

Juris Plonis

PROSTATAS VĒŽA
EPIDEMIOLOĢISKO
PAMATRĀDĪTĀJU UN
ĢENĒTISKO PAZĪMJU
ANALĪZE LATVIJĀ

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – ķirurģija

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med. profesors **Jānis Gardovskis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Egils Vjaters**,
Latvijas Universitāte

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesors **Ģirts Brīdis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Jānis Eglītis**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesors **Mindaugas Jievaltas**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 13. martā plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē
www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Zanda Daneberga**

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 pirmajā gadā 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.

SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA	3
SATURA RĀDĪTĀJS	5
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	7
1. IEVADS	9
1.1. Problēmas aktualitāte	9
1.2. Darba mērķis	11
1.3. Darba uzdevumi	11
1.4. Darba hipotēzes	11
1.5. Pētījuma zinātniskā novitāte	12
2. MATERIĀLS UN METODES	13
2.1. PV epidemioloģisko rādītāju apraksts un analīze Latvijā	13
2.1.1. Pētījuma grupa	13
2.1.2. Statistikas metodes	14
2.2. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums	15
2.2.1. Pētījuma grupa	15
2.2.2. Statistikas metodes	16
2.3. <i>CHEK2</i> gēna analīze	16
2.3.1. Pētījuma grupa	16
2.3.2. DNS izdalīšana	17
2.3.3. Mutācijas del5395 noteikšana	17
2.3.4. DNS sekvenēšana	18
2.3.5. Statistikas metodes	18
3. REZULTĀTI	19
3.1. Incidence	20
3.2. Prevalence	26
3.3. Mirstība	29
3.4. Izdzīvotība	36
3.4.1. Kopējā izdzīvotība	36

3.4.2. Vēža specifiskā izdzīvotība.....	41
3.4.3. Izdzīvotība pēc PV diagnostikas gada	43
3.5. T stadiju salīdzinājums	45
3.6. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums	47
3.7. <i>CHEK2</i> del5395 mutācijas analīze	49
4. DISKUSIJA.....	52
4.1. Epidemioloģija	52
4.2. Ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājums	61
4.3. <i>CHEK2</i> del5395 mutācijas analīze	63
5. SECINĀJUMI	65
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	66
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	67
PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU	71
Publikācijas	71
Starptautisko konferenču tēzes	71
Latvijas konferenču tēzes	72

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AAPC	vidējās gada procentu izmaiņas	<i>Average Annual Percent Change</i>
APC	gada procentu izmaiņas	<i>Annual Percent Change</i>
ASV	Amerikas Savienotās Valstis	
BRCA1		<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2		<i>Breast Cancer 2</i>
CHEK2		<i>Checkpoint Kinase 2</i>
CSS	vēža specifiskā izdzīvotība	<i>Cancer-Specific Survival</i>
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	
ĢĢ	ģimenes grupa	
IARC	Starptautiskā Vēža pētniecības aģentūra	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
KRV	kolorektālais vēzis	
KUS	klīniskā universitātes slimnīca	
KV	krūts vēzis	
OR	izredžu attiecība	<i>Odds Ratio</i>
OS	kopējā izdzīvotība	<i>Overall Survival</i>
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
p.g.	persongadi	
PLCO		<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial</i>
PPV	pārmantots PV	
PSA	prostatas specifiskais	

	antigēns	
PVL	prostatas vēža letalitāte	
PV	prostatas vēzis	
SD	standartdeviācija	
SEER		<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SG	sporādiskā PV grupa	
SMD	specifiskā mirstības daļa	
SSK10	starptautiskais slimību klasifikators	
TI	ticamības intervāls	
TP53		<i>Tumor Protein p53</i>
TRUS	transrektāla ultrasonogrāfija	
TURP	transuretrāla prostatektomija	

1. IEVADS

1.1. Problēmas aktualitāte

Prostatas vēzis (PV) ir vispāratzīta nozīmīga medicīnas problēma visā pasaulē. PV epidemioloģiskās tendences pasaulē ir plaši pētītas. Biežma ziņā PV visā pasaulē ieņem ceturto vietu, ar 1,1 miljonu gadījumu (7,9% no visiem vēžuveidiem), un astoto vietu nāves gadījumu ziņā, ar 30 7000 gadījumiem (3,7% no visiem vēžuveidiem) (Ferlay et al., 2015; Ferlay et al., 2013). Pasaulē starp vīriešiem 2012. gadā PV bija otrs biežais (15% no visiem jaunatklātajiem vēžuveidiem) aiz plaušu vēža un nāves gadījumu skaitā ziņā starp vīriešiem PV ierindojās piektajā vietā (6,6% no visiem vēžanāves 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 reģinos – Somijā, Jaunzēlandē, Ziemeļamerikā un Austrālijā pēdējās divās dekādēs novēro PV incidences stabilizēšanos vai pat kritumu (Center et al., 2012). Prostatas vēžamirstības tendences pēdējās divās dekādēs uzrāda kritumu daudzos reģinos – 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. Šī dati liecina, ka ap 10% PV gadījumu būtu uzskatāmi par pārmantotiem, turklāt pārmantotais PV parasti attīstās 6–7 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 asins radniekiem, jaunākiem par 55 gadiem (Carter et al., 1993). Iespējamā pārmantotā jeb ģimenes PV grupas kritēriji ir

šādi: divi PV gadījumi pirmās pakāpes radiniekiem 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 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 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 pirmā 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 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. MATERIĀLS UN METODES

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.

2.1. PV epidemioloģisko rādītāju apraksts un analīze Latvijā

2.1.1. 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”).

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, pārliccinoties, 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.

Agrīnās 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.

