

**Latvijā biežāk sastopamo audzēju  
primārā un metastāžu terapija**

**Prostatas vēzis (C61)**

**ALGORITMI**

Autori: Asoc. prof. Dace Baltiņa,  
Asoc. prof. Haralds Plaudis,  
Dr. Vita Melne,  
Dr. Viktors Vestermanis,  
Dr. Zanda Liepa,  
Dr. Viktors Kozirovskis

## Ievads

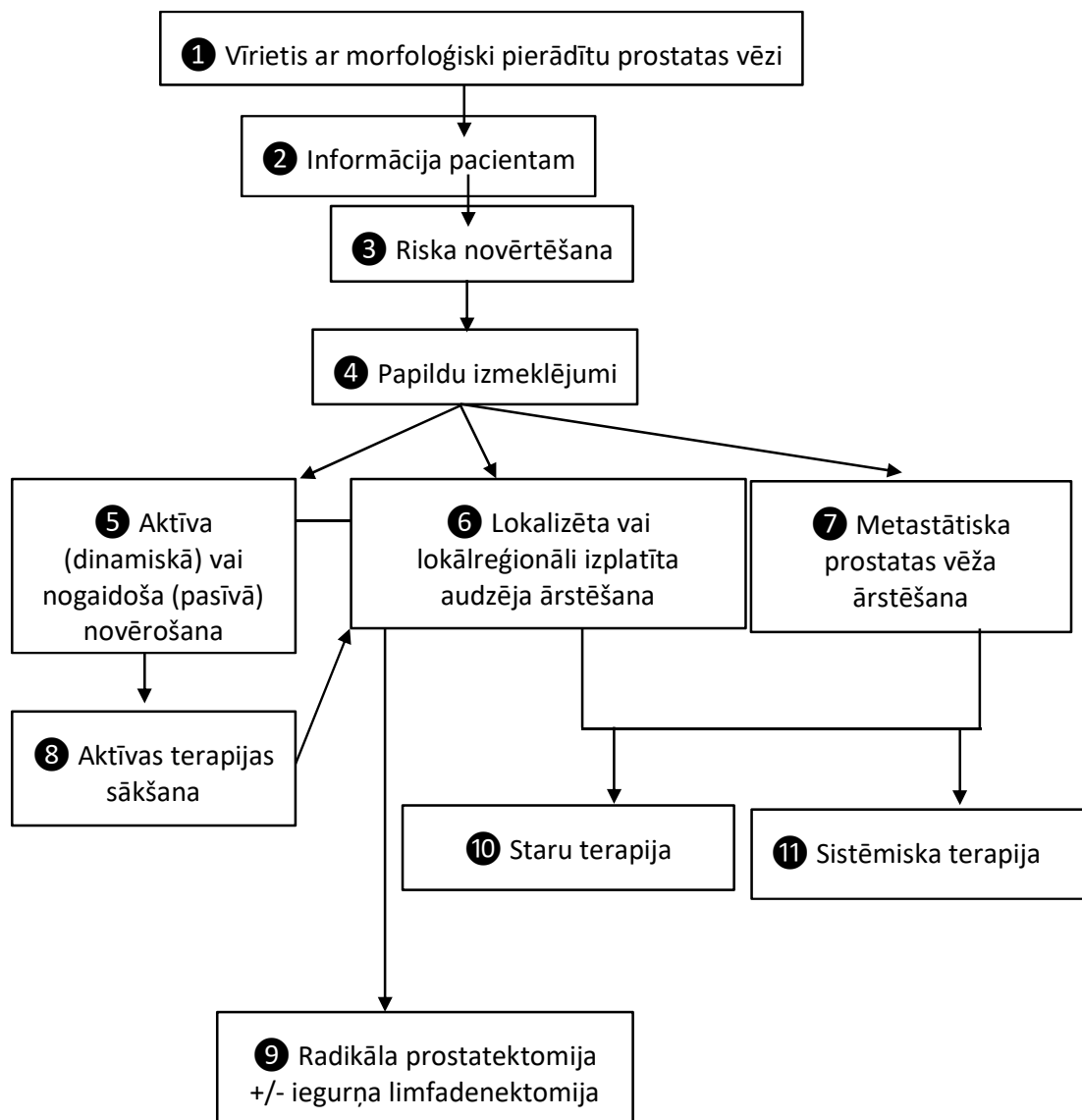
Jau aptuveni 20 gadus prostatas vēzis visā pasaulē ir biežākais ļaundabīgais audzējs vīriešiem. Latvijā 2017. gadā no jauna atklāti 1 286 prostatas vēža gadījumi. No pavisam 2017. gada nogalē uzskaitē esošajiem 8 665 prostatas vēža pacientiem, 4 173 mūsu vidū ir ilgāk par pieciem gadiem. Prevalencei pieaugot, pieaug kopējais pacientu skaits, kas vai nu tiek aktīvi ārstēti, vai turpina dinamisko novērošanu.

Latvijā, tāpat kā daudzviet citur pasaulē prostatas vēzi diagnosticē un ārstē urologi, kuru specialitātes nolikums un sertifikāts paredz zināšanas, iemaņas un prasmes šīs slimības ārstēšanā.

### **Tekstā izmantotie saīsinājumi**

PV	Prostatas vēzis
KUS	Klīniskā universitātes slimnīca
RAKUS	Rīgas austrumu klīniskā universitātes slimnīca
RS	Reģionālā slimnīca
PSA	Prostatas specifiskais antigēns
ISUP	Starptautiskā uroloģiskās patoloģijas asociācija
US	ultrasonogrāfija
CT	datortomogrāfija
MRI	Magnētiskās rezonanses izmeklējums
NVD	Nacionālais veselības dienests
ESMO	Eiropas medicīniskās onkoloģijas asociācija
NCCN	Nacionālais visaptverošais vēža tīmeklis (ASV)
PSA DL	Prostatas specifiskā antigēna dubultošanās laiks
RP	Radikāla prostatektomija
RRP	Radikāla retropubiska prostatektomija
NOMS	Pacienta vērtējums (neiroloģiskais, onkoloģiskais, mehāniskais un sistēmiskais)
LRP	Laparoskopiska prostatektomija
RALP	Robotasistēta laparoskopiska prostatektomija
IMRT	Intensitāti modulējoša staru terapija
IGRT	Attēlvadītā staru terapija
ADT	Antiandrogēnu terapija
MAB	Maksimāla jeb pilnīga androgēnu blokāde
LH	Luteotropais hormons
FSH	Folikulus stimulējošais hormons

## Prostatas vēža ārstēšana



## **1 Vīrietis ar morfoloģiski pierādītu prostatas vēzi**

Prostatas vēzis (PV) ir pierādīta diagnoze tikai tādos gadījumos, kad ir iegūts slimības morfoloģiskais pierādījums. PV diagnozi nepierāda ne bioķīmiski (veicot PSA analīzi), ne attēldiagnostiski (veicot jebkurus attēlizmeklējumus).

