

Klīniskās vadlīnijas

Priekšdziedzera vēža vadlīnijas

**(Priekšdziedzera vēža (C61) diagnostika,
stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana)**

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas

Latvijas Onkoloģijas centrs

Vadlīniju izstrādes darba grupa

**Rīga
2015**

Vadlīniju izstrādātājs

- Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra vadlīniju izstrādes darba grupa

Darba grupas vadītājs

- *Dr.med.* Vilnis Lietuvietis, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas vadītājs, Rīgas Stradiņa Universitātes Ķirurģijas katedras asociētais profesors
- *Dr.med.* Jānis Eglītis, ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits, Latvijas Onkologu asociācijas prezidents, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Onkoloģijas katedras asociētais profesors, Latvijas Universitātes vadošais pētnieks

Darba grupa

- Dr. Viesturs Krūmiņš, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra galvenais ārsts
- Dr. Samuils Gordins, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Latvijas Onkoloģijas centrs” vadītājs
- Dr. Arkādijs Menis, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Latvijas Onkoloģijas centrs” ārsts
- Dr. Sergejs Beketovs, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Latvijas Onkoloģijas centrs” ārsts
- Dr. Māris Jakubovskis, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Latvijas Onkoloģijas centrs” ārsts, RSU doktorants
- Dr. Edgars Baumanis, urologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Uroloģijas klīnikas nodaļas „Gaiļezers” ārsts
- Dr. Ārija Brīze, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikas ārste
- Dr. Ieva Vaivode, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas paliatīvās aprūpes nodaļas ārste, RSU doktorante
- Dr. Zanda Liepa, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikas Staru terapijas klīniskās daļas vadītāja
- Dr. Santa Maksimova, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikas Staru terapijas klīniskās daļas virsārste
- Dr. Māris Sperga, patologs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centra Infekciju nodaļas vadītājs
- Dr. Laima Graudiņa, ārste statistiķe, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Statistikas daļa

Vadlīniju mērķis

Multidisciplināras pieejas ietvaros veicināt priekšdziedzera vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un pacientu novērošanas kvalitātes paaugstināšanos, tādējādi uzlabojot ārstēšanas rezultātus, tai skaitā pacientu dzīvildzi.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju par multidisciplināru pieeju priekšdziedzera vēža ārstniecībā.
- Sniegt ieteikumus ārstniecības personām par vienotiem priekšdziedzera vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un novērošanas principiem.

Paredzami vadlīniju lietotāji

- Urologi (P08)*
- Ķirurgi (P03)*
- Onkologi ķīmijterapieti (P16)*
- Radiologi terapieti (P31)*
- Radiologi diagnostu (P32)*
- Patologi (P33)*
- Nefrologi (A015)*
- Ģimenes (vispārējās prakses) ārsti (P02)*
- Geriatri (P48)*
- Fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsti (P54)*
- Paliatīvās aprūpes speciālisti (PP26)*
- Atbilstošu specialitāšu rezidenti
- Medicīnas studenti (kā informatīvo materiālu apmācību procesa ietvaros)

Ieguvumi, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Medicīniskie ieguvumi:

- savlaicīga un precīza priekšdziedzera vēža diagnostika un ārstēšana;
- vienota priekšdziedzera vēža stadiju noteikšanas sistēma, kas atvieglos terapijas izvēli un ļaus korekti salīdzināt ārstēšanas rezultātus starp ārstniecības iestādēm Latvijā un pasaulē;
- optimizēta priekšdziedzera vēža pacientu nosūtīšana uz atbilstoša profila ārstniecības iestādi;
- uzlabota priekšdziedzera vēža pacientu novērošanas kvalitāte.

Sociālie ieguvumi:

- pilnīgas izārstēšanās iespēju palielināšanās, savlaicīgi diagnosticējot priekšdziedzera vēzi;
- dzīvildzes pagarināšanās pacientiem ar ielaistu priekšdziedzera vēzi;
- priekšdziedzera vēža pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanās;
- ielaistu priekšdziedzera vēža gadījumu un ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes un nāves gadījumu skaita samazināšanās.

* Ārstu pamatspecialitāšu un apakšspecialitāšu kodi atbilstoši 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2. pielikuma "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" 5. punkta "Ārstu un zobārstu specialitāšu klasifikators (pēcdiploma izglītība)" 5.1. apakšpunktam "pamatspecialitātes un apakšspecialitātes"

Finansiālie ieguvumi:

- medicīniski pamatota ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana;
- ar ielaistiem vai neadekvāti ārstētiem priekšdziedzera vēža gadījumiem saistīto izmaksu samazināšanās.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Priekšdziedzera vēža pacientu vispusīga izmeklēšana:

- var sadārdzināt ārstēšanu;
- var pagarināt laiku līdz ārstēšanas uzsākšanai stacionārā.

Ķīmijterapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- infūzijas reakcijas (t. i., ādas reakcijas, kardiovaskulāras reakcijas, augšējo vai apakšējo elpceļu spazmas);
- dažādas pakāpes alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks;
- neitropēnija.

Staru terapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- tūskas, nespēks, ādas apdegums, saistaudu fibroze, ādas sausums, limfostāze, fistulas.

Hormonterapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- karstuma viļņi, svīšana naktīs;
- ar muskuļu un skeleta sistēmu saistīti simptomi, osteoporozē un palielināts kaulu lūzumu risks;
- dziļo vēnu trombozes risks;
- impotences risks.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Pacienti, kuri saņem urologu, nefrologu, ķirurgu, onkologu ķīmijterapiju sniegtos ambulatoros veselības aprūpes pakalpojumus, un uroloģijas, ķirurģijas profila, staru terapijas un ķīmijterapijas nodaļās hospitalizētie pacienti, kuriem ir diagnoze – priekšdziedzera jeb prostatas vēzis (diagnozes kods saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK-10) ir **C61** (prostatas ļaundabīgs audzējs)).

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Informācijas avoti:

- EAU (*European Association of Urology*): Guidelines on Prostate Cancer – Eiropas Uroloģijas asociācijas (EAU) priekšdziedzera vēža vadlīnijas (2014.gada aprīļa redakcija) (turpmāk – EAU vadlīnijas).

Kritēriji:

- EAU vadlīnijas izvēlētas kā ļoti kvalitatīvas un plašas vadlīnijas dažādu vīriešu urogenitālās sistēmas vēža lokalizāciju, t.sk. prostatas vēža, diagnostikā, ķīmijterapijā un novērošanā Eiropas Savienības valstīs ar plašu prostatas vēža pētījumu analīzi un plašu ieteikumu klāstu vēža ārstēšanas standartu uzlabošanai, pamatojoties uz pierādījumiem balstītu medicīnu, kurās definēti ieteikumu (rekomendāciju) pierādījumu līmeņi (*levels of evidence*) un ieteikumu pakāpe (*grade of recommendation*).

Ieteikumu pierādījumu līmenis

EAU vadlīnijās:

- definēti pierādījumu līmeņi (*levels of evidence*) 1a, 1b, 2a, 2b, 3 un 4 un sniegts to raksturojums;
- definētas ieteikumu pakāpes (*grade of recommendation*) A, B, C un sniegts šo pakāpju (*grade*) raksturojums.

A tabulā sniegts EAU vadlīnijās definēto pierādījumu līmeņu un ieteikumu pakāpju raksturojums un norādīta to orientējošā atbilstība Latvijas MK 2010.gada 25.maija Noteikumos Nr. 469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469) definētajiem ieteikumu pierādījumu līmeņiem A, B, C un D.

A tabula. EAU vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence*) un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade of recommendation*) un to orientējošā atbilstība Noteikumos Nr. 469 definētajiem ieteikumu pierādījumu līmeņiem

Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi	EAU vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (<i>levels of evidence</i>)*	EAU vadlīnijās definētās ieteikumu pakāpes (<i>grade of recommendation</i>)**
A Pierādījumi ar augstu ticamību , kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze	1a Pierādījumi iegūti nejaušinātu (randomizētu) klīnisko pētījumu metaanalīzē 1b Pierādījumi iegūti vismaz vienā nejaušinātā (randomizētā) klīniskā pētījumā	A Pamatotas ar kvalitatīviem un nepretrunīgiem klīniskiem pētījumiem, kuros pētītas specifiskas rekomendācijas, un iekļaujot vismaz viena nejaušināta (randomizēta) klīniskā pētījuma datus
B Pierādījumi ar vidēju ticamību , kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)	2a Pierādījumi iegūti vienā labi izplānotā kontrolētā pētījumā, kurā nav izmantota nejaušināta pacientu iedalīšana grupās 2b Pierādījumi iegūti vismaz vienā citāda veida labi izplānotā kvaziekspērimētālā pētījumā	B Pamatotas ar labi organizētiem klīniskiem pētījumiem, bet nav iekļauti nejaušinātu (randomizētu) klīnisko pētījumu dati
C Pierādījumi ar zemu ticamību , kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)	3 Pierādījumi iegūti labi izplānotos neeksperimentālos pētījumos, piemēram, salīdzinājuma pētījumos, korelāciju pētījumos vai gadījumu aprakstos	C Rekomendācija ir sniegta, lai gan trūkst tieši pielietojamu kvalitatīvu klīnisko pētījumu
D Nepietiekami pierādījumi , kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums	4 Pētījumi bez kontroles grupām, ziņojumi par klīniskajiem gadījumiem un ekspertu viedoklis	

* Pielāgots pēc Sackett, et al. (1).