2.1.2. Statistikas metodes

Aprēķināti statistiskie rādītāji: vidējais, mediānais un modālais diagnosticēto un mirušo pacientu vecums. 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 kvantitīviem 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 daudzās 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 pārliekumu punktu (*Jointpoint*) regresijas metode. 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 klasifikators), cenžējot 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.

2.2. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums

2.2.1. 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.

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.

2.2.2. 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.

2.3. *CHEK2* gēna analīze

2.3.1. 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 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 un Uroloģijas centrā no brīvprātīgiem pacientiem tika izveidotas divas pētījuma grupas: 531 Černobiļas avārijas seku likvidētājs un 444 geriatriiski 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.

2.3.2. 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)*.

2.3.3. Mutācijas del5395 noteikšana

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

Multiplex *PCR* veica ar iepriekš izmantotiem praimeriem (Cybulski et al., 2006), kuri ir komplementāri 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.

2.3.4. 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 *foward* praimeru vai 10. eksona *reverse* praimeru.

2.3.5. Statistikas metodes

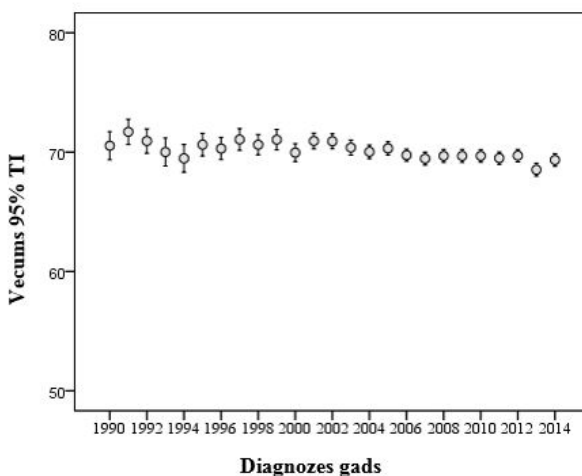
Visas vēža grupas, Černobiļas grupa un geriatriskā grupa tika salīdzinātas ar asins donoru grupu, izmantojot Fišera testu (*Fisher's exact test*). Tika aprēķināta izredžu attiecība (*OR*) un 95% ticamības intervāli (*TI*).

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>).

3. REZULTĀTI

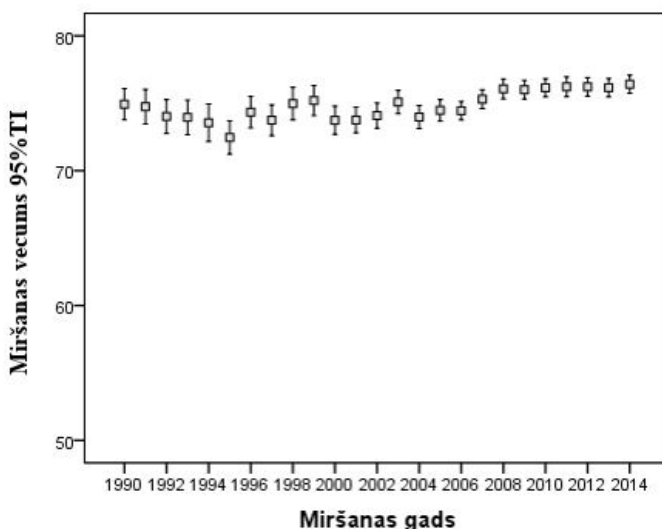
No 1990. līdz 2014. gadam tika diagnosticēti 16 229 jauni PV gadījumi. Visā apskatāmajā periodā PV pacientu vidējais vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī bija 70,0 (SD 8,6) gadi. Vidējais PV pacientu vecums diagnozes brīdī no 1990. līdz 1992. gadam bija 71,1 (SD 9,1) gadi, turpmākajā periodā tas nedaudz 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 3.1. attēlā.



3.1. attēls. 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 3.2. attēlā.

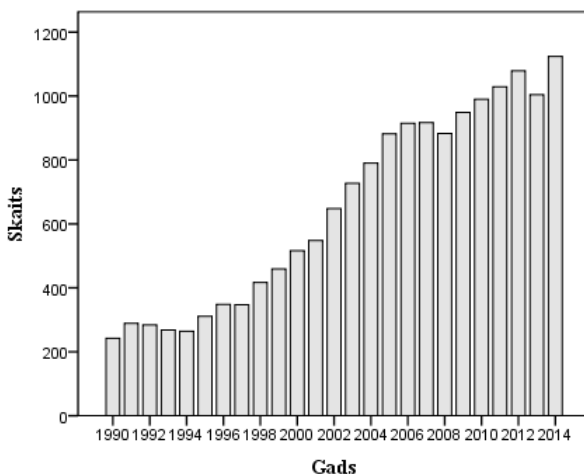


3.2. attēls. Vidējais PV pacientu miršanas vecums

3.1. 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 četrkārtš pieaugums. Sīkāk jaunu PV gadījumu skaita dinamiku apskatāmajā periodā var aplūkot 3.3. attēlā.