Latvijā pacientus ar prostatas vēzi (PV) uzrauga, ārstē un novēro urologi vai onkologi ķīmijterapeiti. Ja nav slimības recidīva 5 gadu laikā pēc radikālas terapijas, dinamisko novērošanu var deleģēt ģimenes ārstiem ar iespēju nepieciešamības gadījumā pacientus sūtīt uz kādu no specializētajām iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS) vai pie urologa, kuram ir līgumattiecības ar NVD.

PV ķirurģisko ārstēšanu veic urologi kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS). Ķirurģiskās terapijas stratēģiju un taktiku lemj urologs, pēc multidisciplināra konsīlija lēmuma par operatīvas terapijas nepieciešamību ar urologa, radiologa terapeita un onkologa ķīmijterapeita piedalīšanos kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS). Gadījumos, kad PV ķirurģiskā terapija nav sniegusi vēlamo rezultātu vai tā nav iespējama par turpmāku hormonālo terapiju, staru terapiju, ķīmijterapiju vai kombinētu terapiju lemj multidisciplinārā konsīlijā.

Prostatas vēža staru terapiju realizē iestādēs, kurās ir pieejama attiecīgā aparatūra un, kur strādā attiecīgi sertificēts ārstniecības personāls saskaņā ar multidisciplinārā konsīlija nolēmumu. Staru terapijas režīmu, dozas un apjomu lemj radiologs terapeits. Staru terapijas laikā pacientu ārstē, uzrauga un konsultē ārstējošais radiologs terapeits.

Lēmumu par PV sistēmisku terapiju pieņem multidisciplinārs konsīlijs kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS), kurā piedalās urologs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits. Saskaņā ar konsīlija lēmumu perorālos un arī parenterāli ievadāmos medikamentus turpmāk ordinē un pacientus novēro urologs vai onkologs ķīmijterapeits.

## **2 Informācija pacientam**

Par slimību jūs informēs urologs. Atsevišķos gadījumos tas var būt arī onkologs ķīmijterapeits. Sekojiet, lai ārsts jūs informē ne tikai par slimības izplatību, bet arī par gaidāmo terapiju un tās iespējamām komplikācijām. Lielākā daļa pacientu ar PV dzīvo gadiem, tādēļ ļoti būtisks ir jūsu regulārais kontakts ar savu ārstējošo ārstu. Jums ir tiesības vērsties pie cita ārsta (urologa, onkologa ķīmijterapeita), lai saņemtu atbildes uz sevi interesējošiem

jautājumiem vai uzklusītu citu viedokli. Situācija pasaulē ik pa laikam mainās, tāpat arī nostāja vērošanas un ārstēšanas procesos.

Jums ir jāizprot vērojoši nogaidošā taktika, jo daudzi slimnieki ir ļoti satraukušies par to, ka nekas netiek darīts. Tāda ir šibrīža taktika vairumā valstu, jo zināms, ka daudzos gadījumos slimība norisinās lēni, tādēļ ārsti cenšas atturēties no agresīvas terapijas slimības sākumā, kas pati par sevi var būt mokoša ar nepatīkamām blaknēm. Regulāri pārbaudoties, tiek sekots jūsu slimības bioķīmiskiem rādītājiem (PSA – prostatas specifiskais antigēns), klīniskajai norisei (sūdzības, simptomi) un izmeklējumiem (prostatas palpācija, ultrasonoskopija caur taisno zarnu). Tas ļauj ārstam sekot pārmaiņām laikā un nepieciešamības gadījumā veikt papildu izmeklējumus (biopsija, MRI) un sākt aktīvu ārstēšanu. Nogaidošā taktika lielā mērā būs atkarīga no jūsu vecuma, blakusslimībām, prognozējamā dzīves garuma un virknes citiem rādītājiem par kuriem interesējieties pie sava ārstējošā ārsta. Nesaņemot atbildes uz jūs interesējošiem jautājumiem, jums ir tiesības vērsties pie cita urologa vai onkologa ķīmijterapeita jebkurā ārstniecības iestādē.

PV ārstēšanā lieto ļoti daudzas un dažādas metodes un katrai no tām ir savas priekšrocības un trūkumi, par kuriem noteikti taujājiet savam ārstējošam ārstam. Ļoti svarīgi ir, lai lēmums par to vai citu metodi tiktu pieņemts ar jums saskaņojot un pārrunājot. Tas tādēļ, ka, jo informētāks jūs būsiet par jums piedāvāto ārstēšanas metodi, jo pārliecinošāk jūs ievērosiet ārsta norādījumus un labāki būs terapijas rezultāti. Šaubu gadījumos noteikti runājiet ar savu ārstu par to, kas jūs uztrauc vai ko līdz galam nesaprotat.

Radikāla prostatektomija (prostatas izoperēšana pilnā apjomā) ir ne tikai smaga operācija, bet tā var radīt nepatīkamas un pat paliekošas sekas, piemēram, urinācijas traucējumus, urīna nesaturēšanu, apgrūtinātu erekciju vai erekcijas trūkumu. Jauniem vīriešiem pirms operācijas būtu jāpiedāvā spermas nodošanu spermas bankā, ja tiek plānota mazuļa ieņemšana. Noteikti jautājiet par šādu iespēju savam ārstam. Atcerieties, ka komplikācijas ne vienmēr ir saistāmas ar ārsta darbību. Pat izcils urologs nav pasargāts no kaut kādām jūsu dziļi individuālām anatomiskām īpatnībām, kas var radīt paliekošas sekas.