** EAU ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence*) var nekorelēt ar EAU ieteikumu pakāpēm (*grade of recommendation*).

EAU vadlīnijās lietotie ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence*) 1a, 1b, 2a, 2b, 3 un 4 un ieteikumu pakāpes (*grade of recommendation*) A, B, C var savstarpēji nekorelēt.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Vadlīnijās konkrētie literatūras avoti, uz kuriem pamatotas atsauces, uzskaitīti atbilstoši nodaļu un apakšnodaļu izkārtojumam.

Vadlīnijās ietvertie ieteikumi (diagnostikā, ārstēšanā, profilaksē) ir piemēroti Latvijas apstākļiem.

Priekšdziedzera vēža pacientiem pēcbiopsijas bakteriūrijas samazināšanas un novēršanas nolūkā pirms prostatas biopsijas profilaktiski jāordinē antibiotikas (AB), kuras efektīvi iedarbojas gan uz Gram-pozitīvajiem, gan Gram-negatīvajiem ādas un urīnceļu mikroorganismiem.

Latvijā visplašāk izmantotas tiek tādas AB kā fluorhinoloni, jo tiem ir atbilstošs darbības spektrs, laba biopieejamība, lietojot iekšķīgi; tie labi koncentrējas prostatas audos un tiem piemīt ilgstoša baktericīda darbība. Diskutabls ir jautājums par preparātu lietošanas ilgumu – iesaka lietot vienu vai vairākas devas vai pat vairākas dienas.

Kā alternatīva fluorhinoloniem iesakāms preparāts trimetoprims (trimethoprimum) / sulfametoksazols (sulfamethoxazole), atsevišķos gadījumos – intravenozi/intramuskulāri lietojami aminoglikozīdi.

Dati par pacienta organisma antibakteriālo rezistenci var likt izdarīt korekcijas biopsiju antibakteriālajā profilaksē, tādēļ dažos gadījumos teik veikti taisnās zarnas mikrofloras uzsējumi un atbilstoši iegūtajiem rezultātiem nozīmētas AB.

Iekšķīgi (perorāli) un sistēmiski (intravenozi, arī intramuskulāri) lietojamo AB darbības efektivitāte praktiski neatšķiras, tomēr perorāli lietojamās AB ir izdevīgākas gan finansiāli, gan no infekciju kontroles viedokļa, jo ir mazāks ar katetru lietošanu, flebīta, sepša, abscesa u.c. iekaisīgu procesu attīstību saistītais risks.

Priekšdziedzera vēzis pēdējos gados kļuvis par biežāko onkoloģisko saslimšanu vīriešu kārtas pārstāvjiem ar vairāk nekā 1000 saslimšanas gadījumiem gadā, slimības biežuma ziņā apsteidzot plaušu vēzi. Diemžēl liela daļa pacientu pēc palīdzības griežas novēloti, slimības vēlīnās stadijās, kad slimība jau izplatījies ārpus priekšdziedzera. Tas izskaidro samērā augstos mirstības rādītājus šīs lokalizācijas pacientiem (pēdējos gados 350–390 priekšdziedzera vēža izraisītu nāves gadījumu).

Novēlotā diagnostika ietekmē kopējos piecu gadu dzīvildzes rādītājus, kas pēdējo 10 gadu laikā nav būtiski mainījušies, neskatoties uz diagnostisko un ārstniecisko tehnoloģiju attīstību. Tādēļ ir ļoti būtisks ikkatrs mēģinājums uzlabot agrīnās diagnostikas iespējas, gan veicot PSA skrīningdiagnostiku noteiktas vecuma grupas vīriešiem, gan apzinot paaugstināta riska grupas.

Klīniskajās vadlīnijās sniegti ieteikumi priekšdziedzera vēža diagnostikā, stadiju noteikšanā, ārstēšanā un pacientu novērošanas taktikā, kā arī veikts neliels ieskats šīs lokalizācijas vēža skrīningā un arī eksperimentālajā terapijā.

Ieteikumi sniegti rīcībai priekšdziedzera adenokarcinomas gadījumā, neiekļaujot sarkomas un citus priekšdziedzera ļaundabīgo audzēju histoloģiskos tipus.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

- Latvijas Republikas Veselības ministrijas Nacionālais veselības dienests (VM NVD)
- Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Atbalsta fonds

Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 1.pielikumā „*Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts*”.

