



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Juris Plonis

PROSTATAS VĒŽA
EPIDEMIOLOĢISKO
PAMATRĀDĪTĀJU UN
ĢENĒTISKO PAZĪMJU
ANALĪZE LATVIJĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – ķirurģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. habil. med. profesors **Jānis Gardovskis**,
Dr. med. asociētais profesors **Egils Vjaters**

Rīga, 2017

ANOTĀCIJA

Prostatas vēzis pašreiz ir vispāratzīta svarīga medicīnas problēma visā pasaulē. Daudzās pasaules valstīs tieši prostatas vēzis ir līderis incidences ziņā un ir arī otrs biežākais nāves iemesls uzreiz aiz plaušu vēža. Prostatas vēzis ir morfoloģiski, ģenētiski un klīniski heterogēna slimība un tā klīniskā gaita, atbildes reakcija uz terapiju un prognoze vistiešākajā veidā ir atkarīgas no tā heterogēnās dabas.

Kaut arī pasaulē ir ļoti daudz pētījumu par prostatas vēzi, un ir veikti pētījumi par prostatas vēzi Latvijā, tomēr informācija par tā epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā ir nepilnīga un novecojusi.

Lai gan ir veikti pētījumi par pārmantotā PV ģenētiskajām īpatnībām Latvijā, trūkst datu par ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājumu pēc izdzīvotības, vecuma, T stadiju un anaplāzijas pakāpes parametriem.

CHEK2 gēns piedalās šūnu reparācijā un darbojas kā tumoru supresors. *CHEK2* del5395 mutācija vairākos pētījumos Centrāleiropā un Austrumeiropā tiek saistīta ar paaugstinātu prostatas vēža risku. Par *CHEK2* del5395 mutācijas ietekmi uz prostatas vēža attīstību Latvijas populācijā trūkst datu.

Šī pētījuma mērķis bija veikt uz populāciju balstītu pētījumu par prostatas vēža epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam, sniegt ģimenes prostatas vēža salīdzinājumu ar sporādisku prostatas vēzi Latvijā un izpētīt *CHEK2* del5395 mutācijas ietekmi uz prostatas vēža attīstību Latvijā.

Pētījuma rezultāti liecina, ka Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam ir vērojams prostatas vēža incidences, prevalences un mirstības pieaugums. Vislielākais prostatas vēža incidences pieaugums ir vērojams < 60 vecuma grupā. Arī vislielākais prostatas vēža prevalences pieaugums ir vērojams < 60 vecuma grupā. Prostatas vēža mirstības samazinājums ir novērojams 70–79 un 80 + vecuma grupās. Apskatāmajā periodā uzlabojas prostatas vēža 5, 10, 15 gadu izdzīvotības rādītāji, kā arī samazinās neprecizētās (TX) stadijas īpatsvars un pieaug agrīno (T1 un T2) stadiju īpatsvars. Latvijā apskatāmajā periodā ir samazinājies pirmā gada mirušo skaits no prostatas vēža.

Ģimenes prostatas vēzim tika konstatēta statistiski ticama augstāka izdzīvotība un agrāks slimības sākums nekā sporādiskajam prostatas vēzim, bet netika konstatētas atšķirības T stadijās un anaplāzijas pakāpēs.

Gēna *CHEK2* del5395 mutācija Latvijā ir raksturojama kā ciltstēva mutācija, bet šai mutācijai netika atrasta statistiski ticama ietekme uz prostatas vēža attīstības risku Latvijas populācijā.

SUMMARY

Prostate cancer is a common medical condition throughout the world. In many countries of the world, prostate cancer is the leading type of cancer by incidence and the second after lung cancer by mortality. Prostate cancer is morphologically, genetically, and clinically heterogeneous disease, and its clinical progress, response to therapy, and prognosis are directly dependent on its heterogeneous nature.

Despite the multitude of studies devoted to prostate cancer worldwide, as well as some studies that were performed in Latvia, the information about its epidemiological trends in Latvia is incomplete and outdated.

Even though studies were conducted about the genetic features of inherited prostate cancer in Latvia, insufficient comparative data are available about the familial and sporadic prostate cancer according to the criteria of survival rates, age, T stage, and tumour cell grade.

The gene CHEK2 participates in cell repair and acts as a tumour suppressor. The del5395 mutation of CHEK2 has been linked to elevated risk of prostate cancer in several Central and Eastern European studies. There is a lack of data about the effect of del5395 mutation in CHEK2 on the development of prostate cancer in Latvian population.

The goal of this study was to perform a population-based study of trends in prostate cancer epidemiology in Latvia between the years 1990 and 2014, to compare familial prostate cancer with sporadic prostate cancer in Latvia, and to investigate the effects of del5395 mutation in CHEK2 gene on the development of prostate cancer cases in Latvia.

The study results indicate that the incidence, prevalence, and mortality due to prostate cancer in Latvia have increased from year 1990 to 2014. The largest increase in the incidence of prostate cancer was observed in the population under 60 years of age. Also, the largest increase in the prevalence of prostate cancer was observed in the population under 60 years of age. The mortality due to prostate cancer decreased in the populations that were 70–79 and 80 + years of age. The 5, 10, and 15 year survival rates improved in the considered time period, while the share of unspecified (TX) stage decreased, and the share of early stages (T1 and T2) increased. The mortality of patients in Latvia during the first year after diagnosis of prostate cancer has decreased in the considered time period.

The familial type of prostate cancer had statistically significantly higher survival rate and earlier start of disease than the sporadic type of prostate cancer, but no differences were found in the T stages and the tumour cell grade.

The del5395 mutation of CHEK2 gene is the common founder mutation in Latvia, but no statistically significant effect of this mutation on the risk of prostate cancer development was identified in the Latvian population.

SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA.....	2
SUMMARY	3
SATURA RĀDĪTĀJS	4
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
1. IEVADS	9
1.1. Problēmas aktualitāte.....	9
1.2. Darba mērķis.....	10
1.3. Darba uzdevumi.....	10
1.4. Darba hipotēzes	10
1.5. Pētījuma zinātniskā novitāte	11
2. LITERATŪRAS APSKATS	12
2.1. PV definīcija	12
2.2. PV epidemioloģija	13
2.2.1. Vispārējie dati.....	13
2.2.2. Incidence.....	17
2.2.3. Mirstība.....	18
2.2.4. Incidences un mirstības dinamika.....	20
2.2.5. Izdzīvotība	22
2.3. PV riska faktori.....	24
2.4. PV klasifikācija.....	25
2.5. PV skrīnings un agrīnā diagnostika.....	26
2.6. PV diagnostika.....	27
2.6.1. DRI	27
2.6.2. PSA tests.....	28
2.6.3. Brīvais PSA/PSA.....	29
2.6.4. PSA izmaiņu reģistrācija laikā	29
2.6.5. TRUS un prostatas biopsija	29
2.7. PV klīnika	30
2.8. PV prognostiskās grupas	30
2.9. PV ārstēšana	32
2.9.1. Atliktā ārstēšana	32
2.9.2. Radikāla prostatektomija (RP).....	34
2.9.3. Radikāla staru terapija (ST).....	35
2.9.4. Hormonu terapija (HT).....	36
2.10. PV ģenētiskais raksturojums	39
2.10.1. Kopējie kancerogēneses mehānismi.....	39
2.10.2. PV specifiskie kancerogēneses mehānismi	41
2.10.3. <i>CHEK2</i>	44
2.10.4. <i>CHEK2</i> del5395 mutācija.....	45
3. MATERIĀLS UN METODES.....	46
3.1. PV epidemioloģisko rādītāju apraksts un analīze Latvijā	46

3.1.1. Pētījuma grupa	46
3.1.2. Statistikas metodes	47
3.2. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums	48
3.2.1. Pētījuma grupa	48
3.2.2. Statistikas metodes	49
3.3. <i>CHEK2</i> gēna analīze	49
3.3.1. Pētījuma grupa	49
3.3.2. DNS izdalīšana	50
3.3.3. Mutācijas del5395 noteikšana	50
3.3.4. DNS sekvenēšana	50
3.3.5. Statistikas metodes	50
4. REZULTĀTI	51
4.1. Incidence	52
4.2. Prevalence	56
4.3. Mirstība	59
4.4. Izdzīvotība	65
4.4.1. Kopējā izdzīvotība	65
4.4.2. Vēža specifiskā izdzīvotība	69
4.4.3. Izdzīvotība pēc PV diagnostikas gada	70
4.5. T stadiju salīdzinājums	72
4.6. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums	73
4.7. <i>CHEK2</i> del5395 mutācijas analīze	76
5. DISKUSIJA	79
5.1. Epidemioloģija	79
5.2. Ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājums	85
5.3. <i>CHEK2</i> del5395 mutācijas analīze	87
6. SECINĀJUMI	89
7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	90
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	91
PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU	104
Publikācijas	104
Starptautisko konferenču tēzes	104
Latvijas konferenču tēzes	104
PIELIKUMI	106

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

<i>3D-CRT</i>	trīsdimensiju konformālā staru terapija	<i>three dimensional conformal radiation therapy</i>
<i>AAPC</i>	vidējās gada procentu izmaiņas	<i>Average Annual Percent Change</i>
<i>ADT</i>	androgēnu deprivācijas terapija	
<i>APC</i>	gada procentu izmaiņas	<i>Annual Percent Change</i>
<i>AR</i>	androgēnu receptori	
<i>AS</i>	aktīva novērošana	<i>Active Surveillance</i>
<i>ASAP</i>	atipiska sīkacināra proliferācija	
<i>ASR</i>	vecuma standartizētie rādītāji	<i>Age-Standardized Rate</i>
<i>ASV</i>	Amerikas Savienotās Valstis	
<i>AUCS</i>	apakšējo urīnceļu simptomi	
<i>bPSA</i>	brīvais PSA	
<i>BRCA1</i>		<i>Breast Cancer 1</i>
<i>BRCA2</i>		<i>Breast Cancer 2</i>
<i>CHD1</i>		<i>Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1</i>
<i>CHEK2</i>		<i>Checkpoint Kinase 2</i>
<i>CPA</i>	ciproterona acetāts	
<i>CSM</i>	vēža specifiskā mirstība	<i>Cancer-Specific Mortality</i>
<i>CSS</i>	vēža specifiskā izdzīvotība	<i>Cancer-Specific Survival</i>
<i>DES</i>	dietilestilbesterols	
<i>DNS</i>	dezoksiribonukleīnskābe	
<i>DRI</i>	digitāli rektāla izmeklēšana	
<i>EAU</i>	Eiropas Urologu asociācija	<i>European Association of Urology</i>
<i>ED</i>	erektīlā disfunkcija	
<i>ERG</i>		<i>ETS-Related Gene</i>
<i>ERSPC</i>		<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
<i>ETS</i>		<i>Erythroblast Transformation-Specific</i>
<i>EZH2</i>		<i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i>
<i>FDA</i>	ASV Pārtikas un zāļu pārvalde	<i>US Food And Drug Administration</i>

FSH	folikulstimulējošais hormons	
GS	Glīsona skaitlis	
ĢG	ģimenes grupa	
HIFU	augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa	
HT	hormonu terapija	
IARC	Starptautiskā Vēža pētniecības aģentūra	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IGF-1	insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1	<i>insulin like growth factor 1</i>
IMRT	intensitātes modulēta distances staru terapija	<i>intensity modulated radiation therapy</i>
IPSS		<i>International Prostate Symptom Score</i>
KDM6A		<i>Lysine (K)-Specific Demethylase 6a</i>
KRPV	kastrācijas rezistents PV	
KRV	kolorektālais vēzis	
KUS	klīniskā universitātes slimnīca	
KV	krūts vēzis	
LH	luteinizējošais hormons	
LHRH	luteinizējošā hormona atbrīvotājhormons	
LPH	labdabīga prostatas hiperplāzija	
MAPK		<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MLL2		<i>Mixed-Lineage Leukemia Protein 2</i>
MLL3		<i>Mixed-Lineage Leukemia Protein 3</i>
MRI	magnētiskā rezonanse	
mTOR		<i>Mammalian Target Of Rapamycin Odds</i>
OR	izredžu attiecība	<i>Ratio</i>
OS	kopējā izdzīvotība	<i>Overall Survival</i>
PCPT		<i>Prostate Cancer Prevention Trial</i>
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
p.g.	personādi	
PI3K	fosfoinosotīd-3-kināze	
PIN	prostatas intraepiteliāla neoplāzija	
PIVOT		<i>Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial</i>
PLCO		<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian</i>

PPV	pārmantots PV	
PSA	prostatas specifiskais antigēns	
<i>PSADT</i>	PSA dubultošanās laiks	<i>PSA Doubling Time</i>
<i>PSAV</i>	PSA pieauguma ātrums	<i>PSA Velocity</i>
PTEN	fosfatāzes un tenzīna homoga gēns	
PV	prostatas vēzis	
PVL	prostatas vēža letalitāte	
Rb	retinoblastomas proteīns	
RP	radikāla prostatektomija	
RR	relatīvais risks	
SD	standartdeviācija	
<i>SEER</i>		<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SG	sporādiskā PV grupa	
SMD	specifiskā mirstības daļa	
<i>SPCG-4</i>		<i>The Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4</i>
SPV	sporādisks PV	
SSK10	starptautiskais slimību klasifikators	
ST	staru terapija	
<i>SWOG</i>		<i>The Southwest Oncology Group</i>
TAB	totāla androgēnu blokāde	
TI	ticamības intervāls	
<i>TMPRSS2</i>		<i>Transmembrane Protease, Serine 2</i>
<i>TNM</i>		<i>Tumor, Node, Metastases</i>
<i>TP53</i>		<i>Tumor Protein P53</i>
TRUS	transrektāla ultrasonogrāfija	
TURP	transuretrāla prostatektomija	
<i>WHO</i>	pasauls veselības organizācija	<i>World Health Organization</i>
<i>WW</i>	atliktā vai simptomu noteiktā ārstēšana	<i>Watchful Waiting</i>

1. IEVADS

1.1. Problēmas aktualitāte

Prostatas vēzis (PV) ir vispāratzīta nozīmīga medicīnas problēma visā pasaulē. PV epidemioloģiskās tendences pasaulē ir plaši pētītas. Biežuma ziņā PV visā pasaulē ieņem ceturto vietu, ar 1,1 miljonu gadījumu (7,9% no visiem vēžu veidiem), un astoto vietu nāves gadījumu ziņā, ar 30 7000 gadījumiem (3,7% no visiem vēžu veidiem) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Pasaulē starp vīriešiem 2012. gadā PV bija otrs biežākais (15% no visiem jaunatklātajiem vēžu veidiem) aiz plaušu vēža, un nāves gadījumu skaitā ziņā starp vīriešiem PV ierindojās piektajā vietā (6,6% no visiem vēža nāves gadījumiem) aiz plaušu, aknu, kuņģa un kolorektālā vēža (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Pasaulē, lielākoties, ilgtermiņā PV incidence pieaug, kaut arī dažos reģionos – Somijā, Jaunzēlandē, Ziemeļamerikā un Austrālijā pēdējās divās dekādēs novēro PV incidences stabilizēšanos vai pat kritumu (Center et al., 2012). Prostatas vēža mirstības tendences pēdējās divās dekādēs uzrāda kritumu daudzos reģionos – Ziemeļamerikā, Austrālijā, Jaunzēlandē, Okeānijā, lielākajā daļā Ziemeļeiropas un Rietumeiropas (Center et al., 2012), ko saista ar agrīnu diagnostiku un labāku ārstēšanu (Collin et al., 2008; Etzioni et al., 2008).

Pasaulē ir ļoti daudz pētījumu par PV ģenētiskajām īpašībām. Šie dati liecina, ka ap 10% PV gadījumu būtu uzskatāmi par pārmantotiem, turklāt pārmantotais PV parasti attīstās sešus līdz septiņus gadus ātrāk nekā sporādiskai PV (Hemminki, 2012). Pārmantotā PV kritēriji ir šādi: vismaz trīs PV gadījumi pirmās pakāpes radniekiem vai PV trīs sekojošās paaudzēs pa tēva vai mātes līniju, vai PV vismaz diviem asinsradniekiem, jaunākiem par 55 gadiem (Carter et al., 1993). Iespējamā pārmantotā jeb ģimenes PV grupas kritēriji ir šādi: divi PV gadījumi pirmās pakāpes radniekiem vai viens PV gadījums radniekam, jaunākam par 55 gadiem.

Ir noteikti aptuveni 100 gēni, kuru mutācijas var ietekmēt PV attīstību (Eeles et al., 2013). Gēns *CHEK2* ir lokalizēts 22. hromosomas garajā plecā un ir šūnu reparācijas gēns, kas darbojas kā tumoru supresors. Tas aktivizējas toksisku faktoru ietekmē, kad tiek bojāta šūnas DNS, kā rezultātā tiek veikts šūnas cikla arests līdz brīdim, kad tiek noskaidrots, vai DNS bojājums ir labojams. Ja to var labot, tiek iedarbināts DNS reparācijas mehānisms, ja DNS nav labojama, – tiek iedarbināts apoptozes mehānisms (Bartek and Lukas, 2003). *CHEK2* del5395 mutācijas ietekme uz PV attīstības risku ir pētīta poļu, čehu, slovāku, baltkrievu populācijās (Walsh et al., 2006; Cybulski et al., 2006; Cybulski et al., 2013), un tika izvirzīta hipotēze, ka del5395 mutācijai varētu būt ietekme uz PV attīstības risku Ukrainā, Krievijā, Balkānos un Baltijas valstīs (Cybulski et al., 2006).

Neskatoties uz pasaulē veikto lielo pētījumu apjomu par PV, pašreiz ir pieejami pētījumi par PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā par laika periodu no 1980. līdz 2004. gadam (Lietuvietis, 2006; Lietuvietis et al., 2002), trūkst datu par aktuālajām PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā.

Kaut arī Latvijā ir veikti pētījumi par pārmantotā PV ģenētiskajām īpatnībām Latvijā (Abele et al., 2011), trūkst datu par ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājumu pēc izdzīvotības, vecuma, stadiju un anaplāzijas pakāpes parametriem.

CHEK2 del5395 mutācijas loma PV attīstībā ir pētīta vairākās Centrāleiropas un Austrumeiropas slāvu populācijās, bet attiecībā uz Latvijas populāciju trūkst datu par šīs mutācijas ietekmi uz PV attīstību.

1.2. Darba mērķis

Veikt prostatas vēža epidemioloģisko pamatrādītāju no 1990. līdz 2014. gadam, ģimenes prostatas vēža un *CHEK2* gēna del5395 mutācijas analīzi Latvijā.

1.3. Darba uzdevumi

1. Noteikt PV incidences, prevalences un mirstības dinamiku Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam gan kopumā, gan pa vecuma grupām.
2. Noteikt PV kopējās un vēža specifiskās izdzīvotības dinamiku Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam.
3. Noteikt T stadiju īpatsvara dinamiku Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam.
4. Veikt ģimenes PV un sporādiskā PV salīdzinājumu pēc vecuma, izdzīvotības, T stadijas un anaplāzijas pakāpes.
5. Noteikt *CHEK2* del5395 mutācijas prevalenci Latvijas populācijā, un noteikt *CHEK2* del5395 mutācijas ietekmi uz PV, kā arī olnīcu, krūts, kolorektālā vēža attīstību.

1.4. Darba hipotēzes

1. No 1990. līdz 2014. gadam pieaug PV incidence, prevalence, mirstība, uzlabojas izdzīvotība, samazinās ielaisto PV gadījumu īpatsvars.
2. Ģimenes PV atšķiras no sporādiskā PV pēc vecuma, izdzīvotības, T stadijas un anaplāzijas pakāpes parametriem.
3. *CHEK2* del5395 mutācija ir ciltstēva mutācija Latvijas populācijā, šīs mutācijas klātbūtne palielina PV, kā arī olnīcu, krūts, kolorektālā vēža attīstības riska iespēju.

1.5. Pētījuma zinātniskā novitāte

Šajā darbā ir veikta plaša uz populāciju balstīta analīze par PV Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam, kā arī izvērtēti šādi PV epidemioloģiskie rādītāji:

- incidence, prevalence, mirstība gan kopumā, gan pa vecuma grupām;
- kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība gan visā apskatāmajā periodā, gan atbilstoši T stadijām (atsevišķi nosakot agrīno un ielaisto T stadiju rādītājus), gan pēc diagnostikas gada;
- PV specifiskā mirstības daļa;
- PV letalitāte;
- PV 1. gada mirstības rādītāju dinamika;
- T stadiju īpatsvara dinamika.

Šie dati papildina un atjaunina jau esošo informāciju par PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā.

Pirmo reizi ir izpētītas ģimenes PV un sporādiskā PV atšķirības Latvijā pēc vecuma, izdzīvotības T stadijas un anaplāzijas pakāpes parametriem.

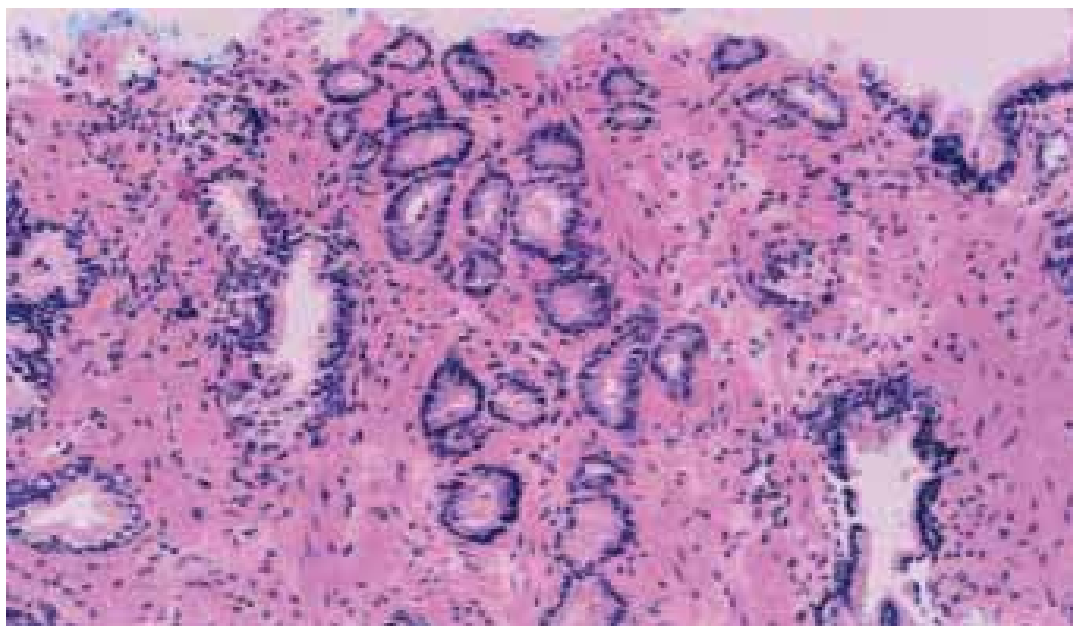
Noteikts, ka *CHEK2* del5395 mutācijai Latvijā ir ciltstēva efekts.

Pirmo reizi ir izvērtēta *CHEK2* del5395 mutācijas ietekme uz PV (kā arī olnīcu, krūts, kolorektālo vēzi) attīstības risku Latvijā.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. PV definīcija

Prostatas vēzis (PV) ir ļaundabīgs audzējs, kurš veidojas prostatas audos. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (*WHO*) 2004. gada klasifikācijas izšķir 54 dažādus prostatas audzējus (Eble et al., 2004). 90 – 95% no visiem PV ir acinārās adenokarcinomas, kuri tiek definēti kā invazīvi maligni epiteliāli audzēji un ir veidoti no sekretorām šūnām.



2.1. attēls. PV prostatas biopsijā (Eble et al., 2004)

Vairākas PV adenokarcinomas formas tipiski asociējas ar acināru adenokarcinomu: atrofiskā, pseidohiperplastiskā, putu dziedzeru, koloīdā gredzenveida šūnu, onkocītiskā, limfoepiteliomai līdzīgā (Eble et al., 2004; Humphrey, 2012).

Neacināro PV karcinomu īpatsvars ir 5–10% (Humphrey, 2012). To biežākās formas ir: duktāla adenokarcinoma, sastopama 0,2–0,8% gadījumu, uroteliāla karcinoma, sastopama 0,7–2,8% gadījumu, plakano šūnu karcinoma, sastopama mazāk nekā 0,6% gadījumu. Pārējie audzēji tiek uzskatīti par retajām formām (Eble et al., 2004; Humphrey, 2012).

2.2. PV epidemioloģija

2.2.1. Vispārējie dati

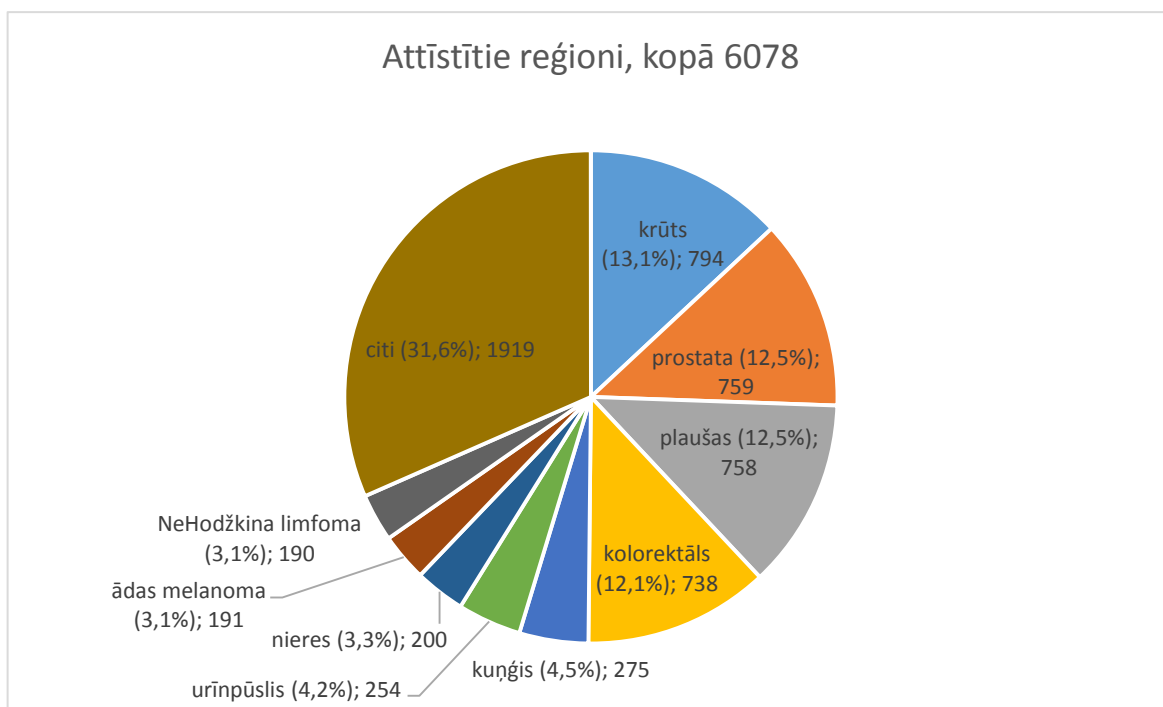
PV pašreiz ir vispāratzīta svarīga medicīnas problēma visā pasaulē. *WHO* 2011. gada dati liecina, ka vēzis ir biežāks nāves iemesls nekā koronārā sirds slimība vai insults (*World Health Organization*, 2011). *WHO* paspārnē esošā Starptautiskā Vēža pētniecības aģentūra (*IARC*) savā 2014. gada ziņojumā prognozē, ka 2025. gadā tiks reģistrēts vairāk nekā 20 miljonu jaunu vēža gadījumu (*Bray*, 2014). *IARC* ir izveidojusi plašu datu bāzi *GLOBOCCAN*, kurā tiek apkopoti dati par vēzi 184 pasaules valstīs, tiek analizēta vēža incidence, prevalence, mirstība. Pašlaik ir pieejami visaptveroši dati par 2012. gadu (*Ferlay et al.*, 2015; *Ferlay et al.*, 2013). Pēc *GLOBOCCAN* datiem 2012. gadā visā pasaulē tika atklāts 14,1 miljons jaunu vēža gadījumu un 8,2 miljoni vēža nāves gadījumu (*Ferlay et al.*, 2015; *Ferlay et al.*, 2013).

Plaušu vēzis saglabā pirmo vietu gan biežuma ziņā, ar 1,8 miljoniem jaunu gadījumu (12,9% no visiem vēžu veidiem), gan nāves gadījumu ziņā, ar 1,6 miljoniem gadījumu (19,4% no visiem vēžu veidiem), savas augstās malignitātes dēļ. Krūts vēzis (KV) ir otrs biežākais, ar 1,7 miljoniem jaunu gadījumu (11,9% no visiem vēžu veidiem), bet nāves gadījumu ziņā tas atrodas tikai piektajā vietā, ar 52 2000 gadījumu (6,4% no visiem vēžu veidiem), savas relatīvi labās prognozes dēļ. Trešais biežākais ir kolorektālais vēzis (KRV), ar 1,36 miljoniem jaunu gadījumu (9,7% no visiem vēžu veidiem), kurš nāves gadījumu ziņā ierindojas ceturtajā vietā, ar 694 000 gadījumu (8,5% no visiem vēžu veidiem). PV biežuma ziņā ieņem ceturto vietu, ar 1,1 miljonu gadījumu (7,9% no visiem vēžu veidiem), un astoto vietu nāves gadījumu ziņā, ar 30 7000 gadījumu (3,7% no visiem vēžu veidiem). Sešas biežākās lokalizācijas – augstākminētie audzēji kopā ar kuņģa vēzi un aknu vēzi veido 55% no visiem jaunatklātajiem vēžu veidiem pasaulē, 2012. gadā.

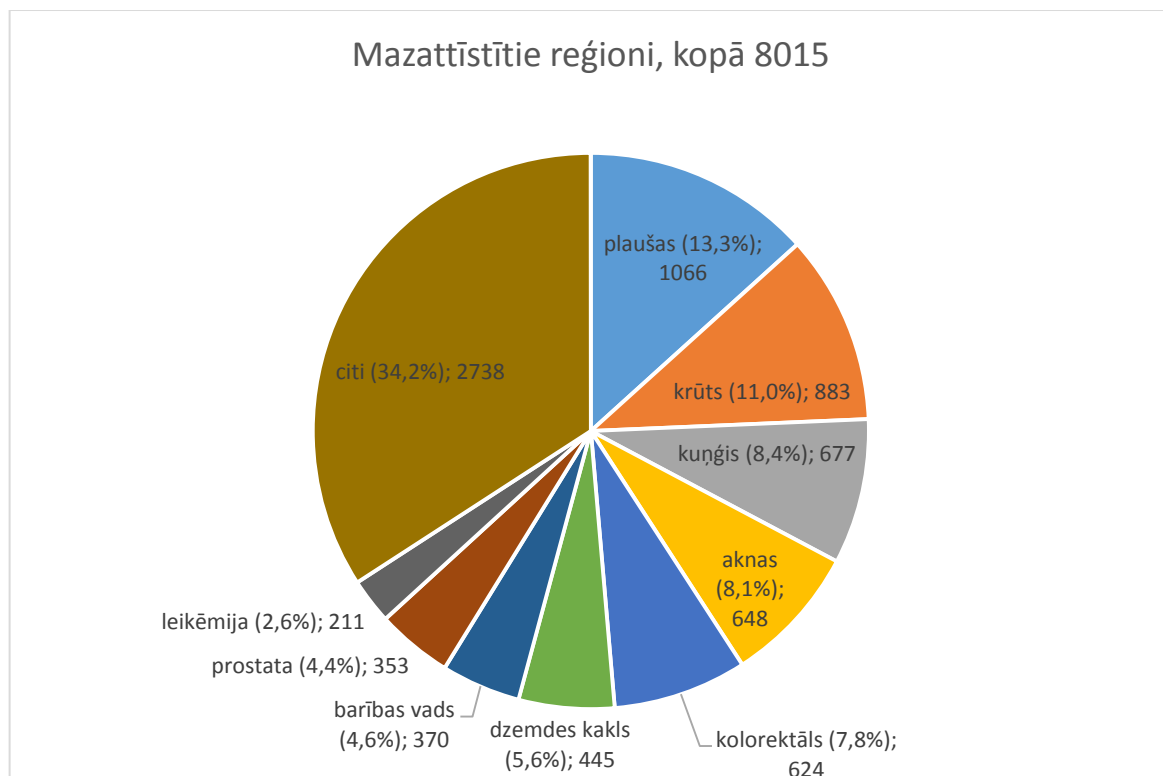
Apvienoto Nāciju Organizācija Latviju ierindo starp tā saucamajiem “vairāk attīstītajiem” reģioniem kopā ar pārējām Eiropas valstīm, Ziemeļameriku, Austrāliju, Jaunzēlandi un Japānu (*Ferlay et al.*, 2015; *Ferlay et al.*, 2013; *United Nations*, 2013). Pārējās valstis un reģioni tiek pieskaitīti pie “mazāk attīstītajiem” reģioniem. Dažādu vēža lokalizāciju īpatsvars nozīmīgi atšķiras starp vairāk un mazāk attīstītiem reģioniem. Attīstītajos reģionos tikai četras lokalizācijas audzēji – krūšu, prostatas, plaušu un KRV – veido pusi no visiem jaunatklātajiem vēžu veidiem (skatīt 2.2. attēlu), savukārt mazāk attīstītos reģionos sešu lokalizāciju audzēji – plaušu, krūšu, kuņģa, kolorektālais, aknu un dzemdes kakla vēzis – veido 54% no visiem jaunatklātajiem vēžu veidiem (skatīt 2.2. attēlu). Attīstītajos reģionos prostatas vēzis ir otrais biežuma ziņā ar 12,5% no visiem vēžu veidiem,

atpaliekot tikai no KV, savukārt mazāk attīstītajos reģionos prostatas vēzis ierindojas astotajā vietā, ar 4,4% no visiem vēžu veidiem (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013).

A



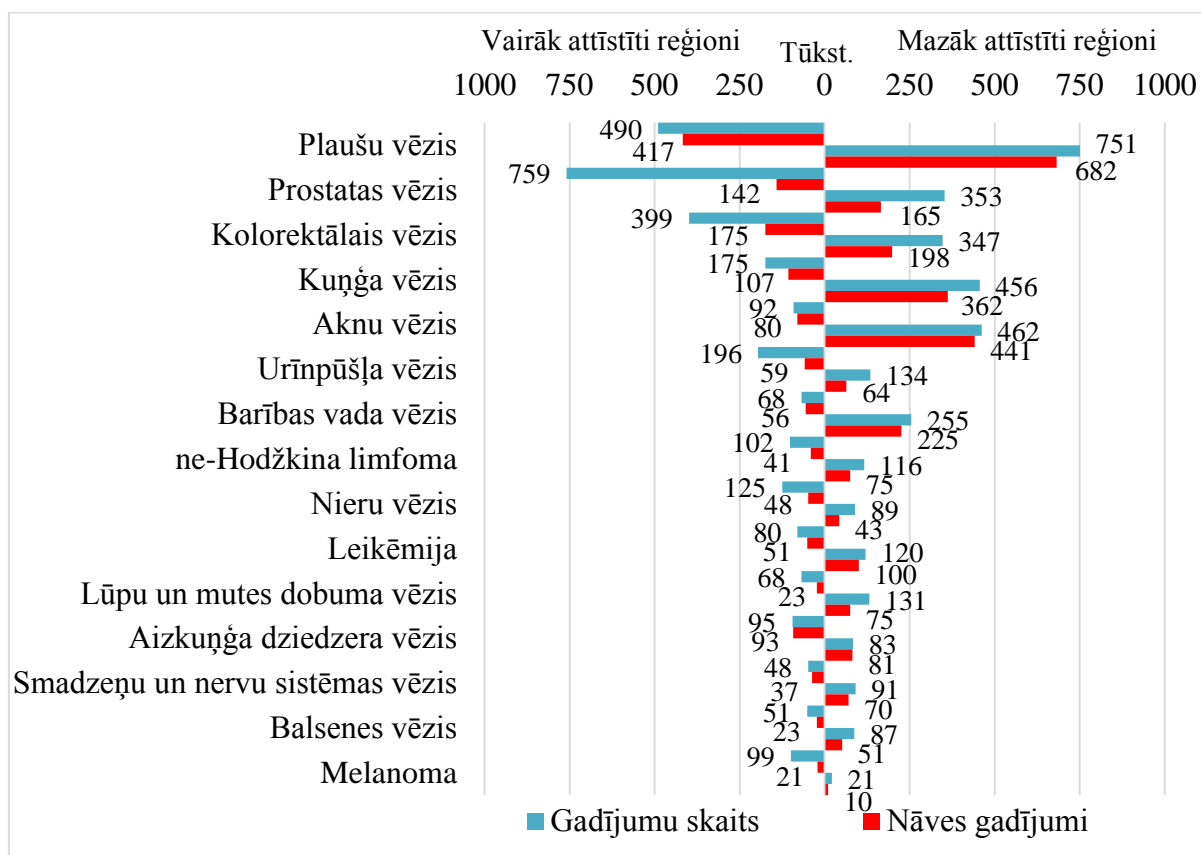
B



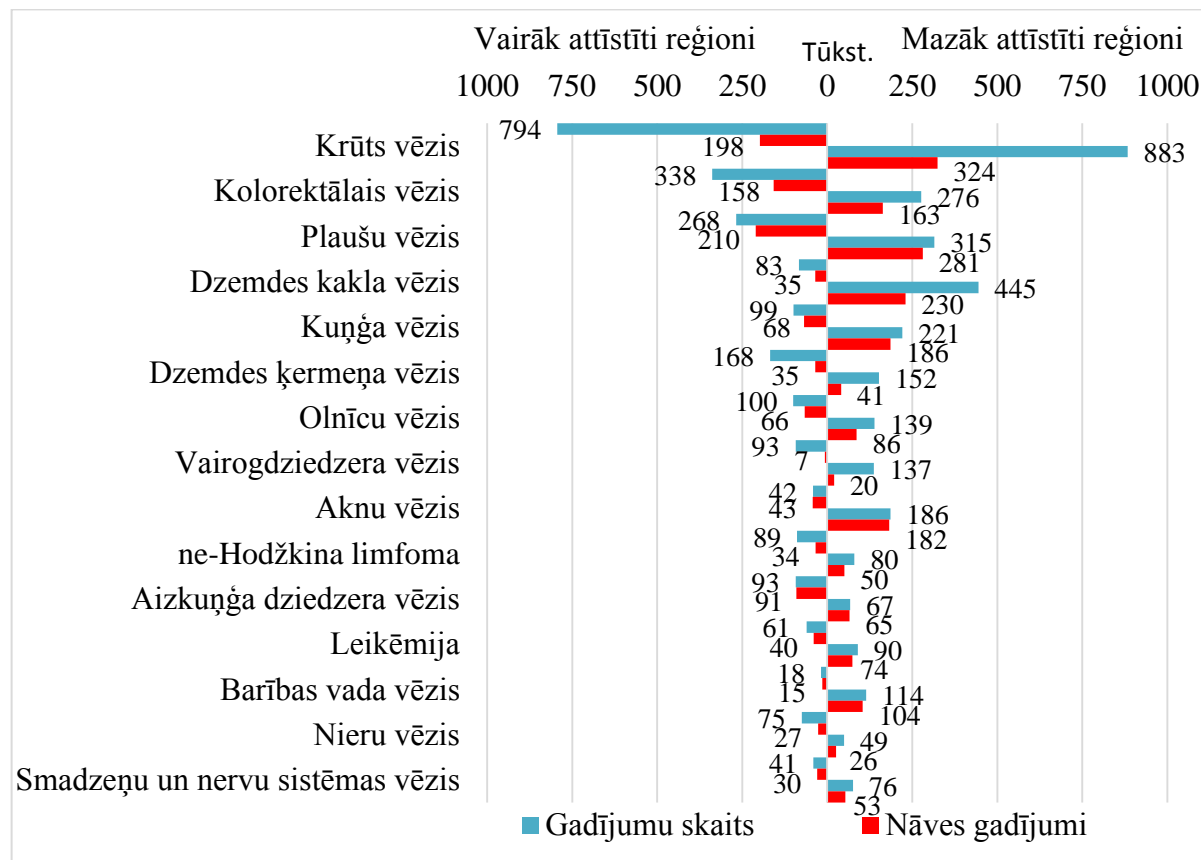
2.2. attēls. Jaunie vēža gadījumi (tūkstošos) proporcijās vairāk attīstītajos reģionos (a) un mazāk attīstītajos reģionos (b), abi dzimumi kopā, 2012. gads

Aplūkojot vīriešu populāciju, ar 1,1 miljonu jauno gadījumu 2012. gadā, prostatas vēzis veido 15% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem jeb katrs septītais jaunatklātais vēža gadījums pasaulē starp vīriešiem ir prostatas vēzis. Savukārt nāves gadījumu skaitā ziņā pasaulē starp vīriešiem pirmās četras vietas ieņem attiecīgi plaušu, aknu, kuņģa un kolorektālais vēzis, un prostatas vēzis ierindojas piektajā vietā, ar 307 000 gadījumu, kas veido 6,6% no visiem vēža nāves gadījumiem. Vīriešu populācijā prostatas vēža īpatsvars būtiski atšķiras starp reģioniem. Lai gan plaušu vēzis visā pasaulē starp vīriešiem saglabā līdera pozīcijas biežuma ziņā, tas ieņem tikai otro vietu vairāk attīstītos reģionos, ar 490 000 jaunu gadījumu 2012. gadā. Turpretim prostatas vēzis ir izteikts līderis, ar 759 000 gadījumu 2012. gadā. Mazāk attīstītos reģionos plaušu vēzis ieņem pirmo vietu, ar 751 000 jaunu gadījumu 2012. gadā, tam seko aknu vēzis (462 000 jaunu gadījumu) un kuņģa vēzis (456 000 jaunu gadījumu). Šie trīs audzēju veidi sastāda 40% no kopējā audzēju daudzuma mazāk attīstītajos reģionos. Prostatas vēzis mazāk attīstītajos reģionos ieņem tikai ceturto vietu, ar 353 000 jaunu gadījumu (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Tādējādi ir redzams, ka vairāk attīstītajos reģionos prostatas vēzis veido ap 70% no visas pasaules prostatas vēža jaunatklātajiem gadījumiem. Pasaules vīriešu populācijā prostatas vēzim nāves gadījumu skaita ziņā arī pastāv atšķirības starp reģioniem. Vairāk attīstītos reģionos prostatas vēzis ar 142 000 gadījumu ierindojas trešajā vietā aiz plaušu un kolorektālā vēža. Kaut arī mazāk attīstītos reģionos nāves gadījumu skaits no prostatas vēža ir lielāks nekā vairāk attīstītos – 165 000, tas ieņem tikai sesto vietu pēc plaušu, aknu, kuņģa, barības vada un kolorektālā vēža (skatīt 2.3. attēlu) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013).