Tāpat jau pašā sākumā jums ir svarīgi saprast savas slimības bioloģisko dabu, proti, tās agresivitātes pakāpi. Lūdziet skaidrojumu savam ārstējošam ārstam par to, kas ir gradācija un Glīsona indekss un ko tieši šie cipari norāda jūsu gadījumā. Pēc šiem rādītājiem ārsts vērtē jūsu slimības tālākas progresēšanas iespējamību un metastazēšanās risku. Jums to ir ļoti svarīgi saprast, lai objektīvāk vērtētu piedāvāto ārstēšanu. Nesaprotot savas slimības riskus, jūs varat vieglprātīgi līdz galam nenovērtēt piedāvātās ārstēšanas nozīmi metastāžu aizkavēšanai un dzīves pagarināšanai. Taujājiet savam ārstam. Lēmumu par terapiju pieņem ārsts kopīgi ar

pacientu uz savstarpējas uzticēšanās pamata. Esiet līdzatbildīgs savas slimības ārstēšanas procesā.

Tāpat jums jāsaprot, ka pēc radikālas prostatas apstarošanas nedaudz palielinās zarnu vēža risks, tādēļ lūdzu aktīvi iesaistieties zarnu skrīninga programmā, kas Latvijā pieejama bez maksas. Zarnu skrīninga veikšanai nepieciešamo komplektu varat saņemt pie sava ģimenes ārsta ar visu informāciju par tā veikšanas gaitu. Ja esat vecāks vai jaunāks par skrīninga mērķpopulāciju, konsultējieties ar ģimenes ārstu, kā rīkoties šādā situācijā.

### 3 Riska novērtēšana

Urologs vai onkologs ķīmijterapeits novērtē slimības recidivēšanās riska pakāpi un izskaidro to pacientam. Pirms terapijas sākšanas būtiski ir noskaidrot slimības recidīva riska pakāpi. Eiropas urologu asociācijas piedāvā šādas riska grupas pacientiem ar lokalizētu un lokalizplatītu PV atkarībā no PSA līmeņa:

Lokalizēts PV:

1. Zema riska grupa: PSA <10 ng/ml un Glīsona skalas punktu summa/indekss <7 (ISUP (*International Society of Urological Pathology 2014* pakāpe 1) un cT1-2a, <3 pozitīvi biopātī/audu fragmenti ar mazāk kā 50% audzēja iesaisti katrā biopātā).
2. Vidēja riska grupa: PSA 10-20 ng/ml vai Glīsona indekss 7 (ISUP pakāpe 2/3) vai cT2b-2c.
3. Augsta riska grupa: PSA>20 ng/ml vai Glīsona indekss >7 (ISUP pakāpe 4/5) vai cT3-4.

Lokāli progresējošs PV, kas pieder pie augsta riska grupas arī iedalāms vairākās apakšgrupās:

1. Jebkurš PSA līmenis, jebkurš Glīsona indekss (jebkura ISUP pakāpe) pacientiem ar cT3-4 vai cN+ prostatas vēzi.
2. Reģionāli izplatīts audzējs – jebkurš T un N1, un M0;
3. Metastātisks audzējs – jebkurš T, jebkurš N un M1.

ISUP pakāpes un Glīsona indeksa savstarpējās sakarības:

1. Glīsona indekss 2-6 atbilst ISUP pakāpei – 1
2. Glīsona indekss 7 (3+4) atbilst ISUP – 2
3. Glīsona indekss 7 (4+3) atbilst ISUP – 3
4. Glīsona indekss 8 (4+4 vai 3+5 vai 5+3) atbilst ISUP – 4
5. Glīsona indekss 9-10 atbilst ISUP – 5

#### 4 Papildu izmeklējumi

Par nepieciešamajiem papildu izmeklējumiem pirms pieņemt lēmumu par terapijas metodi lemj urologs. Šie izmeklējumi ir būtiski, lai precizētu slimības izplatību. Papildu izmeklējumi ir atkarīgi no recidīva vai metastāžu attīstības riska pakāpes:

- 1) pacientiem ar ļoti zemu risku, papildu izmeklējumi nav nepieciešami, izņemot kaulu scintigrāfiju, ja ir konkrētas sūdzības, kas varētu norādīt uz kaulu metastātisku bojājumu (sāpes, izmainīti sārmainās fosfatāzes rādītāji);
- 2) pacientiem ar zemu risku papildu izmeklējumi nav nepieciešami, izņemot kaulu scintigrāfiju, ja ir konkrētas sūdzības, kas varētu norādīt uz kaulu metastātisku bojājumu (sāpes, izmainīti sārmainās fosfatāzes rādītāji);
- 3) pacientiem ar vidēju (principā labvēlīgu prognozējamo slimības gaitu) risku:
  - a. slimības izplatības novērtēšanai kaulu izmeklējumus (kaulu scintigrāfiju kā skrīninga metodi vai CT, ja ir ļoti konkrēti lokalizēta vieta) nerekomendē, ja vien nav konkrētu sūdzību un pārmaiņu (sāpes, izmainīti sārmainās fosfatāzes rādītāji);
  - b. iegurņa +/- vēdera vizuāla diagnostika (US, CT), ja pastāv >10% varbūtība uz metastāzēm limfmezglos;
- 4) pacientiem ar vidēju (prognozējami nelabvēlīgu slimības gaitu) risku:
  - a. kaulu izmeklējumus (kaulu scintigrāfiju kā skrīninga metodi vai CT, ja ir ļoti konkrēti lokalizēta vieta) rekomendē, ja ir T2 un PSA > 10 ng/ml;
  - b. Iegurņa +/- vēdera vizuāla diagnostika (US vai CT), ja pastāv >10% varbūtība uz metastāzēm limfmezglos;
- 5) pacientiem ar augstu recidīva vai metastazēšanās risku:
  - a. indicēta kaulu izmeklēšana (kaulu scintigrāfiju kā skrīninga metodi vai CT, ja ir ļoti konkrēti lokalizēta klīnisko sūdzību, piemēram, sāpju vieta);
  - b. iegurņa +/- vēdera vizuāla diagnostika, ja pastāv >10% varbūtība uz metastāzēm limfmezglos;
- 6) pacientiem ar ļoti augstu recidīva vai metastazēšanās risku:
  - a. indicēta kaulu izmeklēšana (kaulu scintigrāfiju kā skrīninga metodi vai CT, ja ir ļoti konkrēti lokalizēta klīnisko sūdzību, piemēram, sāpju vieta);
  - b. iegurņa +/- vēdera vizuāla diagnostika (US vai CT), ja pastāv >10% varbūtība uz metastāzēm limfmezglos.