Vadlīniju izstrādes darba grupas vadītāji:

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Uroloģijas klīnikas vadītājs,
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas fakultātes
asociētais profesors

Dr.med. Vilnis Lietuvietis

Rīgā, 27.07.2015.

Latvijas Onkologu asociācijas prezidents,
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits,
Latvijas Universitātes vadošais pētnieks,
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
asociētais profesors

Dr.med. Jānis Eglītis

Rīgā, 27.07.2015.

Priekšdziedzera vēža vadlīnijas

N. Mottet (chair), P.J. Bastian, J. Bellmunt,
R.C.N. van den Bergh, M. Bolla, N.J. van Casteren, P. Cornford,
S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, T.H. van der Kwast,
H. van der Poel, O. Rouvière, T. Wiegel

SATURS

LAPPUSE

1. IEVADS.....	19
1.1. Ievads	19
1.2. Datu atklāšana un pierādījumu avoti.....	19
1.3. Pierādījumu līmeņi un ieteikumu pakāpe.....	19
1.4. Publikāciju vēsture.....	20
1.5. Kopsavilkums par aktualizēto informāciju.....	21
1.5.1. Pateicība	21
1.6. Paziņojums par iespējamu interešu konfliktu.....	22
1.7. Atsauces	22
2. VISPĀRĒJA INFORMĀCIJA	22
2.1. Atsauces	23
3. KLASIFIKĀCIJA	23
3.1. Atsauces	25
4. RISKA FAKTORI UN ĶĪMIJPROFILAKSE.....	25
4.1. Ieteikumi profilaktiskiem pasākumiem	26
4.2. Atsauces	26
5. SKRĪNINGS UN AGRĪNA DIAGNOSTIKA	27
5.1. Rekomendācijas skrīningam un slimības agrīnai diagnostikai.....	29
5.2. Atsauces	30
6. DIAGNOSTIKA	31
6.1. Digitālā rektālā izmeklēšana (DRI)	31
6.2. Priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA).....	31
6.2.1. Brīvā/kopējā PSA attiecība	32
6.2.2. PSA pieauguma ātrums un PSA divkāršošanās laiks	32
6.2.3. PCA3 marķieris	33
6.3. Priekšdziedzera biopsija	33
6.3.1. Pirmreizējā jeb sākotnējā biopsija.....	33
6.3.2. Atkārtota biopsija	33
6.3.3. Piesātinājuma biopsija	34
6.3.4. Bioptātu paraugu iegūšanas vietas un skaits	34
6.3.5. Priekšdziedzera diagnostiska transuretrāla rezekcija	34
6.3.6. Sēklas pūslīšu biopsija.....	34
6.3.7. Pārejas zonas biopsija.....	34
6.3.8. Biopsiju antibakteriālā profilakse.....	34
6.3.9. Priekšdziedzera biopsija vietējā anestēzijā.....	34
6.3.10. Adata aspirācijas biopsija	35
6.3.11. Biopsijas sarežģījumi	35
6.4. Attēldiagnostikas izmeklējumu nozīme.....	35

6.4.1. TRUS.....	35
6.4.2. Daudzparametriska MRI (mMRI)	35
6.4.3. Rekomendācija attēldiagnostikas izmeklējumiem.....	36
6.5. <i>Patoloģija priekšdziedzera biopsijas audu paraugos</i>	36
6.5.1. Makroskopisks raksturojums un audu paraugu apstrāde.....	36
6.5.2. Mikroskopēšana un rezultātu ziņojums	36
6.6. <i>Radikālas prostatektomijas (RP) preparāta patohistoloģija</i>	38
6.6.1. Radikālas prostatektomijas preparāta apstrāde.....	38
6.6.1.1. Rekomendācijas prostatektomijas preparāta apstrādei.....	38
6.6.2. Ziņojums par RP preparātu.....	38
6.6.2.1. Novērtējums atbilstoši Glīsona (Gleason) klasifikācijai	40
6.6.2.2. Glīsona skaitļa interpretācija.....	40
6.6.2.3. Definīcija audzēja izplatībai ārpus priekšdziedzera	40
6.6.3. Priekšdziedzera vēža tilpums	41
6.6.4. Rezekcijas līniju statuss.....	41
6.6.5. Citi faktori	41
6.7. <i>Rekomendācijas priekšdziedzera vēža (PV) diagnostikai</i>	41
6.8. <i>Atsauces</i>	42
7. KLĪNISKĀS STADIJAS NOTEIKŠANA	49
7.1. <i>T stadijas novērtējums</i>	49
7.1.1. DRI atrade, PSA līmenis un biopsijas rezultāts.....	49
7.1.2. Transrektālā ultraskaņa (TRUS).....	50
7.1.3. Daudzparametriskais magnētiskās rezonanses izmeklējums (mMRI)	50
7.2. <i>N stadijas novērtējums</i>	54
7.2.1. PSA līmenis un biopsijas rezultāts	54
7.2.2. Limfmezglu novērtējums ar datortomogrāfiju (DT) un MRI.....	54
7.2.3. Limfadenektomija	55
7.3. <i>M stadijas novērtējums</i>	55
7.3.1. Sārmainā fosfatāze	55
7.3.2. Skeleta scintigrāfija	55
7.3.3. Jaunas attēldiagnostikas metodes	57
7.4. <i>Vadlīnijas PV diagnozei un stadijas noteikšanai</i>	58
7.5. <i>Atsauces</i>	59
8. TERAPIJA – ATLIKTĀ TERAPIJA (DINAMISKA NOVĒROŠANA / NOGAIDOŠA NOVĒROŠANA).....	67
8.1. <i>Ievads</i>	67
8.1.1. Definīcijas	68
8.1.1.1. Dinamiska novērošana	68