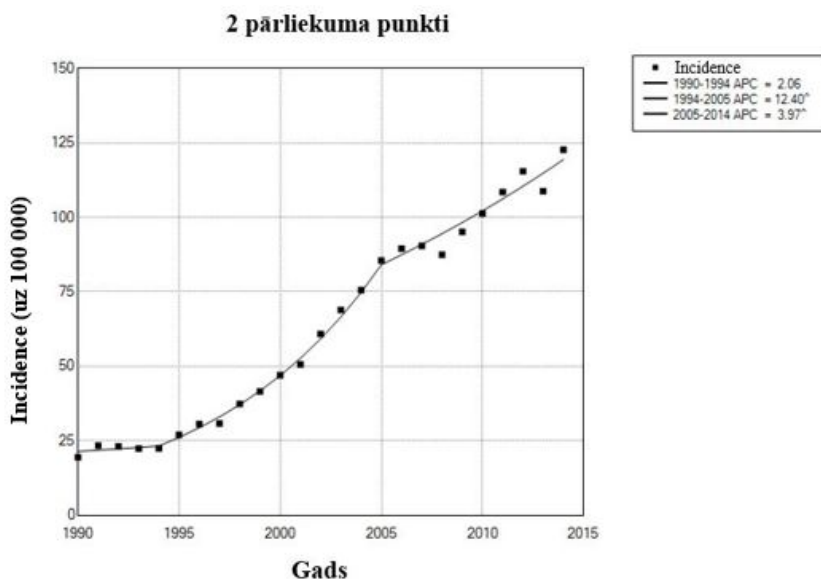


3.3. attēls. **Diagnosticētie prostatas vēža pacienti**

Pa vecuma grupām apskatāmajā periodā vislielākais jaunu PV ir 70–79 un 60–69 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 aplūkājama 3.4. attēlā.



3.4. attēls. PV gada incidences dinamika

Standartizētās incidences tendences ir apskatāmas 3.1. tabulā.

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

3.1. tabulas nobeigums

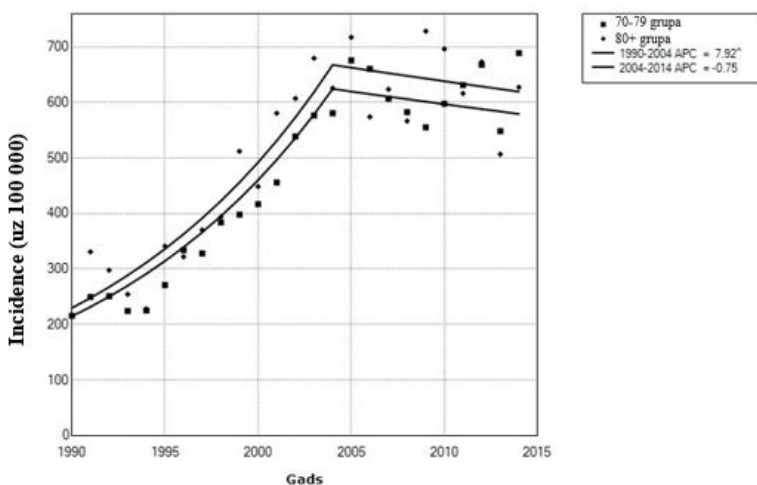
	1. tendence		2. tendence		3. tendence		AAPC
	Gadi	APC	Gadi	APC	Gadi	APC	1990–2014
Mirstība	1990–2006	6,6*	2006–2014	2,8*	–	–	5,3* (4,4; 6,2)
Standartizētā mirstība	1990–2006	4,8*	2006–2014	–0,5	–	–	3,0* (2,1; 3,9)
Vecuma grupa							
< 60	1990–2014	1,8*	–	–	–	–	1,8* (0,2; 3,5)
60–69	1990–2014	2,5*	–	–	–	–	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

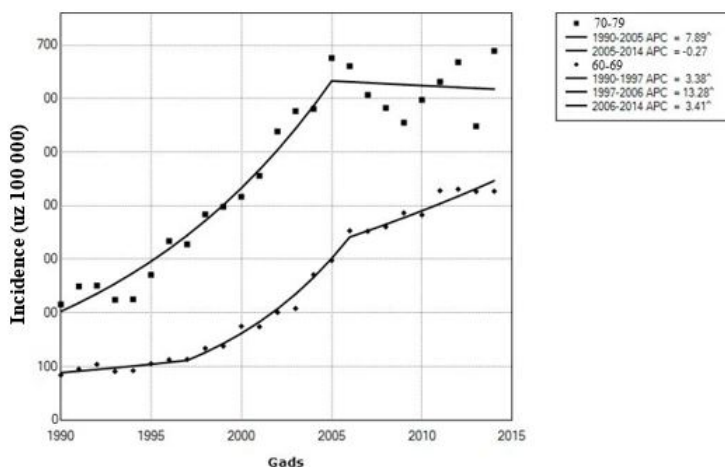
* APC vai AAPC ir statistiski ticami atšķirīgs no 0

Vecuma specifiskā incidence < 60 grupā visā apskatāmajā periodā 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 3.5. attēlā, un ir arī atšķirīgas tendences 60–69 un 70–79 grupās, kas sīkāk aplūkojamas 3.6. attēlā.



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



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

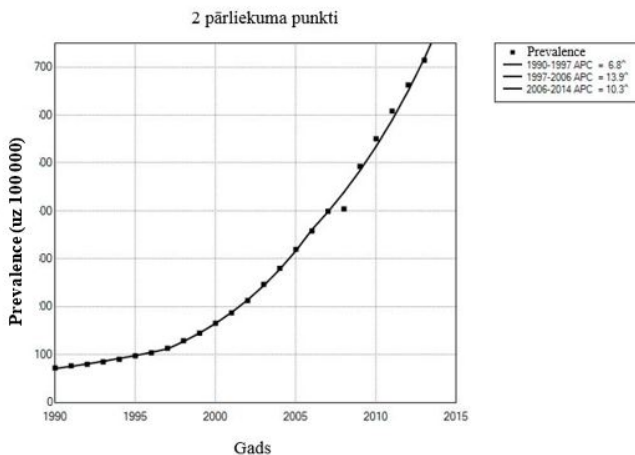
Sīkāk PV incidences un vecuma specifiskās incidences tendences ir aplūkojamas 3.1. tabulā.

3.2. Prevalence

Apskatāmā perioda sākumā PV pacientu skaits nepārsniedz vienu tūkstoti. 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 (3 tūkstoši (43%)) un 60–69 (2 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 prevelences 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 3.7. attēlā.