## 5 Aktīva (dinamiskā) vai nogaidoša (pasīvā) novērošana

Pēdējos gados pieaug saslimstība ar nelielu, lokalizētu, labi diferencētu PV, pateicoties galvenokārt prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeņa skrīningam<sup>i</sup> un prostatas biopsijas "daudzparaugu" shēmām jeb protokoliem. Šie dati liecina, ka daudziem vīriešiem ar lokalizētu PV radikāla terapija patiesībā nesniegtu ieguvumu<sup>ii</sup>, un tiek lēsts, ka 45 % vīriešu ar PV, kas atklāts, nosakot PSA līmeni serumā, piemērotāka ir konservatīva terapija<sup>iii</sup>. Turklāt, vīriešiem ar blakusslimībām un ierobežotu sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu, terapiju var atlikt, lai izvairītos no PV terapijas izraisītās dzīves kvalitātes pasliktināšanās. Lai ierobežotu pārāk intensīvas terapijas veikšanu gadījumos, kad slimība neapdraud vīrieša dzīvildzi un labsajūtu, ieteiktas divas atšķirīgas konservatīvās aprūpes stratēģijas – aktīva (dinamiska) un pasīva (nogaidoša) novērošana.

Aktīvā jeb dinamiskā novērošana ir vērsta uz potenciālu izārstēšanu un to veic pēc stingri noteiktas shēmas pacientiem ar zemu risku un prognozēto dzīvildzi virs 10 gadiem.

Nogaidošo jeb pasīvo novērošanu vēl sauc arī par "atlikto terapiju" vai "simptomatkarīgo terapiju". Tā pamatā ir orientēta uz paliatīvu terapiju, ko katram pacientam ar prognozējamo dzīvildzi mazāku par 10 gadiem pielāgo individuāli. Piemēram, ja slimība progresē, pacientam ir ar slimību saistītas nenovēršamas sūdzības, tad veic paliatīvu transrektālu prostatas rezekciju, novēršot/mazinot urinācijas grūtības vai akūtas urīna retences risku; atsevišķos gadījumos uzsāk hormonterapiju vai staru terapiju, lai mazinātu attālo metastāžu risku. Nogaidošās pasīvās novērošanas gadījumā nav standartizētas novērošanas shēmas un urologs individuāli lemj par optimālo risinājumu konkrētajam pacientam.

Lēmumu par aktīvu dinamisko novērošanu pieņem multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās urologs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits, vadoties pēc veikto izmeklējumu rezultātiem un individuālā riska novērtēšanas. Pacientu aktīvo novērošanu veic ģimenes ārsts balstoties uz speciālista rekomendācijām, nepieciešamības gadījumā pacientu nosūtot pie urologa, kuram ir līgumsaistības ar NVD.

Aktīvas novērošanas laikā pacientu rūpīgi novēro noteiktos laika periodos, veicot sekojošus izmeklējumus:

- 1) PSA ne biežāk kā ik pēc 6 mēnešiem, ja vien nav klīnisku indikāciju to noteikt citā laika intervālā;
- 2) digitāli rektālu izmeklēšanu ne biežāk kā reizi gadā, ja vien nav klīnisku indikāciju to veikt biežāk;
- 3) prostatas biopsiju atkārtot ne biežāk kā reizi gadā, ja vien nav klīnisku indikāciju to veikt biežāk;

- 4) apsvērt MRI veikšanu mazajam iegurnim, ja sagaidāms, ka audzējs ir agresīvs (skat, 3. punktu) vai PSA palielinās, bet prostatas biopsijas pirmreizējais morfoloģiskais rezultāts ir negatīvs -audzējs netika atrasts .

Urologs vai ģimenes ārsts izskaidro pacientam aktīvās un pasīvās novērošanas jēgu un būtību, novērošanas ieguvumus un trūkumus.

## 6 Lokalizēta vai lokāli progresējoša audzēja terapija

Lēmumu par lokāli progresējoša (lokālizplatīta) PV terapiju pieņem multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās urologs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits. Lokālizplatīta audzēja ārstēšana iespējama gan ķirurģiski, gan veicot staru terapiju vai ordinējot hormonpreparātus. Atkarībā no konsīlija lēmumu pacients uz ārstēšanās laiku pāriet urologa, staru terapeita vai onkologa ķīmijterapeita pārraudzībā. Apstarošanu veic kādā no specializētajām iestādēm, kurā ir pieejama staru terapijas aparatūra.

Detalizētāk par lokalizēta vai lokāli progresējoša PV terapiju skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī \_\_\_\_\_NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nianses. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt.

Publikāciju par atlikto terapiju lokāli progresējoša PV gadījumā ir ļoti maz. Nav nejaušinātu pētījumu, kuros tā tiktu salīdzināta ar uz izārstēšanu vērstu terapiju, piemēram, staru terapiju vai ķirurģisku terapiju kopā ar vai bez hormonterapijas. Vairums pacientu, kuru slimība progresē pēc lokāli progresējoša PV atliktās terapijas, būs kandidāti hormonterapijai. Nerandomizētu pētījumu ziņojumi liecina, ka hormonterapiju var droši atlikt līdz attālu metastāžu rašanās brīdim, jo pacientiem, kuriem nekavējoties veikta orhektomija, un pacientiem, kuriem terapija tikusi atlikta, nav novērotas ticamas starpības dzīvildzē.

Pacientiem ar klīniski lokalizētu PV papildus radikālai prostatektomijai (RP), distances staru terapijai un brahiterapijai kā terapijas iespējas klāt nākušas jaunas metodes, kā krioterapija<sup>iv</sup>, augstas intensitātes fokusētas ultraskaņas terapija<sup>v,vi</sup>. Citas iespējamās terapijas metodes, piemēram, fotodinamiskā terapija vai radiofrekvences ablācija vēl ir agrīnā

vērtēšanas posmā un pagaidām netiek rekomendētas kā rutīnas metodes. Par šo metožu lietošanas iespējām Latvijā, taujāt ārstējošam urologam.