A



B



2.3. attēls. Jaunie vēža gadījumi un nāves gadījumi (tūkstošos) vairāk un mazāk attīstītos reģionos 2012. gadā, a – vīrieši, b – sievietes. 15 biežākās vēža lokalizācijas

2.2.2. Incidence

PV incidence variē plašās robežās un atkarībā no reģiona var atšķirties 25 reizes. Tā visaugstākā incidence vērojama lielākajā daļā vairāk attīstīto reģionu (AIHW home page; Baade, Youlden and Krnjacki, 2009; Bray, 2014; Bray et al., 2010; Center et al., 2012; Curado, Edwards and Shin, 2008; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2013; Forman, Bray and Brewster, 2013; Hsing, Tsao and Devesa, 2000; Kvale et al., 2007; New Zealand Ministry of Health. Home page; Parkin and Bray, 2006; Parkin et al., 2010; Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program). Tā pēc vecuma standartizētās incidences lielumi (ASR) vislielākie ir Austrālijā/Jaunzēlandē ar ASR 11,6 (uz 100 000 personādu (p.g.)), tālāk seko Ziemeļamerika ar ASR 97,2 (uz 100 000 p.g.), Rietumeiropa ar ASR 94,9 (uz 100 000 p.g.) un Ziemeļeiropa ar ASR 85,0 (uz 100 000 p.g.) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Šo faktu daļēji var skaidrot ar plašo prostatas specifiskā antigēna (PSA) testa izmantošanu ar sekojošām prostatas biopsijām (Catalona et al., 1994; Draisma et al., 2009; Etzioni et al., 2002; Potosky et al., 1995; Schroder et al., 2009; Schroder and Roobol, 2010). Samērā augsti incidences rādītāji ir vērojami vairākos mazāk attīstītos reģionos kā, piemēram, Karību reģions, Dienvidāfrika un Dienvidamerika (Baade et al., 2009; Bray, 2014; Bunker et al., 2002; Curado et al., 2008; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Forman et al., 2013; Glover et al., 1998; Hsing et al., 2000; Parkin and Bray, 2006; Parkin et al., 2010; Sankaranarayanan, Swaminathan and Lucas, 2011), ar ASR attiecīgi 79,8, 61,7 un 60,1 (uz 100 000 p.g.) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Viszemākie incidences rādītāji saglabājas Āzijā (Baade et al., 2009; Bray, 2014; Curado et al., 2008; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Forman et al., 2013; Hsing et al., 2000; Parkin and Bray, 2006; Parkin et al., 2010), ar viszemāko ASR 4,5 (uz 100 000 p.g.) – Dienvidcentrālajā Āzijā (skatīt 2.1. tabulu) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013).

2.1. tabula

Vecuma standartizētie rādītāji (ASR) PV incidencei (J Ferlay et al., 2013)

Reģions	Skaits uz 100 000 p.g.
Pasaulē kopā	31,1
Attīstītie reģioni	69,5
Mazattīstītie reģioni	14,5
Āfrika	23,2
Austrumāfrika	23,3
Vidusāfrika	27,0
Ziemeļāfrika	10,6
Dienvidāfrika	61,8

Reģions	Skaits uz 100 000 p.g.
Rietumāfrika	25,1
Amerikas	75,0
Karību reģions	79,8
Centrālamerika	28,4
Dienvidamerika	60,1
Ziemeļamerika	97,2
Āzija	9,4
Austrumāzija	10,5
Dienvidaustrumāzija	11,2
Dienvidcentrālāzija	4,5
Rietumāzija	28,0
Eiropa	64,0
Centrāleiropa un Austrumeiropa	31,3
Ziemeļeiropa	85,0
Dienvideiropa	58,6
Rietumeiropa	94,9
Okeānija	101,9
Austrālija/Jaunzēlande	111,6
Melanēzija	22,7
Mikronēzija/Polinēzija	72,3

2.2.3. Mirstība

Mirstība no PV variē nedaudz mazāk kā incidence, tomēr atkarībā no reģiona tā var atšķirties 10 reizes (AIHW home page; Baade, Coory and Aitken, 2004; Baade et al., 2009; Bray, 2014; Bray et al., 2010; Center et al., 2012; Collin et al., 2008; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2013; Glover et al., 1998; Hsing et al., 2000; Kvale et al., 2007; Mathers et al., 2005; New Zealand Ministry of Health. Home page; Parkin and Bray, 2006; Rose, Boyar and Wynder, 1986; Siegel et al., 2011; Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program). Visaugstākā mirstība ir vērojama Karību reģionā ar ASR 29,3 (uz 100 000 p.g.), Āfrikas Subsahāras reģionā ar ASR 19–24 (uz 100 000 p.g.) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Vidēji augsti mirstības rādītāji ir Dienvidamerikā, Ziemeļeiropā, Okeānijā, Austrālijā, Jaunzēlandē (AIHW home page; Baade et al., 2004; Baade et al., 2009; Bray et al., 2010; Center et al., 2012; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Ferlay et al., 2013; Glover et al., 1998; Hsing et al., 2000; Kvale et al., 2007; Mathers et al., 2005; New Zealand Ministry of Health. Home page; Parkin and Bray, 2006; Rose et al., 1986; Siegel et al., 2011; Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program). Ziemeļeiropa, pie kuras tiek pieskaitīta arī Latvija, mirstības ziņā no reģioniem

ieņem septīto vietu ar ASR 14,4 (uz 100 000 p.g.), kuru apsteidz jau minētie reģioni ar augstu mirstību un Dienvidamerika – ar ASR 16,6 (uz 100 000 p.g.) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Viszemākie mirstības rādītāji no prostatas vēža saglabājas Āzijā (Baade et al., 2004; Baade et al., 2009; Center et al., 2012; Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013; Hsing et al., 2000; Mathers et al., 2005; Rose et al., 1986), ar viszemāko ASR 2,9 (uz 100 000 p.g.) – Dienvidcentrālajā Āzijā (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Kā izņēmums būtu jāmin Rietumāzijas reģions, kas ietver Arābijas pussalu un Mazāziju, ar vidēji augstu mirstību no prostatas vēža ar ASR 13,1 (uz 100 000 p.g.), kas ir praktiski identisks ar Austrāliju, Jaunzēlandi, Okeāniju un tikai nedaudz atpaliek no Ziemeļeiropas rādītājiem (skatīt 2.2. tabulu) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013).

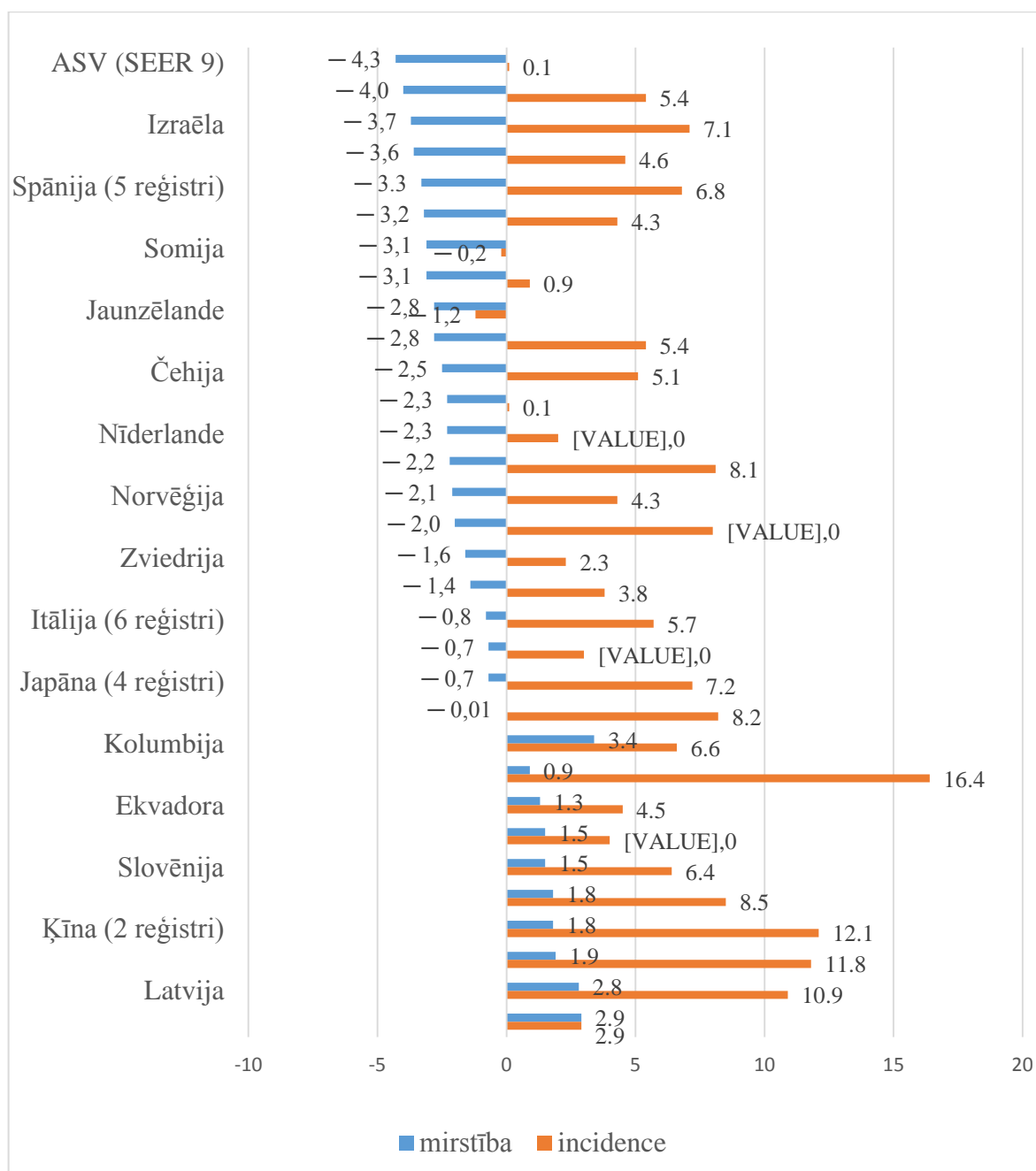
2.2. tabula

Vecuma standartizētie rādītāji (ASR) PV mirstībai (Ferlay et al., 2013)

Reģions	Skaits uz 100 000 p.g.
Pasaulē kopā	7,8
Attīstītie reģioni	10,0
Mazattīstītie reģioni	6,6
Āfrika	17,0
Austrumāfrika	18,7
Vidusāfrika	24,2
Ziemeļāfrika	7,0
Dienvidāfrika	24,2
Rietumāfrika	21,2
Amerikas	13,1
Karību reģions	29,3
Centrālamerika	12,1
Dienvidamerika	16,6
Ziemeļamerika	9,8
Āzija	3,8
Austrumāzija	3,1
Dienvidaustrumāzija	6,7
Dienvidcentrālāzija	2,9
Rietumāzija	13,1
Eiropa	11,3
Centrāleiropa un Austrumeiropa	11,6
Ziemeļeiropa	14,4
Dienvideiropa	9,1
Rietumeiropa	10,7
Okeānija	13,0
Austrālija/Jaunzēlande	13,9
Melanēzija	13,3
Mikronēzija/Polinēzija	13,7

2.2.4. Incidences un mirstības dinamika

Analizējot prostatas vēža incidences tendences no 1985. līdz 2009. gadam, atklājās, ka gandrīz visur pasaulē ilgtermiņā prostatas vēža incidence pieaug, kaut arī Somijā un Jaunzēlandē ir novērots statistiski nenozīmīgs prostatas vēža incidences kritums (Center et al., 2012). Vairākos reģionos – ASV, Kanādā, Austrālijā – ir novērota incidences stabilizēšanās, incidences pieaugums nav statistiski ticams (Center et al., 2012). Tas būtu skaidrojams ar agrīnu plašu PSA testa izmantošanu, kas izraisīja milzīgu prostatas vēža incidences kāpumu pagājušā gadsimta 80. gadu beigās un 90. gadu sākumā, kam sekoja nozīmīgs incidences kritums 90. gadu vidū un beigās ar incidences stabilizēšanos 21. gadsimtā (Baade et al., 2009; Center et al., 2012; Etzioni et al., 2002). Kaut arī vairāk attīstītos reģionos kā, piemēram, Ziemeļeiropa un Rietumeiropa, prostatas vēža incidence ilgtermiņā pieaug, nebija novērotas tādas dramatiskas incidences fluktuācijas kā augstākminētajās valstīs. To varētu skaidrot ar vēlāku PSA testa ieviešanu klīniskajā praksē un piesardzīgāku tā izmantošanu (Bray et al., 2010; Center et al., 2012; Melia, Moss and Johns, 2004). Lai gan Āzijā prostatas vēža incidence ir viszemākā no reģioniem un PSA tests tiek izmantots retāk, tomēr tiek novērots statistiski ticams tās pieaugums (izņemot Indiju, Čenai provinci), ko var daļēji mēģināt skaidrot ar rietumnieciskā dzīvesveida un diētas ieviešanos šajā reģionā (skatīt 2.4. attēlu) (Center et al., 2012; Hsing et al., 2000).



2.4. attēls. Vidējās ikgadējās procentu izmaiņas (AAPC) incidencei un mirstībai par pēdējiem 10 gadiem (Center et al., 2012)

Prostatas vēža mirstības tendences no 1985. līdz 2009. gadam uzrāda kritumu lielākajā daļā vairāk attīstīto reģionu – Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande, Okeānija, lielākajā daļā Ziemeļeiropas un Rietumeiropas (Center et al., 2012), kam galvenie iemesli ir agrīna diagnostika un labāka ārstēšana (Collin et al., 2008; Etzioni et al., 2008). Uzlabota ārstēšana 20. gadsimta 90. gadu sākumā, kas ietvēra radikālu prostatektomiju agrīnās PV stadijās (Walsh, 1998), staru terapiju (Peschel and Colberg, 2003) un hormonu terapiju kopā ar agrīnu diagnostiku, kam pamatā bija PSA testa ieviešana klīniskajā praksē, izraisīja PV mirstības samazināšanos lielākajā daļā vairāk attīstīto valstu (Baade et al., 2004). Tomēr vairākos

reģionos – Centrāleiropā, Austrumeiropā, Baltijas valstīs (tajā skaitā arī Latvijā), Āzijā un Āfrikā ir novērojams PV mirstības pieaugums (Center et al., 2012). Iemesli nav pilnībā skaidri, bet var sliekties domāt, ka tas saistāms ar palielinātu vispārēju vēža riska faktoru klātbūtni apvienojumā ar ekonomisko attīstību un tās negatīvajiem aspektiem – samazinātu fizisko aktivitāšu daudzumu, aptaukošanos, palielinātu dzīvnieku tauku uzņemšanu (Parkin and Bray, 2006).

2.2.5. Izdzīvotība

2010. gadā Zviedrijā noslēdzās 32 gadus ilgušais pētījums. Tas tika sākts pirms PSA ēras, tajā tika iekļauti pacienti ar agrīni konstatētu PV – tie tika novēroti, bet nesaņēma radikālu terapiju, savukārt hormonu terapiju (HT) saņēma pacienti ar slimības lokālu progresiju vai metastazēšanos. Tikai 17% gadījumu kā nāves iemesls tika konstatēts PV, kaut gan 41,4% gadījumu novēroja slimības lokālu progresiju, un 18,4% – metastazēšanos (Popiolek et al., 2013). Kopējā izdzīvotība (OS) 15, 20, un 25 gadu laikā bija attiecīgi 21,5%, 11,2% un 4,0% (Popiolek et al., 2013), savukārt vēža specifiskā izdzīvotība (CSS) – attiecīgi 80,3%, 58,0% un 46,4% (Popiolek et al., 2013). Vienīgā pacientu grupa, kurā tika novērota augsta mirstība PV dēļ, bija pacienti ar Glīsona (*Gleason*) skaitli 8–10. Šajā grupā PV bija nāves iemesls 55,6% gadījumu (Popiolek et al., 2013). PV populācijas skrīninga pētījumā Gēteborgā aktīvā novērošanā tika iekļauti 439 pacienti. 10 gadu OS bija 81,1%, PV kā nāves iemesls tika konstatēts tikai vienam pacientam (Godtman et al., 2013).

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) reģistra datu bāzes ietvaros ASV, kas līdz 2000. gadam aptvēra 14% ASV populācijas un pēc 2000. gada – 25%, tika veikts uz populāciju balstīts kohortu pētījums 14 516 vīriešu vecākiem par 65 gadiem ar T1, T2 stadijas PV (Lu-Yao et al., 2009). Pētījumā tika iekļauti vīrieši no 1992. līdz 2002. gadam, kuri nesaņēma radikālu terapiju sešu mēnešu laikā no PV diagnozes uzstādīšanas brīža, un tika novēroti līdz 2007. gadam, tika analizēti viņu nāves iemesli, kā arī salīdzināta izdzīvotība pirms un pēc PSA ēras. Pacientu vidējais vecums bija 78 gadi, 10 gadu vēža specifiskā mirstība (CSM) bija 8,3% (95% TI 4,2; 12,8), 9,1% (95% TI 8,3; 10,1) un 25,6% (95% TI 23,7; 28,3) – attiecīgi ar labi diferencētu PV (Glīsona skaitlis 2–4), vidēji diferencētu PV (Glīsona skaitlis 5–7) un zemu diferencētu PV (Glīsona skaitlis 8–10) (Lu-Yao et al., 2009). Šīm pašām grupām mirstība citu iemeslu dēļ bija attiecīgi 59,8% (95% TI 53,2; 67,8), 57,2% (95% TI 52,6; 63,9) un 56,5% (95% TI 53,6; 58,8) (Lu-Yao et al., 2009). 10 gadu CSM vīriešiem vecumā no 66 līdz 74 gadiem ar vidēji diferencētu PV bija samazinājusies par 60–

74%, salīdzinot ar pirms PSA ēru (1949.–1992. gads), t.i., 6,0% (95% TI 4,0; 8,0) šajā pētījumā un 15–23% pirms PSA ēras pētījumos (Lu-Yao et al., 2009).

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) pētījumā no 1993. līdz 1999. gadam Roterdamas grupā tika iekļauti 42 376 vīrieši vecumā no 54–74 gadiem; pētījuma pamatuzdevums bija novērtēt PSA skrīninga lomu PV pacientiem (Roobol et al., 2013). Skrīninga grupa un kontroles grupa skaitliski bija ļoti līdzīgas – attiecīgi 21 210 un 21 166 pacienti. Skrīninga grupa tika pakļauta regulārām PSA un digitāli rektālajai izmeklēšanai (DRI) ik pēc četriem gadiem, ar tam sekojošu transrektālu ultrasonogrāfiju (TRUS) un biopsiju pēc protokola prasībām. Kontroles grupa netika aicināta uz šādām pārbaudēm. Aktīvi skrīnējot pirmo grupu, PV skaits bija gandrīz divas reizes lielāks nekā kontroles grupā – attiecīgi 2674 un 1430, absolūtais mirušo skaits no PV – attiecīgi 151 un 188 (Roobol et al., 2013). Tika noteikts, ka PV mirstības relatīvais risks skrīninga grupā samazinās kopumā par 20% (vecums: 55–74, $p = 0,042$) un par 31,6% (vecums: 55–69, $p = 0,004$). Tas nozīmē, ka absolūtos skaitļos mirstības samazinājums bija attiecīgi 1,8 pacienti uz 1000 un 2,6 uz 1000 (Roobol et al., 2013). Pētījums liecināja, ka pozitīvo biopsiju skaits, balstoties uz PSA un DRI kontroli, ir apmēram 20%, kas norāda uz to, ka 80% biopsiju varēja neveikt vai atlikt (Roobol et al., 2013). Somijas un Zviedrijas grupās, kaut arī pētījuma dizains nedaudz atšķīrās, rezultāti un secinājumi pēc būtības bija ļoti līdzīgi (Hugosson et al., 2010; Maattanen et al., 2001; Makinen et al., 2004).

PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) pētījumā ASV prostatas grupā tika iekļauti 76 685 pacienti vecumā no 55–74 gadiem, laika posmā no 1993. līdz 2001. gadam. Šī pētījuma mērķis bija līdzīgs *ERSPC* – novērtēt PSA skrīninga lomu PV pacientiem (Andriole et al., 2012). Skrīninga grupā tika iekļauti 38 340 vīriešu, kontroles grupā – 38 345 (Andriole et al., 2012). Skrīninga grupa tika pakļauta regulārām PSA analīzēm vienu reizi gadā, sešus gadus un DRI izmeklēšanām vienu reizi gadā, četrus gadus. Kontroles grupa saņēma parasto aprūpi, tikai nepieciešamības gadījumā veicot sīkāku pārbaudi (Andriole et al., 2012). Pēc 13 gadiem skrīninga grupā PV skaits un mirušie no PV bija absolūtos skaitļos attiecīgi 4250 un 158, savukārt kontroles grupā attiecīgi 3815 un 145 (Andriole et al., 2012). Kumulatīvā mirstība skrīninga un kontroles grupā bija attiecīgi 3,7 un 3,4 uz 10 000 personādu, kam nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp šīm grupām ($RR = 1,09$; 95% TI 0,87; 1,36) (Andriole et al., 2012). Relatīvais mirstības risks tika salīdzināts skrīninga un kontroles grupu vīriešiem atkarībā no vecuma, blakusslimībām (izmantots modificētais Čarlsona skaitlis – *modified Charlson score*) un pirms pētījuma veiktās PSA analīzes esamības. Relatīvais mirstības risks skrīninga pret kontroles grupu

vecumā no 55–64 gadiem bija 1,19 (95% TI 0,83; 1,72), salīdzinot ar relatīvo mirstības risku 1,02 (95% TI 0,77; 1,37) vīriešiem vecumā no 65–74 gadiem (Andriole et al., 2012).

Relatīvais risks vīriešiem bez blakusslimībām (modificētais Čarlsona skaitlis = 0) bija 1,00 (95% TI 0,76; 1,31), salīdzinot ar relatīvo risku 1,11 (95% TI 0,72; 1,71) vīriešiem ar blakusslimībām (modificētais Čarlsona skaitlis ≥ 1) (Andriole et al., 2012). Relatīvais risks vīriešiem, kuri pirms iekļaušanas *PLCO* pētījumā nebija veikuši PSA testu bija 1,18 (95% TI 0,85; 1,64), salīdzinot ar relatīvo risku 1,02 (95% TI 0,71; 1,46) kādreiz veikušajiem PSA testu (Andriole et al., 2012). Kā redzams, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp skrīninga un kontroles grupām, kā arī apakšgrupām, kuras tika iedalītas pēc vecuma, blakussaslimšanām un PSA testa anamnēzē (Andriole et al., 2012).

PV epidemioloģiskās tendences Latvijā ir pētītas par laika periodu no 1980. līdz 2004. gadam, kas apliecina, ka PV incidence, prevalence un mirstība Latvijā pieaug visā šajā periodā (Lietuvietis, 2006; Lietuvietis et al., 2002), taču nav veikti pētījumi par aktuālajām PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā.

2.3. PV riska faktori

Kaut arī PV izcelsme nav pilnībā skaidra, pašreiz ir pierādīti vairāki PV riska faktori: vecums, iedzimtība, rase.

Pētījumi rāda, ka PV risks divkāršojas, ja kādam no pirmās pakāpes radiniekiem ir konstatēts PV, un risks pieaug 5–11 reizes, ja PV ir diviem un vairāk pirmās pakāpes radiniekiem (Hemminki, 2012; Jansson et al., 2012). Pārmantots PV veido ap 10% no visiem PV (Hemminki, 2012), un pārmantota PV kritēriji un īpatnības ir minētas ievada sadaļā. Latvijā tika veikti pētījumi par gēnu *BRCA1* un *NBS1* mutāciju ietekmi uz pārmantota PV attīstību, bet saistība starp šo gēnu mutācijām un PV attīstību netika konstatēta (Abele et al., 2011).

Autopsijās noteikto PV biežums būtiski neatšķiras dažādos pasaules reģionos (Breslow et al., 1977). Savukārt klīniski nozīmīgu PV incidence stipri variē dažādos pasaules reģionos, būdama visaugstākā ASV un Ziemeļeiropā, bet viszemākā – Dienvidaustrumāzijā (Center et al., 2012; Kheirandish and Chingwundoh, 2011). Ir atklāts, ka japāņiem, pārceļoties uz Havaju salām, PV risks pieaug, savukārt viņiem pārceļoties uz kontinentālo ASV, Kaliforniju, PV risks tuvojas afroamerikāņu PV riskam (Kheirandish and Chingwundoh, 2011). Šāds atklājums liek domāt, ka ārējie faktori ietekmē PV progresijas risku no latentā uz klīnisku.

Ir pētīti dažādi iespējamie PV riska faktori: diēta, seksuālā uzvedība, alkohola patēriņš, ultravioletais starojums, hroniski iekaisumi, darba vides kaitīgā ietekme (Leitzmann and Rohrmann, 2012; Nelson, De Marzo and Isaacs, 2003). PV varētu uzskatīt par labu kandidātu diētas un medikamentu profilaktiskiem pasākumiem šīs slimības apkarošanā tā unikālo īpašību dēļ: augsta prevalence, ilgstoša latentā norise, endokrīnais jutīgums, orgānspecifisku seruma marķieru esamība, histoloģiski nosakāmas pirmsvēža izmaiņas (atipiska sīkacināra proliferācija [ASAP] vai prostatas intraepiteliāla neoplāzija [PIN]) (Nelson et al., 2003). Uz diētas īpatnībām, kuras varētu spēlēt lomu PV attīstībā, var attiecināt daudz faktoru: kopējais uzņemto kaloriju skaits (attiecināms uz ķermeņa masas indeksu), dažādas izcelsmes tauki, vārīta gaļa, mikroelementi un vitamīni (karotinoīdi, retinoīdi, C, D, E vitamīni), augļi, dārzeņi, minerālvielas (kalcijs, selēns), fitoestrogēni (izoflavonīdi, flavonoīdi, lignāni), statīni. Vairākos lielos randomizētos pētījumos pašreiz tiek izvērtēta augstākminēto faktoru loma PV attīstībā un iespējamā iesakāmā profilaksē (Schmid et al., 2007).

Vairāki pētījumi norāda uz metabolā sindroma varbūtējo iesaisti PV un labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) patoģenēzē un attīstībā (Alcaraz et al., 2009; De Nunzio et al., 2012). Ir atklāta saistība, kaut arī mehānisms nav pilnībā skaidrs, starp insulīna rezistenci un hiperinsulinēmiju, kas veicina insulīnam līdzīgā augšanas faktora 1 (*IGF-1*) sintēzi aknās. *IGF-1* ir spēcīgs mitogēns faktors un apoptozes inhibitors un būtu saistāms ar PV risku (Price et al., 2012).

Šobrīd vēl nav pilnīgas pārliecības par to, vai PV riska mazināšanai noteikti būtu jāiesaka dzīvesveida, t.i., pamatā diētas, izmaiņas – mazāk patērēt dzīvnieku taukus, vairāk augļus, graudaugus, dārzeņus (Richman et al., 2011).

2.4. PV klasifikācija

Pašreiz tiek izmantota 2009. gada *TNM* klasifikācija (skatīt 2.3. tabulu) (Sobin, Gospodariwicz and Wittekind, 2009).

2.3. tabula

TNM klasifikācija

Primārais tumors T
TX primārais tumors nav izvērtējams
T0 primārais tumors nav atrodamš
T1 klīniski nenosakāms tumors ne palpatori, ne ar vizualizācijas metodēm
T1a nejauši konstatēts tumors, 5% vai mazāk no audu rezekcijas masas
T1b nejauši konstatēts tumors, vairāk nekā 5% no audu rezekcijas masas
T1c tumors konstatēts prostatas biopsijas laikā (paaugstināta PSA dēļ)
T2 tumors norobežots prostatā ¹
T2a tumors aizņem pusi no vienas daivas vai mazāk
T2b tumors aizņem vairāk par pusi no daivas, bet tikai vienā daivā
T2c tumors aizņem abas daivas

Primārais tumors T
T3 tumors izplatīts ārpus prostatas kapsulas ² T3a tumors cauraug prostatas kapsulu (unilaterāli vai bilaterāli), ieskaitot mikroskopisku izplatību urīnpūšļa kaklā T3b tumora invāzija sēklas pūslīšos T4 tumors fiksēts vai ieaug apkārtesošās struktūrās, neskaitot sēklas pūslīšus: ārējais sfinkters, taisnā zarna, ānusa cēlējmuskuļi, iegurņa siena
Reģionālie limfmezgli N ³
NX reģionālie limfmezgli nav izvērtējami N0 reģionālie limfmezgli bez metastāzēm N1 metastāzes reģionālos limfmezglos
Attālās metastāzes M ⁴
MX attālās metastāzes nav izvērtējamas M0 attālo metastāžu nav M1a neregionālo limfmezglu metastāzes M1b kaulu metastāzes M1c citas(-u) lokalizācijas(-u) metastāzes

¹ Tumors ir konstatēts vienā vai abās daivās ar biopsiju, bet nav palpējams vai vizualizējams, klasificējams kā T1c.

² Invāzija prostatas apeksā un kapsulā (bet ne ārpus kapsulas), klasificējama nevis kā pT3, bet pT2.

³ Reģionālie limfmezgli ir mazā iegurņa limfmezgli zem *a. iliaca communis* bifurkācijas.

⁴ Ja ir vairāk nekā vienas lokalizācijas metastāzes, jānorāda tālākas izplatības kategorija.

Pašreiz kā standarts PV ļaundabīguma pakāpes noteikšanai tiek izmantota Glīsona skala. Pēc šīs skalas PV tiek iedalīts 5 anaplāzijas grupās. Glīsona skaitlis ir divu visbiežāk sastopamo anaplāzijas pakāpju summa, tādējādi Glīsona skaitlis var svārstīties no 2 (visneagresīvākā PV forma) līdz 10 (visagresīvākā PV forma). Ja mikroskopiski konstatētā visagresīvākā no PV formām nav starp divām visbiežākajām, tai tomēr ir jābūt iekļautai patologa ziņojumā kā papildinformācijai, pat ja tās ir mazāk nekā 5% no kopējā audzēja apjoma (Epstein et al., 2005).

2.5. PV skrīnings un agrīnā diagnostika

Populācijas skrīnings tiek definēts kā asimptomātisku personu (riskā grupā) izmeklēšana. To parasti veic kāda pētījuma ietvaros, un iniciatīva nāk no pētnieka. Savukārt agrīnā diagnostika jeb tā saucamais oportūnistiskais jeb ofisa skrīnings nozīmē individuālu slimības gadījumu noteikšanu, un iniciators ir skrīnējamā persona (pacients) vai ārsts. Pamatuzdevums abos skrīninga veidos ir:

1. Mirstības mazināšana (šajā gadījumā no PV).
2. Dzīves kvalitātes saglabāšana.

Nerandomizēts pētījums Tirolē norādīja uz skrīninga efektivitāti PV mirstības samazināšanā, jo PV mirstība Tirolē tika samazināta par 33%, salīdzinot ar pārējo Austriju

(Bartsch et al., 2001). ASV tika salīdzināta augsti skrīnēta populācija Sietlā un vāji skrīnēta populācija Konektikutā, un pētījums nekonstatēja starp šīm zonām statistiski ticamu atšķirību PV mirstības samazināšanā (Lu-Yao et al., 2002).

Līdzīgs secinājums tika veikts arī *PLCO* pētījumā, kad netika atrasta statistiski ticama mirstības riska starpība skrīninga un kontroles grupu vīriešiem (Andriole et al., 2012).

ERSPC pētījumā tomēr tika konstatēts, ka absolūtais nāvju skaits vecuma grupā no 55–74 gadiem un vecuma grupā no 55–69 gadiem samazinās attiecīgi par 1,8 pacientiem uz 1000 un par 2,6 uz 1000. Tas nozīmē, ka nepieciešams skrīnēt 565 vīriešus, lai ārstētu 33, kas novērstu vienu PV nāves gadījumu vecuma grupā no 55–74 gadiem, vai arī nepieciešams skrīnēt 392 vīriešus, lai ārstētu 24, kas novērstu vienu PV nāves gadījumu vecuma grupā no 65–69 gadiem (Roobol et al., 2013). Šāds liels skrīnējamo un ārstējamo vīriešu skaits, lai novērstu vienu PV nāves gadījumu, liecina par hiperdiagnostikas un hiperārstēšanas risku. Balstoties uz šo pētījumu rezultātiem, kaut arī pašreiz pilnīgas vienprātības nav, lielākā daļa urologu asociāciju tomēr iesaka neveikt populācijas skrīningu. Kā pieņemamākais tiek atzīts ofisa (oportunistiskais) skrīnings, kurš būtu jāpiedāvā labi informētam pacientam. Pašreiz nav arī viennozīmīgas atbildes uz diviem ļoti būtiskiem jautājumiem:

1. Kādā vecumā sākt ofisa skrīningu?
2. Kādam būtu jābūt skrīninga intervālam PSA testam un DRI?

Šobrīd pirmais PSA tests būtu iesakāms 50 gadu vecumā, turpmāk veicot skrīningu pēc noteikta laika intervāla (Kamangar, Dores and Anderson, 2006). Skrīninga intervāls astoņi gadi varētu būt pietiekams, ja sākotnējais PSA līmenis ir mazāks par 1 ng/ml (Roobol and Schroder, 2005). PSA līmeņa pārbaude nebūtu ieteicama vīriešiem, vecākiem par 75 gadiem, jo tā noteikšanai vairs nebūtu klīniskas nozīmes (Schaeffer et al., 2009).

2.6. PV diagnostika

Pašreiz kā galvenās procedūras PV noteikšanā izmanto DRI, PSA testu, TRUS kontrolētu prostatas biopsiju ar tai sekojošu histopatoloģisku atbildi.

2.6.1. DRI

Lielākā daļa PV lokalizējas prostatas perifērajā zonā un tādējādi ir nosakāma ar DRI, ja PV izmēri ir 0,2 ml un lielāki. PV var noteikt tikai ar DRI 18%, neņemot vērā PSA testa datus (Richie et al., 1993). Aizdomīga DRI atrade ir indikācija prostatas biopsijai, jo tādējādi

iespējams konstatēt PV ar agresīvu augšanas raksturu – Glīsona skaitlis 8–10 (Gosselaar et al., 2008; Okotie et al., 2007).

2.6.2. PSA tests

PSA ir glikoproteīns, kuru praktiski sintezē tikai prostatas epitēlijaudi. PSA ir kalikreīnserīna proteāze, un tam piemīt himotripsīnam, tripsīnam un esterāzei līdzīgas īpašības. Serumā PSA pārsvarā atrodas kompleksā formā ar alfa 1-antihimotripsīnu. PSA tiek sekretēts sēklas šķidrums un ir atbildīgs par sēklas sašķidrināšanos.

Pirmie apraksti par PSA ir parādījušies pagājušā gadsimta septiņdesmitajos gados (Ablin et al., 1970). 1986. gadā FDA (ASV Pārtikas un zāļu pārvalde – *US Food and Drug Administration*) apstiprina PSA kā tumora marķieri PV recidīva noteikšanai. PSA tiek atzīts par labāku PV marķieri nekā sārmainā fosfatāze (kas kalpoja par PV marķieri agrāk) tā augstās sensitivitātes dēļ (Stamey et al., 1987). PSA līmenis korelē ar PV stadiju un tumora tilpumu un ir izmantojams tumora recidīva vai reziduālo audu konstatēšanai pēc radikālas prostatektomijas, kā arī staru terapijas efektivitātes noteikšanai (Stamey et al., 1987), kaut arī tiek ziņots, ka PSA var būt paaugstināts arī LPH gadījumā, pēc prostatas masāžas un prostatas biopsijas (Stamey et al., 1987). 1994. gadā FDA apstiprina PSA kā skrīninga testu kopā ar DRI. PSA ir atzīts par labāku PV diagnostiskas testu nekā DRI vai TRUS (Catalona et al., 1994). PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) pētījumā ASV, kurā tika pētīts, vai medikaments finasterīds samazina PV rašanās risku, atklāja, ka pat ļoti zems PSA līmenis pilnībā neizslēdz PV iespējamību (skatīt 2.4. tabulu) (Thompson et al., 2004). Tabula raksturo PV risku un agresīva PV risku, ja PSA nepārsniedz 4 ng/ml.

2.4. tabula

PV risks un agresīva PV risks

PSA līmenis (ng/ml)	PV risks	PV risks pie Glīsona ≥ 7
0–0,5	6,6%	0,8%
0,6–1	10,1%	1,0%
1,1–2	17,0%	2,0%
2,1–3	23,9%	4,6%
3,1–4	26,9%	6,7%

Tā kā nav absolūti droša PSA līmeņa, lai apgalvotu, ka pacientam nav PV, tad pašreiz vairs netiek lietoti tādi termini kā “normāls” vai “paaugstināts PSA”, bet kā akceptējams termins tiek izmantots “PV risks pie kāda konkrēta PSA līmeņa”.

2.6.3. Brīvais PSA/PSA

Pašreiz visvairāk pētītais, kā arī visplašāk izplatītais parametrs klīniskajā darbā, lai atšķirtu LPH no PV, ir brīvā PSA (bPSA) un kopējā PSA attiecība. Šo parametru izmanto, lai noteiktu PV risku vīriešiem, kuru PSA līmenis ir no 4 ng/ml līdz 10 ng/ml un DRI nav aizdomas par PV. Prospektīvā multicenetriskā pētījumā tika noteikts, ka PV atrasts 56% gadījumu, ja bPSA/PSA < 0,1, bet tikai 8% gadījumu, ja bPSA/PSA > 0,25 (Catalona et al., 1998). Šis parametrs ļauj papildus izvairīties no nevajadzīgām biopsijām. bPSA/PSA nebūtu izmantojams, ja PSA > 10 ng/ml un PV monitoringā ir ar jau apstiprinātu PV.

2.6.4. PSA izmaiņu reģistrācija laikā

Lai reģistrētu PSA izmaiņas laikā, tiek izmantotas 2 metodes:

1. PSA pieauguma ātrums (*velocity*) (*PSAV*), kas tiek definēts kā PSA pieaugums gada laikā absolūtos skaitļos, mērāms ng/ml/gads (Carter et al., 1992).
2. PSA dubultošanās laiks (*doubling time*) (*PSADT*), kas mēra eksponenciāla PSA pieaugumu laikā, norādot relatīvās PSA izmaiņas (Schmid, McNeal and Stamey, 1993).