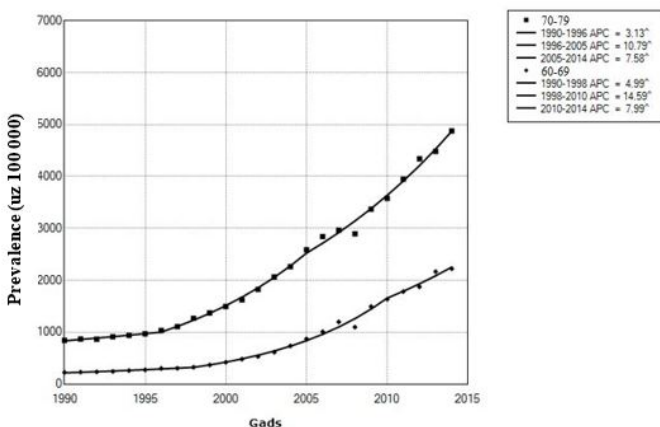


3.7. attēls. PV gada prevalences dinamika

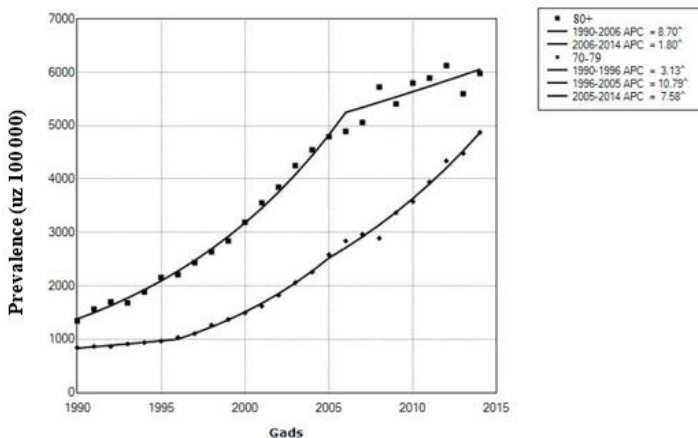
Standartizētās prevalences tendences ir apskatāmas 3.1. tabulā.

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 3.8. un 3.9. attēlā.



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

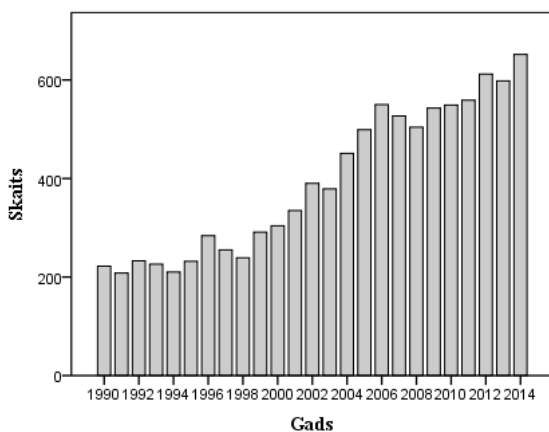


3.9. attēls. 70–79 un 80 + vecuma grupu prevalences tendenču salīdzinājums

Sīkāk PV prevalences un vecuma specifiskās prevalences tendences ir aplūkojamas 3.1. tabulā.

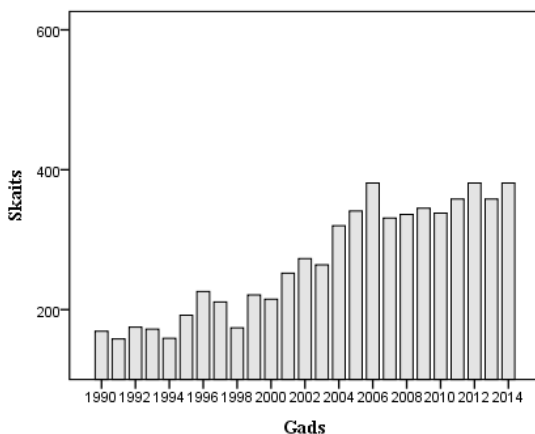
3.3. Mirstība

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 mirušu PV pacientu gadā. Sīkāk mirušo PV pacientu skaitu var aplūkot 3.10. attēlā.



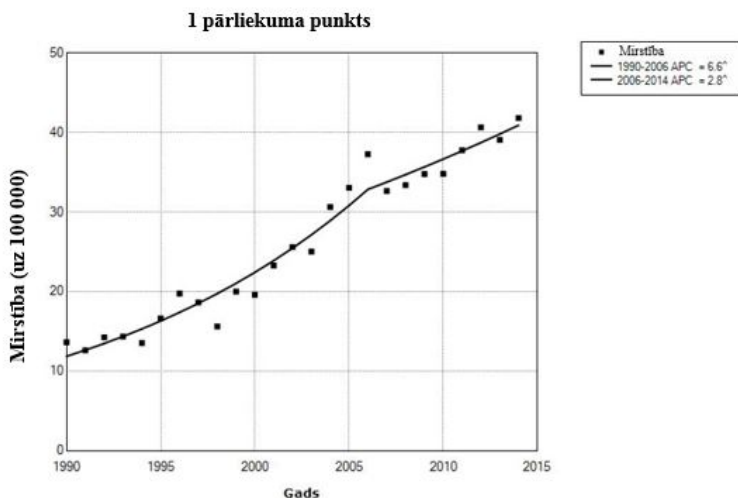
3.10. attēls. **Visi mirušie PV pacienti**

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 3.11. attēlā.