Datu par atlikto terapiju pacientiem ar metastātisku PV ir ļoti maz. Vienīgie kandidāti šādai terapijai varētu būt asimptomātiski pacienti, kas ļoti vēlas izvairīties no terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Tā kā vidējā dzīvildze ir aptuveni divi gadi, vairumā gadījumu, laiks bez jebkādas terapijas (pirms simptomu rašanās) ir ļoti mazs. Kādā klīniskā pētījumā tika atspoguļots simptomu (patoloģisku lūzumu, mugurkaula kompresijas) rašanās un pat PV izraisītas nāves risks, ja netika saņemta atbilstoša terapija. Ja pacientam ar progresējušu PV tiek izvēlēta atliktās terapijas pieeja, jānodrošina ļoti stingra pacienta kontrole.

## 7 Metastātiska prostatas vēža ārstēšana

Lēmumu par metastātiska prostatas vēža terapiju pieņem multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās urologs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits. Pacients informējams par slimības izplatību un to, ka slimība vairs nav pilnībā izārstējama, taču ir iespējams atvieglot ar slimību saistītās sūdzības, ja tādas ir. Pacients saņem paliatīvu androgēnus deprivējošu terapiju pie onkologa ķīmijterapeita vai urologa un var konsultēties ar paliatīvās aprūpes speciālistu, ja tas ir nepieciešams.

Kā alternatīvu medikamentozai kastrācijai var piedāvāt abpusēju orhektomiju jeb ķirurģisku kastrāciju, kas varētu būt saistīta ar zemāku kardiovaskulāru komplikāciju un kaulu lūzumu risku, bet vairumā gadījumu tomēr rada psiholoģiska rakstura problēmas, ko rūpīgi vajadzētu izrunāt ar pacientu.

Hormonālas terapijas saistītas osteoporozes profilaksei un ārstēšanai nozīmē kalcija un D3 vitamīna preparātus, kā arī stingri rekomendē mērenas intensitātes kombinētu aerobu un izturību veicinošu fizisku aktivitāti. Pacientiem > 50 g.v. ar osteopēniju (DEXA T-score no -1.0 līdz -2.5) un paaugstinātu gūžas kakliņa vai lielā osteoporotiska lūzuma risku indicēta profilaktiska antirezorbīvu medikamentu terapija (denosumabs, zoledronskābe, alendronāts).

Ķīmijterapija ar docetakselu vai jaunas paaudzes antiandrogēnu preparātu terapija (abiraterona acetāts, enzalutamīds, apalutamīds) indicēta kopā ar medikamentozu/ķirurģisku kastrāciju augsta riska pret hormoniem jutīga metastātiska PV pacientiem. Zema riska hormonjutīgai metastātiskai slimībai ieguvums no jaunas paaudzes antiandrogēnu preparātu pievienošanas ir mazāk izteikts, bet Docetaksela agrīnas pievienošanas lietderība ir apšaubāma.

Slimībai progresējot un attīstoties pret kastrāciju rezistentam stāvoklim, pielieto ķīmijterapiju (docetakselu, kabazitakselu) vai jaunas paaudzes antiandrogēnu preparātus

(abiraterona acetāts, enzalutamīds), ņemot vērā iepriekš saņemto terapiju un atbildes reakciju uz to.

Vīriešiem ar kaulu metastāzēm pret kastrāciju rezistentā prostatas vēža gadījumā ordinē antirezorbīvus medikamentus (denosumabs, zoledronskābe), kas ļauj samazināt kaulu bojājumu saistītas komplikācijas.

Detalizētāk par metastātiska PV terapiju skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nianses. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt.

Pacientiem ar prostatas vēzi biežāk sastopamas metastāzes kaulos, pamatā mugurkaulājā. Agrīnā mugurkaulāja metastāžu diagnostika ievērojami samazina komplikāciju smagumu. Skeleta scintigrāfija ir skrīninga metode ar relatīvi zemu jūtību un specifiskumu. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ļauj konstatēt agrīnu kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēja audiem vai kaulu fragmentu izplatību spinālajā kanālā. Datortomogrāfija ļauj atšķirt osteolītiskās, osteosklerotiskās un jauktās metastāzes skriemeļos, kā arī sniedz vērtīgu informāciju pacientu dinamiskās novērošanas procesā. Rentgenoloģiskās izmeklēšanas jutība metastāžu agrīnās diagnostikas kontekstā ir zema. Zelta standarts mugurkaulāja metastāžu izmeklēšanai, lai iegūtu pilnīgu ainu ne tikai par skriemeļu, bet arī mugurkaulāja kanāla un muguras smadzeņu stāvokli ir MRI, vēlams visam mugurkaulājam, jo metastāzes skriemeļos mēdz būt arī multifokālas un dažkārt arī bez pārliecinošiem simptomiem.

Pacienta stāvokļa novērtēšana jāveic atbilstoši NOMS struktūrai, proti, kur N ir neiroloģiskais stāvoklis. Muguras smadzeņu kompresijas gadījumā nepieciešama steidzama neiroķirurga vai mugurkaulāja ķirurga konsultācija. O ir onkoloģiskie rādītāji (audzēja morfoloģija, lokalizācija, izplatība). M ir mugurkaulāja mehāniskais raksturojums (stabilitāte, atbalsta spējas, spinālā kanāla un foraminālās stenozes). Mugurkaulāja nestabilitātes gadījumā nepieciešama mugurkaulāja ķirurga konsultācija. S ir pacienta sistēmiskais vērtējums (vispārējais veselības stāvoklis, blakusslimības un to komplikācijas).