Šie abi parametri netiek izmantoti PV diagnostikai, jo rādītājus ietekmē prostatas tilpums, LPH, dažādas variācijas starp PSA līmeņa mērījumiem laikā, kā arī *PSAV* un *PSADT* paātrinājums vai palēninājums laikā. *PSAV* un *PSADT* pašreiz izmanto kā prognostiskos faktorus ārstētam PV (Arlen et al., 2008).

Pastāv vēl vairāki uz PSA testu balstīti parametri: PSA blīvums (*density*), vecuma specifiskās PSA līmeņa robežas u.c. Šo testu izmantošana praksē ir ļoti ierobežota to nelielās informativitātes dēļ.

2.6.5. TRUS un prostatas biopsija

Ar TRUS nav droši nosakāma PV lokalizācija, kā dēļ TRUS kontrolē neveic vis tēmētas, bet gan randomizētas (sistēmiskas) biopsijas, kaut arī papildu biopsiju var veikt aizdomīgajām zonām (Lee et al., 1989). Indikācijas biopsijai tiek stādītas pēc PSA un/vai DRI atradnes. Noteikti tiek ņemts vērā pacienta bioloģiskais vecums, blakusslimības, kā arī terapijas iespējas pozitīvas PV histopatoloģiskās atbildes gadījumā, kas ļautu izvairīties no hiperdiagnostikas (Roobol et al., 2010). Pirmais paaugstinātais PSA līmenis nebūtu jāuzskata par indikāciju tūlītējai biopsijai. PSA testu var atkārtot pēc dažām nedēļām tajā pašā laboratorijā, cenšoties šajā periodā ievērot tādas prasības kā atturēšanās no dzimumdzīves,

neveikt urīnpūšļa katetrizāciju, cistoskopiju vai kādu transuretrālu procedūru, nedrīkst būt norādījumi par urīnceļu infekciju (Eastham et al., 2003; Stephan et al., 2006). Rekomendētais paraugu skaits biopsijām ir 10 (Donovan et al., 2003). Vairāk nekā 12 paraugi netiek ieteikti, jo biopsijas informativitāte lielākam paraugu skaitam būtiski nepalielinās, bet pieaug komplikāciju risks (Eichler et al., 2006).

2.7. PV klīnika

Kā likums, PV agrīnās stadijās nav simptomu, jo PV parasti attīstās perifērā zonā, un sākumstadijās tam nav ietekmes uz uretru. Mūsdienās lielākā daļa PV tiek atklāta ar biopsiju, pēc aizdomīga PSA un/vai DRI. Simptomu esamība parasti norāda uz lokāli izplatītu vai jau metastātisku slimību. PV augšana uretras vai urīnpūšļa kakla virzienā rada tā saucamos apakšējo urīnceļu simptomus (AUCS), kuri arī nav specifiski tikai PV. Pacientam var parādīties simptomi, kurus var iedalīt šādās grupās:

- obstruktīvie simptomi – mikcijas aizkavēšanās, vājāka urīna strūkļa, intermitējoša mikcija;
- iritatīvie simptomi – bieža mikcija, niktūrija, neatliekama vajadzība urinēt, urīna nesaturēšana.

Slimībai lokāli progresējot un PV ieaugot sēklas pūslīšos vai sēklas vados, var novērot hematospermiju vai samazinātu spermas daudzumu. Erektīlā disfunkcija var rasties, ja PV izplatās uz neirovaskulāro kūlīti, kas satur kavernozo nervu, kurš nāk no iegurņa pinuma.

Slimībai izplatoties iegurņa limfmezglos, var novērot limfostāzi apakšējās ekstremitātēs. Limfostāzi var arī izsaukt iegurņa vēnu kompresija un/vai tromboze limfogēno metastāžu dēļ.

Hematogēnās metastāzes visbiežāk skar skeletu, kas var izpausties kā skeleta sāpju sindroms, patoloģiski lūzumi vai anēmija sarkano kaula smadzeņu bojājuma dēļ. Metastāzes plaušās, aknās vai citos orgānos liecina par izteiktu procesa ielaistību un par ļoti nelabvēlīgu prognozi.

2.8. PV prognostiskās grupas

Lai novērtētu PV ārstēšanas rezultātu, tiek izmantoti vairāki parametri:

1. Klīniskie – kopējā izdzīvotība, vēža specifiskā izdzīvotība, metastāžu brīvā izdzīvotība.

2. Ķirurģiskie – T3a un T3b stadiju esamība operācijas materiālā, pozitīvas rezekcijas līnijas, metastazēšanās limfmezglos.
3. Bioķīmiskie – iespējamais bioķīmiskais recidīvs (PSA).

Lai prognozētu PV patieso stadiju *TNM* klasifikācijā pēc klīniskajiem datiem (pimsterapijas etapā), lai prognostiski novērtētu PV bīstamību katrā konkrētā gadījumā – iespējamo agresīvo augšanu, iespējamo ekstrakapsulāro izplatību, metastazēšanās risku, tādējādi arī prognozējot *OS*, *CSS* un metastāžu brīvo izdzīvotību, izmanto vairākus tā saucamos klasiskos prognostiskos faktoros: klīniskā T stadija, PSA, Glīsona skaitlis. Apvienojot šos rādītājus, kuri katrs pats par sevi ir prognostiski nozīmīgi, tiek iegūts pilnīgāks kopskats, kas PV pacientam kopā ar ārstu ļauj labāk izvēlēties ārstēšanu konkrētā gadījumā. Džona Hopkina (*John Hopkins*) medicīnas centrā Baltimorā pirmoreiz tika izstrādātas nomogrammas jeb Pārtina (*Partin*) tabulas (pēc idejas autora), balstoties uz PV pacientu datiem no 1982. līdz 1996. gadam. Kā redzams, pirmie dati tika iegūti vēl pirms PSA ēras (Partin et al., 2001). Pārtins ar līdzautoriem 1997. gadā pirmais publicēja nomogrammas, balstītas uz klasiskajiem prognostiskajiem faktoriem (Partin et al., 1997). Ieviešot rutīnas praksē PSA, strauji pieauga T1c stadija, pēdējās nomogrammas koriģētas, pamatojoties uz 5629 veiktām radikālām prostatektomijām (RP) Džona Hopkina medicīnas centrā, laika posmā no 2006. līdz 2011. gadam (Eifler et al., 2013). 1998. gadā D'Amiko ar līdzautoriem pirmoreiz piedāvāja nemetastātiska PV prognostisko risku stratifikācijai izmantot trīs grupas – zema, vidēja un augsta riska grupas, lai paredzētu iespējamo bioķīmisko recidīvu pēc radikālas prostatektomijas vai radikālas staru terapijas (D'Amico et al., 1998). Pašreiz ir vairāk nekā 20 pirmsārstēšanas prognostiskie modeļi, kuros dažādi tiek kombinēti klasiskie prognostiskie faktori (Capitanio et al., 2010). *EAU* 2016. gada vadlīnijās izšķir tālāk norādītās grupas (skatīt 2.5. tabulu). (Mottet et al., 2016)

2.5. tabula

PV riska grupas (Mottet et al., 2016)

Kritēriji	Zems risks	Vidējs risks	Augsts risks	
	PSA < 10 ng/ml un GS < 7 un cT1-2a	PSA 10–20 ng/ml vai GS 7 vai cT2b	PSA > 20 ng/ml vai GS > 7 vai cT2c	jebkurš PSA jebkurš GS cT3-4 vai cN +
	Lokalizēts			Lokāli izplatīts

GS – Glīsona skaitlis

2.9. PV ārstēšana

2.9.1. Atliktā ārstēšana

Visā pasaulē pastāv milzīga atšķirība starp PV incidenci un mirstību. ASV 2007. gadā uz 240 890 jaunu PV gadījumu bija tikai 33 720 nāves gadījumu (American Cancer Society, 2011). Autopsiju dati norāda, ka pacientiem, kuri miruši no cita iemesla, PV tika atklāts 60–70% gadījumu (Haas et al., 2008). Risks saslimt ar PV ir 15–20%, bet risks nomirt no PV – 3% (Jemal et al., 2006). PSA ēras laikā ir pieaudzis mazu, lokalizētu un labi diferencētu PV skaits, kas liecina par hiperdiagnostiku, un šiem PV gadījumiem nebūtu nepieciešama tūlītēja ārstēšana. Tāpēc šai PV grupai kā viena no iespējām tiek piedāvāta novērošanas stratēģija, kurai ir 2 veidi:

1. Atliktā vai simptomu noteiktā ārstēšana (*Watchful waiting*) (*WW*). Šis termins radās pirms PSA ēras, kad pacients tika novērots, līdz PV kļuva lokāli izplatīts vai metastātisks. Turpmāk pacients tika ārstēts atkarībā no simptomiem: saņēma hormonterapiju, urīna retences dēļ tika veikta paliatīva transuretrāla prostatektomija (TURP), saņēma paliatīvu staru terapiju metastāžu gadījumā.
2. Aktīva novērošana (*Active surveillance*) (*AS*) – ieviesta pēdējā desmitgadē, kad kopā ar pacientu tiek pieņemts lēmums uzreiz neuzsākt ārstēšanu. Pacients tiek novērots, PV progresijas gadījumā (īss *PSADT* laiks, Glīsona skaitļa palielināšanās atkārtotā biopsijā) saņemot radikālu ārstēšanu. Detalizētāk aktīvās novērošanas un atliktās ārstēšanas atšķirības ir norādītas 2.6. tabulā. (Mottet et al., 2016)

2.6. tabula

Aktīvās novērošanas un atliktās ārstēšanas salīdzinājums (Mottet et al., 2016)

	Aktīvā novērošana	Atliktā ārstēšana
Terapijas mērķis	Izārstēšana	Paliatīva terapija
Novērošana	Noteikts grafiks	Individuāli pacientam
Izmeklējumi	DRI, PSA, atkārtotas biopsijas, MRI	Nav noteikti
Paredzamā izdzīvotība	> 10 gadiem	< 10 gadiem
Mērķis	Samazināt ar ārstēšanu saistītās komplikācijas, nesamazinot izdzīvotību	Samazināt ar ārstēšanu saistītās komplikācijas
Komentāri	Tikai zema riska pacientiem	Piemērojama visu stadiju pacientiem

Atliktās ārstēšanas koncepcija balstās uz apsvērumu, ka PV parasti lēni progresē, ar to saslimst veci cilvēki, kam parasti ir kāda blakussaslimšana, kura prognostiski ir daudz bīstamāka nekā PV (Adolfsson, 2008).

PV pacientu vēža specifiskās izdzīvotības un metastāžu brīvās izdzīvotības procentos salīdzinājums atkarībā no PV anaplāzijas pakāpes ir aplūkojams 2.7. tabulā (Klotz et al., 2010).

2.7. tabula

PV pacientu vēža specifiskā izdzīvotība un metastāžu brīvā izdzīvotība

Anaplāzijas pakāpe	5 gadi (%)	10 gadi (%)
VĒŽA SPECIFISKĀ IZDZĪVOTĪBA		
G I	98 (96–99)	87 (81–91)
G II	97 (93–98)	87 (80–92)
G III	67 (51–79)	34 (19–50)
METASTĀŽU BRĪVĀ IZDZĪVOTĪBA		
G I	93 (90–95)	81 (75–86)
G II	84 (79–89)	58 (49–66)
G III	51 (36–64)	26 (13–41)

Šie dati ir ļoti līdzīgi uz *SEER* reģistra datu bāzes veiktajai analīzei, kuros norādīts, ka PV 10 gadu *CSS* atkarībā no anaplāzijas pakāpes 1, 2, un 3 bija 91%, 90% un 74% (Lu-Yao et al., 2009). Aktīvā monitoringa koncepcija ir samērā jauna un balstās uz ideju par nevajadzīgas ārstēšanas atlikšanu vai neveikšanu, kā dēļ necieš pacienta dzīves kvalitāte. Pašreiz nav pietiekami daudz pētījumu, lai varētu izdarīt kādus secinājumus.

2006. gadā ASV tika uzsākts multicentriskais klīniskais pētījums, kurā tiek salīdzināts aktīvs monitorings un tūlītēja ārstēšana PV pacientiem. Pētījumu plāno pabeigt 2025. gadā, bet ir jau publicēti pirmie rezultāti par 450 PV pacientiem ar T1c, T2a stadijām un PSA < 10 ng/ml (Klotz et al., 2010). Vidējais novērošanas laiks – 6,8 gadi. *OS* bija 78,6%, 10 gadu *OS* – 68%, 10 gadu *CSS* – 97,2%, 62% no visiem pacientiem vēl atradās aktīvā monitoringa grupā. Pētījuma laikā 30% pacientu PV tika klasificēts kā augstāka riska nekā iekļaušanas brīdī (*PSADT* < 3 gadi, Glīsona skaitlis atkārtotā biopsijā – augstāks nekā pirmajā), un pacienti saņēma kuratīvu terapiju. 10% pacientu paši izvēlējās aktīvu ārstēšanu.

Pamatojoties uz pašreiz pieejamajiem datiem, 2016. gada *EAU* vadlīniju ieteikumi ir šādi:

1. Atlikto ārstēšanu rekomendēt:
 - T1a G1/G2 gadījumā. Pacientiem, kuru izdzīvotība paredzama > 10 gadi, PSA kontroles, atkārtotas biopsijas pēc nepieciešamības.

- T1b–2b G1/G2, asimptomātiskiem pacientiem, kuru izdzīvotība paredzama < 10 gadi.
2. Aktīvu monitoringu ieteikt mazākā PV riska progresijas gadījumā: cT1–2a, PSA < 10 ng/ml, Glīsona skaitlis < 6, viena pozitīva biopsija, kurā PV ir mazāk par 50%. Kontrole balstās uz DRI, PSA un atkārtotām biopsijām.

2.9.2. Radikāla prostatektomija (RP)

RP ir PV ķirurģiska ārstēšana, kuras apjoms ir visas prostatas izņemšana kopā ar sēklas pūslīšiem, nepieciešamības gadījumā ietverot blakusaudus, lai nebūtu tumora pozitīvu rezekcijas līniju. Bieži papildus tiek veikta arī reģionālā limfadenektomija. Pastāv vairākas RP tehnikas: vaļējas operācijas – retropubiska RP un perineāla RP, minimāli invazīvās – laparoskopiska RP. ASV robota asistēta RP pašreiz ir uzskatāma par t.s. “zelta standartu”, un šī operācijas tehnika iegūst popularitāti arī Eiropā. RP parasti tiek piedāvāta PV pacientiem ar prognozējamo izdzīvotību > 10 gadiem. *SPCG-4 (The Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4)* pētījumā 2011. gadā tika analizēti 15 gadu rezultāti, salīdzinot 347 pacientu grupu, kuriem veica RP, ar 348 pacientu grupu ar atlikto terapiju (Bill-Axelsson et al., 2011). Piecpadsmit gadu kumulatīvā nāves gadījumu incidence RP grupā bija 14,6%, atliktās ārstēšanas grupā – 20,7%. RP grupā *CSM* bija mazāka nekā atliktās ārstēšanas grupā, RR (relatīvais risks) = 0,62 (95% TI 0,44; 0,87, p = 0,01). Kopumā, lai izvairītos no vienas nāves PV dēļ, bija jāārstē 15 pacienti, bet vīriešiem jaunākiem par 65 gadiem – 7 pacienti. *PIVOT (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial)* pētījumā ASV 364 pacienti tika iekļauti RP grupā, bet 367 – atliktās terapijas grupā (Wilt et al., 2012). 15 gadu kumulatīvā nāves gadījumu incidence RP grupā bija 5,8%, savukārt atliktās ārstēšanas grupā – 8,4%, RR = 0,63 (p = 0,09). Kā redzams, šajā pētījumā netika atrasta statistiski ticama RP grupas priekšrocība pār atliktās terapijas grupu. 2006. gadā tika publicēti dati, kuros Sietlā, ASV, tika pētīta lokāli neizplatīta PV pacientu *CSS* un *OS* pēc 787 RP, kuras veiktas laika posmā no 1954. līdz 1994. gadam (Porter et al., 2006). 15 un 25 gadu *CSS* attiecīgi bija 99,0% un 81,5%, *OS* – 93,5% un 193%. Lokāli izplatīta PV gadījumā *CSS* 5, 10 un 15 gadus pēc RP uzrādīja augstus skaitļus – attiecīgi 95%, 90% un 79% (Ward et al., 2005). *EAU* 2016. gada vadlīnijās ir iekļautas šādas indikācijas PV ārstēšanai ar RP:

1. Pacienti ar zema un vidēja riska lokalizētu PV (cT1a–2b un Glīsona skaitlis 2–7, PSA < 20 ng/ml un prognozējamā izdzīvotība > 10 gadi).
2. Pacienti ar T1a stadiju un prognozējamo izdzīvotību > 15 gadi vai Glīsona skaitlis 7.

3. Atlasīti augsta riska PV pacienti ar mazu audzēja tilpumu (cT3a vai Glīsona skaitlis 8–10, vai PSA > 20 ng/ml).
4. Atlasīti ļoti augsta riska PV pacienti (cT3b–4 vai N1), paredzot papildu terapijas iespējas.

2.9.3. Radikāla staru terapija (ST)

Pašreiz nav pieejami randomizēti pētījumi, kuros salīdzinātu RP un radikālu staru terapiju. Sietlas PV centrā, ASV, tika izveidota PV rezultātu studiju grupa (*The Prostate Cancer Results Study Group*), kuras mērķis bija veikt dažādu PV ārstēšanas metožu efektivitāti (Grimm et al., 2012). PV ārstēšanas metodes ir ļoti dažādas: ķirurģiska PV ārstēšana ietver 4 dažādas operācijas pamatmetodes (retropubiska RP, perineāla RP, laparoskopiska RP, robota asistēta RP un šo metožu variācijas), trīsdimensiju konformālā staru terapija (*3D-CRT*) un intensitātes modulēta distances staru terapija (*IMRT*), protonu kūļa un oglekļa jonu kūļa terapija, brahiterapija, krioterapija, augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa (*HIFU*). Šo metožu salīdzināšana ir ļoti grūta, jo netiek nodrošināts kāds vienojošs protokols ziņojumiem, tiek izvirzīti dažādi mērķi, jaunāku tehnoloģiju ieviešana traucē ilgtermiņa salīdzināšanas iespējas. Darba grupa pētīja literatūru no 2000. līdz 2010. gadam. Tika apzināti vairāk nekā 18 000 rakstu par šādu tēmu, kam sekoja skrupuloza atlase pēc šādiem pamata parametriem: minimālais vidējais novērošanas laiks – 5 gadi, pacientu sadalīšana zema, vidēja, augsta riska grupās, klīniskās un patoloģiskās stadijas noteikšana, bioķīmiskā slimības recidīva kontrole, katrā riska grupā vismaz 100 pacienti (augsta riska grupā – 50). Tika salīdzināts laiks bez bioķīmiskā recidīva. Kā labākā metode tika atzīmēta: zema riska grupai – brahiterapija, vidēja riska grupai – ārējās staru terapijas kombinācija ar brahiterapiju (līdzvērtīga brahiterapijai), augsta riska grupai – ārējās staru terapijas kombinācija ar brahiterapiju ar hormonu terapiju. Radikāla ST pēc izdzīvotības rādītājiem ir praktiski identiska ķirurģiskai ārstēšanai (National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1988). Dzīves kvalitātes novērtējums pēc radikālas ST un RP vērtējams kā līdzvērtīgs (Fowler et al., 1996). Tādējādi radikāla ST kādā no tās veidiem ir vērtējama kā nopietna alternatīva operatīvai terapijai. *EAU* 2016. gada vadlīnijās radikāla ST ir ieteikta:

1. T1c–2c, N0, M0, arī jauniem vīriešiem, kuri nevēlas operatīvu terapiju.
2. Augsta riska pacientiem (PSA > 20 ng/ml un/vai Glīsona skaitlis 8–10), kopā ar ilgstošu hormonterapiju *OS* uzlabošanai.
3. T3–4, N0, M0, kuru kopējais veselības stāvoklis ļauj izturēt ST, kopā ar ilgstošu hormonterapiju.

4. cT1–2a , PSA < 10 ng/ml, Glīsona skaitlis < 7, prostatas tilpums < 50 ml, anamnēzē nav TURP, zems *IPSS*, iesakāma kā alternatīva transperineāla brahiterapija.
5. T3, N0, M0. Pēc RP ar pozitīvām rezekcijas līnijām tūlītēja ST uzlabo bioķīmiskā recidīva un klīniskā recidīva laiku.
6. Pēc RP stadija T2-3, N0, M0, ja saglabājas paaugstināts PSA vai ir bioķīmiskais recidīvs, terapija jāuzsāk, kamēr PSA < 0,5 ng/ml.
7. T3–4 , N0, M0, pievienojot adjuvantu HT 3 gadus, uzlabojot OS.

2.9.4. Hormonu terapija (HT)

HT pirmsākumi ir datējami ar 1941. gadu, kad pirmo reizi tika aprakstīts PV hormonālais jutīgums. PV progress tika nomākts ar ķirurģisku kastrāciju vai estrogēnu terapiju (Huggins and Hodges, 2002; Huggins, Stevens and Hodges, 1941). Kopš tā laika HT ar androgēnu nomākšanu ir kļuvusi par pamatstratēģiju izplatīta PV gadījumos. Prostatas dziedzeri fizioloģiski ir hormonjutīgi, vīrišķie hormoni stimulē prostatas dziedzeršūnu augšanu, funkciju un proliferāciju. Kaut arī testosterons pats nav tumorigēns, tas, attīstoties PV, veicina tā šūnu augšanu (Walsh, 1975). Androgēnu avots organismā ir sēklinieki (90–95% no kopējā daudzuma) un virsnieru garoza (5–10% no kopējā daudzuma). Testosterona sekrēcija tiek regulēta organismā ar hipotalamisko hipofīzes gonādālo asi ar negatīvās atgriezeniskās saites palīdzību. Hipotalamā LHRH jeb luteinizējošā hormona atbrīvotājhormons stimulē hipofīzes priekšējo daļu, kurā tiek sintezēts un izdalīts LH jeb luteinizējošais hormons un FSH jeb folikulstimulējošais hormons. LH stimulē Leidiga šūnas sēkliniekos, kuras savukārt ražo testosteronu. Nonākot prostatā, testosterons enzīma 5- α -reduktāzes iespaidā pārvēršas aktīvajā metabolītā 5- α -dihidrotestosteronā, kurš ir 10 reizes spēcīgāks par testosteronu. Vienlaicīgi testosterons, cirkulējot asinīs, pārvēršas par estrogēniem, kuri kopā realizē negatīvo atgriezenisko saiti LH sekrēcijai. Ja prostatas šūnām tiek samazināta androgēnu piekļuve, tiek izsaukta apoptoze. PV gadījumā jebkura ārstēšana, kas samazina androgēnu aktivitāti, tiek uzskatīta par HT jeb ADT (androgēnu deprivācijas terapija).

Testoterona nomākšanu iespējams panākt 2 veidos:

1. Samazinot testosterona sekrēciju sēkliniekos, kā dēļ tiek veikta ķirurģiska vai medikamentoza kastrācija.
2. Samazinot cirkulējošā testosterona aktivitāti prostatas šūnu receptoros, kā dēļ tiek izmantotas konkurējošas vielas jeb antiandrogēni.

Šīs abas metodes kombinējot, tiek panākta totāla androgēnu blokāde.

Samazinot testosterona sekrēciju sēkliniekos, tiek panākts ļoti zems tā līmenis, ko dēvē par kastrācijas līmeni, un tam jābūt < 50 ng/dL.

Abpusēja orhektomija

Ir divu veidu abpusēja orhektomija: pilnīga vai subkapsulāra (tiek atstāta *tunica albuginea* un sēklinieka piedēklis). Operācijas ir salīdzinoši vienkāršas, un tas ir ātrākais veids, kā sasniegt kastrācijas līmeni, parasti mazāk nekā 12 stundās. Šai metodei ir psiholoģiska rakstura trūkumi, jo ne vienmēr vīriešiem ir pieņemamas šīs operācijas, tā kā tiek aizskarta viņu vīrišķība.

Estrogēni

Estrogēniem ir vairāki darbības mehānismi: LHRH sekrēcijas mazināšana, androgēnu inaktivācija, Leidiga šūnu darbības nomākšana.

Dietilestilbesterols (DES) ir biežāk lietotais estrogēns PV ārstēšanā. Terapeitiskais efekts tiek sasniegts, lietojot preparāta 1 mg dienā. Estrogēnu galvenais trūkums ir to kardiotoxicitāte, kā arī paaugstinātais trombožu risks, kā dēļ ilgu laiku estrogēni netika izmantoti PV ārstēšanā kā pirmās rindas preparāti, kaut gan interese par tiem pieaug sakarā ar to mazo ietekmi uz osteoporozes veidošanos (Seidenfeld et al., 2000).

LHRH agonisti

LHRH agonisti pašreiz ir visbiežāk lietotie preparāti PV HT (McLeod, 2003). Tie ir sintētiski LHRH analogi, parasti kā depo preparāti, lietojami vienu reizi mēnesī, trīs mēnešos, sešos mēnešos vai gadā. Pēc pirmās injekcijas tiek stimulēti hipofīzes LHRH receptori, kā dēļ izdalās daudz LH un FSH. Tiek iegūts t.s. "testosterona uzplūds" jeb uzliesmojums, kurš sākas divas dienas pēc injekcijas, ilgst apmēram nedēļu. Šo efektu mazina simultāna antiandrogēnu divu nedēļu terapija. Ilgstošas LHRH agonistu ekspozīcijas dēļ hipofīzē notiek LHRH receptoru lejupregulācija, samazinot LH un FSH produkciju, rezultātā arī samazinot testosterona produkciju.

Testosterons sasniedz kastrācijas līmeni divās līdz četrās nedēļās (Klotz et al., 2008).

LHRH antagonisti

LHRH antagonisti konkurējoši saistās ar LHRH receptoriem hipofīzē un ātri samazina LH un FSH līmeni asinīs; netiek novērots uzliesmojuma efekts. Šīs preparātu grupas galvenais trūkums ir spēcīgi alerģiskas (histamīna sekrēcijas) blaknes, nav pieejamas preparātu depo formas (ilgākā ir viena mēneša *degarelix* subkutānas injekcijas forma).

Antiandrogēni

Pašreiz ir pieejami 2 antiandrogēnu veidi pēc to ķīmiskās struktūras:

1. Steroīdie antiandrogēni: ciproterona acetāts (CPA), megestrola acetāts, medroksiprogesterona acetāts.
2. Nesteroīdie antiandrogēni: nilutamīds, bicalutamīds, flutamīds.

Abas preparātu grupas konkurē ar testosteronu receptoru līmenī. Steroīdie antiandrogēni darbojas arī centrālā līmenī, ar negatīvo atgriezenisko saiti mazinot LH un FSH sekrēciju. Tādējādi, lietojot nesteroīdos antiandrogēnus, testosterona līmenis asinīs ir normāls vai paaugstināts. Steroīdie antiandrogēni ir hidroksiprogesterona atvasinājumi. Tā kā tie mazina testosterona līmeni asinīs, to galvenie blakusefekti ir libido zudums un erektilā disfunkcija (ED), retāk – ginekomastija, kā arī kardiotoxicitāte un hepatotoksicitāte. Nesteroīdos antiandrogēnus PV monoterapijā iesaka, jo, nemazinot testosteona līmeni asinīs, tas uzlabo dzīves kvalitāti: saglabā libido, neveicina osteoporozi (Iversen, 2002). Terapijas blaknes ir ginekomastija, karstuma viļņi, hepatotoksicitāte.

HT ir standartterapija metastātiska RP gadījumā, parasti izmantojot LHRH agonistus (Pagliarulo et al., 2012). Orhektomija ir piedāvājama kā adekvāta alternatīva, ja pacients to akceptē.

Totāla androgēnu blokāde (TAB), lietojot LHRH antiandrogēnus, balstās uz ideju par papildu androgēnu nomākšanu, kuri tiek ražoti virsnierēs. Šī terapijas metode, salīdzinot ar monoterapiju, dod nelielu, mazāku par 5%, piecu gadu, izdzīvotības paildzināšanos (Samson et al., 2002; Schmitt et al., 2001).

Kā alternatīva nepārtrauktai HT pastāv intermitējoša HT. Tās pamatdoma balstās uz apsvērumu, ka, nelietojot zāles nepārtraukti, PV šūnas ilgāk saglabā jutību uz terapiju, un hormonrefraktārais stāvoklis jeb tā saucamais kastrācijas rezistentais PV attīstīsies vēlākā laika posmā, pagarināsies pacienta izdzīvotība. *SWOG (the Southwest Oncology Group)* pētījumā ar metastātisku PV tika iekļauti 1134 pacienti, sadalot tos intermitējošas un nepārtrauktas HT grupā. Vidējā izdzīvotība pa grupām bija attiecīgi 5,1 un 5,8 gadi (Hussain

et al., 2012). Pacienti ar PV recidīvu pēc staru terapijas tika piedāvāts salīdzinošs pētījums, tos iedalot intermitējošas un nepārtrauktas HT grupā; pētījumā tika iekļauti 1836 pacienti. Vidējā izdzīvotība pa grupām attiecīgi bija 8,8 gadi un 9,1 gads (Klotz et al., 2011). Abi pētījumi liecināja, ka vidējā izdzīvotība ir nedaudz augstāka nepārtrauktās HT grupā.

2.10. PV ģenētiskais raksturojums

Pētot mutācijas, PV iespējams izdalīt vairākus mehānismus, kuri noved pie PV attīstības. Šos mehānismus, savukārt, atkal ir iespējams grupēt 2 lielās daļās:

1. Kanceroģenēzes mehānismi, kuri raksturīgi lielākajai daļai ļaundabīgu audzēju, ieskaitot PV.
2. Kanceroģenēzes mehānismi, kuri būtu specifiski PV.

2.10.1. Kopējie kanceroģenēzes mehānismi

Fosfoinosotīd-3-kināzes(PI3K)–mTOR signālu pārnese ceļš

Mutācijas šo signālceļu kodējošos gēnos atrod 25–70% PV, ar augstāku incidenci – metastātiskā PV. 10q23 hromosomā lokalizētajā tumoru supresorā – fosfatāzes un tenzīna homoga gēnā (*PTEN*) vienā no biežākajiem sastop mutācijas vēža gadījumā. *PTEN* darbojas, lai defosforilētu lipīdu signāla starpnieku, tādējādi inaktivējot PI3K atkarīgo signālu. Heterozigotas (retāk homozigotas) 10. hromosomas delēcijas *PTEN* lokalizācijas vietā novēro ap 40% primāra PV gadījumu, inaktivācijas mutācijas – vēl 5–10% (Barbieri et al., 2012; Cairns et al., 1997; Grasso et al., 2012; Weischenfeldt et al., 2013), turklāt inaktivācijas mutācijas biežāk ir sastopamas izplatīta PV gadījumā (Barbieri et al., 2012; Beltran et al., 2013; Grasso et al., 2012; Kumar et al., 2011; Taylor et al., 2010).

Gēnu amplifikācija un punktveida mutācijas fosfatidilinositol-4,5-bifosfonāta 3-kināzē, katalītiskajā *PIK3CA* gēnā noved pie šī mehānisma hiperaktivācijas. *PIK3CA* amplifikāciju novēro aptuveni 25% PV (Barbieri et al., 2012; Sun et al., 2009), punktveida mutācijas – aptuveni 5% PV (Barbieri et al., 2012; Sun et al., 2009).

RAS/RAF signālcēš

MAPK mehānismam ir būtiska nozīme plaušu, olnīcu, aizkuņģa dziedzera, gastrointestinālā trakta ļaundabīgu audzēju un melanomas attīstībā. *MAPK* aktivējas kā atbildes reakcija uz augšanas faktoriem, citokīniem, adhēzijas molekulām. Savukārt PV šūnās aktivētie RAS un RAF inducē *MAPK* aktivitāti un var pastiprināt androgēnu receptoru (AR) transkripcijas aktivitāti (Bakin et al., 2003). *MAPK* mehānisma komponentu hiperaktivitāte ir bieži sastopama PV metastāzēs, lai gan šo komponentu mutācijas nav biežas (Barbieri et al., 2012; Grasso et al., 2012; Taylor et al., 2010). Tāpat arī *MAPK* mehānisma aktivāciju var izsaukt mutācijas *KRAS*, *RAF1* un *BRAF* gēnos (Palanisamy et al., 2010; Wang et al., 2011).

TP53

Tumoru supresora gēna *TP53* mutācijas ir visbiežāk sastopamās cilvēka vēža šūnās. *TP53* proteīns darbojas kā transkripcijas faktors, aktivēdams to gēnu transkripciju, kuri iesaistīti šūnu cikla arestā, dezoksiribonukleīnskābes (DNS) reparācijas procesā un apoptozē. PV gadījumā *TP53* lokusa delēcijas ir vērojamas 25–40% gadījumu, punktveida mutācijas – 5–40% gadījumu (Barbieri et al., 2012; Beltran et al., 2013; Grasso et al., 2012; Kumar et al., 2011; Lindberg et al., 2013; Taylor et al., 2010).

Retinoblastomas proteīns (Rb)

Rb ir klasisks audzēju supresors, kurš kontrolē šūnas ciklu, un daudzu lokalizāciju vēža gadījumā cilvēkam ir šī gēna delēcijas vai punktveida mutācijas. Šo proteīnu kodē retinoblastomas 1 (*RBI*) gēns, kura delēciju klīniski lokalizēta PV gadījumā novēro reti, lai gan tas ir inaktivēts līdz 45% kastrācijas rezidenta PV gadījumā (KRPV) (Beltran et al., 2013; Grasso et al., 2012; Taylor et al., 2010). Rb piedalās AR signālu modulācijā un inhibē PV pāreju uz KRPV (Aparicio, Den and Knudsen, 2011).

2.10.2. PV specifiskie kancerogēnes mehānismi

Androgēnu signālu bojājumi

PV patoģenēzē androgēnu signāli ieņem galveno lomu, kopš tika konstatēta izplatīta PV regresija pēc kastrācijas veikšanas. Ģenētiskie pētījumi apstiprina atkārtotu androgēnu signālu bojājumu būtisko lomu PV patoģenēzē un attīstībā. Šie bojājumi iekļauj gan AR bojājumus, gan proteīnu bojājumus, kuri ietekmē AR aktivitāti un tā regulēto gēnu ekspresiju.

AR ir ligandu atkarīgs kodola transkripcijas faktors. AR mutācijas lielākoties ir vērojamas KRPV gadījumā (Carver et al., 2011; Sobin et al., 2009; Tomlins et al., 2009). Jaunākie genomu sekvenēšanas pētījumi liecina, ka AR amplifikāciju novēro 23 no 50 ārstētiem metastātiskiem PV (46%), punktveida mutācijas – 5 no 50 ārstētiem metastātiskiem PV (10%), bet ļoti reti – (< 1%) lokalizēta PV gadījumā (Barbieri et al., 2012; Grasso et al., 2012). Šāda atradne ir ļoti līdzīga Teilora un līdzautoru pētījumam, kurā metastātiska PV gadījumā AR amplifikāciju novēroja 40% un mutācijas – 10%, savukārt šīs izmaiņas praktiski nebija vērojams primāru PV gadījumā (Taylor et al., 2010). Šāda atradne liecina par labu hipotēzei, ka bojājumi AR gēnā paši par sevi nespēlē lomu PV patoģenēzē, bet parādās kā rezistences mehānisms PV hormonālās terapijas laikā. Pētījumi liecina, ka pat izplatīta PV gadījumā, kas vairs nereaģē uz androgēnu bloķēšanu, AR signāli vēl aizvien ir aktīvi un spēlē lomu slimības progresijā; tāpēc pašreiz termins “hormonrefraktārs PV” tiek aizstāts ar KRPV (Paulo et al., 2012).

ETS gēnu saplūšana

Lielu soli izpratnē par PV molekulāro bioloģiju sniedz pētījumi, kuros konstatēta gēnu saplūšana starp androgēnu regulācijas gēniem un *ETS* grupu, kas ir onkogēnās transkripcijas faktori PV gadījumā (Tomlins et al., 2009; Tomlins et al., 2007; Tomlins et al., 2005). Visbiežāk ir novērota gēna *TMPRSS2* un transkripcijas faktora *ERG* saplūšana. *ETS* translokācijas novēro pamatā PSA skrīnētiem pacientiem 27–79% prostatas biopsiju un prostatektomijas paraugu analīzēs (Tomlins et al., 2009). Pētījumos ar pelēm specifiskās *ETS* izpausmes prostatā noveda pie PIN (prostatas intraepiteliāla neoplāzija), kas kombinācijā ar hiperekspresiju un *PTEN* zudumu rezultējas ar invazīvu PV (Carver et al., 2009; King et al., 2009; Klezovitch et al., 2008). Tas ļauj secināt, ka augstā *ETS* gēnu saplūšana un kā sekas – *ETS* darbības deregulācija – ir būtisks faktors PV attīstībā.

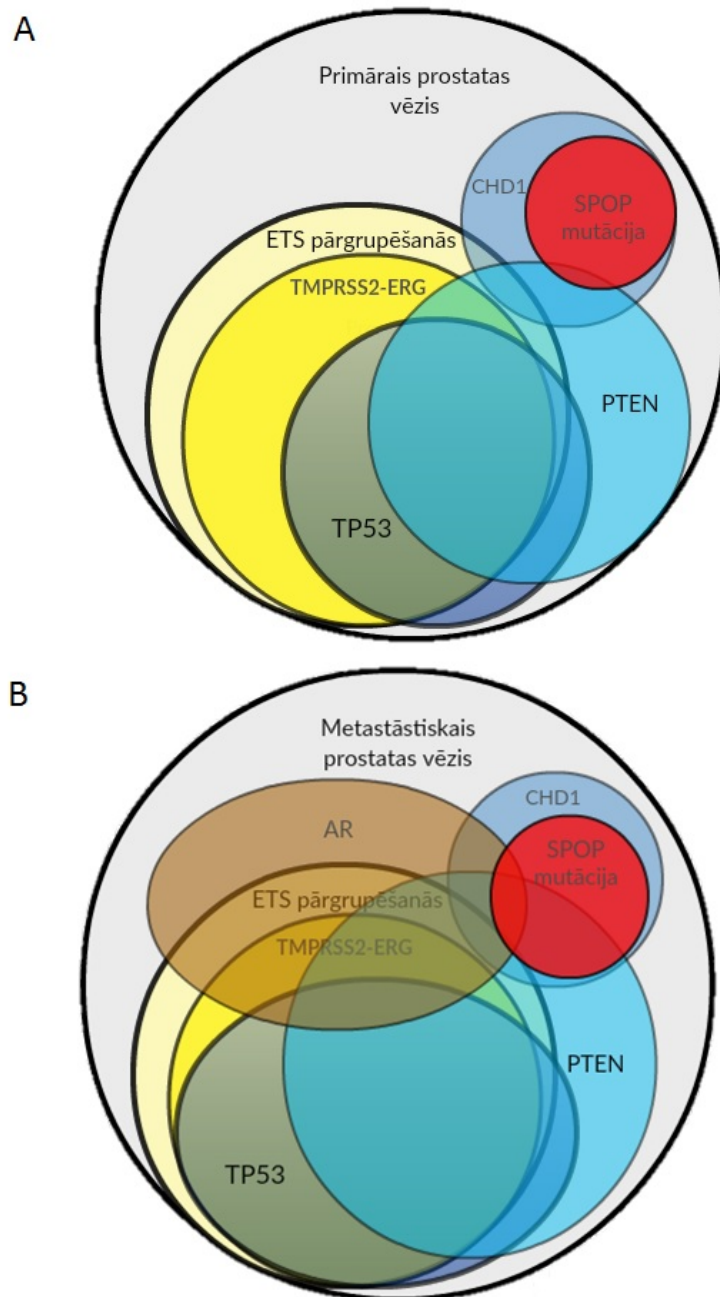
Ar gēnu ekspresiju un hromatīna regulāciju saistītās mutācijas

Būtiska loma vēža attīstībā piemīt hromatīna epiģenētiskai regulācijai. Mutantās olbaltumvielās, kuras iesaistītas hromatīna regulācijā, izraisa svarīgas izmaiņas gēnu ekspresijā un DNS bojājumu korekcijā. Gēnu *KDM6A*, *MLL2*, *MLL3* mutācijas, kuru kodētie produkti veic histonu modifikāciju, sastopamas PV (Barbieri et al., 2012; Grasso et al., 2012; Lindberg et al., 2013; Taylor et al., 2010). Šo gēnu kodētie proteīni piedalās histona H3 metilācijā, kurš spēlē būtisku lomu hromatīna regulācijā un transkripcijas kontrolē.