8.1.1.2. Nogaidoša novērošana	68
8.2. Lokalizēta PV (T1–T2, Nx–N0, M0 stadija) atliktā terapija	68
8.2.1. Dinamiska novērošana	69
8.2.2. Nogaidoša novērošana.....	71
8.3. Lokāli progresējuša PV (T3–T4, Nx–N0, M0 stadija) atliktā terapija	75
8.4. Metastazējuša PV (M1 stadija) atliktā terapija	76
8.5. Rekomendācijas dinamiskai novērošanai un nogaidošai novērošanai	77
8.6. Atsauces	77
9. TERAPIJA – RADIKĀLĀ PROSTATEKTOMIJA (RP).....	83
9.1. Ievads	83
9.2. Zema riska PV: kT1–T2a, malignitāte < 6 pēc Glīsona un PSA < 10 ng/ml	84
9.2.1. Priekšdziedzera vēzis T1a–T1b stadijā	84
9.2.2. Priekšdziedzera vēzis T1c un T2a stadijā.....	85
9.3. Vidēja riska, lokalizēts PV: kT2b–T2c vai malignitāte pēc Glīsona = 7, vai PSA ir 10–20 ng/ml	85
9.3.1. RP onkoloģiskie rezultāti zema un vidēja riska PV gadījumā.....	86
9.4. Augsta riska lokalizēts un lokāli progresējis PV: kT3a vai malignitāte pēc Glīsona ir 8–10, vai PSA > 20 ng/ml.....	87
9.4.1. Lokāli progresējis priekšdziedzera vēzis: kT3a.....	87
9.4.2. Augstas malignitātes pakāpes PV: Glīsona skaitlis ir 8–10	88
9.4.3. Priekšdziedzera vēzis ar PSA > 20 ng/ml.....	88
9.5. Ļoti augsta riska PV: kT3b–T4 N0 vai jebkāds T, N1	90
9.5.1. kT3b–T4 N0	90
9.5.2. Jebkāds T, N1	90
9.6. Paplašinātas iegurņa limfadenektomijas indikācijas un apjoms	92
9.6.1. Paplašinātās limfadenektomijas apjoms	92
9.6.2. Paplašinātās limfadenektomijas terapeitiskā nozīme	92
9.6.3. Komplikācijas.....	92
9.6.4. Secinājumi par paplašināto limfadenektomiju	93
9.7. Rekomendācijas RP un paplašinātai limfadenektomijai zema, vidēja un augsta riska PV gadījumā.....	93
9.8. Neoadjuvanta hormonterapija un radikāla prostatektomija.....	94
9.8.1. Rekomendācijas neoadjuvantai un adjuvantai hormonterapijai un RP	94
9.9. Sarežģījumi un funkcionālie rezultāti.....	94
9.10. Kopsavilkums par indikācijām nervus saudzējošai RP* (100–104)	96
9.11. Secinājumi un rekomendācijas radikālai prostatektomijai.....	97
9.12. Atsauces	97
10. TERAPIJA: STANDARTA STARU TERAPIJA	106
10.1. Ievads	106