Ja mugurkaulāja stabilitāte un muguras smadzenes ir apdraudētas (ar audzēja masām, kaulu fragmentiem), mugurkaulāja ķirurģija ir jāveic vēl pirms ķīmijterapijas vai staru terapijas uzsākšanas:

1. Perkutāna vertebroplastika – skriemeļa ķermeņa uzpildīšana ar polimetilmetakrilātu (kaulu cementu). Metode nodrošina augstu atsāpināšanas efektu un atjauno mugurkaulāja atbalsta spējas. Valsts apmaksāta manipulācija.
2. Balonu kifoplastika – dobuma veidošana skriemeļa ķermenī ar sekojošu skriemeļa ķermeņa uzpildīšana ar polimetilmetakrilātu. Metode nodrošina augstu atsāpināšanas efektu un atjauno mugurkaulāja atbalsta spējas. Salīdzinot ar vertebroplastiku – ievērojami samazināts ar cementa noplūdi saistīto komplikāciju risks. Pagaidām valsts nekompensēta manipulācija.
3. Metastāžu termoablācija. kombinācija ar vertebroplastiku vai kifoplastiku un staru terapiju nodrošina augstu ilgtermiņa atsāpināšanas efektu, atjauno mugurkaulāja atbalsta spējas un novērš metastātiskā procesa lokālu progresēšanu. Pagaidām valsts nekompensēta manipulācija.
4. Ja minimāli invazīvās ķirurģiskās metodes nav izmantojamas skriemeļu bojājuma rakstura dēļ, jāveic vaļēja dekompresija, skriemeļu daļu vai totāla rezekcija (ja nepieciešams) un mugurkaulāja stabilizācija ar implantu sistēmām, kas ir valsts apmaksāts pakalpojums.

## 8 Aktīvas terapijas sākšana

Lēmumu par aktīvas terapijas sākšanu pacientiem, kuri tikuši tikai aktīvi uzraudzīti vai novēroti, pieņem multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās urologs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits. Pamata kritēriji lai sāktu PV aktīvo terapiju ir PSA pieaugums, digitāli rektālas izmeklēšanas laikā blīvs mezgls/i, sakarā ar ko indicēta prostatas biopsija transrektālas ultrasonogrāfijas kontrolē, lai apstiprinātu vai noliegtu PV diagnozi. Aktīvu uzraudzību izvēlas vīriešiem ar zema riska PV un prognozējamo dzīvildzi <15 gadiem. Novērošanu savukārt rekomendē vīriešiem ar zema riska prostatas vēzi un prognozējamo dzīvildzi <= 10 gadiem. Pacientiem ar vidēju risku (Glīsona indekss 3+3=6, pozitīva atrade < 50% mazāk kā trīs bioptātos) atsevišķos gadījumos var piedāvāt arī dinamisku novērošanu. Tā ir urologa kompetence izlemēt šo jautājumu.

Detalizētāk par PV aktīvo terapiju un tās sākšanas nosacījumiem skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksdziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī \_\_\_\_\_NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās

(<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nišanses. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt.

Kritēriji aktīvas terapijas sākšanai ir neskaidrāki<sup>vii</sup>, taču vairums autoru izmanto šādus kritērijus: PSA līmeņa dubultošanās laiku (PSA DL). Pētījuma *SPCG-4* dati liecina, ka kopējās dzīvildzes ziņā operācija varētu nebūt attaisnojama vīriešiem, kam malignitātes indekss pēc Glīsona ir 6, cT1 slimības stadija, kā arī par 70 gadiem vecākiem pacientiem<sup>viii</sup>; pacientu lūgums sākt terapiju ir saistīts galvenokārt ar trauksmainību. Tas ir nozīmīgs faktors<sup>ix</sup>, kas var rasties 10–18 % ārstēto pacientu. *SPCG-4* klīniskajā pētījuma dati liecina, ka, pamatojoties uz aptauju, kuru aizpildīja 87 % pētījumā iekļauto pacientu, terapijas grupā vienmēr bija sliktāka pašsajūta, depresija un psiholoģiskais stāvoklis, taču atšķirība starp šo grupu un vīriešiem, kuriem tika veikta prostatektomija, nebija nozīmīga<sup>x</sup>.

Aktīvās uzraudzības plusi ir tas, ka apmēram 2/3 gadījumu vīrieši var būt pasargāti no nevajadzīgas terapijas un ar to saistītām blaknēm un saglabātu dzīves kvalitāti. Varbūtība, ka tiks palaista garām izārstēšanas iespēja ir ļoti maza. Apmēram 1/3 vīriešu aktīvas uzraudzības laikā būs nepieciešama terapija, taču tās atlikšana būtiski izārstēšanas iespējamību neietekmē.

Novērošanas pozitīvie guvumi ir terapijas atlikšana, attālinot terapijas iespējamās blaknes, bet pie mīnusiem pieskaitāma iespējamība iedzīvoties urīna retencē vai patoloģiskos kaulu lūzumos arī bez brīdinošiem simptomiem vai PSA izmaiņām. Nogaidošas novērošanas pamatā ir novērojums, ka PV bieži vien progresē lēni un diagnoze tiek noteikta galvenokārt gados vecākiem vīriešiem, kuriem jau ir augsts mirstības risks saistībā ar blakusslimībām. Nogaidošu novērošanu var uzskatīt par izvēles iespēju pacientiem ar PV un ierobežotu sagaidāmo dzīves ilgumu vai gados vecākiem pacientiem ar mazāk agresīvu vēzi. Izmaksu efektivitātes analīze liecināja, ka novērošana ir efektīvākā pieeja vīriešiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem ar zema riska PV<sup>xi</sup>.

## 9 Radikāla prostatektomijas +/- iegurnā limfadenektomija

PV radikāla operācija ir radikāla prostatektomija (RP), kas ietver visa priekšdziedzera ķirurģisku izgriešanu starp urīnizvadkanālu un urīnpūsli, kā arī abu sēklas pūslīšu rezekciju, lai rezekcijas līnijās nebūtu ļaundabīgo šūnu. Bieži vien veic abpusēju iegurnā limfadenektomiju, ja PSA ir lielāks par 10 ng/ml. Pašlaik RP ir vienīgā lokalizēta PV terapijas metode ar pierādītu kopējās dzīvildzes un vēzspecifiskās dzīvildzes (*cancer-specific survival*) pagarinājumu, salīdzinot ar konservatīvu pieeju pacientu ārstēšanai<sup>xii</sup>. Radikāla retropubiskā prostatektomija (RRP) un perineālā prostatektomija tiek veikta caur atvērtu griezumumu. Iespējamās arī

laparoskopiskas operācijas. Nesen izstrādātas minimāli invazīvas laparoskopiskās radikālās prostatektomijas (LRP) un robotasistētās laparoskopiskās prostatektomijas (RALP) metodes. RALP aizstāj LRP kā ķirurģiskās pieejas zelta standarts klīniski lokalizēta PV ārstēšanā ASV, un šī metode arvien vairāk tiek lietota arī Eiropā. Latvijā RALP neveic. Radikālu prostatektomiju apmaksā valsts.