CHD1 gēns ir iesaistīts hromatīna stāvokļa remodelācijā un transkripcijas kontrolē. *CHD1* lokusa delēciju novēro 10–25% PV gadījumā, kā arī novēro šī gēna punktveida mutācijas (Barbieri et al., 2012; Berger et al., 2011; Grasso et al., 2012; Taylor et al., 2010).

EZH2 gēns piedalās gēnu ekspresijas kavēšanā un hromatīna regulācijā. PV gadījumā novēro *EZH2* hiperekspresiju, kas parasti asociējas ar agresīvu un metastātisku slimību (Varambally et al., 2002).

Primāra un metastātiska PV molekulāri ģenētiskās atšķirības ir aplūkojamas 2.5. attēlā.



2.5. attēls. PV molekulārā klasifikācija (Barbieri et al., 2013)

A. Primārajam PV visvairāk novēro *ETS* pārgrupēšanos, biežāk nekā *TMPRSS2-ERG* saplūšanu. *PTEN* un *TP53* tumoru supresori ir mutēti vai ir novērojama to delēcija 20–40% gadījumu ar ievērojamu savstarpēju un *ETS* pārgrupēšanās pārklāšanos. *SPOP* mutāciju novēro ap 10% primāra PV gadījumos, kura ir praktiski savstarpēji izslēdzoša ar *ETS* pārgrupēšanos un ļoti reta kopā ar *PTEN* mutāciju, bet ļoti saistīta ar *CHD1* mutāciju.

B. Metastātiskam PV būtiski pieaug *PTEN* un citu PI3K kancerogēneses komponentu īpatsvars un pieaug arī genoma aberācijas. *AR* mutācijas un amplifikācija pieaug pamatā ar HT ārstētam PV.

2.10.3. *CHEK2*

CHEK2 gēns kodē serīna/treonīna kināzi. Proteīnkināzes ir enzīmi, kuri fosforilē proteīnus. Rezultātā tiek mainīta mērķa proteīna aktivitāte tā lokalizācija šūnā vai saistība ar citiem proteīniem. *Checkpoint Kinase 2* piedalās šūnas cikla kontrolē. DNS dubultpārrāvuma gadījumā, ko var izsaukt toksiskas ķīmikālijas, radiācija vai ultravioletais starojums, tiek aktivēta *Checkpoint Kinase 2*. *Checkpoint Kinase 2* fosforilē p53 proteīnu, apstādina dalīšanās procesu jeb veic šūnas cikla arestu. Ja DNS bojājums ir labojams, tiek fosforilēts (aktivēts) *BRCA1* proteīns, kurš ir atbildīgs par DNS bojājuma labošanu. Ja DNS bojājums nav labojams, tiek uzsākta apoptoze (Bartek and Lukas, 2003). Tādējādi *CHEK2* ir uzskatāms par tumoru supresoru gēnu, kas neļauj šūnām pārāk ātri un nekontrolēti dalīties. *CHEK2* mutācijas ir saistītas ar KV, vairogdziedzera vēzi, resnās zarnas vēzi, nieres šūnu vēzi, kuņģa vēzi. *CHEK2* mutācijas ir saistāmas ar prostatas vēzi. Veicot 578 PV pacientu analīzi, Dongs ar līdzautoriem konstatēja 28 (4,8%) iedzimtas *CHEK2* mutācijas (16 jaunas) (Dong et al., 2003). PV pacientiem ar ģimenes anamnēzi no 149 gadījumiem tika atklātas 11 mutācijas (5 jaunas) deviņās ģimenēs. Būtiski, ka 16 no 18 jaunajām mutācijām ir atklātas gan sporādiskā, gan ģimenes PV grupā, bet kontroles grupā ar 423 veselām vīriešiem šo mutāciju nebija. Šī atradne norāda uz *CHEK2* mutāciju ietekmi uz PV attīstību (Dong et al., 2003). Pārmantora PV (PPV) pētījumā Somijā *CHEK2* 1100delC mutācija tika atklāta 4 gadījumos no 120 PPV pacientiem (3,3%) ($OR = 8,24$, $p = 0,02$), salīdzinot ar 480 kontroles grupu (Seppala et al., 2003). Turklāt I157T mutācija PPV pacientiem tika atrasta 10,8% gadījumu ($OR = 2,12$, $p = 0,02$), salīdzinot ar 5,4% kontroles grupā. Tas ļāva raksturot šīs *CHEK2* mutācijas kā zemas penetrances PV predispozīcijas faktoru ar svarīgu ietekmi PPV gadījumos (Seppala et al., 2003). Pētījumā Polijā ar 140 PV pacientiem tika konstatētas trīs *CHEK2* mutācijas: IVS2+1G>A; 1100delC; I157T (Cybulski et al., 2004). Šīs mutācijas tālāk tika pārbaudītas 690 sporādiska PV pacientiem, 98 ģimenes PV pacientiem un 1921 kontroles grupai. Trunkācijas mutācijas (IVS2+1G>A vai 1100delC) kontroles grupā tika atrastas 9 gadījumos (0,5%), savukārt sporādiska PV (SPV) grupā – 11 gadījumos (1,6%, $OR = 3,4$; $p = 0,004$) un PPV grupā – 4 gadījumos (4,1%, $OR = 9$; $p = 0,0002$). *Missense* I157T mutācija kontroles grupā bija 4,8%, savukārt SPV grupā – 7,8% ($OR = 1,7$; $p = 0,03$) un PPV grupā – 16% ($OR = 3,8$; $p = 0,00002$).

Veicot 11 publikāciju apskatu par *CHEK2* 1100delC mutācijas ietekmi uz PV attīstību, tika secināts, ka PV risks sporādiska PV gadījumā pieaug gandrīz divas reizes ($OR = 1,98$, 95% TI 1,23; 3,18), ģimenes PV gadījumā – vairāk nekā trīs reizes ($OR = 3,39$, 95% TI 1,78;

6,47), tādēļ *CHEK2* 1100delC skrīnings būtu rekomendējams pacientiem ar PV ģimenes anamnēzi (Hale, Weischer and Park, 2014).

2.10.4. *CHEK2* del5395 mutācija

Valšs ar līdzautoriem veica pētījumu par 5 tumora supresijas gēnu (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53* un *PTEN*) mutāciju ietekmi uz KV attīstību pacientēm ar KV (Walsh et al., 2006). Pētījumā tika iekļautas pacientes no ASV 300 ģimenēm ar četriem vai vairāk KV vai olnīcu vēža gadījumiem ģimenē. *CHEK2* gēnā tika atklāta jauna delēcijas mutācija del5395 ģimenēs ar čehu un slovāku izcelsmi. Mutāciju atklāja 8 no 631 (1,3%) KV pacientēm, bet nevienā no 367 kontroles grupā no Čehijas un Slovākijas.

Cibulskis ar līdzautoriem pētīja del5395 mutācijas ietekmi uz PV, pētījumā iekļāva 1864 PV pacientus (Cybulski et al., 2006). Visiem pacientiem tika ievākta ģimenes onkoloģiskā anamnēze, 249 pacientiem (13,4%) bija vismaz viens pirmās pakāpes radnieks ar PV, kas tika traktēts kā ģimenes PV. Lai noteiktu del5395 mutācijas biežumu poļu populācijā, tika izveidotas 3 kontroles grupas: 2183 jaundzimušie, no ģimenes ārstu praksēm nejaušināti 1096 veseli pieaugušie (1079 sievietes un 817 vīrieši), 1417 jauni pieaugušie (705 sievietes un 712 vīrieši), kuri veica paternitātes testu. Kontroles grupā del5395 mutācija tika konstatēta 24 no 5496 (0,4%). PV grupā del5395 mutācija tika konstatēta 15 no 1864 (0,8%) pacientiem ($OR = 1,9$, $p = 0,09$), ģimenes PV grupā del5395 mutācija tika konstatēta 4 no 249 (1,6%) pacientiem ($OR = 3,7$, $p = 0,03$) (Cybulski et al., 2006).

Vēlākā tā paša autora pētījumā tika analizēta 3 DNS reparācijas gēnu – *BRCA1*, *CHEK2* un *NBS1* mutāciju ietekme uz PV attīstības risku. Pētījumā tika iekļauti 3750 PV pacienti (412 ģimenes PV) un 3956 kontroles grupa, *CHEK2* gēnam tika analizētas 4 mutācijas: 1100delC, IVS2+1G>A, del5395, I157T (Cybulski et al., 2013). Attiecībā uz del5395 mutāciju tika iegūti līdzīgi rezultāti: mutācija kontroles grupā bija 15 no 3956 (0,4%), PV grupā – 35 no 3750 (0,9%), $OR = 2,5$ (95% TI 1,3; 4,5, $p = 0,04$); ģimenes PV grupā – 5 no 412 (1,2%), $OR = 3,2$ (95% TI 1,2; 8,8, $p = 0,004$) (Cybulski et al., 2013). *CHEK2* del5395 mutācijas saistība ar PV risku tika noteikta poļu, čehu, slovāku, baltkrievu populācijās. Ņemot vērā, ka šīs ir slāvu populācijas, tika izteikta hipotēze, ka del5395 mutācijai varētu būt ietekme uz PV risku citās slāvu apdzīvotās teritorijās, tajā skaitā Ukrainā, Krievijā, Balkānos un Baltijas valstīs (Cybulski et al., 2006).

3. MATERIĀLS UN METODEDES

Pētījums sastāv no trim daļām: 1) PV epidemioloģisko rādītāju apraksts un analīze Latvijā; 2) ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājums Latvijā; 3) *CHEK2* gēna del5395 mutācijas saistība ar PV attīstību Latvijā.

Pētījums ir veikts RSU Onkoloģijas institūtā.

Pētījuma veikšanai ir saņemta P. Stradiņa KUS Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komitejas atļauja NR. 151209-5L.

3.1. PV epidemioloģisko rādītāju apraksts un analīze Latvijā

3.1.1. Pētījuma grupa

Lai analizētu epidemioloģisko u.c. rādītāju izmaiņas PV slimniekiem, laika posmā no 1990. līdz 2014. gadam tika veikts retrospektīvs kohortas pētījums. Promocijas darbā tika izmantota informācija par personām, kuras minētajā periodā bija reģistrētas Slimību profilakses un kontroles centra datu avotu bāzē “ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskajām slimībām” (“Vēža reģistrs”), un ir ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra sastāvdaļa. Šī reģistra normatīvais pamatojums ir 15.09.2008. MK noteikumi Nr. 746 “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība”. Reģistra pārklājums ir tuvu 100%, tiek veikta visu personu vai gadījumu reģistrācija Latvijas teritorijā. Tiek reģistrēti visi pacienti ar onkoloģiskajām slimībām, par kuriem speciālisti sniedz ziņas reģistram, reģistrācija notiek nepārtraukti. Informācija par pacientu tiek reģistrēta pēc vairākām rādītāju grupām:

1. Personu raksturojoša informācija: vecums, dzimums, dzīvesvieta (pēc ATVK), tautība, profesija, kurā nostrādāts visilgāk.
2. Informācija par saslimšanu: diagnoze, t.sk. audzēju lokalizācijas (atbilstoši Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijai), diagnozes noteikšanas datums, klīniskā grupa, diagnozes atklāšanas veids, diagnozes apstiprināšanas metode, morfoloģiskā struktūra, riska faktori, vēlīnas diagnostikas iemesli, stadija, audzēja izplatības klasifikācija, ziņas par invaliditāti.
3. Informācija par ārstēšanu: pamatārstēšanas vieta, izmantotā terapijas metode, klīniskā grupa pēc ārstēšanas, ziņas par slimības attīstību.
4. Informācija par noņemšanu no reģistra uzskaites: noņemšanas iemesls, noņemšanas datums.

Datu vākšana tiek realizēta ar reģistra kartes aizpildīšanu, kas jāveic visām ārstniecības iestādēm, kuru aprūpē ir pacienti ar onkoloģiskām slimībām. Datu piegādātāji ir onkologi, onkologi-ķīmijterapieti, dermatologi, ginekologi, urologi.

Reģistrs darbojas kopš 1993. gada.

Datu analīzē tika iekļauta informācija par 16 902 personām, kurām uzstādīta diagnoze PV atbilstoši SSK-10.

Aprēķiniem nepieciešamā informācija par Latvijas vīriešu populācijas skaita, vecuma struktūras izmaiņām, kā arī kopējās mirstības rādītāji sadalījumā pa gadiem ir iegūta no Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes, kas pieejama mājaslapā (<http://www.csb.gov.lv/dati/statistikas-datubazes-28270.html>).

Iegūtie dati ir grupēti atbilstoši vecuma struktūrai ar 10 gadu intervālu, pārlicinoties, ka katras grupas ietvaros dati ir pietiekami homogēni. Vecuma specifiskie rādītāji ir analizēti šādās vecuma grupās: < 60; 60–69; 70–79; 80 +, ņemot vērā nelielo gadījumu skaitu malējās grupās.

Prostatas vēža stadijas T1a, T1b, T1c ir apvienotas T1 stadijā. Prostatas vēža stadijas T2a, T2b, T2c ir apvienotas T2 stadijā. Prostatas vēža stadijas T3a, T3b ir apvienotas T3 stadijā. Stadiju apvienojums ir veikts to līdzīgās prognozes dēļ. PV stadijas, kas datu bāzē norādītas kā TX un PV gadījumi, kuriem T stadija nav norādīta, ir apvienotas TX stadijā.

Agriņās PV T1 un T2 stadijas ir apvienotas vienā grupā (T1 + T2), lokāli ielaistās stadijas T3 un T4 ir apvienotas otrā grupā (T3 + T4). Aprēķināts minēto stadiju īpatsvars jaunatklātos gadījumos gadā, izdzīvotības rādītāji.

3.1.2. Statistikas metodes

Aprēķināti statistiskie rādītāji: vidējais, mediānais un modālais diagnosticēto un mirušo pacientu vecums (skatīt pielikumu 1 un pielikumu 2). Dati parādīti kā vidējais vecums un standartnovirze. Lai novērstu ikgadējo lielumu svārstības vecuma un izdzīvotības salīdzināšanai, apskatāmā perioda sākumā un beigās ņemti kopējie rādītāji par pirmajiem un pēdējiem trim gadiem, un izmantots Manna – Vitnija U (*Mann – Whitney U*) tests kvantitatīviem datiem un hī kvadrāta tests kvalitatīviem lielumiem.

Prostatas vēža specifiskie epidemioloģiskie rādītāji: incidence (saslimstība), prevalence (izplatība) un mirstība ir aprēķināti uz 100 000 p.g. atbilstoši metodēm, kas ir plaši aprakstītas daudzos literatūras avotos un mācību grāmatās. Datu tālākai salīdzināšanai tika izmantoti vecuma standartizētie rādītāji, kas aprēķināti, izmantojot pasaules standarta populāciju 2000 (Ahmad et al., 2001) un tiešo standartizācijas metodi.

PV mirstības rādītāju raksturošanai ir aprēķināti šādi rādītāji:

- PV specifiskā mirstības daļa – PV mirušo skaits pret kopējo mirušo skaitu Latvijā, noteiktā gadā;
- PV letalitāte – no PV mirušo skaits noteiktā gadā pret prevalenci.

Lai novērtētu incidences, prevelences un mirstības tendences pētījuma periodā, ir izmantota pārlikumu punktu (*Jointpoint*) regresijas metode, kas, lietojot Monte Karlo permutāciju testu, nosaka, kur multiseģmentēta līnija ir nozīmīgi piemērotāka nekā lineāra taisne, lai aprakstītu tendences laika periodā. Segmentēto līniju kopīgie punkti norāda uz iespējamām statistiski nozīmīgām izmaiņām, kas skaitliski novērtētas, aprēķinot gada procentuālās izmaiņas, un tās testētas vai ir statistiski nozīmīgas tendences (pieaugošas vai dilstošas). Vecuma specifiskie rādītāji ir salīdzināti starp visām grupām pa pāriem, novērtējot, vai ir novērojamas statistiski līdzīgas (paralēlas) tendences vecuma grupās vai arī tās ir atšķirīgas.

Izdzīvotības (*survival*) analīze ir veikta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi, nosakot 5, 10, 15 un 20 gadu izdzīvotības rādītājus kopumā un dalījumā pēc slimības stadijām, izslēdzot no analīzes diagnosticētos PV gadījumus nāves brīdī ($n = 864$). Vēža specifiskā izdzīvotība aprēķināta vēža pacientiem, kuriem nāves iemesls ir reģistrēts kā C61 (SSK10 klasifikātors), cenzējot citus nāves iemeslus. Novērtējot izdzīvotības saistību ar diagnozes gadu, lai novērstu ikgadējo lielumu svārstību, rādītāji ir izlīdzināti, ņemot trīs gadu periodus. Izdzīvotības līkņu statistisku nozīmīgu atšķirību novērtēšanai ir izmantots Log-Rank tests.

Novērtējot T stadiju un agrīno un lokāli izplatīto stadiju īpatsvaru, lai novērstu ikgadējo lielumu svārstību, rādītāji ir izlīdzināti, ņemot trīs gadu periodus.

3.2. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums

3.2.1. Pētījuma grupa

No 1990. līdz 2014. gadam Slimību profilakses un kontroles centrā ir reģistrēti 16 229 jauni PV gadījumi. RSU Onkoloģijas institūtā 1175 visu stadiju PV pacienti (kuriem PV diagnosticēts no 2000. līdz 2012. gadam) aizpildīja ģimenes anamnēzes anketu. Iekļaušanas kritēriji: histoloģiski verificēts PV, parakstīta piekrišanas forma pētījumam. Izslēgšanas kritēriji: cita onkoloģiska saslimšana, ģimenes anamnēzes trūkums, pacienta mentālais stāvoklis, kurš neļauj izvērtēt pētījuma būtību.

Informācija par T stadiju un Glīsona skaitli pētījuma laikā mirušajiem pacientiem tika iegūta no Slimību profilakses un kontroles centra datu bāzes. Novērošanas periods ilga līdz 2013. gada februārim.

Atbilstoši kritērijiem visi PV pacienti tika iedalīti pārmantotā PV grupā, iespējamā pārmantotā jeb ģimenes PV grupā un sporādiskā PV grupā. No 1175 PV pacientiem 12 atbilda pārmantotā PV kritērijiem un 203 – ģimenes PV kritērijiem. Tā kā pārmantotā PV kritērijiem atbilstošo gadījumu skaits bija neliels, kas liedz veikt adekvātu statistisku analīzi, tad pārmantotā PV un ģimenes PV grupa tika apvienota vienotā ģimenes grupā (ĢG) ar 215 PV pacientiem, kas veidoja 18,3% no visiem PV pacientiem. Savukārt sporādiskā PV (SG) grupa sastāvēja no 960 PV pacientiem, kas veidoja 81,7% no visiem PV pacientiem.

Glīsona skaitlis bija pieejams 622 pacientiem.

3.2.2. Statistikas metodes

T stadijas un Glīsona skaitlis ĢG un SG tika salīdzināts, izmantojot hī kvadrāta testu; vecumi diagnozes brīdī starp grupām tika salīdzināti, izmantojot t testu. Vēža specifiskā izdzīvotība starp grupām tika analizēta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi; izdzīvotības līkņu statistisku nozīmīgu atšķirību novērtēšanai tika izmantots Log-Rank tests.

3.3. *CHEK2* gēna analīze

3.3.1. Pētījuma grupa

No 2010. līdz 2012. gadam RSU Onkoloģijas institūtā, Latvijas onkoloģijas centrā, Daugavpils onkoloģiskajā slimnīcā krūts (KV), kolorektālā (KRV), olnīcu (OV) un PV pacientiem tika piedāvāts brīvprātīgi piedalīties pētījumā. Pavisam pētījumā piedalījās 1824 dažādu lokalizāciju vēža pacienti. KV grupā tika iekļautas pacientes bez *BRCA1* (4153delA un insC5382) un *BRCA2* (886delTG un 873delG) ciltstēva mutācijām, lai izslēgtu pārmantota KV pacienšu iekļaušanu pētījumā. Citām vēža grupām nebija īpašu iekļaušanas kritēriju. KV grupā iekļāva 438 pacientes, KRV grupā – 568 pacientus, olnīcu vēža grupā – 399 pacientes, savukārt prostatas vēža grupā – 419 pacientus.

No 2010. līdz 2012. gadam P. Stradiņa KUS ambulatorajā centrā, Arodslimību centrā Černobiļas avārijas seku likvidētājiem tika piedāvāts brīvprātīgi piedalīties pētījumā; Arodslimību centrā un Uroloģijas centrā geriatriskiem pacientiem bez onkoloģiskas saslimšanas anamnēzē tika piedāvāts brīvprātīgi piedalīties pētījumā. No šiem pacientiem tika izveidotas divas pētījuma grupas: 531 Černobiļas avārijas seku likvidētājs un 444 geriatriski pacienti (vecāki par 60 gadiem).

Kontroles grupa tika izveidota no 526 veseliem asins donoriem vīriešiem no P. Stradiņa KUS donoru centra, kuri brīvprātīgi piekrita piedalīties pētījumā.

Visi pētījuma dalībnieki deva rakstisku piekrišanu DNS analīzei.

3.3.2. DNS izdalīšana

DNS izolēja no katra pacienta 2 ml venozo asiņu ar *Qiagen FlexiGene DNA Kit (250)* palīdzību atbilstoši ražotāja instrukcijām.

DNS no audu paraugiem izolēja ar *Qiagen QIAamp DNA mini Kit (250)* palīdzību atbilstoši ražotāja instrukcijām. Izdalīto DNS kvalitāti pārbaudīja uz 1% agarozes gēla, un koncentrācijas noteica ar spektrofotometru Nanodrop 1000 (*Thermo Fisher Scientific*).

3.3.3. Mutācijas del5395 noteikšana

Mutāciju del5395 noteica, izmantojot *PCR*, un pozitīvos paraugus verificēja sekvenējot.

Multipleks *PCR* veica ar iepriekš izmantotiem praimeriem (Cybulski et al., 2006), kuri ir komplimentāri DNS secībām *CHEK2* gēna 8. un 10. intronos. Normālas alēles (bez delēcijas) amplificēja 379 bp un 522 bp garus fragmentus. Delēcijas gadījumā amplificējās trešais fragments – 450 bp (8. eksona *forward* praimeris un 10. eksona *reverse* praimeris). *PCR* reakcijas produktus sadalīja 1% agarozes gēla.

3.3.4. DNS sekvenēšana

DNS sekvenēšana tika veikta uz ģenētiskā analizatora *ABI PRISM 3130*, izmantojot *Big Dye v3.1 Sequencing kit* atbilstoši ražotāja norādījumiem. Sekvenēšanas reakcijām izmantoja 8. eksona *forward* praimeris vai 10. eksona *reverse* praimeris.

3.3.5. Statistikas metodes

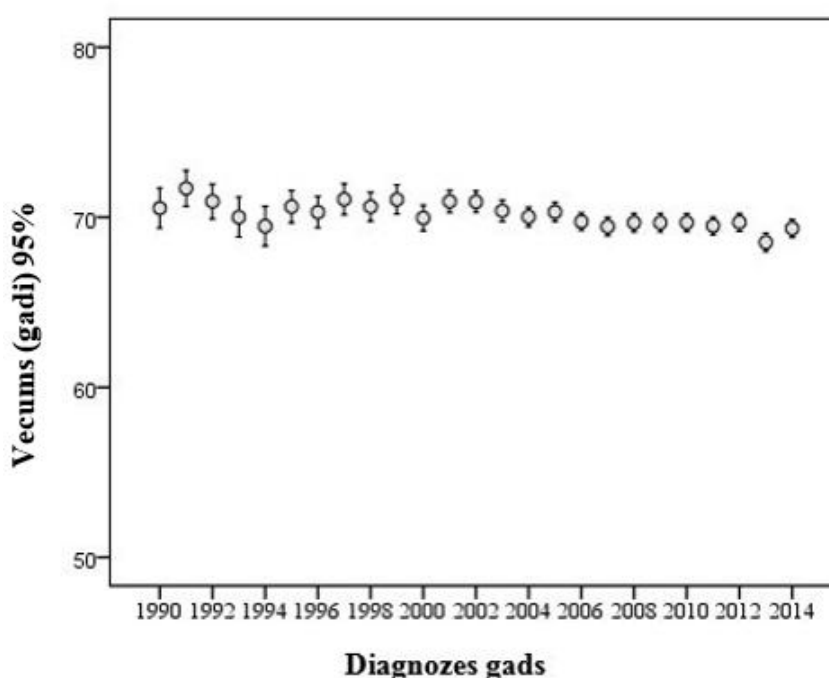
Visas vēža grupas, Černobiļas grupa un geriatriskā grupa tika salīdzinātas ar asins donoru grupu, izmantojot Fišera testu (*Fisher's exact test*). Tika aprēķināta izredžu attiecība (*OR*) un 95% ticamības intervāli (*TI*).

Visos gadījumos atšķirību novērtēšanai tika izmantots statistiskās nozīmības līmenis $p < 0,05$ vai 95% ticamības intervāli (atšķirības tika atzītas par statistiski nozīmīgām, ja to ticamības intervāli savstarpēji nepārklājās).

Datu analīzei tika izmantotas datorprogrammas *MS Excel*, *SPSS 22.0* versija un *Jointpoint Regression* programma, versija 4.04., *R software version 3.0.3.*, *R Bioconductor* (<http://www.bioconductor.org>).

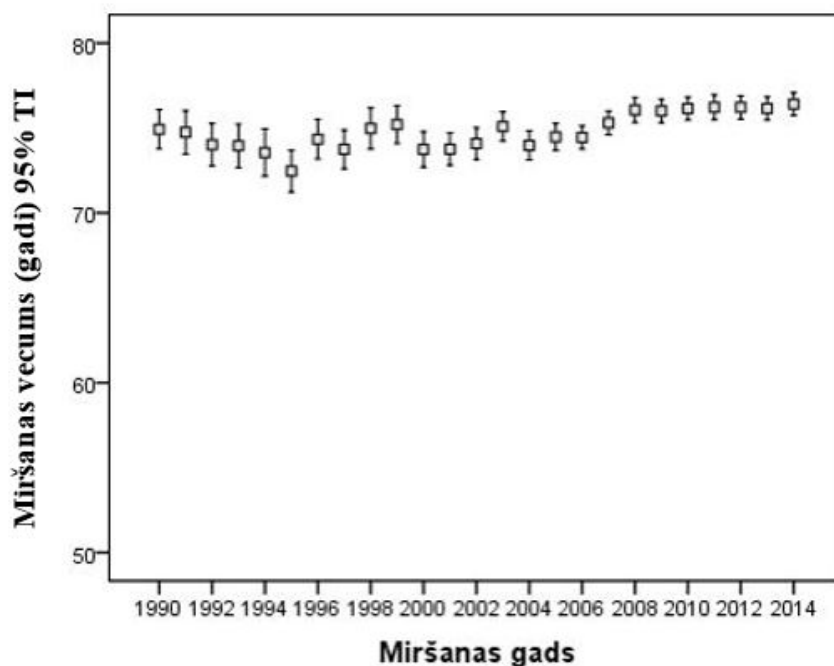
4. REZULTĀTI

No 1990. līdz 2014. gadam tika diagnosticēti 16 229 jauni PV gadījumi. Visā apskatāmajā periodā PV pacientu vidējais vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī bija 70,0 (SD 8,6) gadi. Vidējais PV pacientu vecums diagnozes brīdī no 1990. līdz 1992. gadam bija 71,1 (SD 9,1) gadi, turpmākajā periodā tas nedaudz samazinājās, vidējais PV pacientu vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī no 2012. līdz 2014. gadam bija 69,0 (SD 9,0) gadi ($p < 0,001$). Sīkāk pacientu vidējo vecumu PV diagnozes uzstādīšanas apskatāmajā laika periodā var aplūkot 4.1. attēlā.



4.1. attēls. PV pacientu vidējais vecums diagnozes brīdī

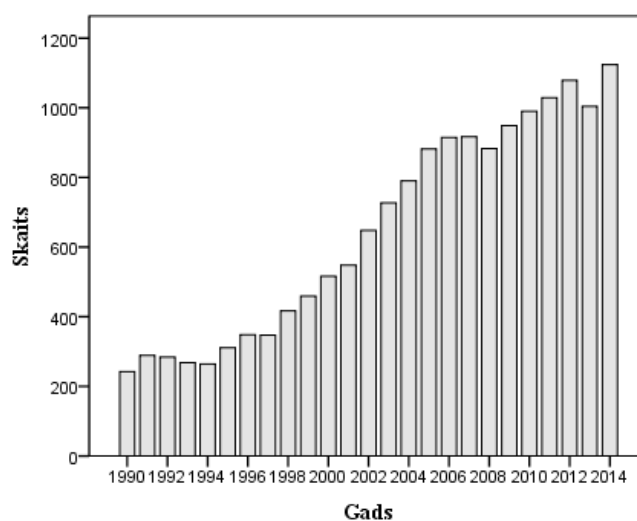
No 1990. līdz 2014. gadam kopējais mirušo PV pacientu skaits bija 9852, no PV mirušo skaits bija 6731. Visā apskatāmajā periodā vidējais PV pacientu miršanas vecums ir 75,1 (SD 8,9) gadi. Vidējais PV pacientu miršanas vecums no 1990. līdz 1992. gadam bija 74,6 (SD 9,3) gadi, turpmākajā periodā PV pacientu miršanas vecums pieaug, vidējais PV pacientu miršanas vecums no 2012. līdz 2014. gadam bija 76,3 (SD 8,6) gadi ($p < 0,001$). Visā apskatāmajā periodā vidējais no PV mirušo vecums ir 74,0 (SD 8,9) gadi. Vidējais no PV mirušo vecums no 1990. līdz 1992. gadam bija 73,4 (SD 9,2) gadi, turpmākajā periodā no PV mirušo vecums pieaug, vidējais no PV mirušo vecums no 2012. līdz 2014. gadam bija 75,7 (SD 8,8) gadi ($p < 0,001$). Sīkāk pacientu vidējo miršanas vecumu apskatāmajā laika periodā var aplūkot 4.2. attēlā.



4.2. attēls. PV pacientu vidējais miršanas vecums

4.1. Incidence

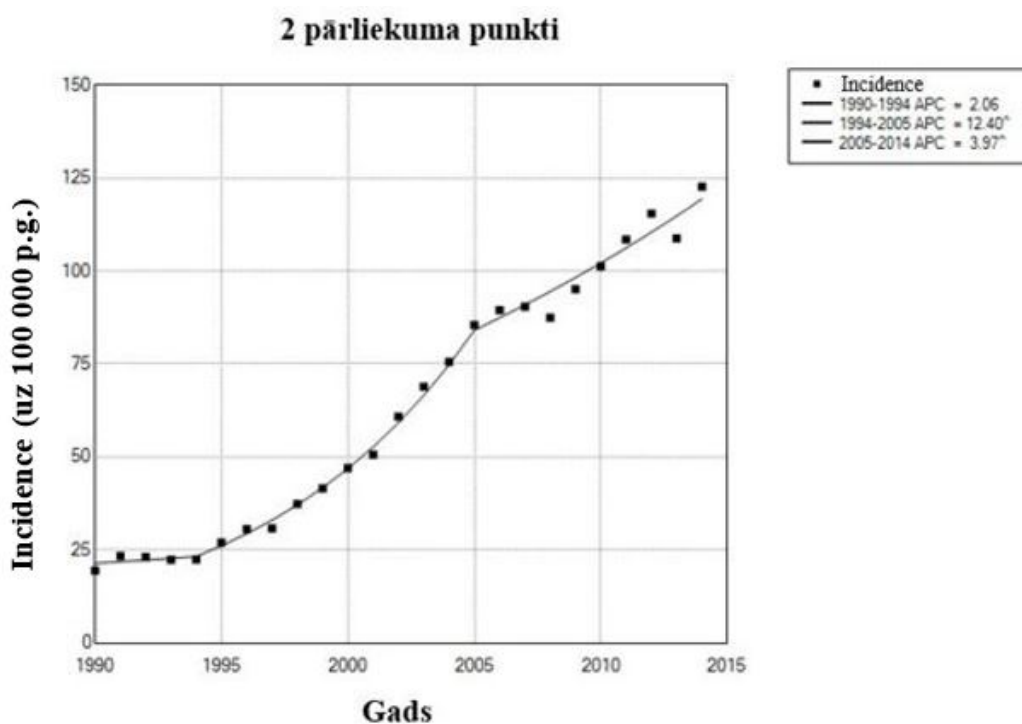
Apskatāmā perioda sākumā gadā vidēji tika diagnosticēti 270 jauni PV gadījumi. No 1994. gada ir vērojams krass jaunu PV gadījumu skaita pieaugums līdz 2005. gadam, kad jaunu PV gadījumu skaits ir pieaudzis gandrīz 3,5 reizes. Kopš 2005. gada jaunu PV gadījumu skaits pieaug lēnāk, līdz apskatāmā perioda beigās vidēji tika diagnosticēti 1070 jauni PV gadā, kas, salīdzinot ar apskatāmā perioda sākumu, ir četrkārs pieaugums. Sīkāk jaunu PV gadījumu skaita dinamiku apskatāmajā periodā var aplūkot 4.3. attēlā.



4.3. attēls. Diagnosticētie jaunie prostatas vēža pacienti.

Pa vecuma grupām apskatāmajā periodā vislielākais jaunu PV ir 70–79 un 60–69 vecuma grupās ar attiecīgi 6440 (40%) un 5783 (36%) jauniem PV gadījumiem. Vīriešiem vecākiem par 80 gadiem apskatāmajā periodā ir atklāti 2153 (13%) jauni PV gadījumi; vismazākais jaunu PV gadījumu skaits tika atklāts vīriešiem jaunākiem par 60 gadiem – 1853 (11%).

1990. gadā PV incidence bija 19,5 (uz 100 000 p.g.), kas ir viszemākais rādītājs apskatāmajā periodā. Līdz 1994. gadam incidences pieaugums saglabājās neliels un nav statistiski ticams. No 1994. līdz 2005. gadam ir vērojams straujš PV incidences kāpums ar 12,4 APC (gada procentu izmaiņas), 2005. gadā PV incidence sasniedz 85,5 (uz 100 000 p.g.). No 2005. līdz 2014. gadam PV incidence pieaugums samazinās līdz 4,0 APC, bet visu laiku saglabājas statistiski ticams, 2014. gadā PV incidence sasniedz vislielāko skaitli – 122,7 (uz 100 000 p.g.). Visā aplūkojamā periodā AAPC (vidējā gada procentu izmaiņa) ir 7,4 (95% TI 6,1; 8,7). Sīkāk PV incidence ir aplūkojama 4.4. attēlā.



4.4. attēls. **PV gada incidences dinamika**

Standartizētās incidences tendences ir apskatāmas 4.1. tabulā.

**Prostatas vēža incidences, prevalences un mirstības tendences Latvijā no 1990.–2014. gadam
(pārlikuma punktu analīze)**

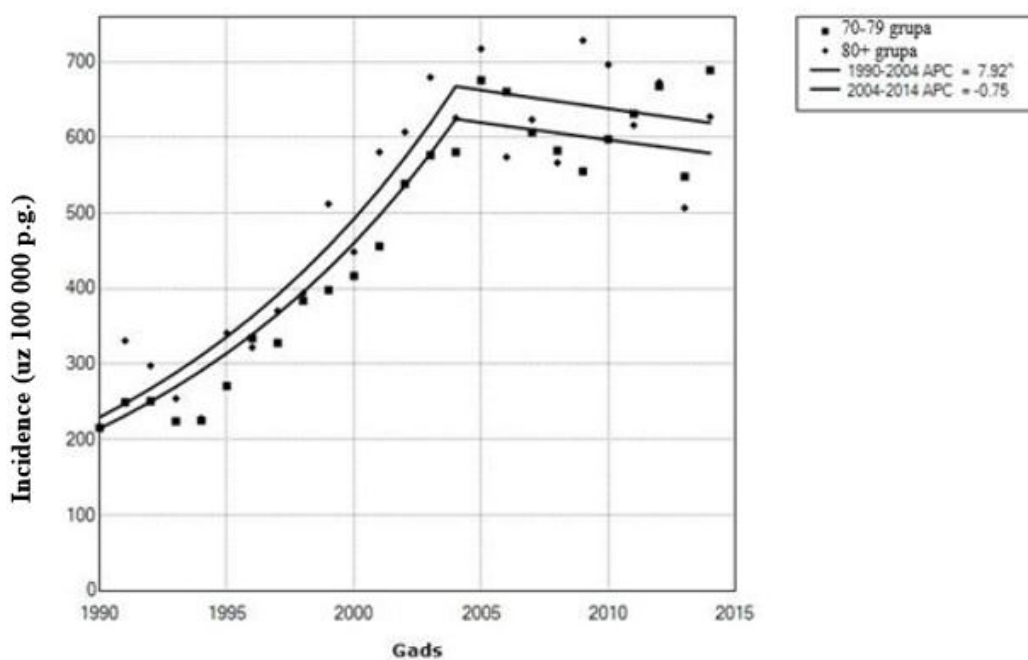
	1. tendence		2. tendence		3. tendence		AAPC
	Gadi	APC	Gadi	APC	Gadi	APC	1990–2014
Incidence	1990–1994	2,1	1994–2005	12,4*	2005–2014	4,0*	7,4* (6,1; 8,7)
Standartizētā incidence	–	1,3	–	10,0*	–	2,8*	5,8* (4,8; 6,8)
Vecuma grupa							
< 60	1990–2014	10,3*	–	–	–	–	10,3* (9,3; 11,3)
60–69	1990–1997	3,4*	1997–2006	13,3*	2006–2014	3,4*	7,0* (5,8; 8,2)
70–79	1990–2005	7,9*	2005–2014	– 0,27	–	–	5,0* (3,3; 6,8)
80 +	1990–2003	8,4*	2003–2014	– 0,42	–	–	4,9* (3,3; 6,6)
Prevalence	1990–1997	6,8*	1997–2006	13,9*	2006–2014	10,3*	10,6* (9,8–11,4)
Standartizētā prevalence	1990–1998	6,0*	1998–2005	12,0*	2005–2014	8,0*	8,5* (7,2; 9,8)
Vecuma grupa							
< 60	1990–1998	4,1	1998–2014	15,9*	–	–	11,8* (9,7; 13,9)
60–69	1990–1998	5,0	1998–2012	13,3*	2010–2014	8,0*	10,2* (8,9; 11,5)
70–79	1990–1996	3,1*	1996–2005	10,8*	2005–2014	7,6*	7,6* (6,7; 8,5)
80 +	1990–2006	8,7*	2006–2014	1,8*	–	–	6,4* (5,9; 6,8)
Mirstība	1990–2006	6,6*	2006–2014	2,8*	–	–	5,3* (4,4; 6,2)
Standartizētā mirstība	1990–2006	4,8*	2006–2014	–0,5	–	–	3,0* (2,1; 3,9)
Vecuma grupa							
< 60	1990–2014	1,8*	–	–	–	–	1,8* (0,2; 3,5)
60–69	1990–2014	2,5*	–	–	–	–	2,5* (1,5; 3,5)
70–79	1990–2006	4,7*	2006–2014	–2,0	–	–	2,4* (1,4; 3,4)
80 +	1990–2007	6,2*	2007–2014	–0,6	–	–	4,2* (2,8; 5,6)

APC – gada procentu izmaiņas; AAPC – vidējās gada procentu izmaiņas

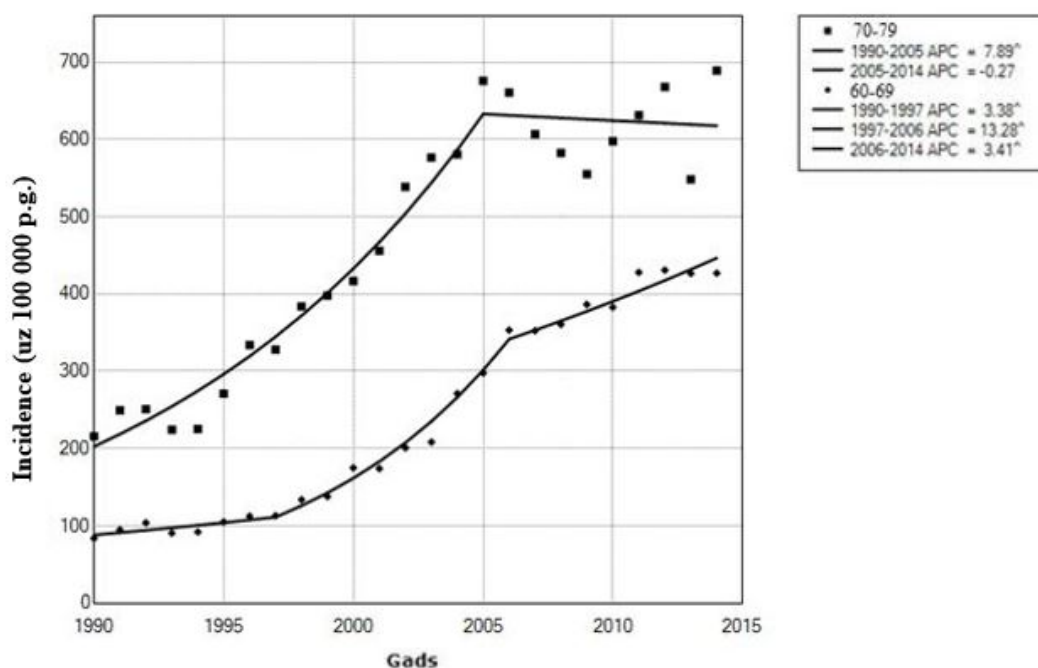
* APC vai AAPC ir statistiski ticami atšķirīgs no 0

Visā apskatāmajā periodā < 60 grupā nenovēro incidences pieauguma svārstības ar AAPC 10,3 (95% TI 9,3; 11,3). 60–69 grupā laika posmos no 1990. līdz 1997. gadam un no 2006. līdz 2014. gadam ir vērojams neliels, bet statistiski ticams PV incidences pieaugums ar

APC 3,4. Vislielākais incidences pieaugums apskatāmajā periodā no visām vecuma grupām ir vērojams 60–69 grupā no 1997. līdz 2006. gadam ar APC 13,3. Vecuma grupā 70–79 tika novērots statistiski ticams PV incidences pieaugums no 1990. līdz 2005. gadam ar APC 7,9. Kopš 2005. gada 70–79 grupā ir vērojams statistiski nenozīmīgs PV incidences samazinājums ar APC – 0,27. Līdzīgi novērojumi ir arī 80 + grupā, kur no 1990. līdz 2003. gadam ir statistiski ticams PV incidences pieaugums ar APC 8,4, kam seko statistiski nenozīmīgs PV incidences kritums līdz 2014. gadam ar APC – 0,42. Savstarpēji salīdzinot incidences dinamiku vecuma grupās, ir konstatējamas līdzīgas tendences 70–79 un 80 + grupās, kas sīkāk aplūkojams 4.5. attēlā, un ir arī atšķirīgas tendences 60–69 un 70–79 grupās, kas sīkāk aplūkojamas 4.6. attēlā.