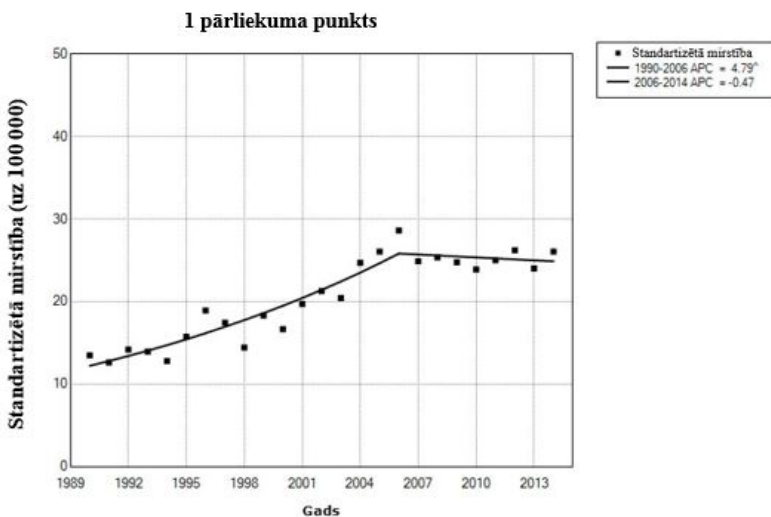
3.11. attēls. **No PV mirušie pacienti**

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 3.12. attēlā.



3.12. attēls. **PV gada mirstības dinamika**

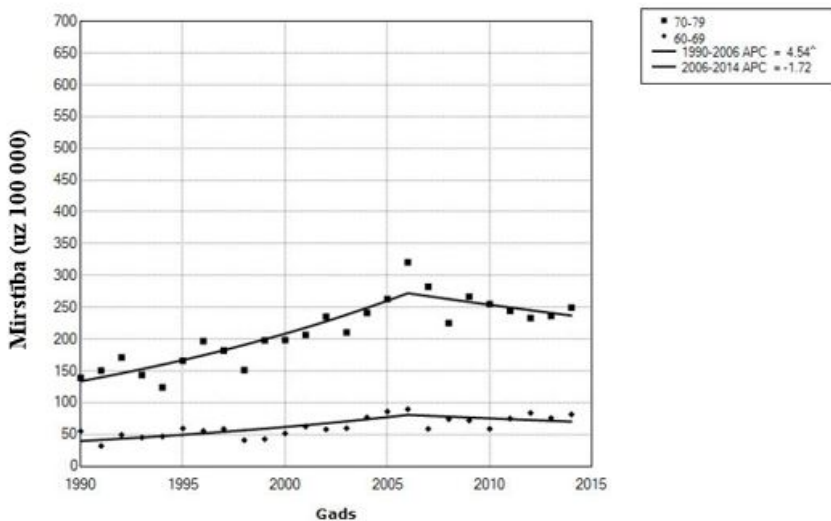
Sīkāk standartizētā mirstība ir aplūkojama 3.13. attēlā.



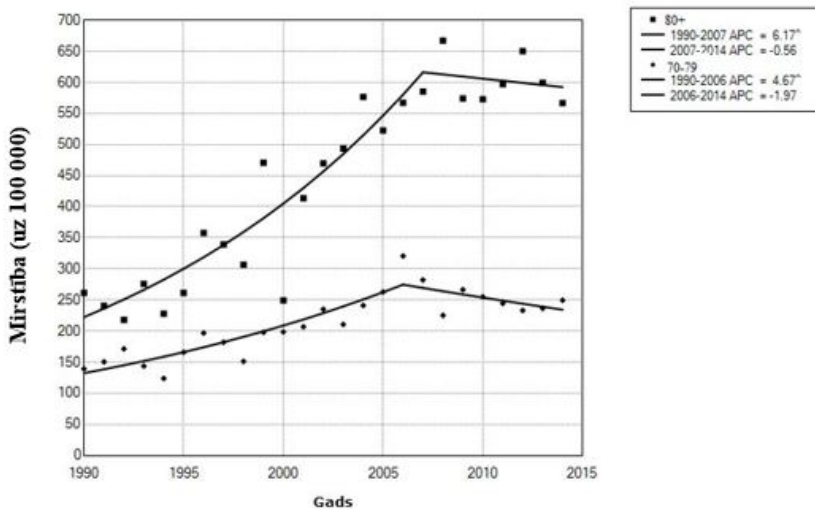
3.13. attēls. **PV** gada standartizētās mirstības dinamika

Standartizētās mirstības tendences ir apskatāmas 3.1. 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 nenoīmīga mirstības samazināšanās ar APC attiecīgi – 2,0 un – 0,6. Savstarpēji salīdzinot mirstības dinamiku vecuma grupās, ir konstatējamas līdzīgas tendences 60–69 un 70–79 grupās, kas sīkāk aplūkojamas 3.14. attēlā, kā arī atšķirīgas tendences 70–79 un 80 + grupās, kas sīkāk skatāmas 3.15. attēlā.



3.14. attēls. 60–69 un 70–79 vecuma grupu mirstības tendenču salīdzinājums



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

Sīkāk PV mirstības un vecuma specifiskās mirstības tendences ir aplūkojamas 3.1. 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 aplūkoti 3.2. tabulā.

3.2. tabula

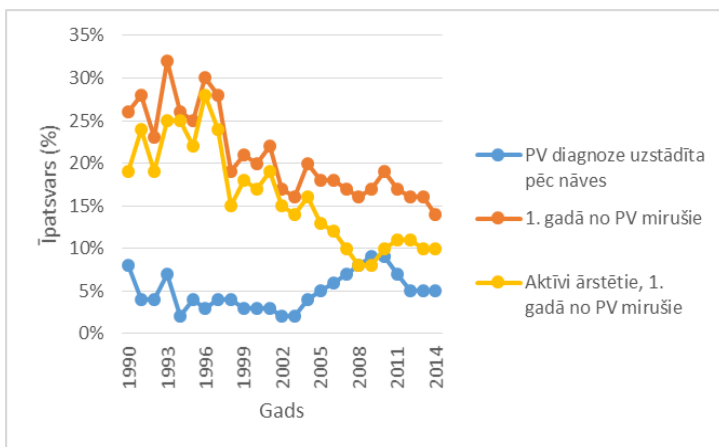
PV specifiskā mirstības daļa un letalitāte

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%

3.2. tabulas nobeigums

Gads	Kopējais mirušo skaits populācijā	PV specifiskā mirstības daļa	PV letalitāte
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%

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 3.16. attēlā.