Radikāla prostatektomijas ir piedāvājama jebkuram pacientam ar lokalizētu prostatas vēzi, kuram prognozējamā dzīvildze ir lielāka par 10 gadiem, un kuram nav nopietnu citu blakusslimību, kas būtu kā kontrindikācijas operācijai. Vislabākie rezultāti sagaidāmi, ja operāciju veic urologi lielos centros (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas un Daugavpils reģionālajās slimnīcās) ar lielu pieredzi šo operāciju veikšanā. Laparoskopiskas un robotasistētās operācijas uzskatāmas par līdzvērtīgām, ja vien tās ir pieejamas. Operējošiem urologiem jābūt jāņem vērā ar asins zudumu un pēcoperācijas komplikācijām (urīna nesaturēšana, erektilā disfunkcija), ko iespējams mazināt, veicot attiecīgus piesardzības soļus. Par iespējamām komplikācijām noteikti brīdināmi pacienti.

Paplašināta iegurņa limfadenektomija ļauj atklāt vairāk metastāžu nekā standarta pieeja. Tā ļauj arī daudz precīzāk noteikt stadiju un ļauj izārstēt pacientus ar mikrometastāzēm. Paplašinātā iegurņa limfadenektomija ietver limfmezglu izņemšanu ap ārējo iegurņa vēnu (*v.iliaca*) priekšpusē, iegurņa sānu daļām, urīnpūšļa vidusdaļā, iegurņa pamatnē un ap iekšējās iegurņa artērijas (*a.iliaca interna*) proksimālo daļu. Arī iegurņa limfadenektomiju iespējams veikt gan atvērtā veidā, gan laparoskopiski, gan robotasistētās ķirurģijas ceļā<sup>xiii</sup>. Limfadenektomiju apmaksā valsts, izņemot robotasistēto pieeju.

Detalizētāk PV ķirurģiskās ārstēšanas niansēm skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nianses. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt.

## 10 Staru terapija

Distances staru terapijas "zelta standarts" ir intensitātes modulēta staru terapija (*IMRT – intensity-modulated radiotherapy*) ar attēlvadītu staru terapiju (*IGRT – image-guided radiotherapy*) vai bez tās. Pacienti jāinformē par dzimumorgānu un urīnizvadorgānu, kā arī

gastrointestinālās sistēmas vēlīna bojājuma iespēju un par staru terapijas ietekmi uz erektilo funkciju.

Pēc prostatektomijas papildu staru terapija būtu jāpiedāvā pacientiem ar pT3 audzēju, pozitīvām rezekcijas līnijām (atrstas vēža šūnas), audzēja invāziju sēklas pūslīšos. Adjuvanto jeb profilaktisko staru terapiju vislabāk ir veikt gadu pēc operācijas, kad ar operāciju saistītās komplikācijas ir mazinājušās vai stabilizējušās. Apstarošanu atbilstoši vadlīnijām veic radiologi terapeiti specializētajās ārstniecības iestādēs (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS), kurās ir attiecīgās tehnoloģijas un sertificēts ārstniecības personāls.

Apsverama prostatas apstarošana pacientiem bez metastāzēm iekšējos orgānos un ar ne vairāk kā 3 kaulu metastāzēm.

Pretsāpju paliatīvu apstarošanu var veikt pacientiem ar sāpīgām kaulu metastāzēm. Multiplas kaulu metastāzes labāk ir ārstēt ar radiofarmaceutiskiem līdzekļiem – stronciju, samāriju vai litiju, tos kombinējot ar fokālu distances terapiju.

Lokalizēta PV, T1c–T2c N0 M0, gadījumā ieteicama *3D-CRT* ar *IMRT* vai bez tās, pat jauniem pacientiem, kas nevēlas ķirurģisku terapiju. Pacientiem ar augsta riska PV ieteicama ilgstoša ADT (androgēnus nomācoša terapija) pirms staru terapijas un tās laikā, jo tā palielina kopējo dzīvildzi. Pacientiem ar lokāli progresējušu PV (T3–4 N0 M0), kuriem distances staru terapija ir piemērota, ieteicamā terapija ir distances staru terapija kombinācijā ar ilgstošu ADT, jo tikai viena pati ADT lietošana var nebūt pietiekama.

Detalizētāk par PV staru terapiju skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nišas. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt. Pacientiem ar prostatas vēzi apstarošanu apmaksā valsts.

## 11 Sistēmiska terapija

Prostatas šūnas ir fizioloģiski atkarīgas no androgēniem, kas stimulē to augšanu, funkciju un proliferāciju. Testosterons, lai arī nav tieši kancerogēns, ir neaizstājams audzēja šūnu augšanas un dzīvotspējas stimulators. Vairums androgēnu veidojas sēkliniekos, bet virsnierēs biosintēzes ceļā veidojas tikai 5–10 % androgēnu (androstendions,



dihidroepiandrosterons un dihidroepiandrosterona sulfāts). Ja androgēni vairs nestimulē prostatas šūnas, tajās notiek apoptoze. Jebkura ārstēšana, kuras rezultātā tiek nomākta androgēnu aktivitāte, tiek saukta par androgēnus deprivējošu (nomācošu) jeb antiandrogēnu terapiju (ADT). Androgēnu nomākšanu var panākt, nomācot vai nu androgēnu sekrēciju sēkliniekos, vai arī nomācot cirkulējošo androgēnu iedarbību receptoru līmenī ar tiem konkurējošiem savienojumiem, kurus sauc par antiandrogēniem. Abas šīs metodes var arī apvienot, lai panāktu maksimālu (jeb pilnīgu vai totālu) androgēnu blokādi (MAB). Ķirurģisku kastrāciju joprojām uzskata par ADT "zelta standartu", ar kuru salīdzina visas pārējās terapijas metodes. Tā izraisa nozīmīgu testosterona līmeņa pazemināšanos un ierosina hipogonādisku stāvokli jeb tā saucamo "kastrācijas līmeni".