4.5. attēls. 70–79 un 80 + vecuma grupu incidences tendenču salīdzinājums



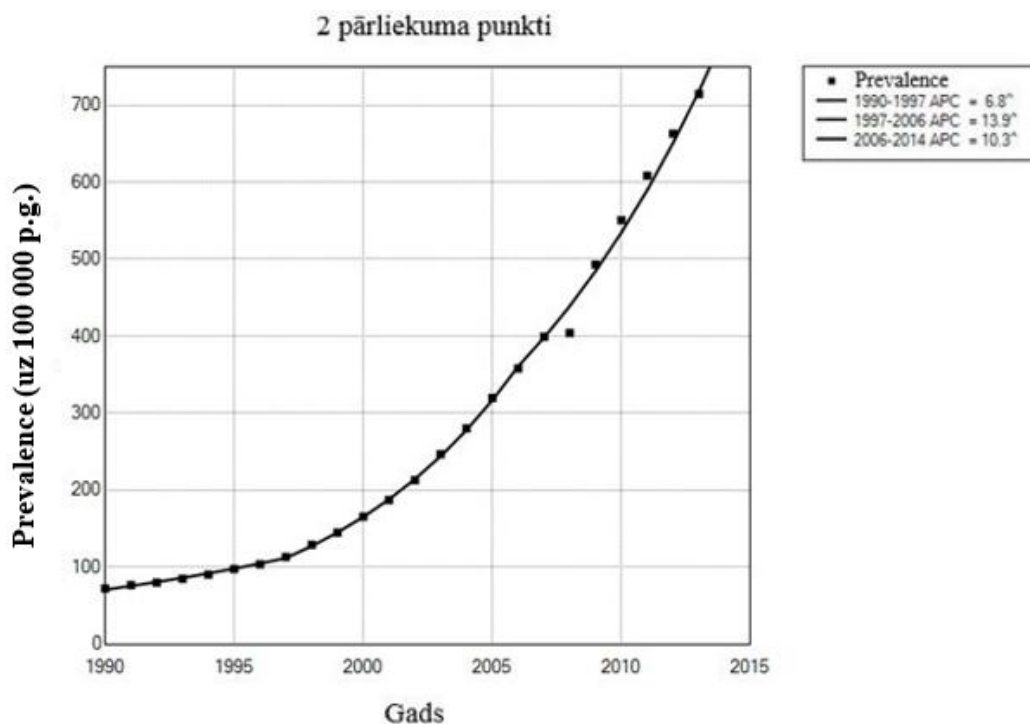
4.6. attēls. 60–69 un 70–79 vecuma grupu incidences tendenču salīdzinājums

Sīkāk PV incidences un vecuma specifiskās incidences tendences ir aplūkojamas 4.1. tabulā.

4.2. Prevalence

Apskatāmā perioda sākumā PV pacientu skaits nepārsniedz vienu tūkstoši. No 1997. līdz 2006. gadam PV pacientu skaits strauji pieaug, tas trīskāršojas, 2006. gadā sasniedzot 3,6 tūkstošus PV pacientu. No 2006. līdz 2014. gadam PV pacientu skaits pieaug lēnāk, apskatāmā perioda beigās sasniedzot septiņus tūkstošus; visā apskatāmā perioda laikā tas septiņkāršojas. Pa vecuma grupām apskatāmajā periodā vislielākais PV pacientu skaits ir 70–79 (trīs tūkstoši (43%)) un 60–69 (divi tūkstoši (29%)) grupās.

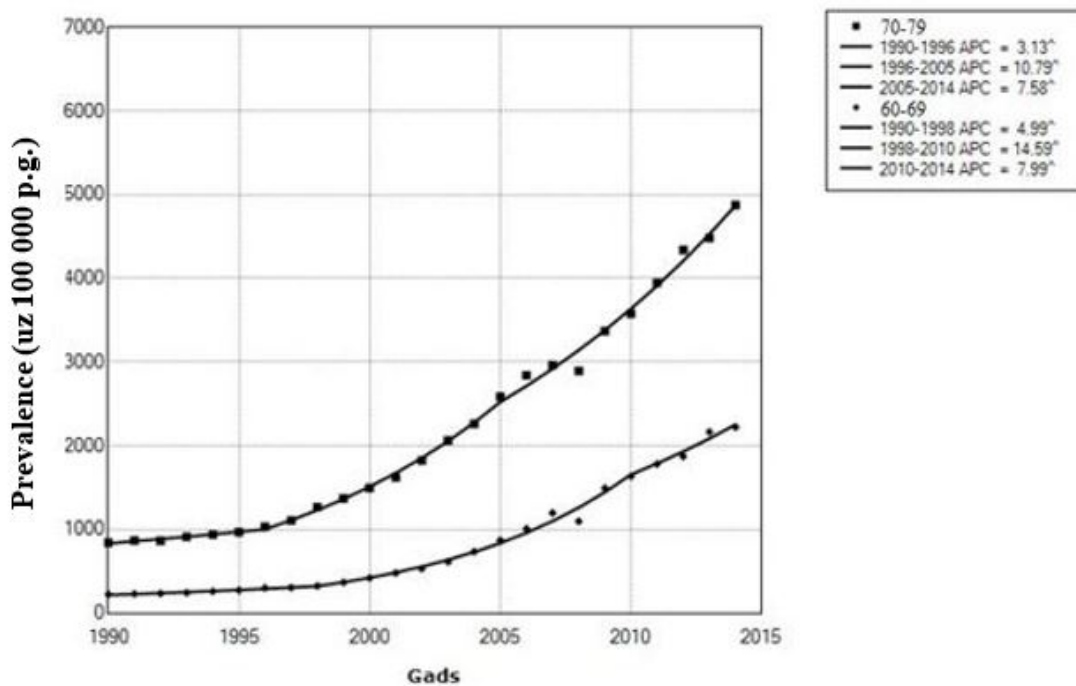
PV prevalence 1990. gadā bija 72,1 (uz 100 000 p.g.), kas ir viszemākais rādītājs apskatāmajā periodā. No 1990. līdz 1997. gadam ir vērojams neliels statistiski ticams incidences pieaugums ar *APC* 6,8, un 1997. gadā PV prevalence ir 113,0 (uz 100 000 p.g.). No 1997. līdz 2006. gadam PV prevalences pieaugums dubultojas ar *APC* 13,3 un 2006. gadā sasniedz 358,2 (uz 100 000 p.g.). No 2006. līdz 2014. gadam PV prevalences pieaugums nedaudz mazinās ar *APC* 10,3 un 2014. gadā sasniedz 770,6 (uz 100 000 p.g.). Sīkāk PV prevalence ir aplūkojama 4.7. attēlā.



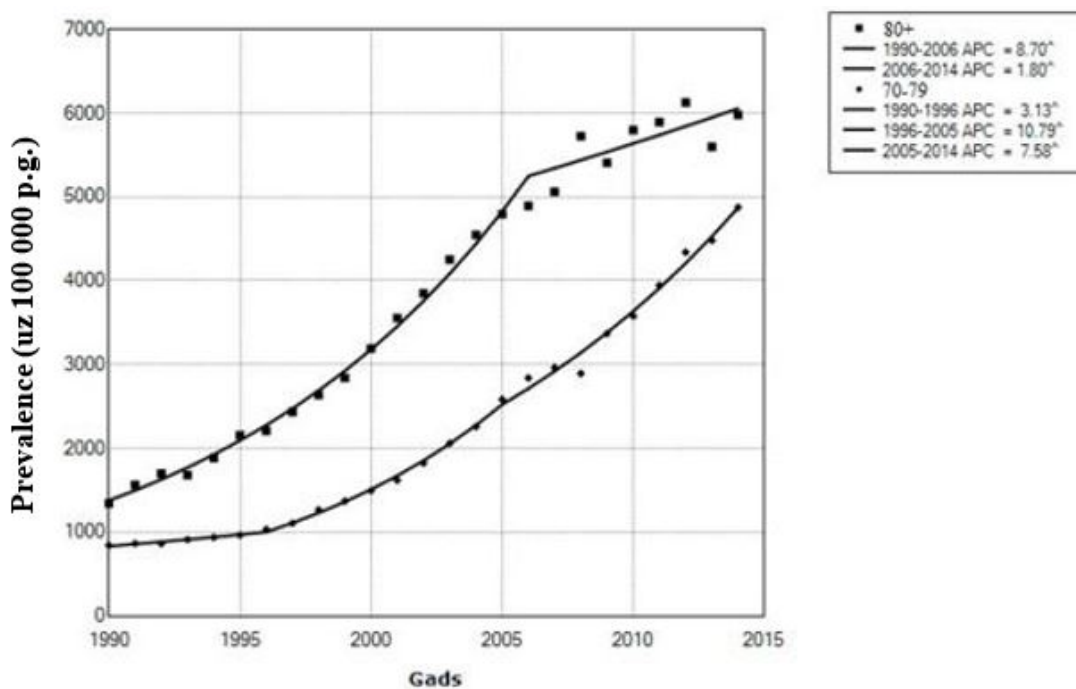
4.7. attēls. PV gada prevalences dinamika

Standartizētās prevalences tendences ir apskatāmas 4.1. tabulā.

Vecuma specifiskai prevalencei < 60 grupā no 1990. līdz 1998. gadam nav statistiski ticama pieauguma, bet no 1998. līdz 2014. gadam ir straujš pieaugums ar vislielāko APC 15,9 starp visām vecuma grupām. Rezultātā visā apskatāmajā periodā šai grupai ir vislielākais vecuma specifiskās prevalences pieaugums ar AAPC 11,8 (95% TI 9,7; 13,9). Vecuma specifiskai prevalencei 60–69 grupā no 1990. līdz 1998. gadam nav statistiski ticama pieauguma, no 1998. līdz 2014. gadam ir vērojams straujš vecuma specifiskās prevalences pieaugums, kā rezultātā visā apskatāmajā periodā 60–69 grupai ir otrs lielākais AAPC 10,2 (95% TI 8,9; 11,5). Vecuma specifiskā prevalence 70–79 grupā visā apskatāmajā periodā uzrāda statistiski ticamu pieaugumu, ar APC svārstībām no 3,1 līdz 10,8, uzrādot AAPC 7,6 (95% TI 6,7; 8,5). Vecuma specifiskā prevalence 80 + grupā visā apskatāmajā periodā uzrāda statistiski ticamu pieaugumu, ar APC svārstībām no 1,8 līdz 8,7, uzrādot AAPC 6,4 (95% TI 5,9; 6,8). Vecuma specifiskās prevalences analīze uzrādīja atšķirīgas tendences visās vecuma grupās. Sīkāk 60–69 un 70–79 grupu, kā arī 70–79 un 80 + grupu prevalences tendences ir aplūkojamas attiecīgi 4.8. un 4.9. attēlā.



4.8. attēls. 60–69 un 70–79 vecuma grupu prevalences tendenču salīdzinājums

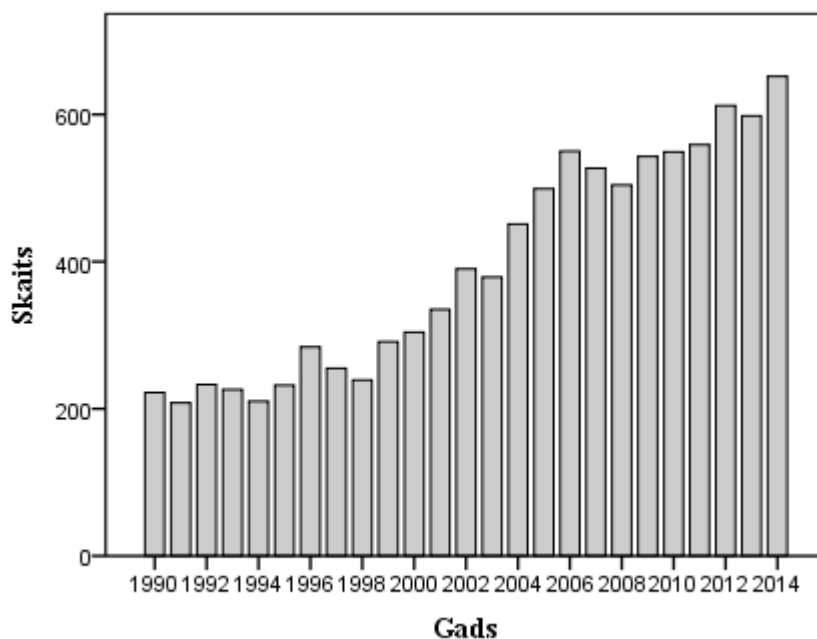


4.9. attēls. 70–79 un 80 + vecuma grupu prevalences tendenču salīdzinājums

Sīkāk PV prevalences un vecuma specifiskās prevalences tendences ir aplūkojamas 4.1. tabulā.

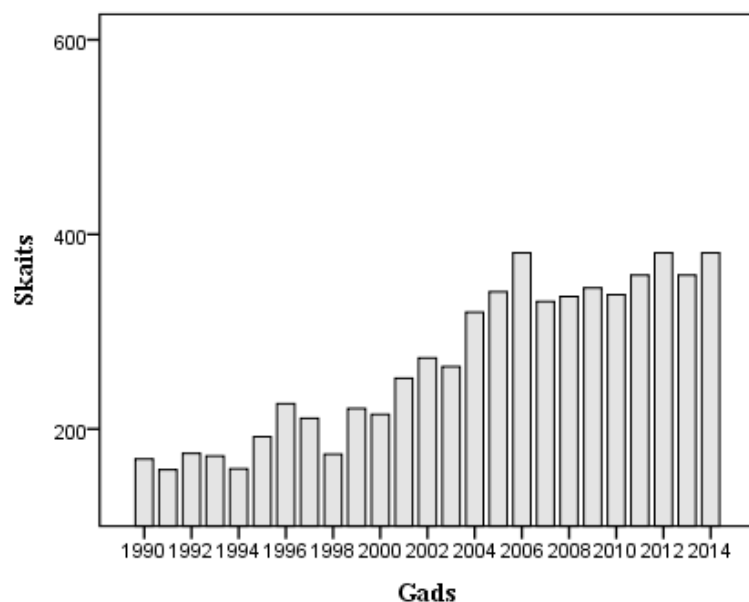
4.3. Mirstība

Apskatāmā perioda sākumā ir vidēji 230 mirušo PV pacientu gadā. No 1998. gada mirušo PV pacientu skaits strauji aug, līdz apskatāmā perioda beigām trīskāršojas, sasniedzot vidēji 600 mirušo PV pacientu gadā. Sīkāk mirušo PV pacientu skaitu var aplūkot 4.10. attēlā.



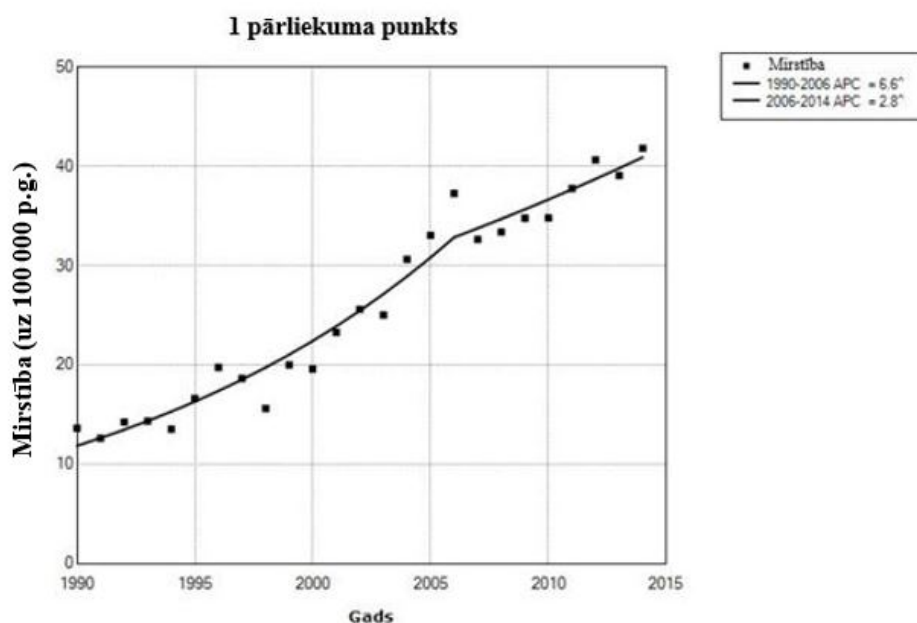
4.10. attēls. Visi mirušie PV pacienti

Apskatāmā perioda sākumā ir vidēji 180 no PV mirušo pacientu gadā. No 1998. gada no PV mirušo pacientu skaits strauji aug, līdz apskatāmā perioda beigām divkāršojas, sasniedzot vidēji 370 no PV mirušo pacientu gadā. Sīkāk no PV mirušo pacientu skaitu var aplūkot 4.11. attēlā.



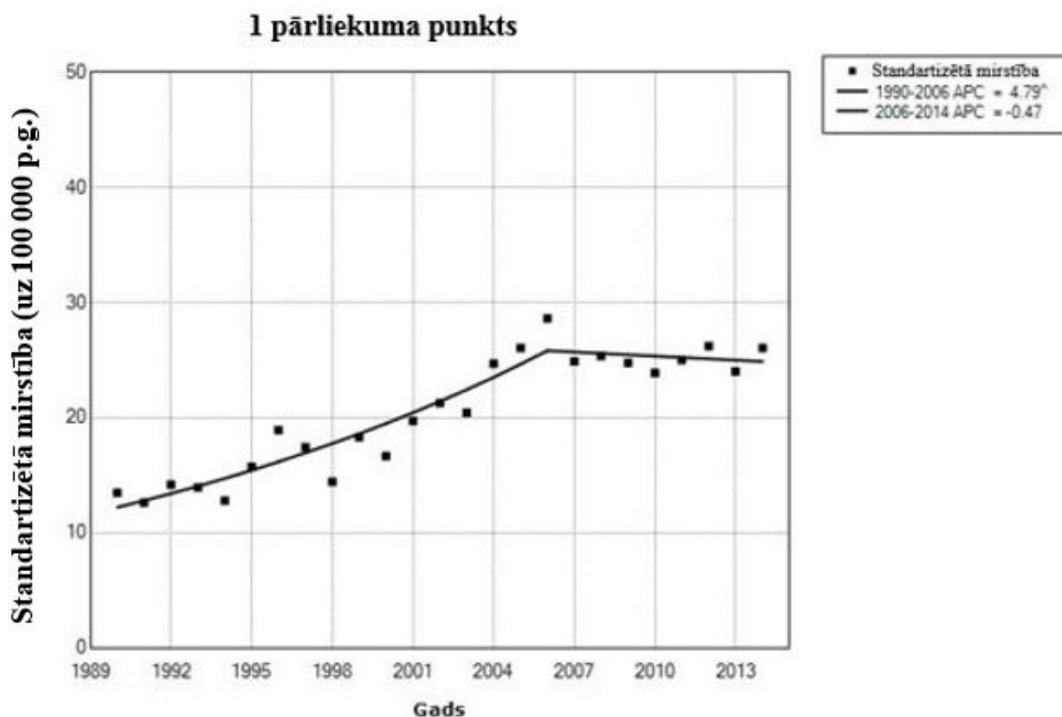
4.11. attēls. **No PV mirušie pacienti**

PV mirstība 1990. gadā bija 13,6 (uz 100 000 p.g.). Līdz 2006. gadam PV mirstība turpina pieaugt ar *APC* 6,6 un 2006. gadā sasniedz 37,3 (uz 100 000 p.g.). No 2006. līdz 2014. gadam PV mirstības pieauguma tempi samazinās līdz *APC* 2,8, un 2014. gadā PV mirstība sasniedz 41,8 uz 100 000 p.g., kas ir lielākais rādītājs apskatāmajā periodā. Zīmīgi, ka standartizētā mirstība no 2006. līdz 2014. gadam uzrāda nelielu, statistiski nenozīmīgu kritumu ar *APC* $-0,5$. Tomēr visā apskatāmajā periodā gan mirstība, gan standartizētā mirstība uzrāda statistiski ticamu pieaugumu ar *AAPC* attiecīgi 5,3 (95% TI 4,4; 6,2) un 3,0 (95% TI 2,1; 3,9). Sīkāk PV mirstība ir aplūkojama 4.12. attēlā.



4.12. attēls. **PV gada mirstības dinamika**

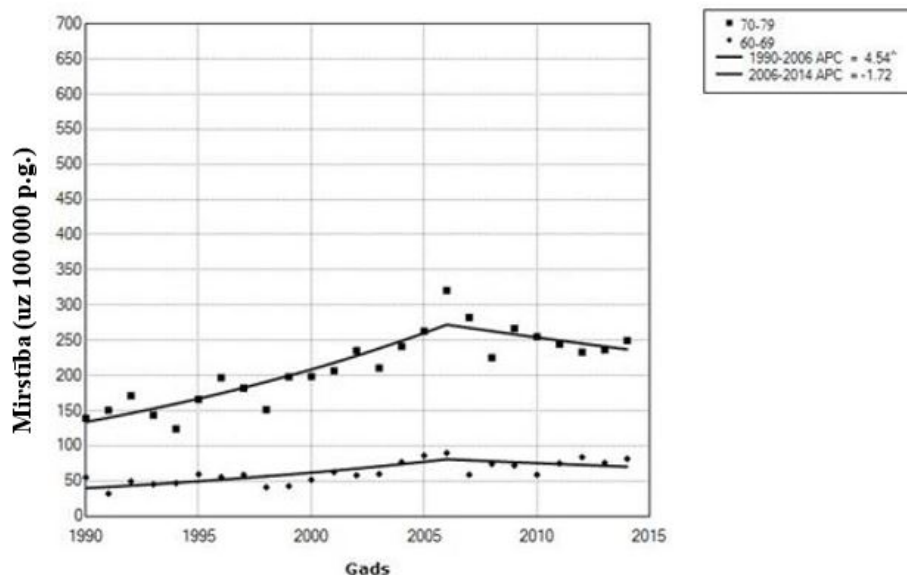
Sīkāk standartizētā mirstība ir aplūkojama 4.13. attēlā.



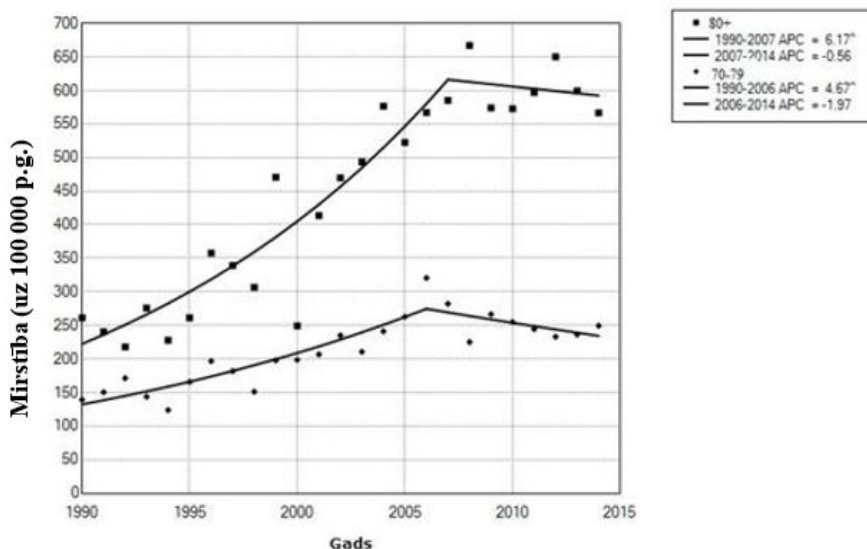
4.13. attēls. PV gada standartizētās mirstības dinamika

Standartizētās mirstības tendences ir apskatāmas 4.1. tabulā.

Vecuma specifiskai mirstībai vecuma grupās < 60 un 60–69 grupā ir novērojams stabils pieaugums visā apskatāmajā periodā, ar *AAPC* attiecīgi 1,8 (95% TI 0,2; 3,5) un 2,5 (95% TI 1,5; 3,5). Savukārt no 1990. gada vecuma grupās 70–79 un 80 + attiecīgi līdz 2006. gadam un 2007. gadam ir vērojams statistiski ticams mirstības pieaugums, pēc kura līdz 2014. gadam seko statistiski nenožīmīga mirstības samazināšanās ar *APC* attiecīgi –2,0 un –0,6. Savstarpēji salīdzinot mirstības dinamiku vecuma grupās, ir konstatējamās līdzīgas tendences 60–69 un 70–79 grupās, kas sīkāk aplūkojamas 4.14. attēlā, kā arī atšķirīgas tendences 70–79 un 80 + grupās, kas sīkāk skatāmas 4.15. attēlā.



4.14. attēls. 60–69 un 70–79 vecumagrupu mirstības tendenču salīdzinājums



4.15. attēls. 70–79 un 80 + vecuma grupu mirstības tendenču salīdzinājums

Sīkāk PV mirstības un vecuma specifiskās mirstības tendences ir aplūkojamas 4.1. tabulā.

PV specifiskā mirstības daļa (SMD) no 1990. līdz 1995. gadam ir viszemākā, kad SMD svārstījās robežās no 0,7% līdz 1,0%. No 1995. gada SMD pakāpeniski pieaug, līdz 2014. gadā sasniedz 2,8%. PV letalitāte (PVL) 1990. gadā bija 69,8%, kas ir visaugstākais rādītājs visā apskatāmajā periodā. PVL rādītāji no 1990. līdz 1997. gadam saglabājas augsti un ir virs 60%. No 1998. gada PVL strauji samazinās, no 2010. gada svārstoties ap 35%, 2014. gadā PVL ir 34,1%, kas ir viszemākais rādītājs apskatāmajā periodā. Sīkāk PV SMD un PVL rādītāji ir aplūkojami 4.2. tabulā.

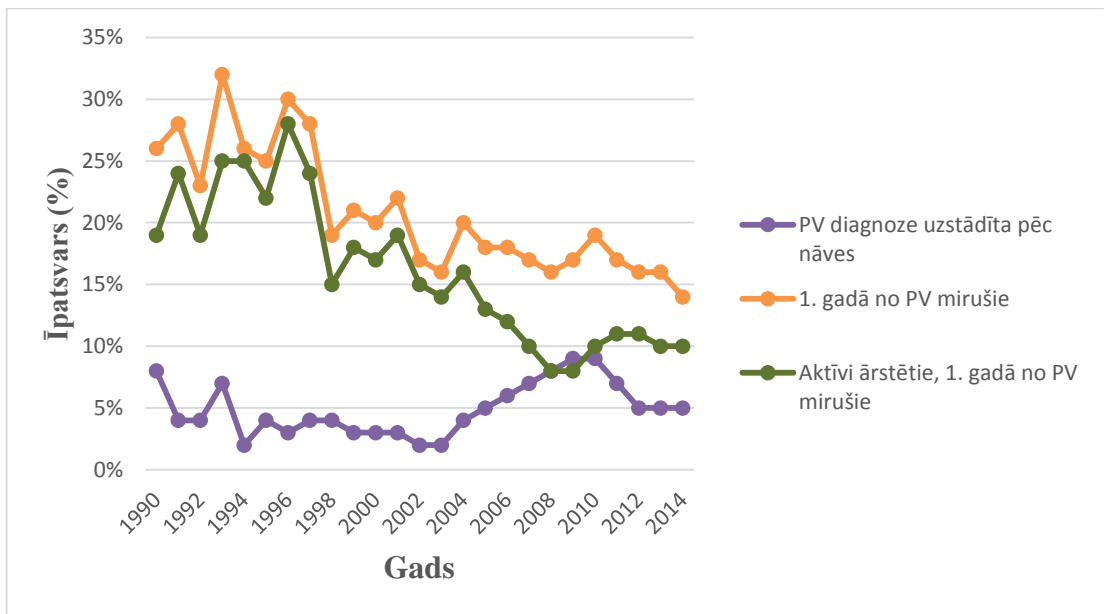
PV specifiskā mirstības daļa un letalitāte

Gads	Kopējais mirušo skaits populācijā	PV specifiskā mirstības daļa	PV letalitāte
1990	16 951	1,0%	19,0%
1991	17 146	0,9%	16,6%
1992	17 978	1,0%	18,2%
1993	20 462	0,8%	17,3%
1994	22 182	0,7%	15,3%
1995	20 343	0,9%	17,3%
1996	17 509	1,3%	19,2%
1997	16 715	1,3%	16,7%
1998	16 942	1,0%	12,2%
1999	16 453	1,3%	13,9%
2000	16 155	1,3%	12,0%
2001	16 537	1,5%	12,6%
2002	16 423	1,7%	12,2%
2003	15 893	1,7%	10,2%
2004	15 890	2,0%	11,1%
2005	16 601	2,1%	10,4%
2006	16 621	2,3%	10,5%
2007	16 360	2,0%	8,2%
2008	15 432	2,2%	8,4%
2009	14 539	2,4%	7,2%
2010	14 561	2,3%	6,5%
2011	13 857	2,6%	6,3%
2012	13 801	2,8%	6,2%
2013	13 518	2,7%	5,5%
2014	13 723	2,8%	5,5%

Pirmajā gadā pēc PV diagnozes uzstādīšanas mirušo pacientu īpatsvars visā apskatāmajā periodā ir 23%. Apskatāmā perioda sākumā tas vidēji ir 28%. Kopš 1998. gada pirmajā gadā mirušo īpatsvars pakāpeniski mazinās, līdz apskatāmā perioda beigās tas ir vidēji 19%. Pēc nāves uzstādīto PV diagnožu īpatsvars visā apskatāmajā periodā ir 5%, turklāt tas nepārsniedz 10% robežu. No PV mirušo skaita visā apskatāmā perioda pirmā gada īpatsvars ir 19%. Apskatāmā perioda sākumā tas vidēji ir 26%. Kopš 1998. gada no PV mirušo īpatsvars pirmajā gadā pakāpeniski mazinās, līdz apskatāmā perioda beigās tas ir vidēji 15%. Aktīvi ārstēto no PV pirmajā gadā mirušo skaits (no pirmajā gadā no PV mirušiem tiek atskaitīti pēc nāves diagnosticētie PV attiecīgajā gadā) visā apskatāmajā periodā ir 14%. Apskatāmā perioda sākumā tas vidēji ir 21%. Kopš 1998. gada aktīvi ārstēto no PV pirmajā gadā mirušo īpatsvars pakāpeniski mazinās, līdz apskatāmā perioda beigās tas ir vidēji 10%. Sīkāk mirušo PV pacientu skaitu un dinamiku var aplūkot 4.3. tabulā un 4.16. attēlā.

Mirusie PV pacienti pirmajā gadā

	Mirusie PV pacienti 1. gadā		PV diagnoze uzstādīta pēc nāves		1. gadā no PV mirušie		Aktīvi ārstētie, 1. gadā no PV mirušie	
	Miruso skaits	% no visiem diagnosticētiem	Miruso skaits	% no visiem diagnosticētiem	Miruso skaits	% no visiem diagnosticētiem	Miruso skaits	% no visiem diagnosticētiem
1990	72	30%	19	8%	64	26%	45	19%
1991	86	30%	11	4%	81	28%	70	24%
1992	70	25%	11	4%	64	23%	53	19%
1993	86	32%	18	7%	86	32%	68	25%
1994	75	28%	4	2%	69	26%	65	25%
1995	89	29%	11	4%	79	25%	68	22%
1996	117	34%	10	3%	106	30%	96	28%
1997	108	31%	15	4%	98	28%	83	24%
1998	95	23%	16	4%	78	19%	62	15%
1999	118	26%	13	3%	96	21%	83	18%
2000	122	24%	17	3%	104	20%	87	17%
2001	160	29%	18	3%	121	22%	103	19%
2002	144	22%	15	2%	113	17%	98	15%
2003	151	21%	18	2%	117	16%	99	14%
2004	187	24%	32	4%	158	20%	126	16%
2005	195	22%	42	5%	159	18%	117	13%
2006	203	22%	59	6%	166	18%	107	12%
2007	193	21%	62	7%	156	17%	94	10%
2008	166	19%	72	8%	141	16%	69	8%
2009	192	20%	83	9%	158	17%	75	8%
2010	219	22%	90	9%	189	19%	99	10%
2011	205	20%	68	7%	176	17%	108	11%
2012	212	20%	54	5%	176	16%	122	11%
2013	190	19%	53	5%	157	16%	104	10%
2014	197	18%	53	5%	162	14%	109	10%
Kopā	3652	23%	864	5%	3074	19%	2210	14%

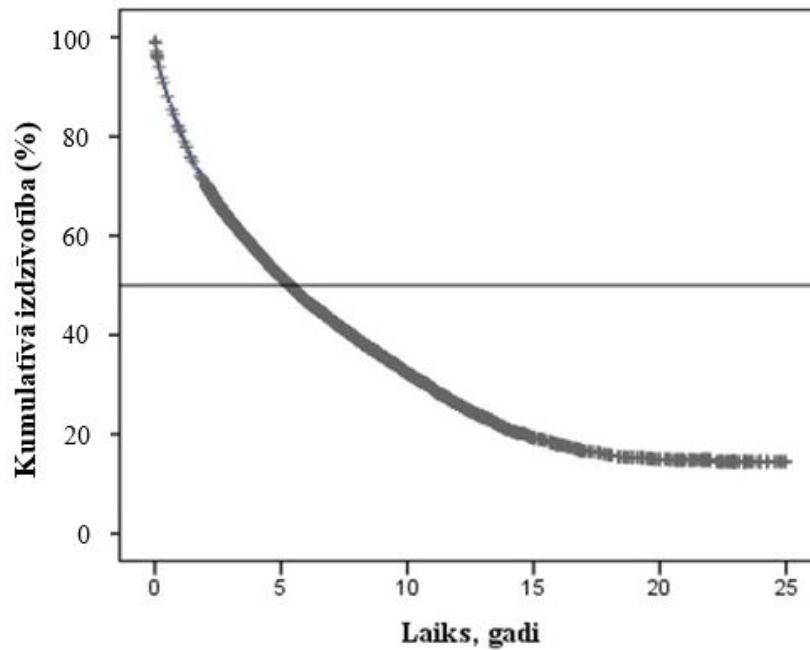


4.16. attēls. Dinamika mirušajiem PV pacientiem pirmajā gadā

4.4. Izdzīvotība

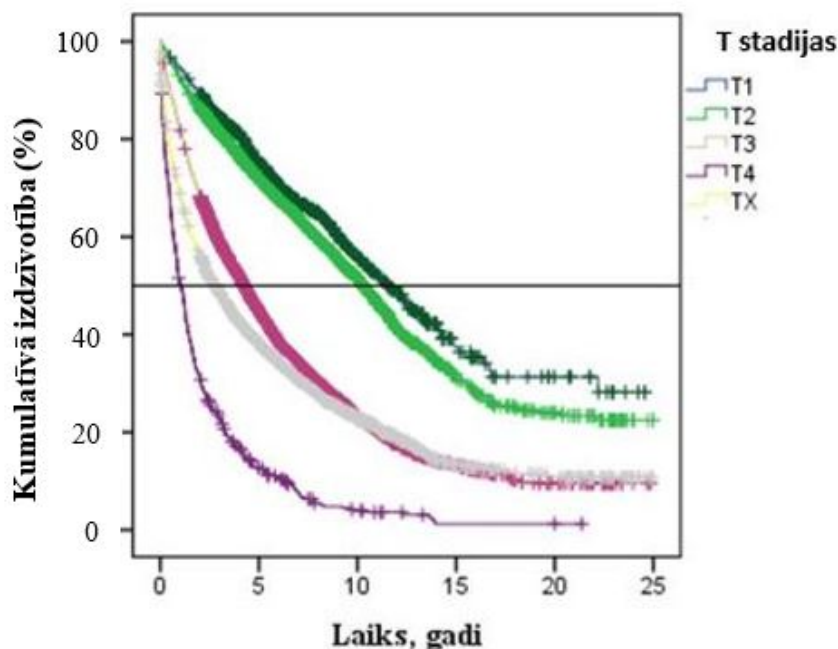
4.4.1. Kopējā izdzīvotība

Visā periodā PV pacientu mediānā kopējā izdzīvotība ir 5,3 (95% TI 5,2; 5,5) gadi (skatīt 4.17. attēlu).



4.17. attēls. PV pacientu kumulatīvā kopējā izdzīvotība

Pa stadijām kopējā mediānā izdzīvotība: T1 stadijai – 11,5 (95% TI 10,3; 12,7) gadi, T2 stadijai – 10,3 (95% TI 9,8; 10,7) gadi, T3 stadijai – 4,2 (95% TI 4,0; 4,5) gadi, T4 stadijai – 1,1 (95% TI 0,9; 1,2) gadi, TX stadijai – 2,8 (95% TI 2,5; 3,0) gadi; šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p \leq 0,005$) (skatīt 4.18. attēlu).



4.18. attēls. PV pacientu kumulatīvā kopējā izdzīvotība pa T stadijām

Sīkāk 5, 10, 15 un 20 gadu kopējo izdzīvotību pa T stadijām var aplūkot 4.4. tabulā.