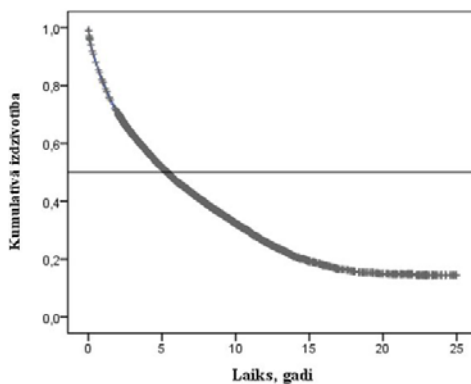


3.16. attēls. **Dinamika mirušajiem PV pacientiem pirmajā gadā**

3.4. Izdzīvotība

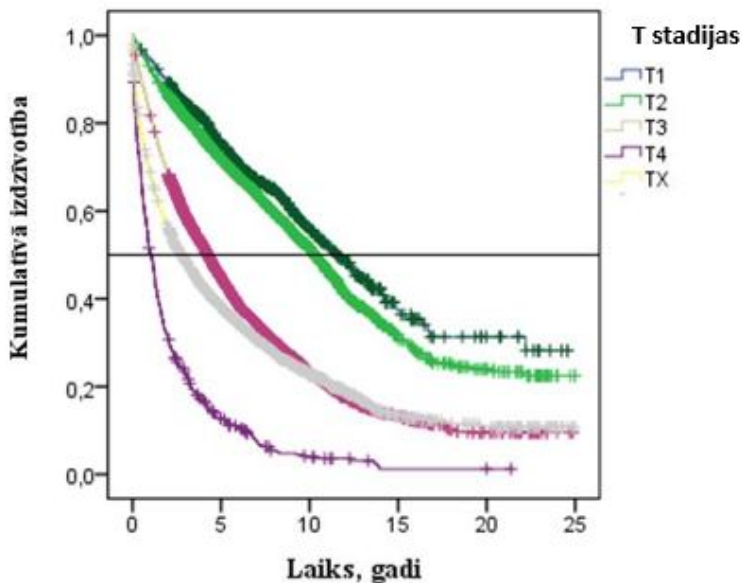
3.4.1. Kopējā izdzīvotība

Visā periodā PV pacientu mediānā kopējā izdzīvotība ir 5,3 (95% TI 5,2; 5,5) gadi (skatīt 3.17. attēlu).



3.17. 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 3.18. attēlu).



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

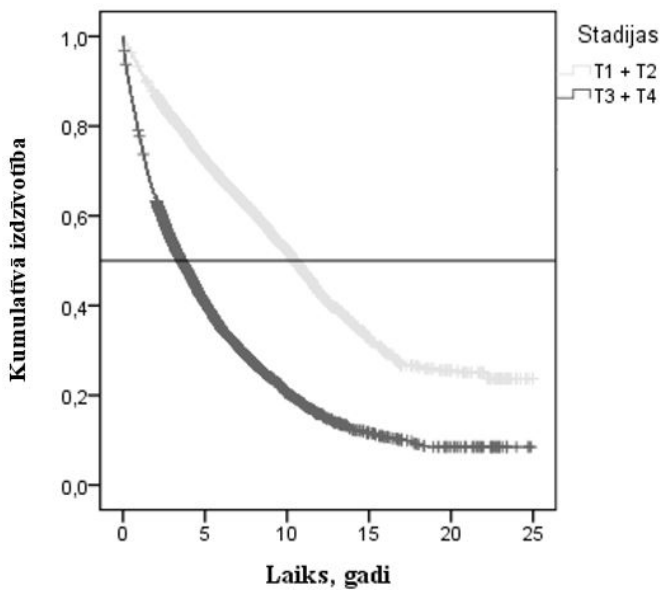
Sīkāk 5, 10, 15 un 20 gadu kopējo izdzīvotību pa T stadijām var aplūkot 3.3. tabulā.

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)
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	24,0	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	56,0	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 3.19. attēlu).



3.19. 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 3.4. tabulā.

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

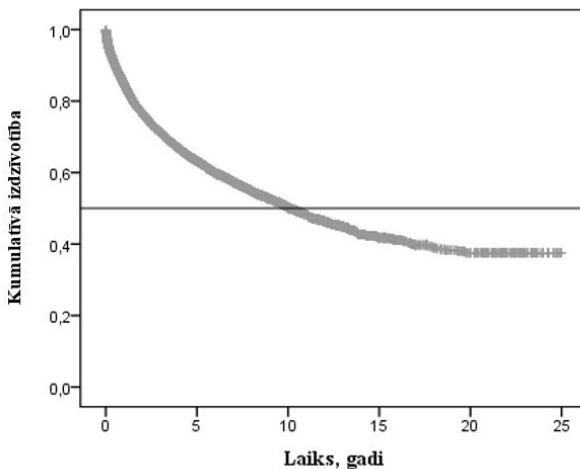
Dzīvildze			Stadijas	
			T1 + T2	T3 + T4
5 gadu	OS	Procenti	72,4	40,6
		95% TI	(71,0–73,8)	(39,2–42,0)
	CSS	Procenti	84,9	50,4
		95% TI	(83,7–86,1)	(48,8–52,0)
10 gadu	OS	Procenti	52,5	20,6
		95% TI	(50,5–54,5)	(19,2–22,0)
	CSS	Procenti	75,2	33,6
		95% TI	(73,4–77,0)	(31,8–35,4)
15 gadu	OS	Procenti	32,7	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