10.2. Tehniskie aspekti: trīsdimensiju konformālā staru terapija (3D-CRT) un intensitātes modulēta distances staru terapija (IMRT).....	106
10.3. Lokalizēta PV staru terapija	107
10.3.1. Devas palielināšana	107
10.3.1.1. MD Anderson pētījums	107
10.3.1.2. Prog 95-09 pētījums	107
10.3.1.3. MRC RT01 pētījums	108
10.3.1.4. Nīderlandiešu nejaušinātais 3. fāzes pētījums.....	108
10.3.1.5. Francijas Vēža aprūpes centru federācijas 3. fāzes pētījums	108
10.3.1.6. Secinājumi.....	108
10.3.2. Neoadjuvantas vai adjuvantas hormonterapijas kombinācija ar staru terapiju.....	108
10.3.2.1. EORTC 22863 pētījums.....	108
10.3.2.2. RTOG 85-31 pētījums.....	109
10.3.2.3. RTOG 86-10 pētījums.....	109
10.3.2.4. Bostonas pētījums	109
10.3.2.5. RTOG 94-08 pētījums.....	109
10.3.2.6. EORTC 22991 pētījums.....	109
10.3.2.7. Secinājumi.....	109
10.3.3. Adjuvantas vai neoadjuvantas androgēnus deprivējošas terapijas ilgums kombinācijā ar staru terapiju.....	110
10.3.3.1. EORTC-22961 pētījums.....	110
10.3.3.2. Trans-Tasman onkoloģijas grupas (TROG) pētījums	110
10.3.3.3. RTOG 94-13 pētījums.....	110
10.3.3.4. RTOG 92-02 pētījums.....	110
10.3.4. Palielinātas devas ST un ADT kombinācija.....	110
10.3.5. Lokalizēta PV gadījumā ieteiktā distances staru terapijas stratēģija.....	111
10.3.5.1. Zema riska PV.....	111
10.3.5.2. Vidēja riska PV	111
10.3.5.3. Augsta riska PV	111
10.3.6. Staru terapijas nozīme lokāli progresējuša PV terapijā: T3–T4 N0, M0.....	111
10.3.6.1. MRC PR3/PR07 pētījums – Kanādas Nacionālā Vēža institūta (NCIC)/Lielbritānijas Medicīniskās izpētes padomes (MRC)/Dienvidrietumu Onkoloģijas grupas (SWOG) starpgrupu PR3/PR07 pētījums	111
10.3.6.2. Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) pētījums.....	112
10.3.6.3. SPCG-7/SFUO-3 nejaušinātais pētījums (32).....	112
10.3.7. Limfmezglu apstarošanas sniegtais ieguvums PV gadījumā.....	112
10.3.7.1. Mazā iegurņa limfmezglu profilaktiska apstarošana augsta riska lokalizēta PV gadījumā	112

10.3.7.2. Ļoti augsta riska PV: k vai pN1, M0.....	112
10.4. Protonu kūļa un oglekļa jonu kūļa terapija.....	113
10.5. Transperineāla brahiterapija.....	114
10.6. Vēlīnā toksicitāte.....	116
10.6.1. Tūlītēja (adjuvanta) pēcoperācijas distances staru terapija pēc RP (10.2. tabula).....	117
10.6.1.1. EORTC 22911.....	117
10.6.1.2. ARO pētījums	118
10.6.1.3. SWOG 8794 pētījums	118
10.6.1.4. Secinājumi.....	118
10.7. Vadlīnijas standarta staru terapijai	119
10.8. Atsauces	120
11. LOKALIZĒTA PV PRIMĀRĀS TERAPIJAS IESPĒJAS PAPILDUS ĶIRURĢISKAI UN STARU TERAPIJAI	127
11.1. Pamatinformācija.....	127
11.2. Kriokirurģija	127
11.2.1. Indikācijas kriokirurģijai	128
11.2.2. PV kriokirurģiskas terapijas mūsdienu rezultāti.....	128
11.2.3. Kriokirurģijas komplikācijas PV primārā terapijā	129
11.3. Priekšdziedzera augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa (AIFU)	129
11.3.1. AIFU rezultāti PV terapijā.....	130
11.3.2. AIFU komplikācijas	132
11.4. Fokāla PV terapija	132
11.4.1. Pacientu izmeklēšana pirms ārstēšanas	133
11.4.2. Pacientu atlase fokālai terapijai	133
11.5. Secinājumi un rekomendācijas eksperimentālas terapijas iespējām klīniski lokalizēta PV ārstēšanā	134
11.6. Atsauces.....	134
12. HORMONTERAPIJA – PAMATOJUMS UN PIEEJAMĀS ZĀLES	138
12.1. Ievads	138
12.1.1. Priekšdziedzera hormonālās kontroles pamatprincipi.....	138
12.1.2. Dažādi hormonterapijas veidi.....	138
12.2. Testosterona līmeni pazeminoša terapija (kastrācija).....	138
12.2.1. Kastrācijas līmenis	138
12.2.2. Abpusēja orhiektomija	138
12.3. Estrogēni	139
12.3.1. Dietilstilbestrols (DES)	139
12.3.2. Stratēģijas estrogēnterapijas kardiotoxicitātes pārvarēšanai	139
12.4. LHRH agonisti	139