4.4. tabula

PV kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība pa T stadijām

Dzīvildze			Kopā	Stadijas				
				T1	T2	T3	T4	Tx
5 gadu	OS	Procenti	51,7	74,8	71,9	44,8	12,8	38,2
		95% TI	(50,7– 52,7)	(71,7– 77,9)	(70,5– 73,3)	(43,2– 46,4)	(10,1– 15,5)	(36,6– 39,8)
	CSS	Procenti	63,0	89,3	83,9	55,8	16,4	49,5
		95% TI	(62,0– 64,0)	(87,1– 91,5)	(82,7– 85,1)	(54,2– 57,4)	(13,3– 19,5)	(47,7– 51,3)

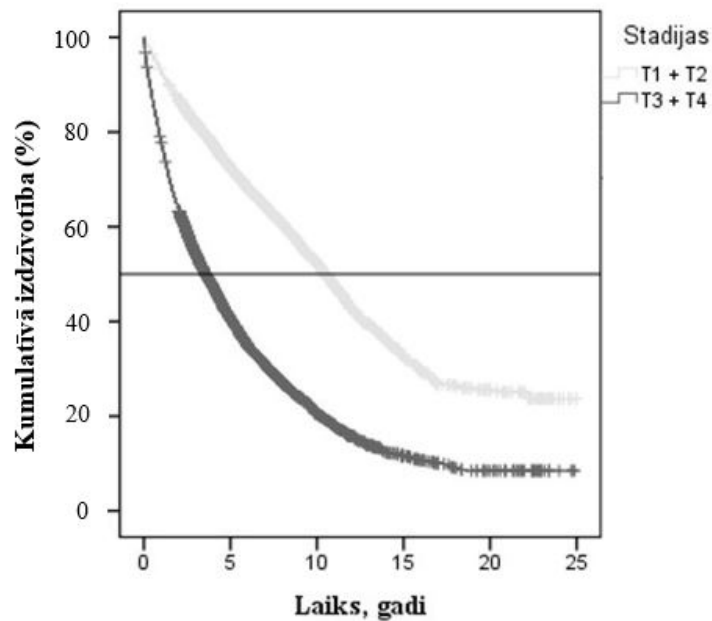
4.4. tabulas nobeigums

Dzīvēdze			Kopā	Stadijas				
				T1	T2	T3	T4	Tx
10 gadu	OS	Procenti	32,3	55,8	51,7	23,1	4	22,7
		95% TI	(31,3– 33,3)	(51,5– 60,1)	(49,5– 53,9)	(21,5– 24,7)	(2,2–5,8)	(21,1– 24,3)
	CSS	Procenti	50,3	81,9	73,7	37,4	7,5	39
		95% TI	(49,1– 51,5)	(78,4– 85,4)	(71,7– 75,7)	(35,4– 39,4)	(4,8– 10,2)	(37,0– 41,0)
15 gadu	OS	Procenti	19,2	37,3	30,9	13,3	1,2	13,4
		95% TI	(18,0– 20,4)	(31,2– 43,4)	(27,6– 34,2)	(11,7– 14,9)	(0,0–2,8)	(11,6– 15,2)
	CSS	Procenti	41,8	73,5	61,7	29,4	–	32,7
		95% TI	(40,2– 43,4)	(66,8– 80,2)	(57,6– 65,8)	(26,9– 31,9)	–	(30,2– 35,2)
20 gadu	OS	Procenti	14,9	31,3	24	9,6	–	10,8
		95% TI	(13,5– 16,3)	(24,2– 38,4)	(20,3– 27,7)	(7,8–11,4)	–	(8,8– 12,8)
	CSS	Procenti	37,5	67,8	56	25,8	–	29,5
		95% TI	(35,3– 39,7)	(58,0– 77,6)	(50,5– 61,5)	(22,5– 29,1)	–	(26,2– 32,8)

OS – kopējā izdzīvotība

CSS – vēža specifiskā izdzīvotība

Kopējā mediānā izdzīvotība PV sākumstadijām (T1 + T2) ir 10,5 (95% TI 10,0; 10,9) gadi, ielaistām stadijām (T3 + T4) – 3,6 (95% TI 3,4; 3,8) gadi; šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p < 0,001$) (skatīt 4.19. attēlu).



4.19. attēls. **PV pacientu kumulatīvā kopējā izdzīvotība sākumstadijām un lokāli izplatītām stadijām**

Sīkāk 5, 10, 15 un 20 gadu kopējo izdzīvotību pa sākumstadijām un ielaistajām stadijām var aplūkot 4.5. tabulā.

4.5. tabula

PV kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība pa sākumstadijām un lokāli izplatītām stadijām

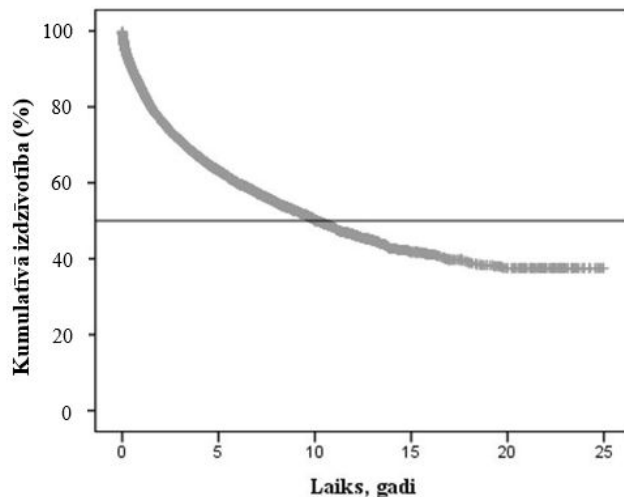
Dzīvildze			Stadijas	
			T1 + T2	T3 + T4
5 gadu	OS	Procenti	72,4	40,6
		95% TI	(71,0–73,8)	(39,2–42,0)
	CSS	Procenti	84,9	50,4
		95% TI	(83,7–86,1)	(48,8–52,0)
10 gadu	OS	Procenti	52,5	20,6
		95% TI	(50,5–54,5)	(19,2–22,0)
	CSS	Procenti	75,2	33,6
		95% TI	(73,4–77,0)	(31,8–35,4)
15 gadu	OS	Procenti	32,7	11,7
		95% TI	(30,0–35,4)	(10,3–13,1)
	CSS	Procenti	64,1	26,5
		95% TI	(60,6–67,6)	(24,3–28,7)
20 gadu	OS	Procenti	25,9	8,5
		95% TI	(22,6–29,2)	(6,9–10,1)
	CSS	Procenti	58,4	23,3
		95% TI	(53,7–63,1)	(20,4–26,2)

OS – kopējā izdzīvotība

CSS – vēža specifiskā izdzīvotība

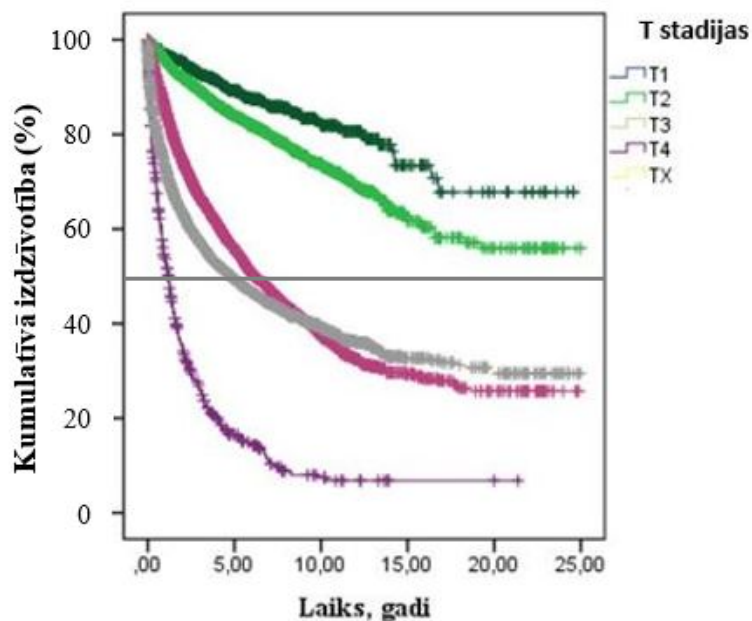
4.4.2. Vēža specifiskā izdzīvotība

Visā periodā PV pacientu mediānā vēža specifiskā izdzīvotība ir 10,0 (95% TI 9,5; 10,6) gadi (skatīt 4.20. attēlu).



4.20. attēls. PV kumulatīvā vēža specifiskā izdzīvotība

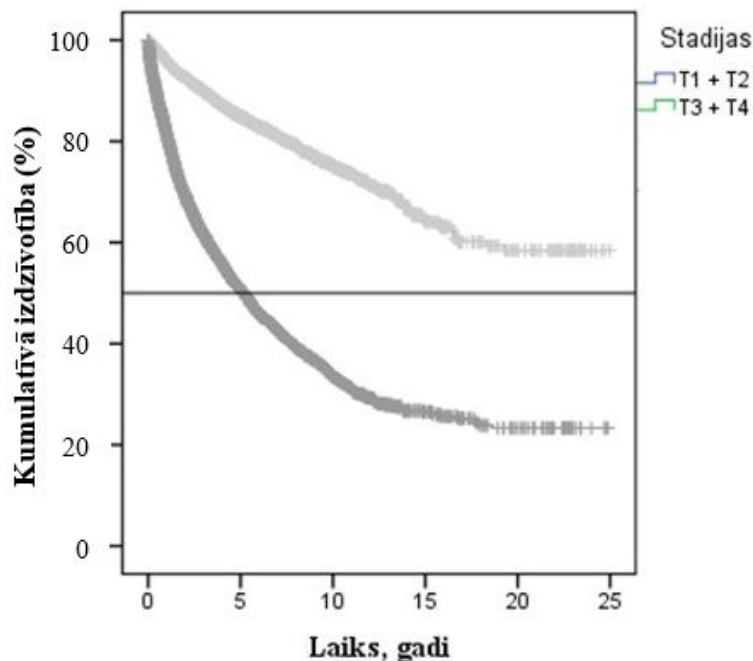
Pa stadijām meidānā vēža specifiskā izdzīvotība apskatāmajā periodā T1 un T2 stadijai nav izvērtējama, T3 stadijai – 6,1 (95% TI 5,7; 6,5) gadi, T4 stadijai – 1,2 (95% TI 1,0; 1,4) gadi, TX stadijai – 4,8 (95% TI 4,3; 5,4) gadi; šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p \leq 0,005$) (skatīt 4.21. attēlu).



4.21. attēls. PV kumulatīvā vēža specifiskā izdzīvotība pa T stadijām

Sīkāk 5, 10, 15 un 20 gadu vēža specifisko izdzīvotību pa T stadijām var aplūkot 4.4. tabulā.

Vēža specifiskā mediānā izdzīvotība PV apskatāmajā periodā sākumstadijām (T1 + T2) nav izvērtējama, ielaistām stadijām (T3 + T4) – ir 5,2 (95% TI 4,8; 5,5) gadi; šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p < 0,001$) (skatīt 4.22. attēlu).



4.22. attēls. PV pacientu kumulatīvā vēža specifiskā izdzīvotība sākumstadijām un lokāli izplatītām stadijām

Vēža specifiskā 5, 10, 15 un 20 gadu izdzīvotība pa sākumstadijām un ielaistajām stadijām ir norādīta 4.5. tabulā.

4.4.3. Izdzīvotība pēc PV diagnostikas gada

Kopējās izdzīvotības 5 un 10 gadu viszemākie rādītāji ir apskatāmā perioda sākumā diagnosticētajiem PV: no 1993. līdz 1995. gadam – attiecīgi 33,2% (95% TI 29,9; 36,0) un 19,9% (95% TI 18,2; 21,6); 5 un 10 gadu kopējās izdzīvotības rādītāji uzlabojas visā apskatāmā perioda laikā, līdz 5 gadu kopējā izdzīvotība no 2008. līdz 2010. gadam diagnosticētajiem PV sasniedz 65,0% (95% TI 65,0; 67,0), un 10 gadu kopējā izdzīvotība no 2002. līdz 2004. gadam diagnosticētajiem PV sasniedz 31,2% (95% TI 29,2; 33,2). 15 gadu kopējai izdzīvotībai visaugstākie rādītāji ir apskatāmā perioda sākumā, no 1990. līdz 1992. gadam diagnosticētajiem PV – 15,3% (95% TI 12,6; 18,0). Turpmāk 15 gadu kopējā

izdzīvotība mazinās, no 1996. līdz 1998. gadam diagnosticētajiem PV noslīdot līdz 9,6% (95% TI 7,9; 11,4).

5 un 10 gadu vēža specifiskai izdzīvotībai viszemākie rādītāji ir apskatāmā perioda sākumā, no 1993. līdz 1995. gadam – attiecīgi 40,3% (95% TI 36,8; 43,8) un 29,3% (95% TI 25,8; 32,8). 5 un 10 gadu vēža specifiskās izdzīvotības rādītāji uzlabojas visā apskatāmā perioda laikā, līdz 5 gadu vēža specifiskā izdzīvotība no 2008. līdz 2010. gadam sasniedz 75,1% (95% TI 73,3; 76,9), un 10 gadu vēža specifiskā izdzīvotība no 2002. līdz 2004. gadam sasniedz 49,9% (95% TI 47,5; 52,3). 15 gadu vēža specifiskai izdzīvotībai viszemākie rādītāji ir apskatāmā perioda sākumā, no 1993. līdz 1995. gadam – 25,1% (95% TI 23,5; 26,7). Turpmāk 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība palielinās, no 1999. līdz 2001. gadam paceļoties līdz 30,9% (95% TI 27,8; 34,0). Sīkāk kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība pēc diagnostikas gada ir norādīta 4.6. tabulā.

4.6. tabula

5, 10, 15 gadu kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība pēc diagnostikas gada

PV diagnozes gadi	5 gadu		10 gadu		15 gadu	
	OS (95% TI)	CSS (95% TI)	OS (95% TI)	CSS (95% TI)	OS (95% TI)	CSS (95% TI)
1990–1992	35,1 (31,8– 38,4)	43,6 (39,9– 47,3)	20,7 (17,8– 23,6)	32,9 (29,2– 36,6)	15,3 (12,6– 18,0)	27,9 (24,2– 31,6)
1993–1995	33,2 (29,9– 36,0)	40,3 (36,8– 43,8)	19,9 (18,2– 21,6)	29,3 (25,8– 32,8)	13,4 (11,0– 15,8)	25,1 (23,5– 26,7)
1996–1998	41,5 (38,4– 44,6)	51 (47,3– 54,7)	23,6 (20,5– 26,7)	37,7 (33,8– 41,6)	9,6 (7,9–11,4)	27,4 (25,8– 29,0)
1999–2001	41,1 (38,2– 44,0)	54 (50,7– 57,3)	24,4 (21,9– 26,9)	40,5 (37,2– 43,8)	12,5 (10,5– 15,0)	30,9 (27,8– 34,0)
2002–2004	50,6 (48,1– 53,1)	63,4 (60,9– 65,9)	31,2 (29,2– 33,2)	49,9 (47,5– 52,3)	–	–
2005–2007	58,3 (56,3– 60,8)	70,7 (68,9– 73,2)	–	–	–	–
2008–2010	65 (65,0– 67,0)	75,1 (73,3– 76,9)	–	–	–	–

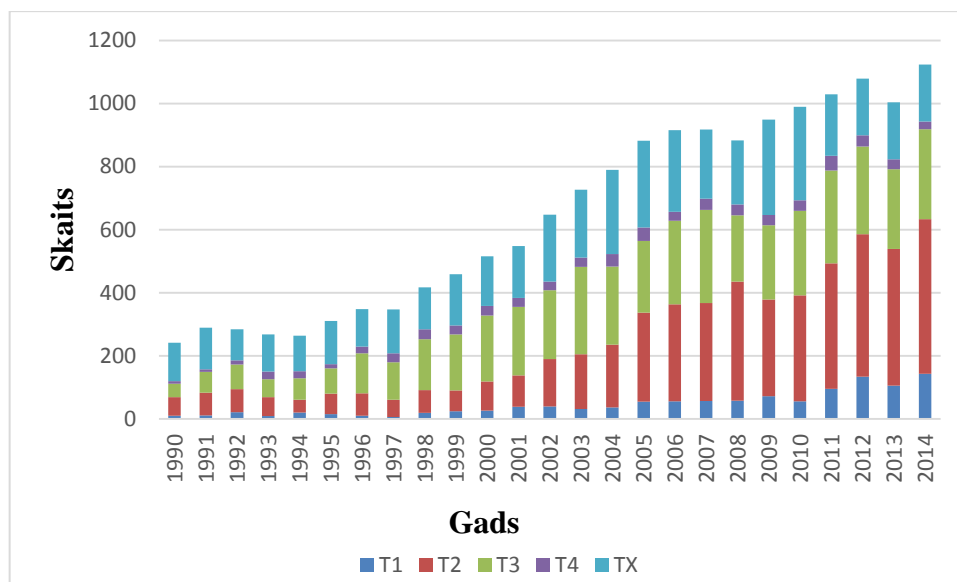
OS – kopējā izdzīvotība

CSS – vēža specifiskā izdzīvotība

4.5. T stadiju salīdzinājums

Apskatāmā perioda sākumā vislielākais ir TX stadijas īpatsvars – 43,2%, kurš līdz apskatāmā perioda beigām samazinās vairāk nekā 2 reizes, veidojot tikai 16,9% ($p < 0,001$). Visā apskatāmajā periodā TX stadijas īpatsvars ir 28,2%, straujš TX stadijas īpatsvara kritums ir vērojams no 2011. gada (skatīt tabulu 3. pielikumā). Apskatāmā perioda sākumā vismazākais ir T4 stadijas īpatsvars – 3,7%, kurš pieaug pirmās dekādes vidū ar vidēji 7,2%, līdz apskatāmā perioda beigās samazinās līdz 2,8% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā T4 stadijas īpatsvars ir 4,3%.

Apskatāmā perioda sākumā T1 stadijas īpatsvars ir 5,1%, kurš līdz apskatāmā perioda beigām palielinās vairāk nekā 2 reizes, veidojot 11,9% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā T1 stadijas īpatsvars ir 7,1%. Apskatāmā perioda sākumā T2 stadijas īpatsvars ir 25,0%, kurš līdz apskatāmā perioda beigām palielinās par 2/3 – līdz 42,9% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā T2 stadijas īpatsvars ir 31,1%. Apskatāmā perioda sākumā T3 stadijas īpatsvars ir 22,7%, kurš pieaug līdz apskatāmā perioda pirmās dekādes beigām – līdz 39,4%, turpmāk tas samazinās, līdz apskatāmā perioda beigās veido 25,5% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā T3 stadijas īpatsvars ir 29,3%. T stadiju dinamika ir aplūkojama 4.23. attēlā.

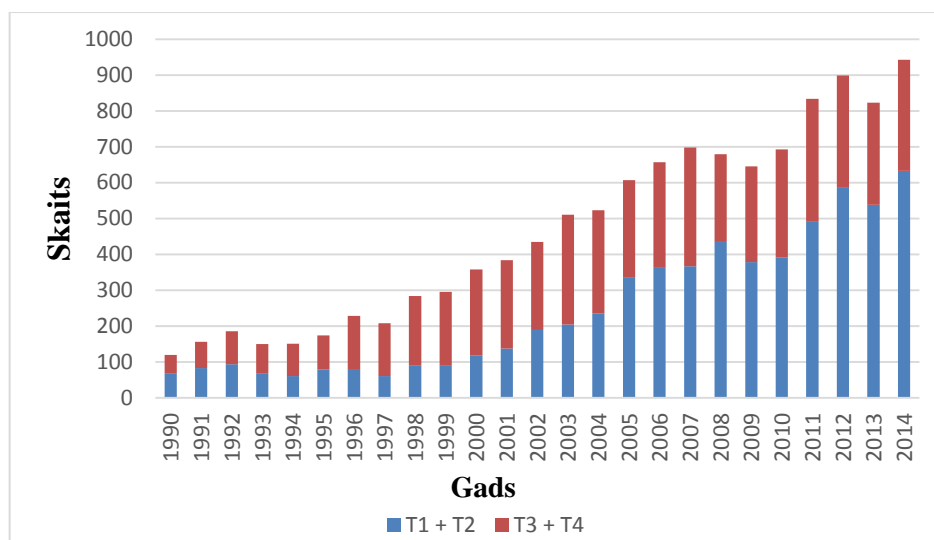


4.23. attēls. T stadiju dinamika

T stadiju īpatsvars visās vecuma grupās ir skatāms 3. pielikumā.

Apskatāmā perioda sākumā agrīno stadiju īpatsvars ir 53,6%, kam seko kritums, līdz pirmās dekādes beigās agrīno stadiju īpatsvars ir tikai 30,6%; turpmāk agrīno stadiju īpatsvars pieaug, līdz apskatāmā perioda beigās sasniedz 65,9% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā agrīno stadiju īpatsvars ir 53,6% (skatīt tabulu 4. pielikumā). Apskatāmā perioda sākumā

iešlaisto stadiju īpatsvars ir 46,4%, kam seko pieaugums, līdz pirmās dekādes beigās ielaisto stadiju īpatsvars sasniedz 69,4%; turpmāk ielaisto stadiju īpatsvars samazinās, līdz apskatāmā perioda beigās ir 34,1% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā agrīno stadiju īpatsvars ir 46,4%. Agrīno un ielaisto PV stadiju dinamika ir redzama 4.24. attēlā.



4.24. attēls. Agrīno un ielaisto PV stadiju dinamika

Agrīno un ielaisto PV īpatsvars visās vecuma grupās ir norādīts 4. pielikumā.

4.6. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums

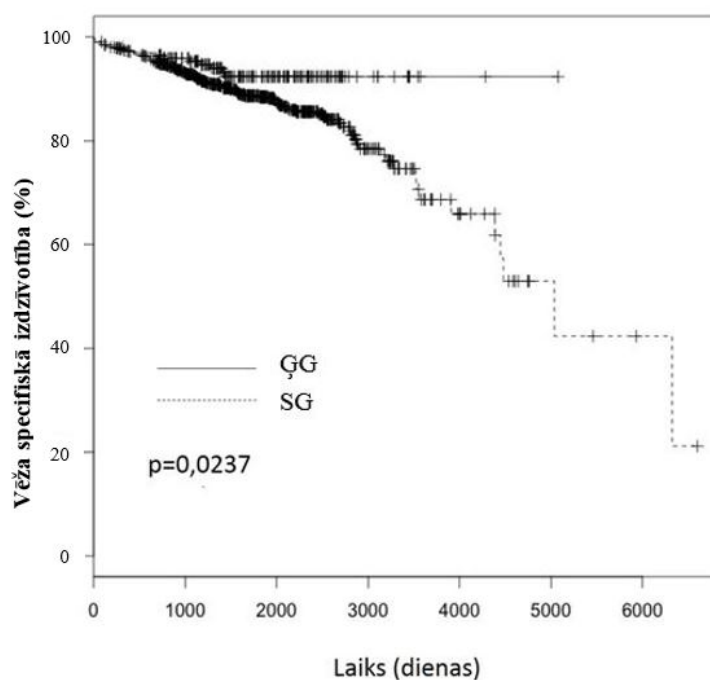
Pārmantotā PV un ģimenes PV kritēriji ir uzskatāmi demonstrēti ciltskoku attēlos – 4.26. un 4.27. Attiecīgi: ĢG pacientu vidējais vecums diagnozes brīdī bija 58,9 gadi (95% TI 57,8; 60,1); SG pacientu vidējais vecums bija 67,2 gadi (95% TI 66,7; 67,6); ĢG vidējais vecums bija par 8,3 gadiem mazāks nekā SG grupā; atšķirība ir statistiski ticama – ($p < 0,0001$).

T stadija bija zināma kopā 980 PV pacientiem. ĢG T stadija bija zināma 191 PV pacientam, SG T stadija bija zināma 789 PV pacientiem. Pacienti, kuriem T stadija nebija zināma, sastādīja 195 cilvēku kopskaitu, kuri ĢG bija 24, bet SG – 171. No 622 PV pacientiem ar zināmu Glīsona skaitli 130 bija ĢG, kas veido 20,9% no visiem PV ar zināmu Glīsona skaitli; SG tādi bija 492 PV pacienti, kas sastāda 79,1% no visiem PV ar zināmu Glīsona skaitli. Salīdzinot Glīsona skaitli un T stadiju īpatsvaru, abās grupās netika iegūta statistiski ticama atšķirība (attiecīgi – $p = 0,712$ un $p = 0,084$). ĢG un SG vecumu, Glīsona skaitļa un T stadiju īpatsvara salīdzinājums sīkāk ir aplūkojams 4.7. tabulā.

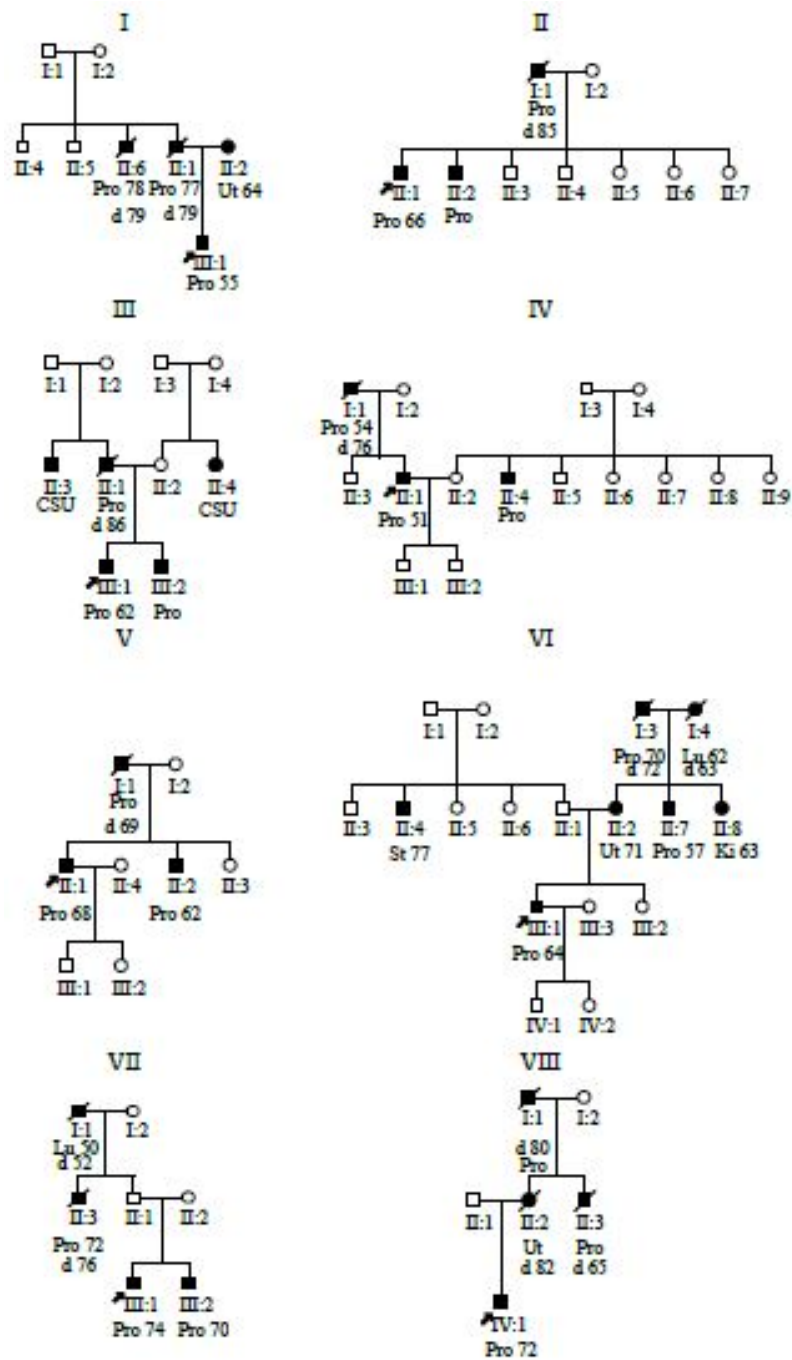
ĢG un SG vecuma, Glīsona skaitļa un T stadijas salīdzinājums

	Ģimenes grupa	Sporādiskā grupa	p-vērtība
Vecums diagnozes brīdī			
Visi pacienti (1175)	215 (18,3%)	960 (81,7%)	
Vidējais	58,9 (95% TI 57,8–60,1)	67,2 (95% TI 66,7–67,6)	< 0,0001
Amplitūda	28 - 85	46 - 92	
Glīsona skaitlis			0,712
Pacienti ar zināmu Glīsona skaitli (622)	130 (20,9%)	492 (79,1%)	
1–4	12 (9,2%)	57 (11,6%)	
5–7	97 (74,6%)	352 (71,5%)	
8–10	21 (16,2%)	83 (16,9%)	
Pacientu T stadijas	191 (19,5%)	789 (80,5%)	0,084
T1	10 (5,2%)	40 (5,1%)	
T2	138 (72,3%)	511 (64,8%)	
T3	43 (22,5%)	224 (28,4%)	
T4	0 (0%)	14 (1,8%)	

5 gadu CSS ĢG bija 92% (95% TI 0,88; 0,97), bet 5 gadu CSS SG bija 88% (95% TI 0,86; 0,91), neuzrādot statistiski ticamu atšķirību. 10 gadu CSS ĢG bija 92% (95% TI 0,88; 0,97), savukārt 10 gadu CSS SG bija 69% (95% TI 0,60; 0,78). Tādējādi ĢG 10 gadu CSS bija par 23% augstāka nekā SG ar $p = 0,0237$. ĢG un SG CSS salīdzinājums ir aplūkojams 4.25. attēlā.

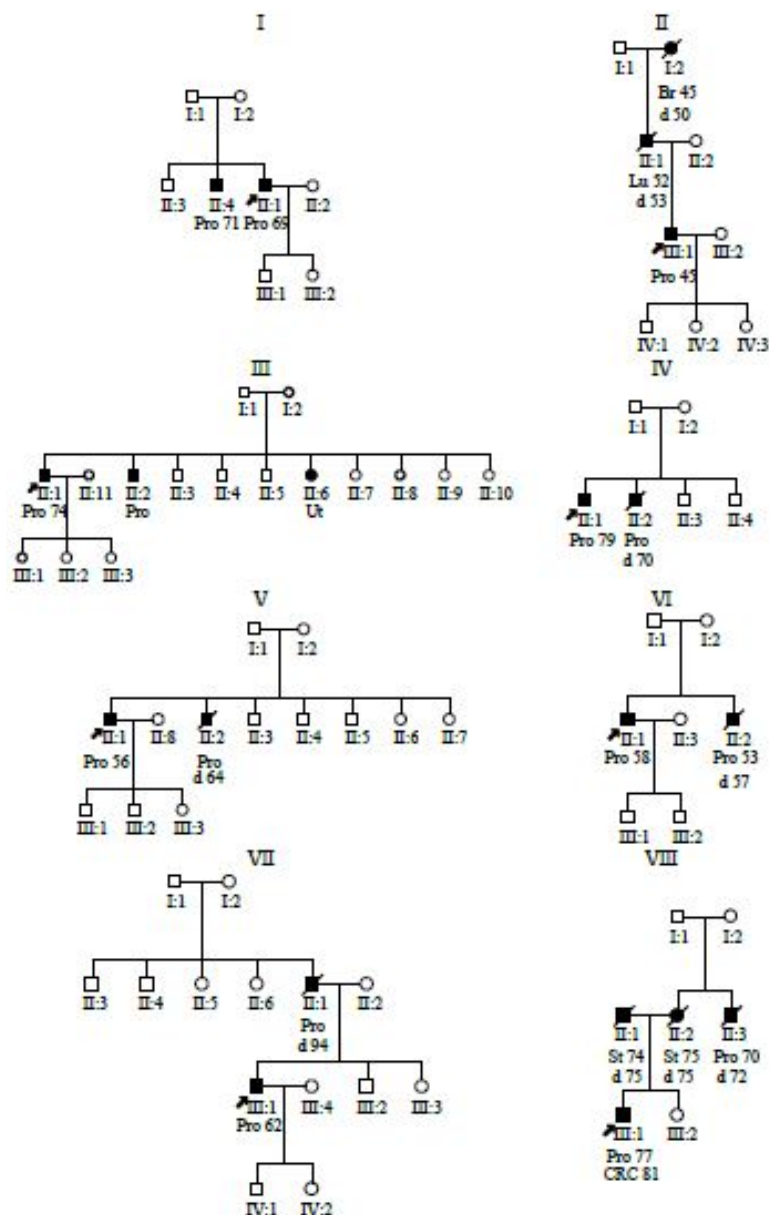


4.25. attēls. ĢG un SG CSS salīdzinājums



4.26. attēls. Pārmantoti prostatas vēži

Šie paraugi atbilst definitīvi pārmantotiem prostatas vēžiem, jo I, II, III, V un VII gadījumos PV sastopams trīs pirmās pakāpes radiniekiem, VI un VIII gadījumos PV sastopams 3 secīgās paaudzēs, un IV PV sastopams 2 pirmās pakāpes radiniekiem, kuri diagnozes uzstādīšanas brīdī ir jaunāki par 55 gadiem.



4.27. attēls Ģimenes prostatas vēži

Šie paraugi atbilst ģimenes (suspekti pārmantoti) prostatas vēžiem, jo I, III, IV, V, VII un VIII gadījumos PV sastopams diviem pirmās pakāpes radniekiem, II gadījumā PV sastopams 1 pirmās pakāpes radniekiem, kurš diagnozes uzstādīšanas brīdī ir jaunāks par 55 gadiem, bet VI gadījumā izpildās abi augstāk minētie kritēriji.

4.7. *CHEK2* del5395 mutācijas analīze

KRV pacientu vidējais vecums (amplitūda) bija 67 (18–88) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija tika konstatēta 2 no 568 (0,35%) KRV pacientiem.

KV pacienšu vidējais vecums (amplitūda) bija 62 (28–89) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija tika konstatēta 3 no 435 (0,68%) KV pacientēm.

Olnīcu vēža pacienšu vidējais vecums (amplitūda) bija 57 (16–86) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija tika konstatēta 4 no 399 (1,0%) olnīcu vēža pacientēm.

PV pacientu vidējais vecums (amplitūda) bija 66 (42–91) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija tika konstatēta 1 no 419 (0,24%) PV pacientiem.

Černobiļas avārijas likvidatoru vidējais vecums (amplitūda) bija 54 (43–76) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija Černobiļas avārijas likvidatoru grupā tika konstatēta 4 no 531 (0,75%).

Geriatriskās grupas vidējais vecums (amplitūda) bija 73 (60–97) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija geriatriskajā grupā tika konstatēta 3 no 444 (0,68%).

Asins donoru vidējais vecums (amplitūda) bija 35 (18–65) gadi; *CHEK2* gēna del5395 mutācija asins donoru grupā tika konstatēta 4 no 524 (0,76%).

Vēža grupās vislielākais *CHEK2* gēna del5395 mutācijas risks tika konstatēts olnīcu vēzim ($OR = 1,32$, 95% TI 0,24; 7,13, $p = 0,73$), vismazākais risks – prostatas vēzim ($OR = 0,31$, 95% TI 0,06; 3,70, $p = 0,39$). No audzēju grupas tikai olnīcu vēzim ir lielāks *CHEK2* gēna del5395 mutācijas risks, salīdzinot ar kontroles grupu ar $OR > 1$. *CHEK2* gēna del5395 mutācijas risks nevienā no vēža grupām nebija statistiski ticams, p vērtībai svārstoties robežās no 0,39 līdz 1,00.

Salīdzinot ar kontroles grupu, netika konstatēts statistiski ticams *CHEK2* gēna del5395 mutācijas risks ne Černobiļas avārijas likvidatoru grupā ($OR = 1,09$, 95% TI 0,20; 5,90), ne geriatriskajā grupā ($OR = 0,89$, 95% TI 0,13; 5,28) ($p = 1$).

CHEK2 gēna del5395 mutācijas biežumu visās pētījuma grupās var aplūkot 4.8. tabulā.

4.8. tabula

***CHEK2* gēna del5395 mutācijas biežums**

Vēža grupas	Vecums,		del5395 mutācija,	Biežums (%)	OR	95% TI	p vērtība
	vidējais	amplitūda					
Kolorektālais	67	18–88	2/568	0,35	0,46	0,04–3,23	0,43
Krūts	62	28–89	3/435	0,68	0,90	0,13–5,35	1,00
Olnīcu	57	16–86	4/399	1,00	1,32	0,24–7,13	0,73
Prostatas	66	42–91	1/419	0,24	0,31	0,06–3,70	0,39
Vēža grupām kopā	63	16–91	10/1824	0,55	0,75	0,28–1,94	0,52
Černobiļas avārijas likvidatori	54	43–76	4/531	0,75	0,99	0,18–5,35	1,00

4.8. tabulas nobeigums

Vēža grupas	Vecums,		del5395 mutācija,	Biežums (%)	OR	95% TI	p vērtība
	vidējais	amplitūda					
Geriatriskā grupa	73	60–97	3/444	0,68	0,89	0,13–5,28	1,00
Kontroles grupa							
Vesēlie asins donori	35	18–65	4/524	0,76	–	–	–

OR: izredžu attiecība; 95% TI: 95% ticamības intervāls.

Černobiļas avārijas likvidatoru grupā bija 51 pacients ar dažādas lokalizācijas ļaundabīgiem audzējiem. Nevienā no šiem gadījumiem *CHEK2* gēna del5395 mutācija netika konstatēta.

5. DISKUSIJA

5.1. Epidemioloģija

Prostatas vēzis ir viena no biežākajām ļaundabīga audzēja formām vīriešu populācijā pasaulē. Ir ļoti daudz publikāciju par PV epidemioloģiskajām tendencēm pasaulē, bet Latvijā par šo tēmu pēdējā dekādē trūkst datu, un tie ir novecojuši. Veiktā analīze par PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā 25 gadu garumā sniedz ieskatu par Latvijas uroloģiskā dienesta darbu un panākumiem PV ārstēšanā no Latvijas neatkarības atgūšanas (kad Latvijā sāka izmantot Eiropas urologu asociācijas vadlīnijas) līdz pat mūsdienām.

Epidemioloģisko datu analīze balstās uz Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra un Centrālās statistikas pārvaldes datiem. Abi šo iestāžu reģistri pēc sava profila ir vienīgie Latvijā, tādejādi tie saņem informāciju no visas valsts, un iegūtie epidemioloģiskie rezultāti ir attiecināmi uz visu valsti, tāpēc tie ir uzskatāmi par ticamiem. No 1990. līdz 1993. gadam epidemioloģiskie dati varētu būt nepilnīgi, kas var būt skaidrojams ar Latvijas vēža reģistra veidošanu pēc Latvijas neatkarības atgūšanas un datu mantošanu no padomju laikiem.

PV standartizētā incidence visā aplūkojamajā periodā pieaug – ar *AAPC* 5,8 (95% TI 4,8; 6,8). PV incidence īpaši strauji pieauga no 1994. līdz 2005. gadam – ar *APC* 12,4. Šādu strauju PV incidences pieaugumu nevar izskaidrot ne ar vienu no pašreiz zināmiem pierādītiem PV riska faktoriem: vecumu, iedzimtību vai rasi. Vidējais vīriešu dzīves ilgums Latvijā pētījumā apskatāmajā periodā nav būtiski mainījies (63–68 gadi), citas rases ietekme uz Latvijas etnisko sastāvu ir nebūtiska, tāpēc var droši apgalvot, ka šādam PV skaita pieaugumam iemesli ir aktīva PV meklēšana (problēmas aktualizēšana sabiedrībā un ārstu, jo īpaši ģimenes ārstu, vidū, Latvijas urologu pastiprināta interese par šo problēmu, urologu teorētiskā un praktiskā izaugsme apskatāmajā laika periodā) un uzlabota diagnostika (plaša PSA analīzes ieviešana 1997. gadā, plaša TRUS kombinācija ar prostatas biopsiju ieviešana 1998. gadā). Pēc 2005. gada PV incidences pieauguma temps samazinās līdz *APC* 2,8. Šai tendencei ir vairāki skaidrojumi: PV incidences pieauguma tempa mazināšanās sakrīt ar laiku, kad PSA tests populācijas skrīningam tika atcelts un urologi centās vairs nemeklēt PV vīriešiem vecākiem par 75 gadiem, jo PSA noteikšanai pēc šī vecuma zūd klīniskais nozīmīgums un ekonomiskais pamatojums (Schaeffer et al., 2009).

Lielākajā daļā pasaules, tāpat kā Latvijā, novēro PV incidences pieaugumu ilgtermiņā, lai gan vairākās valstīs nenovēro statistiski ticamas PV incidences izmaiņas, bet vēro PV incidences stabilizāciju. Somijā, Jaunzēlandē un Indijā (Čenai province) vēro statistiski nenozīmīgu PV incidences kritumu ar *AAPC* attiecīgi – 0,2, – 1,2, un – 0,5 (Center et al.,

2012). Savukārt ASV, Kanādā un Austrālijā novēro statistiski nenozīmīgu PV incidences pieaugumu ar *AAPC* attiecīgi 0,1, 0,9 un 0,1 (Center et al., 2012). Tas nebūt nenozīmē, ka šajās valstīs nav bijušas PV incidences svārstības, tieši pretēji: kad pagājušā gadsimta 80. gadu beigās un 90. gadu sākumā šajās valstīs ieviesa PSA testu, tā izmantošana skrīningā noveda pie milzīga PV incidences pieauguma. Austrālijā un Jaunzēlandē šajā laika posmā PV incidences pieaugums ar *APC* bija attiecīgi 24,8 un 27,5 (Center et al., 2012). Pagājuša gadsimta 90. gadu vidū un beigās novēroja būtisku incidences kritumu šajās valstīs (ar vislielāko *APC* –10,4 Austrālijā), kam sekoja PV incidences stabilizācija (Baade et al., 2009; Center et al., 2012; Etzioni et al., 2002).