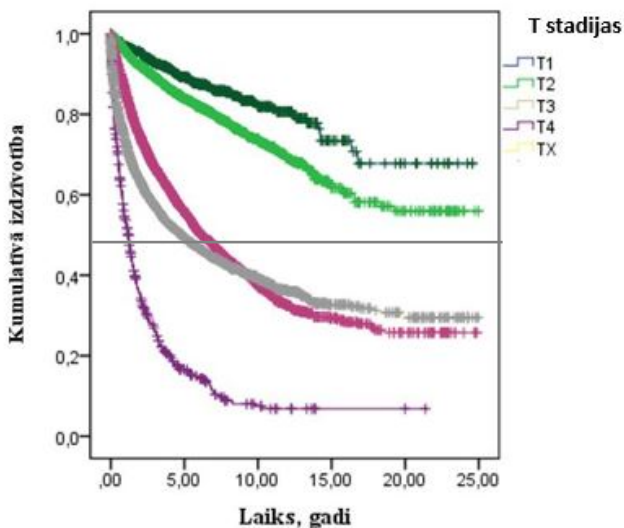
3.4.2. Vēža specifiskā izdzīvotība

Visā periodā PV pacientu mediānā vēža specifiskā izdzīvotība ir 10,0 (95% TI 9,5; 10,6) gadi (skatīt 3.20. attēlu).



3.20. attēls. PV kumulatīvā vēža specifiskā izdzīvotība

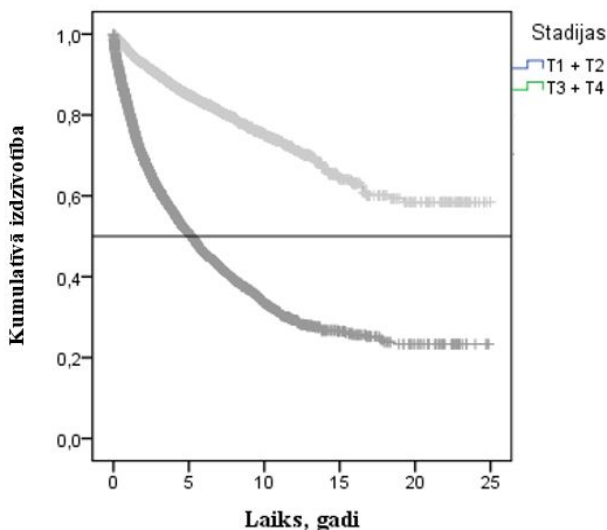
Pa stadijām mediānā vēža specifiskā izdzīvotība apskatāmajā periodā T1 un T2 stadijai nav izvērtējama, T3 stadijai – 6,1 (95% TI 5,7; 6,5) gadi, T4 stadijai – 1,2 (95% TI 1,0; 1,4) gadi, TX stadijai – 4,8 (95% TI 4,3; 5,4) gadi; šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p \leq 0,005$) (skatīt 3.21. attēlu).



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

Sīkāk 5, 10, 15 un 20 gadu vēža specifisko izdzīvotību pa T stadijām var aplūkot 3.4. 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 3.22. attēlu).



3.22. 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 3.5. tabulā.

3.4.3. 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 3.5. tabulā.

3.5. 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)

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)
1999–2001	41,1 (38,2– 44,0)	54,0 (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

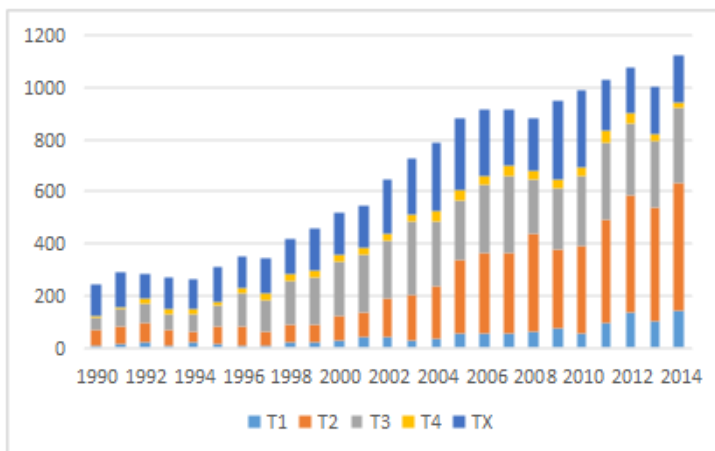
CSS – vēža specifiskā izdzīvotība

3.5. 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. 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%.

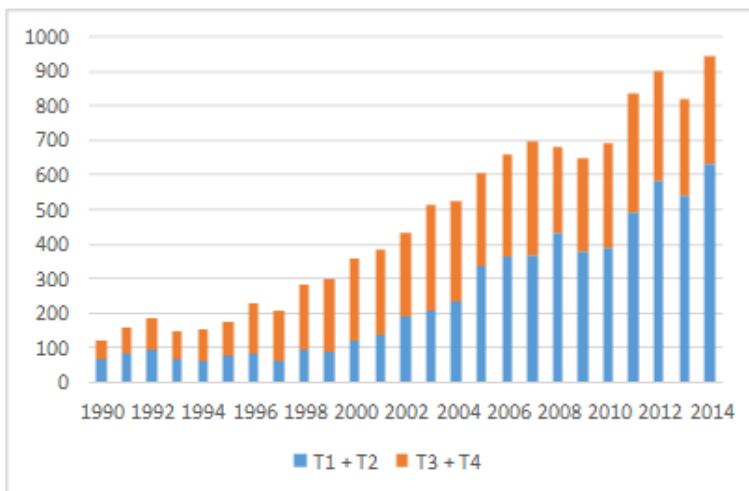
Apskatāmā perioda sākumā T1 stadijas īpatsvars ir 5,1%, kurš līdz apskatāmā perioda beigām palielinās vairāk nekā 2 reizes, veidojot 11,9% ($p < 0,001$); visā apskatāmajā periodā T1 stadijas īpatsvars ir 7,1%. Apskatāmā perioda sākumā T2 stadijas īpatsvars ir 25,0%, kurš līdz apskatāmā perioda beigām 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 3.23. attēlā.