Abpusēja orhiektomija, kas ir pilnīga vai subkapsulāra pulpektomija, ir vienkārša, lēta ķirurģiska manipulācija praktiski bez komplikācijām. Tā ir viegli veicama un ir ātrākais veids, kā panākt kastrācijas līmeni, parasti mazāk nekā 12 stundās, taču jāņem vērā pacienta vēlmes, jo orhektomija ir psiholoģiski smagi pieņemama un daudzi pacienti to nevēlas, tādēļ medikamentozā kastrācija šodien ir laba alternatīva ķirurģiskai kastrācijai.

Ilgstošas darbības LHRH agonisti pašlaik ir galvenā ADT forma. Tie ir sintētiski LHRH analogi, ko parasti ievada kā depo injekciju reizi 1, 2, 3, 6 mēnešos vai reizi gadā. Pēc pirmās injekcijas tie stimulē hipofīzes LHRH receptorus, ierosinot pārejošu LH un FSH līmeņa paaugstināšanos, un tā izraisa "testosterona uzplūdu" jeb "uzliesmojuma" fenomenu, kas sākas pēc 2–3 dienām un ilgst aptuveni 1 nedēļu. Hroniska LHRH agonistu iedarbība izraisa LHRH receptoru skaita samazināšanos, nomācot LH un FSH sekrēciju un tādēļ arī testosterona veidošanos. Kastrācijas līmenis parasti tiek sasniegts 2–4 nedēļu laikā<sup>xiv</sup>. Taču aptuveni 10 % terapiju saņēmušo pacientu kastrācijas līmenis netiek sasniegts<sup>xv</sup>.

LHRH antagonisti nekavējoties un konkurējoši saistās pie LHRH receptoriem hipofīzē. Saistīšanās rezultāts ir strauja LH, FSH un testosterona līmeņa pazemināšanās bez uzliesmojuma. Tas šķiet vēlamāks darbības mehānisms, tāpēc LHRH antagonisti ir ļoti pievilcīgi lietošanai. Taču praktiskais šo savienojumu trūkums ir fakts, ka tiem nav ilgstošas darbības (depo) zāļu formu.

Antiandrogēnu terapija ir terapija ar dažādu grupu medikamentiem, kas izraisa androgēnu bloķēšanu, tādējādi tiem neļaujot stimulēt prostatas vēža augšanu. Antiandrogēnos līdzekļus dala divās lielās grupās - steroīdos antiandrogēnos (to galvenās blaknes ir libido zudums, erektilā disfunkcija un kardiotoksicitāte). Pie steroīdiem antiandrogēniem pieder, piemēram, ciproterona acetāts (CPA), megestrola acetāts un medroksiprogesterona acetāts. Otrā grupa ir nesteroīdie jeb "tīrie" antiandrogēni (hepatotoksiski!), piemēram, nilutamīds, flutamīds un bikalutamīds.

Adjuvantu antiandrogēno terapiju ordinē pacientiem ar reģionāli izplatītiem audzējiem un metastāzēm limfmezglos. Šādos gadījumus veic orhektomiju, vai terapiju ar LHRH agonistiem (goserelīnu, leuprolīdu vai triptorelīnu).

Pacientiem ar klīniski lokalizētu prostatas vēzi hormonterapiju var lietot neoadjuvanti, vienlaikus vai pēc apstarošanas. Šādos gadījumos izvēlas terapiju ar LHRH agonistiem vai LHRH agonisti + pirmās paaudzes antiandrogēni (flutamīds, bikalutamīds vai nilutamīds).

Nekastrētiem pacientiem ar M0 vai M1 audzēju, var piedāvāt orhektomiju, LHRH agonistus, LHRH agonistus + antiandrogēnus, orhektomiju + LHRH agonistus + abirateronu + prednizolonu (M1).

Kastrācijas laikā sistemātiski nākas sastapties ar kastrācijrezistentu prostatas vēzi (KRPV; *castration refractory prostate cancer*), kuru ārstēšanai tagad pieejami jauni medikamenti - androgēnu metabolisma inhibitori (abiraterons ar prednizolonu), otrās paaudzes antiandrogēni (apalutamīds (M0) vai enzalutamīds (M0 vai M1) un jau zināmi preparāti - ketokonazols, glikokortikoīdi, DES vai citi estrogēni.

Detalizētāk par PV endokrīno terapiju skatīt Latvijas Nacionālajās vadlīnijās <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/klinikas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2015gada/prieksziedzera-veza-vadlinija/>). Papildus informācija gūstama arī NCCN vadlīnijās ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)), ESMO vadlīnijās (<https://www.esmo.org/Guidelines>) un Eiropas Urologu asociācijas vadlīnijās (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>), kas regulāri tiek papildinātas, iekļaujot jaunākās atziņas, medikamentus un to lietošanas nianses. Vadlīniju piedāvājumi var atšķirties, tādēļ vienmēr jāvadās pēc tā, kas konkrētajā situācijā būtu optimālais variants pacientam un kādas ir šībrīža iespējas Latvijā to nodrošināt.

- 
- <sup>i</sup> Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al; ERSPC Rotterdam Study Group Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):530-9.
- <sup>ii</sup> Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013 Jun;158(12):853-60.
- <sup>iii</sup> Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013 Jan;63(1):101-7.
- <sup>iv</sup> Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2004 Jan;93(1):14-18.
- <sup>v</sup> Ganzer R, Robertson CN, Ward JF, et al. Correlation of prostate-specific antigen nadir and biochemical failure after high-intensity focused ultrasound of localized prostate cancer based on the Stuttgart failure criteria - analysis from the @-Registry. *BJU Int* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E196- 201.
- <sup>vi</sup> Inoue Y, Goto K, Hayashi T, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2011 May;18(5):358-62.
- <sup>vii</sup> Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al; ERSPC Rotterdam Study Group Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):530-9.
- <sup>viii</sup> Vickers A, Bennette C, Steineck G, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):204-9.
- <sup>ix</sup> van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):1-8.
- <sup>x</sup> Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002 Sep;347(11): 790-6.
- <sup>xi</sup> Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013 Jun;158(12):853-60.
- <sup>xii</sup> Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(18):1708-17.
- <sup>xiii</sup> NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 1.2019.; September 5, 2019.
- <sup>xiv</sup> Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. 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 Dec;102(11):1531-8.
- <sup>xv</sup> Morote J, Planas J, Salvador C, et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009 Feb;103(3):332-5;discussion 335.