12.4.1. Kastrācijas līmeņa sasniegšana.....	139
12.4.2. Uzliesmojuma fenomens	140
<i>12.5. LHRH antagonisti</i>	<i>140</i>
12.5.1. Abarelikss.....	140
12.5.2. Degarelikss	140
<i>12.6. Antiandrogēnie līdzekļi.....</i>	<i>140</i>
12.6.1. Steroīdie antiandrogēnie līdzekļi.....	141
12.6.1.1. Ciproterona acetāts (CPA)	141
12.6.1.2. Megestrola acetāts un medroksiprogesterona acetāts.....	141
12.6.2. Nesteroīdie antiandrogēnie līdzekļi.....	141
12.6.2.1. Nilutamīds.....	141
12.6.2.2. Flutamīds.....	142
12.6.2.3. Bikalutamīds.....	142
<i>12.7. Jaunie savienojumi.....</i>	<i>142</i>
12.7.1. Abiraterona acetāts.....	142
12.7.2. Enzalutamīds.....	142
<i>12.8. Atsauces</i>	<i>142</i>
<i>12.9. Hormonterapijas blakusparādības, dzīves kvalitāte un izmaksas.....</i>	<i>144</i>
12.9.1. Dzimumfunkcija.....	145
12.9.2. Karstuma viļņi	145
12.9.3. Citas ADT vispārējās blakusparādības.....	145
12.9.3.1. Ar metastāzēm nesaistīti kaulu lūzumi	145
12.9.3.2. Metabolā ietekme	146
12.9.3.3. Kardiovaskulāras slimības	147
12.9.3.4. Nespēks	147
<i>12.10. Dzīves kvalitāte</i>	<i>147</i>
<i>12.11. Iespējamo hormonterapijas metožu izmaksu efektivitāte</i>	<i>148</i>
<i>12.2. Atsauces</i>	<i>148</i>
13. METASTĀTISKS PRIEKŠDZIEDZERA VĒZIS	152
<i>13.1. Ievads</i>	<i>152</i>
<i>13.2. Prognozes faktori</i>	<i>152</i>
<i>13.3. Pirmās izvēles hormonterapija</i>	<i>153</i>
13.3.1. Uzliesmojuma profilakse.....	153
<i>13.4. Kombinētā terapija</i>	<i>153</i>
13.4.1. Maksimāla androgēnu blokāde (MAB).....	153
13.4.2. Nesteroīdo antiandrogēnu (NSAA) monoterapija	153
13.4.2.1. Nilutamīds.....	153

13.4.2.2. Flutamīds.....	153
13.4.2.3. Bikalutamīds	153
13.4.3. Intermitējošas ADT salīdzinājums ar nepārtrauktu ADT (IAD).....	154
13.4.4. Tūlītējas ADT salīdzinājums ar atliktu ADT	158
13.5. <i>Rekomendācijas hormonterapijai</i>	159
13.6. <i>Kontrindikācijas dažāda veida terapijai</i>	160
13.7. <i>Atsauces</i>	161
14. PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA TERAPIJA SENIORIEM.....	163
14.1. <i>Ievads</i>	163
14.2. <i>Sagaidāmā atlikušā dzīves ilguma, blakusslimību un veselības stāvokļa novērtēšana</i>	163
14.2.1. Blakusslimības.....	165
14.2.2. Neatkarība ikdienas aktivitātēs.....	166
14.2.3. Nepietiekama uztura uzņemšana	166
14.2.4. Kognitīvie traucējumi	166
14.2.5. Secinājumi	166
14.3. <i>Terapija</i>	167
14.3.1. Lokalizēts PV	167
14.3.1.1. Atliktā terapija (dinamiska novērošana, nogaidoša novērošana)	167
14.3.1.2. Radikāla prostatektomija.....	167
14.3.1.3. Distances staru terapija	167
14.3.1.4. Minimāli invazīva terapija	167
14.3.1.5. Androgēndepīvas terapija	167
14.3.2. Progresējis PV	167
14.3.2.1. Hormonus iepriekš nelietojuši pacienti ar PV	167
14.3.2.2. Metastātisks kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis (mKRPV).....	167
14.4. <i>Secinājumi un rekomendācijas</i>	168
14.5. <i>Atsauces</i>	169
15. DZĪVES KVALITĀTE PACIENTIEM AR LOKALIZĒTU PV	172
15.1. <i>Ievads</i>	172
15.2. <i>Dinamiska novērošana</i>	172
15.3. <i>Radikāla prostatektomija</i>	173
15.4. <i>Distances staru terapija un zemu devu jaudas brahiterapija</i>	174
15.5. <i>Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes salīdzinājums starp terapijas metodēm</i>	174
15.6. <i>Rekomendācijas dzīves kvalitātei PV ārstēšanā</i>	176
15.7. <i>Atsauces</i>	177
16. VADLĪNIJU KOPSAVILKUMS PAR PRIMĀRU PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA TERAPIJU ...	180
17. NOVĒROŠANA PĒC UZ IZĀRSTĒŠANU VĒRSTAS TERAPIJAS.....	182
17.1. <i>Definīcija</i>	182