3.23. attēls. T stadiju dinamika

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%. Apskatāmā perioda sākumā ielaisto 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 3.24. attēlā.



3.24. attēls. Agrīno un ielaisto PV stadiju dinamika

3.6. Sporādiskā un ģimenes PV salīdzinājums

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 grupas 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

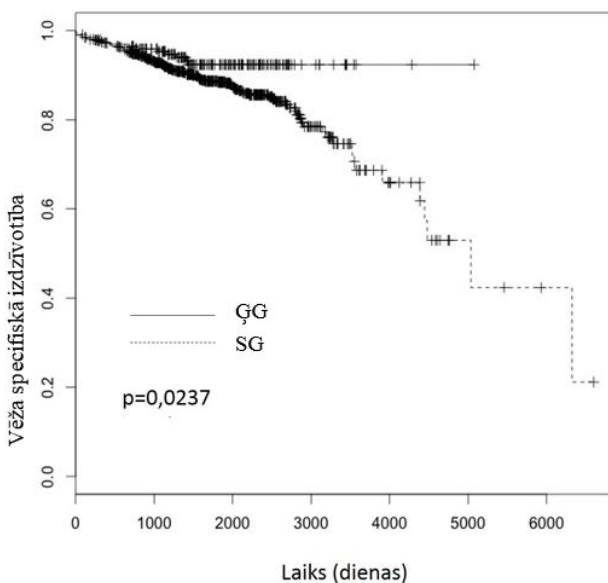
vecumu, Glīsona skaitļa un T stadiju īpatsvara salīdzinājums sīkāk ir aplūkojams 3.6. tabulā.

3.6. tabula

ĢG un SG Glīsona skaitļa un vecuma 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 3.25. attēlā.



3.25. attēls. GG un SG CSS salīdzinājums

3.7. *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 3.7. tabulā.

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
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.

4. DISKUSIJA

4.1. 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 dekadē 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 nenoīmīgu PV incidences kritumu ar AAPC attiecīgi $-0,2$, $-1,2$, un $-0,5$ (Center et al., 2012). Savukārt ASV, Kanādā un Austrālijā novēro statistiski nenoīmīgu PV incidences pieaugumu ar AAPC attiecīgi $0,1$, $0,9$ un $0,1$ (Center et al., 2012). Tas nebūt nenoīmē, 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). Pagājušā 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).

Āzijas 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 Āzijā (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 septiņkārsējies, 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, pirmā 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 trīs reizes lielāka nekā Latvijā (Zviedrijā – pat septiņas 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 līdzī 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 jāsaieta 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 tendenci 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 10 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 sākti 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 10 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 2 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 apstāklis 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 apstāklis 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.

4.2. Ģimenes un sporādiskā PV salīdzinājums

No pētījumā ielautajiem 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 1,22–1,59. 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 ļoti tuvs mūsu pētījumā iegūtajam – 1,02%.

Tādējādi var droši apgalvot, ka pārmantotu PV gadījumu noteikšanu Latvijā apgrūtinā nelielas ģimenes ar slikti zināmu ģimenes anamnēzi (radinieki 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 et al., 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.

4.3. *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; Myszkka 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. 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 pašiznīcināšanās 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 onkoloģisko 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.

5. 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.

6. 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 pārbaūžu 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. 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.
3. 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
4. Bartek, J. and Lukas, J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell*. 2003, 3(5), 421–429.
5. Berzina, D., Irmejs, A., Kalniete, D., Borosenko, V., Nakazawa-Miklasevica, M., Ribenieks, K. and Miklasevics, E. Novel germline MLH1 and MSH2 mutations in Latvian Lynch syndrome families. *Exp Oncol*, 2012, 34(1), 49–52.
6. 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
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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.
19. 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
20. 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
21. Ferlay, J., Soerjomataram, I. and Ervik, M., et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide. *IARC cancerbase No. 11.* 2013.

22. 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.
23. 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
24. 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-cnrcr23>3.0.co;2-5
25. 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
26. 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.
27. 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
28. Lietuvietis, V. (2006). *Priekšdziedzera vēzis (saslimtība, diagnostisko metožu lietderība riska grupas vīriešiem, kuru PSA serumā 4,0-20,0 ng/ml: promocijas darbs - specialitāte - ķirurģija.* Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2006.
29. Lietuvietis, V., Vaganovs, P., Stengrevics, A. un Gardovskis, J. Prostatas vēzis Latvijā: populācijas pētījums 20 gados. *Latvijas Ķirurģijas žurnāls.* 2002, 2(2).
30. 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
31. 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
32. 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.
33. Myszk, 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

34. 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.
35. 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
36. 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
37. 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.
38. 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
39. 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
40. 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

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., Miklaševičs, E., Geldners, I., Vjaters, E., Gardovskis, J. Prostatas vēža epidemioloģija Latvijā: izmaiņas pēdējos 20 gados. *RSU zinātniskās konferences tēzes.* 2013, 250.