdzenumi kā iespējamās infiltrācijas simptomi;

- lokālas audu ehostruktūras izmaiņas (hipoehogāni 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.

Konvencionālo 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 atkārtošanās 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 aparatūras 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 nediagnosticēti 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 neoangiogēzi (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.

Publikācijas

1. V.Lietuvietis, P.Vaganovs, M.Jakubovskis, S.Gordins, A.Menis, A.Strazdiņa, 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.Engele, 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.Strazdiņa, 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. Engele, 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.)

Literatūras saraksts

1. 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
2. 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: 315-3
3. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer- review *Eur Urol* 2006; 50: 927-934
4. Barre C Open radical retropubic prostatectomy, *Eur Urol* 2007; 52: 71-80
5. Bigler SA, Deering RE, Brawer Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24:220-6
6. 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
7. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer* 1972; 30:5-13

8. Chaussy C, Thuroff S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2001;15:437-448.
9. Clemens R. Ultrasound of prostate cancer. *Eur Radiol* 2001;2119-2125
10. 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
11. 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
12. Deering RE, Bigler SA, Brown M et al: Microvasculature in benign prostate hyperplasia. *Prostate* 1995; 26:111-115
13. De la Rosette J.M., Aarnik R. New developments in ultrasonography for detection of prostate cancer. *Journal of Endourology* 2001;1:93-104
14. Douglas TH, McLeod DG, Mostofi FK et al. Prostate-specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c): an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. *Prostate* 1997; 32:59-64
15. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP et al. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA* 1996; 275:288-94
16. Elgamal AA, van Poppel HP, Van der Voorde WM et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997;157:244-50
17. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography: weaknesses and new perspectives. *Urology* 1992;40:346-350

18. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer; prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsies findings. *J Urol* 1998; 160:2407-11
19. Folkman J, Cotran R: Relation of vascular proliferation to tumour growth. *Int Rev Exp Pathol* 1976;16:207-248
20. 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
21. Gilligan T, Kantoff PW. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60:94–100
22. Goto Y, Ohori M, Arakawa et al. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment; value of systematic biopsies *J Urol* 1996;156:1059-1063
23. Halpern EJ, Strup SE Using gray scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer *Am J Roentgenol* 2000; 174:623-627
24. Halpern EJ. Contrast -enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. *Rev Urol* 2006; 8:S29-37
25. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection. *Radiology* 2001;219-227
26. Halpern EJ, Frausher F, Strup SE et al. Prostate: high frequency Doppler US imaging for cancer detection *Radiology* 2002; 225(71): 43-46
27. 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
28. Hauttman SH, Conrad S, Henke R et al. Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 2000;163:1734-1738

29. Hricak H, Choyke P, Eberhardt S et al. Imaging prostate cancer. *Radiology* 2007;243:28-53
30. Kaipia A, Johansson E, Häggman M, et al. Quality of life after radical prostatectomy: a comparison of operative methods. *Urology* 2007; 70: (Issue 3)138-139
31. Kay PA, Robb RA, Bostwick DG. Prostate cancer microvessels: a novel method for three-dimensional reconstruction and analysis. *Prostate* 1998;37: 270-277
32. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001;57:108–111
33. 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
34. Louvar E., Littrup PJ, Goldstein A, et al. Correlation of color flow in the prostate with tissue microvasculature. *Cancer* 1998; 83:135-40
35. 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
36. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
37. Mittenberg M, Pingera 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):464-468

38. 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
39. 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
40. 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
41. Oliffe, J. L., Davison, B. J., Pickles, T et al. The Self-Management of Uncertainty Among Men Undertaking Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer. *Qual Health Res* 2009;19: 432-443
42. 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
43. 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
44. Patriarca C, Bergamaschi F, Gazzano G, et al. Histopathological findings after radiofrequency in treatment for prostate cancer *Urology* 2006;68:143-146
45. Pelzer A, Bektic J, Berger AP et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsu. *J Urol* 2005; 173:1926-1929
46. 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* 2000; 18: 3904-3911

47. Radge H, Kenny G, Murphy G, et al. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. *Prostate* 1997; 32:279-283
48. 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
49. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. *Radiology*, 1988;166:619-622
50. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, et al. Lymphangiography combined with biopsy and computer tomography to detect lymph node metastases in localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:116-119
51. Sandler HM Exploring Dose-Intensity: Carefully Comparing High-Dose With Low-Dose External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *JCO* 24: 2006:1975-1977
52. Seidenfeld J, Samson DJ, Haseblad 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
53. 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
54. 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
55. Soderdahl DW, Diaz JL, Rabah DM, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Evaluation of specimen pathologic features to critically assess and modify surgical technique *Urology* 2005; 66:(3): 552-556

56. 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; 60:248-252
57. 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
58. 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; 27:4315-4320
59. Thompson IM, Seay TM. Will current clinical trials answer the most important questions about prostate adenocarcinoma? *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1109–1117
60. 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
61. Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive **prostate** carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143:401-409
62. Wilkinson S, Chodak G. Critical review of complementary therapies for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2199-2210
63. Wilson SR, Burns PN. Microbubble contrast for radiological imaging: 2.Applications. *Ultrasound Q* 2006; 22:15-18
64. 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

Saīsinājumi

APIN – augstas pakāpes intraepiteliāla prostatas neoplāzija

B – pelēkās skalas izmeklējums

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

DRI – digitāli rektāls izmeklējums

DT – datortomogrāfija

ED – enerģijas doplerizmeklējums

GI – Glīsona skaitlis

LPH – labdabīga prostatas hiperplāzija

MR – magnētiskā rezonanse

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

PRF – pulsa atkārtošanās biežums

PSA – prostatas specifiskais antigēns

PV – prostatas vēzis

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 Ingridai 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 Jakobovska 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.