Latvijas PV incidences dinamika vairāk līdzinās Rietumeiropas un Ziemeļeiropas valstīm, kur netika novērotas tik izteiktas PV incidences svārstības. Šajās valstīs, līdzīgi kā Latvijā, PSA tests tika ieviests vairākus gadus vēlāk un netika pielietots tik plaši (Bray et al., 2010; Center et al., 2012; Melia et al., 2004).

Ārijas reģionā PV incidence ir kopumā zemāka nekā Latvijā (izņēmums ir Izraēla), PSA testu izmanto retāk, tomēr visā reģionā ir vērojams PV incidences pieaugums ilgtermiņā, kam skaidrojumu varētu meklēt ar aizvien pieaugošu rietumnieciskā dzīves stila un diētas izplatību Ārijā (Center et al., 2012; Hsing et al., 2000).

PV incidences milzīgās atšķirības pasaulē (līdz pat 25 reizēm) lielākoties ir skaidrojamas ar dažādu PV diagnostikas praksi dažādos reģionos. Vairāk attīstītos pasaules reģionos pēc PSA testa ieviešanas PV diagnostika palielinājās par 81%, salīdzinot ar tikai digitāli rektālu izmeklēšanu (Baade et al., 2009; Catalona et al., 1994; Kvale et al., 2007; Potosky et al., 1995). Tas ļāva noteikt ļoti daudz klīniski nenozīmīgus PV, tādējādi novedot pie plašas hiperdiagnostikas. Pirms PSA ēras PV vairāk attīstītos pasaules reģionos bieži atklāja, nejauši operatīvi ārstējot labdabīgu prostatas hiperplāziju (TURP), kad PV stadija bija traktējama kā T1a vai T1b, ar PV komponenti histoloģiski izmeklējamā materiālā attiecīgi < 5% vai > 5% (Potosky et al., 1990). Ir izpētīts, ka 23 – 42% PV Eiropā un ASV ir plaši izmantotā PSA testa hiperdiagnostikas rezultāts (Draisma et al., 2009; Etzioni et al., 2002). Salīdzinot pasaules un Latvijas pieredzi PV diagnostikā, var droši apgalvot, ka arī Latvija saskaras ar PV hiperdiagnostikas problēmu, kam uzskatāms apliecinājums ir T1 stadijas pieaugums.

Globāli raugoties un salīdzinot PV incidences dinamiku Latvijā un pasaulē, ir skaidrs, ka Latvija piedzīvo pēc būtības tādas pašas PV incidences svārstības kā vairāk attīstītie pasaules reģioni. Vienīgā būtiskā atšķirība ir nobīde laikā par 5–15 gadiem, kas jāskaidro tikai ar PSA analīzes un moderno tehnoloģiju un operāciju (TRUS, TURP) vēlāku ieviešanu Latvijā.

Pa vecuma grupām Latvijā ir novērojamas atšķirīgas tendences: stabilu PV incidences pieaugumu vēro < 60 grupā ar *AAPC* 10,3 (95% TI 9,3; 11,3), kas ir vislielākais rādītājs visās vecuma grupās. Šī tendence ir jāskaidro ar ilgstošu PV problēmas aktualizēšanu Latvijā un ieteikumu vīriešiem regulāri pārbaudīt veselību (20. gadsimta beigās un 21. gadsimta sākumā pēc 50 gadu vecuma, pašreiz jau pēc 40 gadu vecuma, turklāt pacientiem ar PV ģimenes anamnēzē tiek ieteikts sākt pārbaudes 5 gadus ātrāk nekā pārējiem). Savukārt vecuma grupās 70–79 un 80 + ir vērojams PV incidences pieaugums attiecīgi līdz 2005. gadam un 2003. gadam, ar tam sekojošu PV incidences kritumu abās grupās, kaut arī statistiski nenozīmīgu. Var apgalvot, ka šis PV incidences kritums norāda uz ilgstošā laika periodā Latvijā skaidrotu un realizētu Eiropas urologu asociācijas nostādni, ka vīriešiem pēc 75 gadu vecuma PSA tests netiek rekomendēts, jo tam nav ekonomiska pamatojuma. Protams, tas nenozīmē, ka pēc 75 gadu vecuma PSA tests netiek nozīmēts pacientam ar klīnisku PV. Šīs abas tendences ir jāvērtē kā pozitīvas, jo jauniem vīriešiem tiek atklāti daudz PV agrīnās stadijās, kad ir samērā gara paredzamā dzīvildze un atkarībā no PV riska grupas ir piemērojama aktīva novērošana vai radikāla terapija, savukārt veciem vīriešiem, nemeklējot PV, netiek radīts lieks stress un liekas izmaksas slimības diagnostikai, kura visticamāk nebūs viņa nāves iemesls.

No 1990. līdz 2014. gadam PV standartizētā prevalence pieaug ar *AAPC* 8,5 (95% TI 7,2; 9,8). Sevišķi straujš PV prevalences pieaugums ir vērojams no 1998. līdz 2005. gadam, ar *APC* 12,0. Šādu prevalences dinamiku var skaidrot ar vairākiem faktoriem, kuri, savstarpēji mijiedarbojoties, radīja šādu milzīgu PV prevalences pieaugumu. Nenoliedzami, ka šāds PV prevalences pieaugums ir saistāms ar PV incidences pieaugumu un jau aprakstītajiem PV incidences pieauguma iemesliem. Bet PV pacientu skaits apskatāmajā periodā ir septiņkārtšojies, un to nevar skaidrot tikai ar aizvien lielāku skaitu jaunatklātu PV. Ļoti būtisks ir fakts, ka PV starp ļaundabīgajiem audzējiem ir kopumā salīdzinoši laba prognoze. Tas atspoguļojas, pirmkārt, 1. gada mirstībā, kas apskatāmā perioda sākumā praktiski nepārsniedza 30%, bet apskatāmā perioda beigās bija vidēji 15%. Šī salīdzinoši labā prognoze arī uzskatāmi atspoguļojas 5, 10 un 15 gadu vēža specifiskajā izdzīvotībā. PV letalitāte, kas tiešā veidā norāda uz PV izraisīto nāves gadījumu skaitu pret PV izplatību, apskatāmajā periodā ir samazinājusies četras reizes, kas vēlreiz apliecina PV salīdzinoši labo prognozi un netieši norāda uz PV sākumstadiju īpatsvara pieaugumu.

PV prevalences pētījumos Eiropā apskatāmā perioda sākumā standartizētā prevalence bija vidēji 3 reizes lielāka nekā Latvijā (Zviedrijā – pat 7 reizes lielāka) (Forman et al., 2003; Micheli et al., 2002). Kaut arī Latvijā PV prevalence strauji auga, tā auga arī citās Eiropas valstīs. Pēc *IARC* datiem augstākā PV standartizētā prevalence 2012. gadā ir vērojama Skandināvijā un Francijā, kas aptuveni divas reizes pārsniedz Latvijas datus. Tādējādi var

droši apgalvot, ka Latvija nespēs pietuvoties šādiem augstiem rādītājiem tuvākajā nākotnē, jo vīriešu vidējais dzīves ilgums šajās valstīs atšķiras no Latvijas par vairāk nekā desmit gadiem, kas ļauj PV prevalences skaitļus noturēt ļoti augstus un perspektīvā vēl palielināt.

Visās vecuma grupās PV prevalence pieaug, tomēr visstraujākais prevalences pieaugums ir vērojams < 60 grupā ar AAPC 11,8 (95% TI 9,7; 13,9), kas skaidrojams ar vislielāko PV incidences pieaugumu šajā grupā.

Pēc CSP datiem no 1990. līdz 2014. gadam Latvijā ir nomiruši 412 592 vīrieši, no kuriem 1,5% ir miruši no PV. PV nāvju īpatsvars starp ļaundabīgajiem audzējiem 1990. gadā bija 5,6%, bet 2009. gadā tas praktiski divkāršojas, sasniedzot jau 10,8%.

PV standartizētā mirstība pieaug no 1990. līdz 2006. gadam, ar APC 4,8%, 2006. gadā sasniedzot 28,6 (uz 100 000 p.g.), kas kopā ar pārējām Baltijas valstīm, Skandināviju un Karību reģionu ir augstākie rādītāji pasaulē (Center et al., 2012; Ferlay et al., 2015; Hsing et al., 2000). Šāds mirstības pieaugums kā Latvijā ir raksturīgs valstīm ar līdzīgu PV diagnostisku un terapijas praksi, kad, aktīvi uzsākot diagnosticēt lielāku PV daudzumu, sākumposmā PV mirstības pieaugums cieši seko līdzīgu incidences pieaugumam. Pēc strauja standartizētās mirstības pieauguma Latvijā seko statistiski nenozīmīga tās samazināšanās līdz 2014. gadam, ar APC -0,5. Kaut arī PV mirstības samazināšanās ir neliela, tā viennozīmīgi ir jāuztver kā pozitīva tendence, vismaz pašreiz kā PV mirstības stabilizācija. Šī tendence arī ir raksturīga valstīm ar līdzīgu PV diagnostisku un terapijas praksi, tikai Latvijā, tāpat kā incidences kāpumam, ir nobīde laikā. Tāpat arī PV standartizētās mirstības samazināšanās ir vērojama arī lielākajā daļā Ziemeļamerikas un Dienvidamerikas valstu, Rietumeiropā un Ziemeļeiropā (Center et al., 2012; Ferlay et al., 2015; Hsing et al., 2000). Var apgalvot, ka šāda mirstības stabilizācija vai kritums gan Latvijā, gan citur pasaulē noteikti ir jāsaista ar sekmīgu agrīnu PV diagnostiku, kas ļauj veiksmīgi ārstēt vidēja un augsta riska PV, kā arī inovatīvu onkopreparātu ieviešanu kastrācijas rezistentā PV ārstēšanā, kuri statistiski ticami uzlabo izdzīvotību. Tāpat nešaubīgi var apgalvot, ka PV mirstības mazināšanos ietekmē arī liels diagnosticēto zema riska PV skaits, kuru, tikai novērojot un pat neārstējot, 10 gadu vēža specifiskā dzīvildze pārsniedz 90%. PV standartizētās mirstības tendenču skaidrojumu apstiprina interesanta atšķirība PV specifiskās mirstības daļas un PV letalitātes tendencēs. Apskatāmajā periodā PV specifiskās mirstības daļa pieaug trīs reizes (jo vairāk PV diagnozes tiek uzstādītas, jo ilgtermiņā būs lielāks nāvju skaits no PV), savukārt PV letalitāte samazinās gandrīz piecas reizes (agrīnas diagnostikas, daļēji hiperdiagnostikas un sekmīgas ārstēšanas rezultāts).

Vecuma grupās < 60 un 60–69 PV mirstība pieaug visā apskatāmajā periodā, savukārt 70–79 un 80 + grupās pēc salīdzinoši liela pieauguma līdz 2006. gadam seko PV mirstības

mazināšanās. Šādas divu jaunāko vecuma grupu un divu vecāko vecuma grupu līdzīgās tendences ir skaidrojamas ar to, ka liela daļa no pacientiem, kuri jaunākās vecuma grupās tika sekmīgi ārstēti vai novēroti, nokļuva jau nākamajā vecuma grupā, tādējādi mazinot vēža mirstību vecākajās vecuma grupās.

Agrāk veiktie pētījumi par PV epidemioloģiskajām tendencēm Latvijā demonstrēja incidences, prevalences un mirstības pieaugumu līdz 2004. gadam (Lietuvietis, 2006; Lietuvietis et al., 2002). Mūsu veiktā analīze demonstrē, ka pēc 2004. gada vairākās vecuma grupās mazinās vecuma specifiskā incidence un kopējā standartizētā mirstība, kas noteikti vērtējams kā Latvijas urologu saimes panākums.

Pirmajā gadā mirušo PV pacientu īpatsvars apskatāmajā periodā samazinās praktiski divas reizes. Tas ļauj mums apgalvot, ka pieaug agrīni diagnosticētu PV gadījumu skaits.

PV pacientu piecu gadu kopējā un vēža specifiskā izdzīvotība no apskatāmā perioda sākuma līdz beigām uzlabojas, praktiski dubultojas, līdz no 2008. līdz 2010. gadam diagnosticētajiem PV pacientiem sasniedzot attiecīgi 65,0% (95% TI 65; 67) un 75,1% (95% TI 73,3; 76,9). Līdzīga tendence ir arī vērojama desmit gadu kopējai un vēža specifiskai izdzīvotībai, no apskatāmā perioda sākuma līdz beigām pieaugot aptuveni par 50%, no 2002. līdz 2004. gadam diagnosticētajiem sasniedzot attiecīgi 31,2% (95% TI 29,2; 33,2) un 49,9% (95% TI 47,5; 52,3). 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība apskatāmajā periodā pieaug lēnāk, bet tomēr par 3%. Kaut arī kopumā ir vērojama pozitīva tendence ar izdzīvotības uzlabošanos, tomēr jāapgalvo, ka izdzīvotības rādītāji ir ļoti zemi, jo valstīs, kurās ir sākta PSA testa izmantošana, piecu gadu vēža specifiskā izdzīvotība pārsniedz 90% (Paquette et al., 2002). Skandināvijas pētījumā ar PV agrīnās stadijās par PV dabisko norisi pacienti vai nu nesaņēma terapiju, vai lokāli progresējoša un metastātiska PV gadījumā saņēma hormonterapiju. Šajā pētījumā 15 gadu kopējā izdzīvotība bija 21,5%, un 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība bija 80,3% (Popiolek et al., 2013). Latvijā 15 gadu vispārējā izdzīvotība nevienā periodā nepārsniedz 16%, 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība nepārsniedz 31%. Ja 15 gadu kopējās izdzīvotības atšķirība ir aptuveni 5%, tad 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība atšķiras gandrīz trīs reizes. Skaidrojums šādai pēc būtības milzīgai atšķirībai rezultātos ir meklējams vairākos faktoros vienlaicīgi. Skandināvijas pētījumā tika iekļauti pacienti ar T1 un T2 stadijām, savukārt Latvijas pētījumā tika ietverti PV gadījumi, tajā skaitā lokāli izplatītās stadijas un metastātiski PV. Noteikti svarīgs ir fakts, ka apskatāmajā periodā pēc CSP datiem vīriešu vidējais dzīves ilgums Latvijā variē no 63–68 gadiem, kas ir par trīs līdz astoņiem gadiem zemāks nekā PV vidējais diagnosticēšanas vecums. Varam droši apgalvot, ka mirstības un vēža specifiskās izdzīvotības dati nereti ir diskutabli, jo daudzos gadījumos patiesais nāves iemesls PV pacientam var būt cits, jo jau minētajā Skandināvijas pētījumā 32 gadu laikā no

PV nomira tikai 17% pacientu (Popiolek et al., 2013). Mūsu apgalvojumu apstiprina arī pētījums ASV ar T1 un T2 PV pacientiem, kurā desmit gadu vēža specifiskā mirstība bija salīdzinoši neliela un svārstījās no 8,3% līdz 25,6% atkarībā no audzēja anaplāzijas pakāpes (Lu-Yao et al., 2009).

T stadiju analīze atklāj milzīgu neprecizētās TX stadijas īpatsvaru apskatāmā perioda sākumā, ar kritumu vairāk nekā divas reizes līdz apskatāmā perioda beigām, kas liecina par, pirmkārt, uzlabotu PV diagnostiku, otrkārt, par uzlabotu statistikas darbu. Noteikti šajā TX grupā būtu atrodamas visas stadijas, tomēr, cenšoties izprast, kura stadija varētu būt visvairāk pārstāvētā, interesantu norādi sniedz T stadiju kopējās un vēža specifiskās izdzīvotības analīze 4.18. un 4.21. attēlā. Kā uzskatāmi redzams no abiem grafikiem, gan kopējās izdzīvotības, gan vēža specifiskās izdzīvotības līkne TX stadijai ir ļoti tuva T3 stadijas līknei un ļoti atšķirīga no pārējo stadiju līknēm. Šis apstākļi ļauj secināt, ka zem TX stadijas visdrīzāk slēpjas pārsvarā ielaistie PV gadījumi. Tādējādi var apgalvot, ka Latvijā visā apskatāmajā periodā agrīno stadiju īpatsvars ir mazāks nekā 50%. Šis apstākļi papildus izskaidro arī salīdzinoši zemos izdzīvotības rādītājus Latvijā.

Var droši apgalvot, ka zināmo T stadiju īpatsvara dinamika uzskatāmi atspoguļo PSA ēras sākumu Latvijā pagājušā gadsimta 90. gadu vidū, kad sāka pieaugt T1 un T2 stadiju īpatsvars. Neapšaubāmi, ka savu ieguldījumu T1 stadijas kāpumam deva prostatas transuretrālās operācijas, kuras Latvijā tika uzsāktas un strauji attīstījās pagājušā gadsimta 90. gadu vidū, veidojot T1 stadijas T1a un T1b apakšgrupas. T1 stadijās īpatsvars tomēr līdz 2010. gadam nepārsniedz 10%. Tam par skaidrojumu ir fakts, ka klīniskā cT1 līdz 2010. gadam parasti tika operēta, un patoloģiskā stadija noteikti vairs nebija T1, bet parasti T2 vai T3, kas arī uzskatāmi atspoguļojas T2 un T3 stadiju dinamikā: gan skaita, gan īpatsvara ziņā šīm abām stadijām ir vislielākais pieaugums apskatāmajā periodā. T1 stadijas īpatsvars tomēr uzskatāmi pieaug pēc 2010. gada, 2014. gadā sasniedzot jau 13%, un var droši apgalvot, ka šis īpatsvars turpinās pieaugt. Šo apgalvojumu arī apstiprina fakts, ka arvien vairāk pacientiem ar zema progresijas riska PV tiek piedāvāta aktīva novērošana ar paredzamu radikālu ārstēšanu nākotnē, kad pacienta analīzes norādīs uz vidēja vai augsta progresijas riska PV. Šāds mūsdienīgs termins kā “aktīva novērošana” pirmo reizi Eiropas urologu asociācijas vadlīnijās parādās 2008. gadā, pirms tam pazīstama kā “aktīva monitorēšana” (*active monitoring*). Kaut arī pasaulē aktīva novērošana ir plaši izplatīta, Latvijā nereti ir grūti vai pat neiespējami pārliecināt cilvēku ar onkoloģisku saslimšanu par iespēju atlikt ārstēšanu, lai gan ārstēšana ar milzīgu varbūtību pazeminās dzīves kvalitāti, kā pamatproblēmas minot urīna nesaturēšanu un erektilo disfunkciju.

PV sākumstadiju un lokāli izplatīto stadiju īpatsvara dinamika arī atspoguļo jau minēto PSA testa ietekmi uz agrīni atklātiem PV, kas pēc būtības arī ir PSA testa jēga. PV sākumstadiju īpatsvars no 1997. gada pieaug, no 2005. gada pārsniedzot 50%, un turpina pieaugt, kas, protams, jāvērtē kā pozitīva tendence. Uz *SEER* vēža reģistra datu bāzes ASV veiktais salīdzinājums par vēža specifisko mirstību pirms un pēc PSA testa ieviešanas valstī konstatēja, ka pēc PSA testa ieviešanas rutīnas praksē 10 gadu vēža specifiskā mirstība PV pacientiem ir samazinājusies par vairāk nekā 50% (Lu-Yao et al., 2009). Latvijas dati ir pieticīgāki, tomēr šajā aspektā optimistiski, jo kopš 2006. gada standartizētā mirstība uzrāda nelielu samazinājumu, ar *APC* $-0,5$, kas tiek traktēts kā statistiski nenozīmīgs, bet viennozīmīgi ļauj apgalvot, ka PV standartizētā mirstība no 2006. gada nepieaug.

PV sākumstadiju un lokāli izplatīto stadiju kopējā izdzīvotība un vēža specifiskā izdzīvotība, kā to varēja prognozēt, ievērojami atšķiras, pat līdz 3 reizēm. Kaut arī sākumstadiju kopējā izdzīvotība un vēža specifiskā izdzīvotība ir ievērojami labāka nekā lokāli izplatītās stadijās, šos rezultātus nevar uzskatīt par apmierinošiem, jo Zviedrijas pētījumā ar PV sākumstadijām 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība pārsniedza 80% (Latvijā – 64,1%) (Popiolek et al., 2013). Skaidrojums par šādu datu atšķirību ir sniegts, analizējot izdzīvotības rādītājus neatkarīgi no T stadijas.

Vērtējot epidemioloģiskos datus, ir jāņem vērā ievērojams migrācijas process, kurš Latviju skāra uzreiz pēc neatkarības atgūšanas 1990. gadā un turpinās vēl pašreiz. Migrācijas patieso apmēru aprēķins ir ļoti grūti veicams, jo pēc dažādu informācijas avotu datiem milzīgs īpatsvars ir t.s. “slēptajai migrācijai”, kura neatspoguļojas oficiālajā statistikā. Šis apstāklis, protams, var ietekmēt incidences, prevalences un mirstības rādītājus.

5.2. Ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājums

No pētījumā ieļautajiem 1175 PV pacientiem 12 atbilda definitīvi pārmantota PV kritērijiem, kas ir 1,02%. Citos pētījumos ir norādījumi, ka PPV ir 9–10% no visiem PV (Hemminki, 2012). Šī samērā lielā atšķirība būtu jāskaidro ar relatīvi zemo ģimenes locekļu skaitu Latvijas ģimenēs. Fertilitātes indekss Latvijā no 2000. līdz 2012. gadam svārstījās robežās no 1,22 līdz 1,59. Protams, zemā dzimstība un nelielas ģimenes vairākās paaudzēs neietekmē reālo pārmantoto PV īpatsvaru, bet ļoti apgrūtina tā noteikšanu klīniski. Līdzīgs stāvoklis Latvijā ir arī ar citu lokalizāciju pārmantotu audzēju noteikšanu. Piemēram, pārmantotam krūts vēzim Latvijā atbilst tikai 1,7% secīgu krūts vēža pacientu (Gardovskis et al., 2005), bet, veicot *BRCA1* ciltstēva mutāciju noteikšanu visām šīs grupas pacientēm, pārmantotu gadījumu īpatsvars pieauga līdz 5,5%. Jāpiebilst, ka epidemioloģiskā

pētījumā Valkas rajonā pārmantota krūts vēža īpatsvars sasniedza pat 6,8%, neraugoties uz to, ka lielākajai daļai no identificētajām ģimenēm netika atrastas ciltstēva mutācijas *BRCA1* gēnā (Vanags et al., 2010). Līdzīgi arī mutācijas *BRCA2* gēnā tika atrastas krūts vēža pacientēm, kuru ģimenes anamnēze neliecināja par iespējamo pārmantotību (Berzina et al., 2013). Vēl grūtāk bija identificēt Linča sindroma ģimenes Latvijā: daudzās ģimenēs ar izteiktu pārmantotību ģimenes anamnēzē mutācijas DNS reparācijas gēnos netika atrastas, bet ģimenēs ar mazāk izteiktu pārmantotību šīs mutācijas tika atrastas (Berzina et al., 2012).

Veicot populācijas pētījumus Valkas rajonā par pārmantotiem un ģimenes vēža gadījumiem, tā autori saskārās ar šo pašu problēmu un konstatēja, ka mazu ģimeņu dēļ Latvijā bieži vien ir ļoti grūti izdarīt pamatotus secinājumus par iespējami pārmantotu slimību, balstoties tikai uz ģimenes anamnēzi (Vanags et al., 2010). Šī pētījuma dati liecināja, ka PPV kritērijiem atbilst 0,6% PV gadījumu (Vanags et al., 2010). Jāatzīmē, ka šis skaitlis ir salīdzinoši tuvs mūsu pētījumā iegūtajam – 1,02%.

Tādējādi var droši apgalvot, ka pārmantotu PV gadījumu noteikšanu Latvijā apgrūtina nelielas ģimenes ar slikti zināmu ģimenes anamnēzi (radnieki bieži vien nezina par savu vecāku un it īpaši vecvecāku slimībām un/vai sniedz pretrunīgu informāciju), ciltstēva mutāciju neesamība, kā arī izteiktu “gēnu – līderu” (piemēram, *BRCA1* krūts un olnīcu vēža gadījumos) trūkums (no 100 gēniem, kuru mutācijas saistāmas ar PV attīstības risku, var izskaidrot tikai apmēram 30% ģimenes PV gadījumu) (Eeles et al., 2013).

Līdz ar to pilnīgi droši var apgalvot, ka lielākā daļa pārmantotu PV gadījumu paliek neatklāta, un pašreiz Latvijā pārmantota PV īpatsvaru nevar noteikt.

Tā kā netika atrasta statistiski nozīmīga Glīsona skaitļa atšķirība starp ģimenes un sporādiskā PV grupām, tad tas liecina, ka vēža specifiskās izdzīvotības atšķirību starp grupām nenosaka audzēja anaplāzijas pakāpe.

ĢG vidējais vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī bija par 8,3 gadiem mazāks nekā SG. Mūsu dati ir ļoti līdzīgi citiem pētījumiem par pārmantotu un ģimenes PV (Gronberg, Damber and Damber, 1996; Hemminki, 2012).

ĢG grupā 10 gadu vēža specifiskā izdzīvotība bija par 23% augstāka nekā SG. Šādu augstu 10 gadu vēža specifiskās izdzīvotības rādītāju varētu skaidrot ar ĢG esošo ģimenes locekļu informētību par problēmas aktualitāti un bīstamību. Tā rezultātā vīrieši PV skartajās ģimenēs daudz nopietnāk izturas pret šīs slimības draudiem, disciplinētāk un regulārāk apmeklē ģimenes ārstus un urologus, lai veiktu atbilstošos izmeklējumus PV profilaksei un agrīnai diagnostikai.

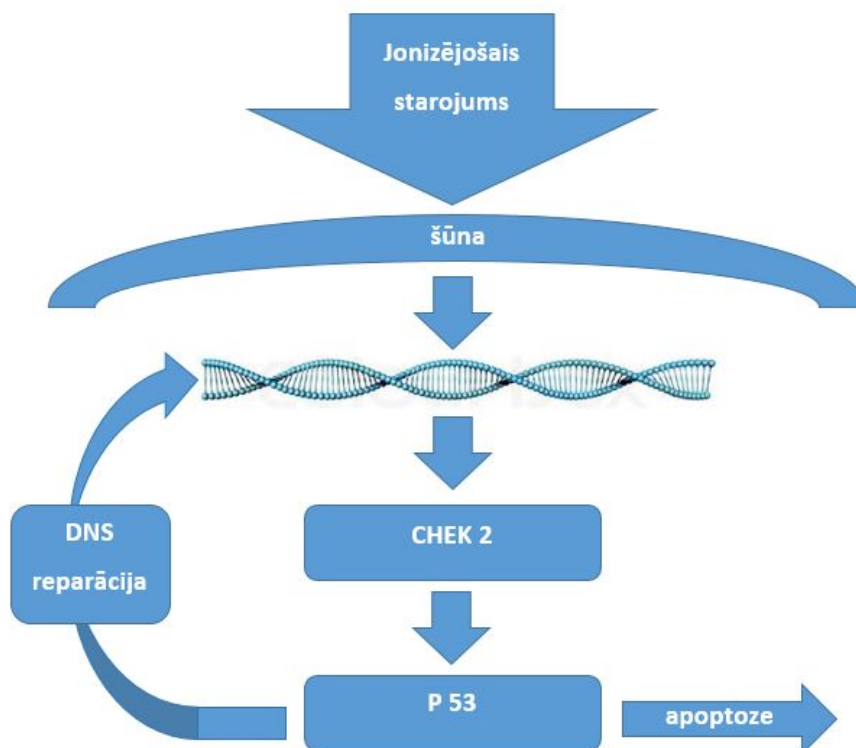
Ģimenes un pārmantotā PV grupas no populācijas viedokļa nav lielas, tāpēc var droši apgalvot, kā šajās grupās valsts apmaksāts PV skrīnings ir pilnīgi pamatots gan medicīniski, gan ekonomiski.

5.3. *CHEK2* del5395 mutācijas analīze

Esošie rezultāti apstiprina pieņēmumu, ka *CHEK2* del5395 ir ciltstēva mutācija Latvijas un Austrumeiropas populācijās, bet šai mutācijai netika atrasta statistiski ticama saistība ar paaugstinātu prostatas, kolorektālā, krūts un olnīcas vēža attīstības risku. *CHEK2* del5395 mutācijas biežums KV pacientēm (0,68%) bija nedaudz zemāks kā Polijā (Cybulski et al., 2007; Myszka et al., 2011), Čehijā un Slovākijā (Walsh et al., 2006) veiktos pētījumos, savukārt *CHEK2* del5395 mutācijas biežums olnīcu vēža pacientēm (1,0%) bija līdzīgs augstākminētajos pētījumos atklātajam.

Salīdzinoši lielākais *CHEK2* del5395 mutācijas biežums asins donoru kontroles grupā, pret kuru tika salīdzinātas pārējās grupas, pazemināja *OR* lielumu visās audzēju grupās.

Černobiļas avārijas likvidatori tika pakļauti augstam radiācijas līmenim, kam sekas var būt DNS bojājums vai dubultpārrāvums, kas savukārt palielina ļaundabīgas audzēja attīstības risku (Eglite et al., 2009). Jonizējošā radiācija ir viens no faktoriem, kas aktivizē *CHEK2* gēnu.



5.1. attēls. *CHEK2* gēna darbības mehānisms

Tā kodētais proteīns mijiedarbojas ar virkni citu proteīnu, ieskaitot tumoru supresora p53 proteīnu (par tā produkciju ir atbildīgs TP53 gēns). Šie proteīni veic t.s. “šūnas arestu” jeb aptur šūnas dalīšanos un izvērtē DNS bojājuma pakāpi. Ja šūna var veikt DNS bojājuma labošanu, tas tiek iniciēts. Ja DNS bojājums ir pārāk liels un DNS nevar atjaunot šūnas spēkiem, tiek iniciēta šūnas pašnīcināšanās jeb apoptoze. Šāds process pasargā šūnas ar mutācijām vai DNS bojājumiem no tālākas dalīšanās, kā rezultātā tiek veikta audzēja veidošanās profilakse (Bartek and Lukas, 2003). Ja mutācijām *CHEK2* gēnā ir kāda saistība ar ļaundabīgo audzēju attīstību, tad tai visvairāk būtu jāizpaužas Černobiļas avārijas seku likvidatoru grupā, un tika veikts pieņēmums, ka *CHEK2* del5395 mutācijas nēsātājiem jābūt jutīgākiem pret jonizējošo radiāciju, kā rezultātā *CHEK2* del5395 mutācijas nēsātājiem būs lielāka ļaundabīga audzēja attīstības predispozīcija. Černobiļas avārijas likvidatoru grupā 51 pacientam (9,6%) tika atklāti dažādas lokalizācijas ļaundabīgi audzēji, bet neviens nebija *CHEK2* del5395 mutācijas nēsātājs.

Geriatriskā grupa tika veidota, lai izvērtētu iespējamo *CHEK2* del5395 mutācijas ietekmi uz mirstību. Ja *CHEK2* del5395 mutācijas klātbūtne korelētu ar ļaundabīgu audzēju pieaugumu un mirstību populācijā, tad geriatriskajai grupai vajadzētu būt mazākam *CHEK2* del5395 mutācijas biežumam. Tomēr netika atklāta statistiski nozīmīga atšķirība *CHEK2* del5395 mutācijas biežumam starp asins donoru kontroles grupu un geriatrisko grupu ($OR = 0.89$; 95% TI 0,13–5,28; $p = 1$). Abu neonkoloģisko pētījuma grupu rezultāti tomēr neapstiprināja *CHEK2* del5395 mutācijas nozīmi onkotransformācijā, vismaz Latvijas populācijā. Kaut arī *CHEK2* del5395 mutācijai netika atrasta tieša saikne ar prostatas, kolorektālā, krūts un olnīcas vēža attīstības risku, būtu nepieciešami tālāki pētījumi par vides un ģenētiskiem faktoriem, kuri kopā ar *CHEK2* del5395 mutāciju palielina ļaundabīga audzēja attīstības risku.

6. SECINĀJUMI

1. Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam pieaug PV incidence un prevalence (īpaši < 60 vecuma grupā), bet samazinās mirstība (īpaši 70–80 + vecuma grupā).
2. Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam pieaug PV pacientu 5, 10, 15 gadu vēža specifiskā izdzīvotība un samazinās pirmā gada mirstība.
3. Latvijā no 1990. līdz 2014. gadam samazinās neprecizēto PV stadiju īpatsvars un pieaug agrīno PV stadiju (T1, T2) īpatsvars.
4. Pacienti ar ģimenes PV ir par 8,3 gadiem jaunāki nekā sporādiskā PV pacienti, un ģimenes PV pacientu 10 gadu vēža specifiskā izdzīvotība bija par 23% augstāka nekā sporādiskā PV pacientiem ($p = 0,0237$).
5. Latvijas populācijā *CHEK2* del5395 mutācijai ir ciltstēva efekts, bet tai nav ietekmes uz prostatas vēža, kā arī olnīcu, krūts, kolorektālā vēža saslimšanu un mirstību.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Vīriešiem, kuriem ģimenēs ir konstatēts pārmantots vai ģimenes PV, ieteicams uzsākt profilaktiskās PV pārbaudes no 42 gadu vecuma.
2. Vīriešiem, kuriem ģimenēs ir konstatēts pārmantots vai ģimenes PV, ieteicams apmeklēt pārmantota vēža konsultatīvo kabinetu.
3. Vīriešiem, kuriem ģimenēs ir konstatēts pārmantots vai ģimenes PV, profilaktiskās pārbažu izmaksas ieteicams segt no Veselības ministrijas budžeta.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abele, A., Vjaters, E., Irmejs, A., Trofimovics, G., Miklasevics, E. and Gardovskis, J. Epidemiologic, clinical, and molecular characteristics of hereditary prostate cancer in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2011, 47(10), 579–585.
2. Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A. and Witebsky, E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol*. 1970, 104(6), 1329–1339.
3. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008, 102(1), 10–14. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07585.x
4. Ahmad, O. B., Boschi-Pinto, C., Lopez, A. D., Murray, C. J., Lozano, R. and Inoue, M. Age standardization of rates: a new who standard. *World Health Organization GPE Discussion Paper*. 2001, 31.
5. AIHW home page. Retrieved from <http://www.aihw.gov.au>
6. Alcaraz, A., Hammerer, P., Tubaro, A., Schroder, F. H., & Castro, R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol*. 2009, 55(4), 864–873. doi:10.1016/j.eururo.2008.11.011
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011. 2011.
8. Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R. and Prorok, P. C.. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012, 104(2), 125–132. doi:10.1093/jnci/djr500
9. Aparicio, A., Den, R. B., & Knudsen, K. E. Time to stratify? The retinoblastoma protein in castrate-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2011, 8(10), 562–568. doi:10.1038/nrurol.2011.107
10. Arlen, P. M., Bianco, F., Dahut, W. L., D'Amico, A., Figg, W. D., Freedland, S. J. and Sartor, O. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008, 179(6), 2181–2186. doi:10.1016/j.juro.2008.01.099
11. Baade, P. D., Coory, M. D., and Aitken, J. F. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control*. 2004, 15(3), 237–241. doi:10.1023/b:caco.0000024212.66334.26
12. Baade, P. D., Youlten, D. R. and Krnjacki, L. J. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res*. 2009, 53(2), 171–184. doi:10.1002/mnfr.200700511
13. Bakin, R. E., Gioeli, D., Sikes, R. A., Bissonette, E. A. and Weber, M. J. Constitutive activation of the Ras/mitogen-activated protein kinase signaling pathway promotes androgen hypersensitivity in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2003, 63(8), 1981–1989.

14. Barbieri, C. E., Baca, S. C., Lawrence, M. S., Demichelis, F., Blattner, M., Theurillat, J. P. and Garraway, L. A. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.* 2012, 44(6), 685–689. doi:10.1038/ng.2279
15. Barbieri, C. E., Bangma, C. H., Bjartell, A., Catto, J. W., Culig, Z., Gronberg, H. and Rubin, M. A. The mutational landscape of prostate cancer. *Eur Urol.* 2013, 64(4), 567–576. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.029
16. Bartek, J. and Lukas, J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell.* 2003, 3(5), 421–429.
17. Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., Reissigl, A., Oberaigner, W., Schonitzer, D. and Boyle, P. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology.* 2001, 58(3), 417–424.
18. Beltran, H., Yelensky, R., Frampton, G. M., Park, K., Downing, S. R., MacDonald, T. Y. and Rubin, M. A. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol.* 2013, 63(5), 920–926. doi:10.1016/j.eururo.2012.08.053
19. Berger, M. F., Lawrence, M. S., Demichelis, F., Drier, Y., Cibulskis, K., Sivachenko, A. Y. and Garraway, L. A. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature.* 2011, 470(7333), 214–220. doi:10.1038/nature09744
20. Berzina, D., Irmejs, A., Kalniete, D., Borosenko, V., Nakazawa-Miklasevica, M., Ribeniaks, K. and Miklasevics, E. Novel germline MLH1 and MSH2 mutations in Latvian Lynch syndrome families. *Exp Oncol.* 2012, 34(1), 49–52.
21. Berzina, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Zestkova, J., Aksenoka, K., Irmejs, A., Gardovskis, A. and Miklasevics, E. BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. *BMC Med Genet.* 2013, 14, 61. doi:10.1186/1471-2350-14-61
22. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J. R., Busch, C. and Johansson, J. E. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011, 364(18), 1708–1717. doi:10.1056/NEJMoa1011967
23. Bray, F. Transitions in human development and the global cancer burden. *Lyon: International Agency for Research on Cancer.* 2014.
24. Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D. and Auvinen, A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer.* 2010, 46(17), 3040–3052. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.013
25. Breslow, N., Chan, C. W., Dhom, G., Drury, R. A., Franks, L. M., Gellei, B. and Tulinius, H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer.* 1977, 20(5), 680–688.
26. Bunker, C. H., Patrick, A. L., Konety, B. R., Dhir, R., Brufsky, A. M., Vivas, C. A. and Kuller, L. H. High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002, 11(8), 726–729.

27. Cairns, P., Okami, K., Halachmi, S., Halachmi, N., Esteller, M., Herman, J. G. and Sidransky, D. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res.* 1997, 57(22), 4997–5000.
28. Capitanio, U., Briganti, A., Gallina, A., Suardi, N., Karakiewicz, P. I., Montorsi, F. and Scattoni, V. Predictive models before and after radical prostatectomy. *Prostate.* 2010, 70(12), 1371–1378. doi:10.1002/pros.21159
29. Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. and Walsh, P. C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993, 150(3), 797–802.
30. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R. and Walsh, P. C. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama.* 1992, 267(16), 2215–2220.
31. Carver, B. S., Chapinski, C., Wongvipat, J., Hieronymus, H., Chen, Y., Chandarlapaty, S. and Sawyers, C. L. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011, 19(5), 575–586. doi:10.1016/j.ccr.2011.04.008
32. Carver, B. S., Tran, J., Gopalan, A., Chen, Z., Shaikh, S., Carracedo, A. and Pandolfi, P. P. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet.* 2009, 41(5), 619–624. doi:10.1038/ng.370
33. Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., Patel, A. and Southwick, P. C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama.* 1998, 279(19), 1542–1547.
34. Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994, 151(5), 1283–1290.
35. Center, M. M., Jemal, A., Lortet-Tieulent, J., Ward, E., Ferlay, J., Brawley, O. and Bray, F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012, 61(6), 1079–1092. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.054
36. Collin, S. M., Martin, R. M., Metcalfe, C., Gunnell, D., Albertsen, P. C., Neal, D. and Donovan, J. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *Lancet Oncol.* 2008, 9(5), 445–452. doi:10.1016/S1470-2045(08)70104-9
37. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *NCI Monogr.* 1988, (7), 3–6.
38. Curado, M., Edwards, B., & Shin, H. et al. (2008). Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ.* 2008, 9(160), 1–837.
39. Cybulski, C., Huzarski, T., Gorski, B., Masojc, B., Mierzejewski, M., Debniak, T. and Lubinski, J. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2004, 64(8), 2677–2679.

40. Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Huzarski, T., Byrski, T., Gronwald, J., Gorski, B. and Lubinski, J. A large germline deletion in the Chek2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. *J Med Genet.* 2006, 43(11), 863–866. doi:10.1136/jmg.2006.044974
41. Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Huzarski, T., Byrski, T., Gronwald, J., Gorski, B. and Lubinski, J. A deletion in CHEK2 of 5,395 bp predisposes to breast cancer in Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2007, 102(1), 119–122. doi:10.1007/s10549-006-9320-y
42. Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Kluzniak, W., Jakubowska, A., Gorski, B., Gronwald, J. and Lubinski, J. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer.* 2013, 108(2), 461–468. doi:10.1038/bjc.2012.486
43. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A. and Wein, A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama.* 1998, 280(11), 969–974.
44. De Nunzio, C., Aronson, W., Freedland, S. J., Giovannucci, E., & Parsons, J. K. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol.* 2012, 61(3), 560–570. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.013
45. Dong, X., Wang, L., Taniguchi, K., Wang, X., Cunningham, J. M., McDonnell, S. K. and Liu, W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet.* 2003, 72(2), 270–280. doi:10.1086/346094
46. Donovan, J., Hamdy, F., Neal, D., Peters, T., Oliver, S., Brindle, L. and Lane, A. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003, 7(14), 1–88.
47. Draisma, G., Etzioni, R., Tsodikov, A., Mariotto, A., Wever, E., Gulati, R. and de Koning, H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009, 101(6), 374–383. doi:10.1093/jnci/djp001
48. Eastham, J. A., Riedel, E., Scardino, P. T., Shike, M., Fleisher, M., Schatzkin, A. and Begg, C. B. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama.* 2003, 289(20), 2695–2700. doi:10.1001/jama.289.20.2695
49. Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. I. and Sesterhenn, I. A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *IARC Press, Lyon.* 2004.
50. Eeles, R. A., Olama, A. A., Benlloch, S., Saunders, E. J., Leongamornlert, D. A., Tymrakiewicz, M. and Easton, D. F. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013, 45(4), 385–391, 391e381-382. doi:10.1038/ng.2560
51. Eglite, M. E., Zvagule, T. J., Rainsford, K. D., Reste, J. D., Curbakova, E. V. and Kurjane, N. N. Clinical aspects of the health disturbances in Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (liquidators) from Latvia. *Inflammopharmacology.* 2009, 17(3), 163–169. doi:10.1007/s10787-009-0001-4

52. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M. and Kleijnen, J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006, 175(5), 1605–1612. doi:10.1016/s0022-5347(05)00957-2
53. Eifler, J. B., Feng, Z., Lin, B. M., Partin, M. T., Humphreys, E. B., Han, M. and Partin, A. W. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013, 111(1), 22–29. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x
54. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B. and Egevad, L. L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005, 29(9), 1228–1242.
55. Etzioni, R., Penson, D. F., Legler, J. M., di Tommaso, D., Boer, R., Gann, P. H. and Feuer, E. J. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 94(13), 981–990.
56. Etzioni, R., Tsodikov, A., Mariotto, A., Szabo, A., Falcon, S., Wegelin, J. and Feuer, E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008, 19(2), 175–181. doi:10.1007/s10552-007-9083-8
57. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M. and Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015, 136(5), E359–386. doi:10.1002/ijc.29210
58. Ferlay, J., Soerjomataram, I. and Ervik, M., et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. 2013.
59. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H. and Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013, 49(6), 1374–1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
60. Forman, D., Bray, F. and Brewster, D., et al. Cancer incidence in five continents, vol. X (electronic version). 2013. Retrieved from <http://ci5.iarc.fr>
61. Forman, D., Stockton, D., Moller, H., Quinn, M., Babb, P., De Angelis, R. and Micheli, A. Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Ann Oncol.* 2003, 14(4), 648–654.
62. Fowler, F. J., Jr., Barry, M. J., Lu-Yao, G., Wasson, J. H. and Bin, L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996, 14(8), 2258–2265.
63. Gardovskis, A., Irmejs, A., Miklasevics, E., Borosenko, V., Bitina, M., Melbarde-Gorkusa, I. and Gardovskis, J. Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast/ovarian cancer in Latvia. *Hered Cancer Clin Pract.* 2005, 3(2), 71–76. doi:10.1186/1897-4287-3-2-71
64. Glover, F. E., Jr., Coffey, D. S., Douglas, L. L., Cadogan, M., Russell, H., Tulloch, T. and Walsh, P. C. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol.* 1998, 159(6), 1984–1987.

65. Godtman, R. A., Holmberg, E., Khatami, A., Stranne, J. and Hugosson, J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013, 63(1), 101–107. doi:10.1016/j.eururo.2012.08.066
66. Gosselaar, C., Roobol, M. J., Roemeling, S. and Schroder, F. H. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008, 54(3), 581–588. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104
67. Grasso, C. S., Wu, Y. M., Robinson, D. R., Cao, X., Dhanasekaran, S. M., Khan, A. P. and Tomlins, S. A. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature.* 2012, 487(7406), 239–243. doi:10.1038/nature11125
68. Grimm, P., Billiet, I., Bostwick, D., Dicker, A. P., Frank, S., Immerzeel, J. and Langley, S. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012, 109 Suppl 1, 22–29. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x
69. Gronberg, H., Damber, L. and Damber, J. E. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer.* 1996, 77(1), 138–143. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19960101)77:1<138::aid-cncr23>3.0.co;2-5
70. Haas, G. P., Delongchamps, N., Brawley, O. W., Wang, C. Y. and de la Roza, G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008, 15(1), 3866–3871.
71. Hale, V., Weischer, M. and Park, J. Y. CHEK2 (*) 1100delC Mutation and Risk of Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* 2014, 294–575. doi:10.1155/2014/294575
72. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012, 30(2), 143–148. doi:10.1007/s00345-011-0801-1
73. Hsing, A. W., Tsao, L. and Devesa, S. S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer.* 2000, 85(1), 60–67.
74. Huggins, C. and Hodges, C. V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002, 167(2 Pt 2), 948–952.
75. Huggins, C., Stevens, R. J. and Hodges, C. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941, 43, 209-223.
76. Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P. and Lilja, H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11(8), 725–732. doi:10.1016/s1470-2045(10)70146-7
77. Humphrey, P. A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012, 60(1), 59–74. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x

78. Hussain, M., Tangen, C. and Higano, C., et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): results of SWOG 9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012, 30(18), abstr 4.
79. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology.* 2002, 60(3 Suppl 1), 64–71.
80. Jansson, K. F., Akre, O., Garmo, H., Bill-Axelsson, A., Adolfsson, J., Stattin, P. and Bratt, O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012, 62(4), 656–661. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.032
81. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C. and Thun, M. J. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006, 56(2), 106–130.
82. Kamangar, F., Dores, G. M. and Anderson, W. F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006, 24(14), 2137–2150. doi:10.1200/jco.2005.05.2308
83. Kheirandish, P. and Chinegwundoh, F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2011, 105(4), 481–485. doi:10.1038/bjc.2011.273
84. King, J. C., Xu, J., Wongvipat, J., Hieronymus, H., Carver, B. S., Leung, D. H. and Sawyers, C. L. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet.* 2009, 41(5), 524–526. doi:10.1038/ng.371
85. Klezovitch, O., Risk, M., Coleman, I., Lucas, J. M., Null, M., True, L. D. and Vasioukhin, V. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008, 105(6), 2105–2110. doi:10.1073/pnas.0711711105
86. Klotz, L., Boccon-Gibod, L., Shore, N. D., Andreou, C., Persson, B. E., Cantor, P. and Schroder, F. H. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008, 102(11), 1531–1538. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x
87. Klotz, L., O'Callaghan, C. J., Ding, K., Dearnaley, D. P., Higano, C. S., Horwitz, E. M. and Crook, J. M. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Oncol.* 2011, 29(suppl 7), abstr 3.
88. Klotz, L., Zhang, L., Lam, A., Nam, R., Mamedov, A. and Loblaw, A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010, 28(1), 126–131. doi:10.1200/jco.2009.24.2180
89. Kumar, A., White, T. A., MacKenzie, A. P., Clegg, N., Lee, C., Dumpit, R. F. and Shendure, J. Exome sequencing identifies a spectrum of mutation frequencies in advanced and lethal prostate cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011, 108(41), 17087–17092. doi:10.1073/pnas.1108745108

90. Kvale, R., Auvinen, A., Adami, H. O., Klint, A., Hernes, E., Moller, B. and Bray, F. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst.* 2007, 99(24), 1881–1887. doi:10.1093/jnci/djm249
91. Lee, F., Torp-Pedersen, S. T., Siders, D. B., Littrup, P. J. and McLeary, R. D. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989, 170(3 Pt 1), 609–615. doi:10.1148/radiology.170.3.2644656
92. Leitzmann, M. F. and Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012, 4, 1–11. doi:10.2147/clep.s16747
93. Lietuvietis, V. *Priekšdziedzera vēzis (saslimstība, diagnostisko metožu lietderība riska grupas vīriešiem, kuru PSA serumā 4,0-20,0 ng/ml: promocijas darbs - specialitāte - ķirurģija.* Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2006.
94. Lietuvietis, V., Vaganovs, P., Stengrevics, A. un Gardovskis, J. Prostatas vēzis Latvijā: populācijas pētījums 20 gados. *Latvijas Ķirurģijas žurnāls.* 2002, 2(2).
95. Lindberg, J., Mills, I. G., Klevebring, D., Liu, W., Neiman, M., Xu, J. and Gronberg, H. The mitochondrial and autosomal mutation landscapes of prostate cancer. *Eur Urol.* 2013, 63(4), 702–708. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.053
96. Lu-Yao, G., Albertsen, P. C., Stanford, J. L., Stukel, T. A., Walker-Corkery, E. S. and Barry, M. J. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *Bmj.* 2002, 325(7367), 740.
97. Lu-Yao, G. L., Albertsen, P. C., Moore, D. F., Shih, W., Lin, Y., DiPaola, R. S. and Yao, S. L. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama.* 2009, 302(11), 1202–1209. doi:10.1001/jama.2009.1348
98. Maattanen, L., Auvinen, A., Stenman, U. H., Tammela, T., Rannikko, S., Aro, J. and Hakama, M. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001, 93(7), 552–553.
99. Makinen, T., Tammela, T. L., Stenman, U. H., Maattanen, L., Aro, J., Juusela, H. and Auvinen, A. Second round results of the Finnish population-based prostate cancer screening trial. *Clin Cancer Res.* 2004, 10(7), 2231–2236.
100. Mathers, C. D., Fat, D. M., Inoue, M., Rao, C. and Lopez, A. D. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ.* 2005, 83(3), 171–177. doi:/S0042-96862005000300009
101. McLeod, D. G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003, 61(2 Suppl 1), 3–7.
102. Melia, J., Moss, S. and Johns, L. Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BJU Int.* 2004, 94(1), 51–56. doi:10.1111/j.1464-4096.2004.04832.x
103. Micheli, A., Mugno, E., Krogh, V., Quinn, M. J., Coleman, M., Hakulinen, T. and Capocaccia, R. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol.* 2002, 13(6), 840–865.

104. European Association of Urology. Prostate Cancer Guidelines. 2016.
105. Myszka, A., Karpinski, P., Slezak, R., Czernomazowicz, H., Stembalska, A., Gil, J. and Sasiadek, M. M. Irrelevance of CHEK2 variants to diagnosis of breast/ovarian cancer predisposition in Polish cohort. *J Appl Genet.* 2011, 52(2), 185–191. doi:10.1007/s13353-010-0013-1
106. Nelson, W. G., De Marzo, A. M. and Isaacs, W. B. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003, 349(4), 366–381. doi:10.1056/NEJMra021562
107. New Zealand Ministry of Health. Home page. Retrieved from <http://www.health.govt.nz/>
108. Okotie, O. T., Roehl, K. A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S. N. and Catalona, W. J. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007, 70(6), 1117–1120. doi:10.1016/j.urology.2007.07.019
109. Pagliarulo, V., Bracarda, S., Eisenberger, M. A., Mottet, N., Schroder, F. H., Sternberg, C. N. and Studer, U. E. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012, 61(1), 11–25. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.026
110. Palanisamy, N., Ateeq, B., Kalyana-Sundaram, S., Pflueger, D., Ramnarayanan, K., Shankar, S. and Chinnaiyan, A. M. Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med.* 2010, 16(7), 793–798. doi:10.1038/nm.2166
111. Paquette, E. L., Sun, L., Paquette, L. R., Connelly, R., McLeod, D. G. and Moul, J. W. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology.* 2002, 60(5), 756–759.
112. Parkin, D. and Bray, F. International patterns of cancer incidence and mortality. *Oxford University Press.* 2006.
113. Parkin, D. M., Ferlay, J., Curado, M. P., Bray, F., Edwards, B., Shin, H. R. and Forman, D. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer.* 2010, 127(12), 2918–2927. doi:10.1002/ijc.25517
114. Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N., Walsh, P. C., Wojno, K. J., Oesterling, J. E. and Pearson, J. D. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama.* 1997, 277(18), 1445–1451.
115. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I. and Pearson, J. D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001, 58(6), 843–848.
116. Paulo, P., Barros-Silva, J. D., Ribeiro, F. R., Ramalho-Carvalho, J., Jeronimo, C., Henrique, R. and Teixeira, M. R. FLII is a novel ETS transcription factor involved in gene fusions in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012, 51(3), 240–249. doi:10.1002/gcc.20948
117. Peschel, R. E. and Colberg, J. W. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2003, 4(4), 233–241.

118. Popiolek, M., Rider, J. R., Andren, O., Andersson, S. O., Holmberg, L., Adami, H. O. and Johansson, J. E. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol.* 2013, 63(3), 428–435. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.002
119. Porter, C. R., Kodama, K., Gibbons, R. P., Correa, R., Jr., Chun, F. K., Perrotte, P. and Karakiewicz, P. I. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol.* 2006, 176(2), 569–574. doi:10.1016/j.juro.2006.03.094
120. Potosky, A. L., Kessier, L., Gridley, G., Brown, C. C. and Horm, J. W. Rise in prostatic Cancer Incidence Associated With Increased Use of Transurethral Resection. *Journal of the National Cancer Institute.* 1990, 82(20), 1624–1628. doi:10.1093/jnci/82.20.1624
121. Potosky, A. L., Miller, B. A., Albertsen, P. C. and Kramer, B. S. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *Jama.* 1995, 273(7), 548–552.
122. Price, A. J., Allen, N. E., Appleby, P. N., Crowe, F. L., Travis, R. C., Tipper, S. J. and Key, T. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21(9), 1531–1541. doi:10.1158/1055-9965.epi-12-0481-t
123. Richie, J. P., Catalona, W. J., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C. et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993, 42(4), 365–374.
124. Richman, E. L., Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Giovannucci, E. L. and Chan, J. M. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res.* 2011, 4(12), 2110–2121. doi:10.1158/1940-6207.capr-11-0354
125. Roobol, M. J., Kranse, R., Bangma, C. H., van Leenders, A. G., Blijenberg, B. G., van Schaik, R. H. and Schroder, F. H. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2013, 64(4), 530–539. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.030
126. Roobol, M. J., Roobol, D. W. and Schroder, F. H. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology.* 2005, 65(2), 343–346. doi:10.1016/j.urology.2004.09.046
127. Roobol, M. J., Steyerberg, E. W., Kranse, R., Wolters, T., van den Bergh, R. C., Bangma, C. H. and Schroder, F. H. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010, 57(1), 79–85. doi:10.1016/j.eururo.2009.08.025
128. Rose, D. P., Boyar, A. P. and Wynder, E. L. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer.* 1986, 58(11), 2363–2371.

129. Samson, D. J., Seidenfeld, J., Schmitt, B., Hasselblad, V., Albertsen, P. C., Bennett, C. L. and Aronson, N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002, 95(2), 361–376. doi:10.1002/cncr.10647
130. Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R. and Lucas, E. Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America. *International Agency for Research on Cancer*. 2011, (162).
131. Schaeffer, E. M., Carter, H. B., Kettermann, A., Loeb, S., Ferrucci, L., Landis, P. and Metter, E. J. Prostate specific antigen testing among the elderly – when to stop? *J Urol*. 2009, 181(4), 1606–1604. doi:10.1016/j.juro.2008.11.117
132. Schmid, H. P., Engeler, D. S., Pummer, K. and Schmitz-Drager, B. J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results Cancer Res*. 2007, 174, 101–107.
133. Schmid, H. P., McNeal, J. E. and Stamey, T. A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993, 71(6), 2031–2040.
134. Schmitt, B., Wilt, T. J., Schellhammer, P. F., DeMasi, V., Sartor, O., Crawford, E. D. and Bennett, C. L. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology*. 2001, 57(4), 727–732.
135. Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Auvinen, A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009, 360(13), 1320–1328. doi:10.1056/NEJMoa0810084
136. Schroder, F. H. and Roobol, M. J. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol*. 2010, 58(1), 46–52. doi:10.1016/j.eururo.2010.03.033
137. Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L. and Wilt, T. J. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000, 132(7), 566–577.
138. Seppala, E. H., Ikonen, T., Mononen, N., Autio, V., Rokman, A., Matikainen, M. P. and Schleutker, J. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003, 89(10), 1966–1970. doi:10.1038/sj.bjc.6601425
139. Siegel, R., Ward, E., Brawley, O. and Jemal, A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011, 61(4), 212–236. doi:10.3322/caac.20121
140. Sobin, L., Gospodariwicz, M. and Wittekind, C. TNM classification of malignant tumors. *UICC International Union Against Cancer*. 2009, 7, 243–248.
141. Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S. and Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987, 317(15), 909–916. doi:10.1056/nejm198710083171501

142. Stephan, C., Klaas, M., Muller, C., Schnorr, D., Loening, S. A. and Jung, K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006, 52(1), 59–64. doi:10.1373/clinchem.2005.059170
143. Sun, X., Huang, J., Homma, T., Kita, D., Klocker, H., Schafer, G. and Ohgaki, H. Genetic alterations in the PI3K pathway in prostate cancer. *Anticancer Res.* 2009, 29(5), 1739–1743.
144. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. Retrieved from <http://seer.cancer.gov/>
145. Taylor, B. S., Schultz, N., Hieronymus, H., Gopalan, A., Xiao, Y., Carver, B. S. and Gerald, W. L. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010, 18(1), 11–22. doi:10.1016/j.ccr.2010.05.026
146. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L. and Coltman, C. A., Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004, 350(22), 2239–2246. doi:10.1056/NEJMoa031918
147. Tomlins, S. A., Bjartell, A., Chinnaiyan, A. M., Jenster, G., Nam, R. K., Rubin, M. A. and Schalken, J. A. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol.* 2009, 56(2), 275–286. doi:10.1016/j.eururo.2009.04.036
148. Tomlins, S. A., Laxman, B., Dhanasekaran, S. M., Helgeson, B. E., Cao, X., Morris, D. S. and Chinnaiyan, A. M. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature.* 2007, 448(7153), 595–599. doi:10.1038/nature06024
149. Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S., Dhanasekaran, S. M., Mehra, R., Sun, X. W. and Chinnaiyan, A. M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005, 310(5748), 644–648. doi:10.1126/science.1117679
150. United Nations. World Population Prospects: The 2012 Revision, Highlights and Advance Tables. 2013.
151. Vanags, A., Strumfa, I., Gardovskis, A., Borosenko, V., Abolins, A., Teibe, U. and Gardovskis, J. Population screening for hereditary and familial cancer syndromes in Valka district of Latvia. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010, 8(1), 8. doi:10.1186/1897-4287-8-8
152. Varambally, S., Dhanasekaran, S. M., Zhou, M., Barrette, T. R., Kumar-Sinha, C., Sanda, M. G. and Chinnaiyan, A. M. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature.* 2002, 419(6907), 624–629. doi:10.1038/nature01075
153. Walsh, P. C. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1975, 2(1), 125–140.
154. Walsh, P. C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.* 1998, 160(6 Pt 2), 2418–2424.

155. Walsh, T., Casadei, S., Coats, K. H., Swisher, E., Stray, S. M., Higgins, J. and King, M. C. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *Jama*. 2006, 295(12), 1379–1388. doi:10.1001/jama.295.12.1379
156. Wang, X. S., Shankar, S., Dhanasekaran, S. M., Ateeq, B., Sasaki, A. T., Jing, X. and Chinnaiyan, A. M. Characterization of KRAS rearrangements in metastatic prostate cancer. *Cancer Discov*. 2011, 1(1), 35–43. doi:10.1158/2159-8274.cd-10-0022
157. Ward, J. F., Slezak, J. M., Blute, M. L., Bergstralh, E. J. and Zincke, H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005, 95(6), 751–756. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x
158. Weischenfeldt, J., Simon, R., Feuerbach, L., Schlangen, K., Weichenhan, D., Minner, S. and Schlomm, T. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell*. 2013, 23(2), 159–170. doi:10.1016/j.ccr.2013.01.002
159. Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M., Barry, M. J., Aronson, W. J., Fox, S. and Wheeler, T. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012, 367(3), 203–213. doi:10.1056/NEJMoa1113162
160. World Health Organization. Global health observatory data repository. 2011. Number of deaths (World) by cause. Retrieved from <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>

PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. Plonis, J., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Irmejs, A., Vjaters, E., Gardovskis, J. and Miklasevics E. The *CHEK2* del5395 is a founder mutation without direct effects for cancer risk in the latvian population. *Balkan J Med Genet.* 2015, 18(2), 33–36. doi: 10.1515/bjmg-2015-0083
2. Plonis, J., Nakazawa-Miklasevica, M., Malevskis, A., Vaganovs, P., Pildava, S., Vjaters, E., Gardovskis, J., Miklasevics, E. Survival rates of familial and sporadic prostate cancer patients. *Exp Oncol.* 2015, 37(2), 154–155.
3. Plonis, J., Bokums, K., Cauce, V., Miklasevics, E., Vaganovs, P., Irmejs, A., Gardovskis, J., Vjaters, E. Prostate cancer trends in Latvia during 1990-2012: incidence, prevalence, mortality, and survival rates. *Medicina (Kaunas).* 2014, 50(6), 313–317. doi: 10.1016/j.medici.2014.11.002

Starptautisko konferenču tēzes

1. Plonis, J., Malevskis, A., Miculis, K., Nakazawa-Miklasevica, M., Vaganovs, P., Pildava, S., Abele, A., Gardovskis, J., Vjaters, E., Miklasevics, E. Survival rates of hereditary and sporadic prostate cancer patients. *Eur Urol Suppl.* 2015, 14(3), e1124.
2. Plonis, J., Malevskis, A., Miculis, K., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Aksenoka, K., Vaganovs, P., Irmejs, A., Pildava, S., Gardovskis, J., Miklasevics, E., Vjaters, E. *CHEK2* del5395 is a founder mutation with no direct effects for cancer risk in Latvian population. *Eur Urol Suppl.* 2015, 14(3), e1125.
3. Abele, A., Plonis, J., Miklasevics, E., Vjaters, E., Irmejs, A., Gardovskis, J., Trofimovics, G. BRCA2 gene mutation characterization in hereditary prostate cancer patients in Latvia. *Eur. Urol. Suppl.* 2009, 8, 569.

Latvijas konferenču tēzes

1. Plonis, J., Bokums, K., Cauce, V., Šorubalko A., Geldners, I., Vaganovs, P., Miklaševičs, E., Vjaters, E., Gardovskis, J. Prostatas vēža ārstēšanas īpatnības Latvijā pēdējos 20 gados. *RSU zinātniskās konferences tēzes.* 2013, 253.

2. Plonis, J., Bokums, K., Cauce, V., Vaganovs, P., Miklašēvics, E., Geldners, I., Vjaters, E., Gardovskis, J. Prostatas vēža epidemioloģija Latvijā: izmaiņas pēdējos 20 gados. *RSU zinātniskās konferences tēzes*. 2013, 250.

PIELIKUMI

Pacientu vecums PV diagnozes uzstādīšanas brīdī

Gads	Skaitis	Vecums, gadi					
		Vidējais	Standart-novirze	Modālais	Mediānais	1. kvartile	3. kvartile
1990	242	70,5	9,3	75	71,0	65,0	77,3
1991	289	71,7	9,1	80	72,0	64,5	79,0
1992	284	70,9	8,8	69	71,0	65,0	78,0
1993	268	70,0	9,8	65	70,0	64,0	78,0
1994	264	69,5	9,6	64	69,0	63,0	76,0
1995	311	70,6	8,5	70	70,0	65,0	77,0
1996	348	70,3	8,8	68	70,0	64,0	76,0
1997	347	71,1	8,6	68	71,0	66,0	77,0
1998	417	70,6	8,8	70	70,0	65,0	76,0
1999	459	71,0	9,4	71	71,0	66,0	77,0
2000	516	70,0	8,7	72	70,0	64,0	75,0
2001	548	70,9	7,9	71	71,0	65,3	76,0
2002	648	70,9	8,2	73	71,0	66,0	76,0
2003	727	70,4	8,7	73	71,0	65,0	76,0
2004	790	70,0	8,2	71	71,0	65,0	76,0
2005	882	70,3	8,5	74	71,0	65,0	76,0
2006	915	69,7	7,9	66	70,0	65,0	75,0
2007	917	69,5	8,5	67	70,0	64,0	75,0
2008	883	69,7	8,3	68	70,0	64,0	75,0
2009	949	69,7	8,6	69	69,0	64,0	76,0
2010	990	69,7	8,6	72	70,0	64,0	76,0
2011	1028	69,5	8,5	72	70,0	63,0	75,0
2012	1079	69,7	8,8	71	70,0	64,0	75,0
2013	1004	68,5	8,8	69	69,0	62,0	74,0
2014	1124	69,3	9,0	71	70,0	63,0	75,0

Pacientu miršanas vecums

Gads	Skaitis	Vecums, gadi					
		Vidējais	Standart-novirze	Modālais	Mediānais	1. kvartile	3. kvartile
1990	222	75	9	76	76	68	82
1991	208	75	9	78	77	69	81
1992	233	74	10	79	75	67	81
1993	226	74	10	82	75	66	81
1994	210	74	10	82	74	66	82
1995	232	72	10	81	72	66	80
1996	284	74	10	68	76	68	82
1997	255	74	9	73	73	68	82
1998	239	75	9	71	75	69	82
1999	291	75	10	71	75	70	81
2000	304	74	9	72	73	68	79
2001	335	74	9	73	74	68	79
2002	390	74	9	74	74	69	80
2003	379	75	9	76	75	70	80
2004	451	74	9	75	75	69	80
2005	499	74	9	77	75	69	80
2006	550	74	8	75	75	69	80
2007	527	75	8	76	76	70	81
2008	504	76	8	80	77	71	81
2009	543	76	8	76	76	71	81
2010	549	76	8	81	77	71	81
2011	559	76	9	80	77	71	82
2012	612	76	9	75	77	70	83
2013	598	76	8	80	77	71	82
2014	652	76	9	76	77	71	83

T stadiju īpatsvars visās vecuma grupās

vecuma grupas	diagnozes gads													
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
T1 % diagnozes gadā	3,2%	3,2%	0,0%	0,0%	8,6%	2,9%	7,3%	0,0%	7,5%	7,1%	8,3%	5,7%	4,0%	9,8%
T2 % diagnozes gadā	9,7%	25,8%	30,0%	16,7%	11,4%	14,7%	7,3%	10,0%	12,5%	9,5%	10,4%	14,3%	22,0%	28,0%
T3 % diagnozes gadā	32,3%	25,8%	35,0%	38,9%	20,0%	26,5%	43,9%	56,7%	47,5%	31,0%	54,2%	37,1%	34,0%	39,0%
T4 % diagnozes gadā	12,9%	3,2%	5,0%	19,4%	14,3%	5,9%	12,2%	10,0%	5,0%	19,0%	4,2%	14,3%	10,0%	3,7%
TX % diagnozes gadā	41,9%	41,9%	30,0%	25,0%	45,7%	50,0%	29,3%	23,3%	27,5%	33,3%	22,9%	28,6%	30,0%	19,5%
T1 % diagnozes gadā	2,6%	3,5%	3,7%	3,1%	10,2%	9,0%	1,7%	3,3%	7,0%	6,8%	3,7%	10,8%	7,9%	6,4%
T2 % diagnozes gadā	34,2%	23,3%	26,2%	33,3%	13,3%	22,5%	20,2%	17,4%	16,1%	13,5%	22,8%	19,9%	23,8%	29,2%
T3 % diagnozes gadā	14,5%	25,6%	28,0%	20,8%	25,5%	24,3%	39,5%	38,0%	44,8%	44,6%	40,2%	39,2%	35,0%	34,2%
T4 % diagnozes gadā	1,3%	5,8%	7,5%	8,3%	10,2%	2,7%	7,6%	8,3%	7,7%	4,1%	5,3%	5,4%	3,3%	2,7%
TX % diagnozes gadā	47,4%	41,9%	34,6%	34,4%	40,8%	41,4%	31,1%	33,1%	24,5%	31,1%	28,0%	24,7%	29,9%	27,4%
T1 % diagnozes gadā	7,5%	3,8%	9,9%	6,7%	6,7%	3,8%	3,0%	,7%	1,7%	4,1%	6,5%	5,3%	5,7%	2,1%
T2 % diagnozes gadā	19,4%	31,1%	21,8%	16,9%	22,5%	20,8%	27,6%	16,8%	21,1%	14,4%	14,8%	17,4%	25,0%	23,3%
T3 % diagnozes gadā	20,4%	19,8%	27,7%	19,1%	25,8%	28,3%	34,3%	32,8%	35,4%	39,0%	40,3%	39,3%	32,0%	38,7%
T4 % diagnozes gadā	0,0%	,9%	2,0%	4,5%	4,5%	5,7%	3,7%	8,0%	7,4%	5,6%	6,5%	4,0%	4,0%	4,5%
TX % diagnozes gadā	52,7%	44,3%	38,6%	52,8%	40,4%	41,5%	31,3%	41,6%	34,3%	36,9%	31,9%	34,0%	33,3%	31,4%
T1 % diagnozes gadā	0,0%	4,5%	12,5%	0,0%	2,4%	0,0%	1,9%	1,7%	5,1%	4,1%	1,6%	3,8%	4,8%	2,1%
T2 % diagnozes gadā	28,6%	16,7%	30,4%	14,9%	9,5%	21,7%	13,0%	13,6%	11,9%	18,9%	20,6%	18,8%	15,5%	10,5%
T3 % diagnozes gadā	7,1%	22,7%	23,2%	12,8%	31,0%	23,3%	29,6%	18,6%	28,8%	31,1%	31,7%	42,5%	35,7%	44,2%
T4 % diagnozes gadā	7,1%	1,5%	5,4%	10,6%	7,1%	5,0%	3,7%	6,8%	8,5%	4,1%	6,3%	5,0%	3,6%	5,3%
TX % diagnozes gadā	57,1%	54,5%	28,6%	61,7%	50,0%	50,0%	51,9%	59,3%	45,8%	41,9%	39,7%	30,0%	40,5%	37,9%
T1 % diagnozes gadā	4,1%	3,8%	7,4%	3,4%	7,6%	4,8%	2,9%	1,7%	4,6%	5,2%	5,0%	6,9%	6,2%	4,3%
T2 % diagnozes gadā	24,4%	24,9%	25,7%	22,4%	15,5%	20,9%	20,4%	15,9%	17,3%	14,4%	18,0%	18,2%	23,1%	23,9%
T3 % diagnozes gadā	17,8%	22,8%	27,5%	21,3%	25,8%	25,7%	36,5%	34,3%	38,8%	38,8%	40,5%	39,6%	33,6%	38,1%
T4 % diagnozes gadā	3,3%	2,8%	4,9%	9,0%	8,3%	4,5%	6,0%	8,1%	7,4%	6,1%	5,8%	5,3%	4,2%	4,0%
TX % diagnozes gadā	50,4%	45,7%	34,5%	44,0%	42,8%	44,1%	34,2%	40,1%	31,9%	35,5%	30,6%	29,9%	32,9%	29,7%

3. pielikuma turpinājums

vecuma grupas	diagnozes gads													kopā
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014			
T1 % diagnozes gadā	2,5%	7,3%	8,7%	3,4%	2,1%	12,0%	2,3%	9,7%	7,7%	6,1%	7,9%	6,2%	6,2%	
T2 % diagnozes gadā	33,3%	37,8%	46,7%	54,2%	56,8%	42,7%	40,8%	48,4%	51,5%	57,6%	62,2%	39,8%	39,8%	
T3 % diagnozes gadā	27,2%	18,3%	26,1%	32,2%	17,9%	20,5%	26,2%	22,6%	28,5%	24,2%	23,8%	28,5%	28,5%	
T4 % diagnozes gadā	3,7%	3,7%	1,1%	0,0%	4,2%	1,7%	4,6%	6,5%	3,1%	1,8%	1,2%	4,8%	4,8%	
TX % diagnozes gadā	33,3%	32,9%	17,4%	10,2%	18,9%	23,1%	26,2%	12,9%	9,2%	10,3%	4,9%	20,7%	20,7%	
T1 % diagnozes gadā	5,3%	7,6%	6,9%	7,4%	9,7%	9,4%	6,3%	7,5%	13,5%	9,9%	10,9%	7,8%	7,8%	
T2 % diagnozes gadā	34,3%	40,1%	41,1%	39,7%	48,2%	40,3%	41,8%	42,1%	50,9%	50,5%	54,3%	37,1%	37,1%	
T3 % diagnozes gadā	29,7%	26,0%	27,1%	32,6%	22,1%	21,7%	26,7%	30,7%	23,6%	23,0%	22,0%	28,6%	28,6%	
T4 % diagnozes gadā	3,5%	3,3%	2,9%	4,4%	1,8%	4,2%	3,4%	3,4%	2,3%	2,4%	2,3%	3,8%	3,8%	
TX % diagnozes gadā	27,2%	23,0%	22,0%	15,9%	18,2%	24,4%	21,9%	16,3%	9,6%	14,1%	10,6%	22,6%	22,6%	
T1 % diagnozes gadā	4,7%	5,9%	6,2%	6,6%	5,4%	6,5%	6,7%	11,5%	14,6%	13,7%	17,1%	7,5%	7,5%	
T2 % diagnozes gadā	19,3%	29,5%	26,5%	28,0%	40,9%	28,2%	28,5%	37,9%	39,2%	36,0%	35,7%	28,0%	28,0%	
T3 % diagnozes gadā	35,0%	27,0%	32,7%	30,2%	27,0%	29,4%	29,8%	29,0%	27,5%	29,2%	29,2%	31,0%	31,0%	
T4 % diagnozes gadā	6,5%	5,6%	3,4%	3,0%	4,8%	2,6%	3,2%	4,1%	3,1%	4,1%	1,9%	4,1%	4,1%	
TX % diagnozes gadā	34,4%	32,1%	31,2%	32,1%	21,9%	33,2%	31,7%	17,4%	15,6%	17,0%	16,1%	29,5%	29,5%	
T1 % diagnozes gadā	3,4%	2,9%	0,0%	4,1%	4,2%	1,5%	4,4%	7,1%	7,5%	8,7%	10,3%	4,5%	4,5%	
T2 % diagnozes gadā	11,2%	12,6%	20,0%	10,2%	15,6%	12,1%	22,1%	21,3%	17,1%	20,0%	17,2%	16,8%	16,8%	
T3 % diagnozes gadā	27,0%	26,2%	22,4%	38,8%	24,0%	25,0%	21,3%	26,8%	24,0%	21,7%	25,5%	27,0%	27,0%	
T4 % diagnozes gadā	5,6%	7,8%	5,9%	9,2%	8,3%	4,5%	2,2%	7,1%	6,2%	4,3%	3,4%	5,6%	5,6%	
TX % diagnozes gadā	52,8%	50,5%	51,8%	37,8%	47,9%	56,8%	50,0%	37,8%	45,2%	45,2%	43,4%	46,2%	46,2%	
T1 % diagnozes gadā	4,6%	6,2%	6,1%	6,2%	6,6%	7,6%	5,7%	9,2%	12,4%	10,5%	12,7%	7,1%	7,1%	
T2 % diagnozes gadā	25,2%	32,0%	33,6%	33,8%	42,7%	32,3%	33,9%	38,7%	41,9%	43,2%	43,6%	31,1%	31,1%	
T3 % diagnozes gadā	31,4%	25,7%	29,0%	32,3%	23,8%	24,8%	27,1%	28,6%	25,8%	25,2%	25,4%	29,3%	29,3%	
T4 % diagnozes gadā	5,1%	4,9%	3,2%	3,8%	4,0%	3,4%	3,3%	4,5%	3,2%	3,1%	2,1%	4,3%	4,3%	
TX % diagnozes gadā	33,8%	31,2%	28,2%	23,9%	23,0%	31,9%	30,0%	19,0%	16,7%	18,0%	16,1%	28,2%	28,2%	

Agrāro un ielaisto PV īpatsvars visās vecuma grupās

vecuma grupa	diagnozes gads													
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
<60	T1 + T2	22,2%	50,0%	42,9%	22,2%	36,8%	35,3%	20,7%	13,0%	27,6%	25,0%	24,3%	28,0%	37,1%
	T3 + T4	77,8%	50,0%	57,1%	77,8%	63,2%	64,7%	79,3%	87,0%	72,4%	75,0%	75,7%	72,0%	62,9%
	T1 + T2	70,0%	46,0%	45,7%	55,6%	39,7%	53,8%	31,7%	30,9%	30,6%	29,4%	36,8%	40,7%	45,3%
60 - 69	T3 + T4	30,0%	54,0%	54,3%	44,4%	60,3%	46,2%	68,3%	69,1%	69,4%	70,6%	63,2%	59,3%	54,7%
	T1 + T2	56,8%	62,7%	51,6%	50,0%	49,1%	41,9%	44,6%	30,0%	34,8%	29,3%	31,3%	34,4%	46,0%
	T3 + T4	43,2%	37,3%	48,4%	50,0%	50,9%	58,1%	55,4%	70,0%	65,2%	70,7%	68,7%	65,6%	54,0%
80+	T1 + T2	66,7%	46,7%	60,0%	38,9%	23,8%	43,3%	30,8%	37,5%	31,3%	39,5%	36,8%	32,1%	34,0%
	T3 + T4	33,3%	53,3%	40,0%	61,1%	76,2%	56,7%	69,2%	62,5%	68,8%	60,5%	63,2%	67,9%	66,0%
	T1 + T2	57,5%	52,9%	50,5%	46,0%	40,4%	46,0%	35,4%	29,3%	32,0%	30,4%	33,2%	35,9%	43,7%
kopā	T3 + T4	42,5%	47,1%	49,5%	54,0%	59,6%	54,0%	64,6%	70,7%	68,0%	69,6%	66,8%	64,1%	56,3%
	T1 + T2													
	T3 + T4													

4. pielikuma turpinājums

vecuma grupa	diagnozes gads												kopā
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
T1 + T2 T3 + T4	47,0%	53,7%	67,3%	67,1%	64,2%	72,7%	71,1%	58,3%	66,7%	65,3%	70,9%	73,7%	58,4%
< 60	53,0%	46,3%	32,7%	32,9%	35,8%	27,3%	28,9%	41,7%	33,3%	34,7%	29,1%	26,3%	41,6%
T1 + T2 T3 + T4	49,1%	54,4%	62,0%	61,5%	55,9%	70,9%	65,8%	61,5%	59,3%	71,3%	70,4%	72,8%	58,2%
60 - 69	50,9%	45,6%	38,0%	38,5%	44,1%	29,1%	34,2%	38,5%	40,7%	28,7%	29,6%	27,2%	41,8%
T1 + T2 T3 + T4	37,0%	36,7%	52,1%	47,6%	51,0%	59,3%	52,0%	51,6%	59,9%	63,7%	59,9%	63,0%	50,9%
70 - 79	63,0%	63,3%	47,9%	52,4%	49,0%	40,7%	48,0%	48,4%	40,1%	36,3%	40,1%	37,0%	49,1%
T1 + T2 T3 + T4	20,3%	31,0%	31,4%	41,5%	23,0%	38,0%	31,6%	52,9%	45,6%	45,0%	52,4%	48,8%	40,6%
80 +	79,7%	69,0%	68,6%	58,5%	77,0%	62,0%	68,4%	47,1%	54,4%	55,0%	47,6%	51,2%	59,4%
T1 + T2 T3 + T4	40,1%	44,9%	55,5%	55,3%	52,6%	64,0%	58,7%	56,6%	59,2%	65,2%	65,5%	67,1%	53,6%
kopā	59,9%	55,1%	44,5%	44,7%	47,4%	36,0%	41,3%	43,4%	40,8%	34,8%	34,5%	32,9%	46,4%