17.2. Kāpēc novērošana?	182
17.3. Kā veikt pacienta novērošanu?	182
17.3.1. PSA līmeņa kontrole	183
17.3.2. PSA progresēšanas definīcija	183
17.3.3. PSA kontrole pēc radikālas prostatektomijas	183
17.3.4. PSA kontrole pēc staru terapijas.....	184
17.3.5. Digitāla rektāla izmeklēšana (DRI)	184
17.3.6. Transrektāla ultrasonogrāfija (TRUS), skeleta scintigrāfija, datortomogrāfija (DT), kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika (MRI), PET/DT ar ¹¹ C-holīnu.....	184
17.4. Kad jāveic novērošana?	184
17.5. Vadlīnijas novērošanai pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas	185
17.6. Atsauces.....	185
18. NOVĒROŠANA HORMONTERAPIJAS LAIKĀ.....	186
18.1. Ievads	186
18.2. Novērošanas mērķis	186
18.3. Novērošanas metodes	187
18.3.1. Priekšdziedzera specifiskā antigēna kontrole	187
18.3.2. Kreatinīna, hemoglobīna un aknu funkciju kontrole	187
18.3.3. Skeleta scintigrāfija, ultrasonogrāfija un krūškurvja rentgenogrāfija.....	187
18.4. Testosterona līmeņa kontrole.....	188
18.5. Metabolo komplikāciju kontrole	188
18.6. Kad jāveic novērošana	189
18.6.1. Pacienti ar PV M0 stadijā.....	189
18.6.2. Pacienti ar PV M1 stadijā.....	189
18.6.3. Kastrācijrezistents PV	189
18.7. Vadlīnijas novērošanai hormonterapijas laikā.....	190
18.8. Atsauces	190
19. TIKAI PSA RECIDĪVA TERAPIJA PĒC UZ IZĀRSTĒŠANU VĒRSTAS TERAPIJAS.....	192
19.1. Ievads	192
19.2. Definīcijas	192
19.2.1. Bioķīmiski neveiksmīgas ārstēšanas definīcija	192
19.3. Bioķīmiska recidīva dabiskā norise.....	192
19.3.1. Bioķīmiskais recidīvs pēc RP.....	192
19.3.2. Bioķīmiskais recidīvs pēc ST	193
19.4. Metastāžu noteikšana	193
19.4.1. Skeleta scintigrāfija un vēdera dobuma un mazā iegurņa DT	193
19.4.2. PET/DT ar holīnu un acetātu.....	193
19.4.3. Citas radionuklīdu metodes	194

19.4.4. Visa ķermeņa un rumpja skeleta MRI	194
<i>19.5. Lokāla recidīva izmeklēšana</i>	<i>194</i>
19.5.1. Lokāls recidīvs pēc RP	194
19.5.2. Lokāls recidīvs pēc staru terapijas	195
<i>19.6. Tikai PSA recidīva terapija</i>	<i>197</i>
19.6.1. Staru terapija (sekundāra staru terapija – SST) bez androgēnu deprivācijas vai ar to tikai PSA recidīva ārstēšanai pēc RP	197
19.6.1.1. Deva, mērķa tilpums, toksicitāte	199
19.6.1.2. ART un SST salīdzinājums	199
19.6.2. Hormonterapija	200
19.6.2.1. Pēcoperācijas hormonterapija tikai PSA recidīva gadījumā	200
19.6.3. "Nogaidīšana un novērošana"	201
<i>19.7. Terapija, ja PSA recidīvs radies pēc staru terapijas</i>	<i>201</i>
19.7.1. Sekundāra radikālā prostatektomija (SRP)	201
19.7.1.1. Onkoloģiskie galarezultāti	201
19.7.1.2. Komplikācijas	202
19.7.1.3. Kopsavilkums par sekundāru radikālu prostatektomiju	203
19.7.2. Sekundāra priekšdziedzera krioablācija	203
19.7.2.1. Onkoloģiskie galarezultāti	203
19.7.2.2. Komplikācijas	203
19.7.2.3. Kopsavilkums par sekundāru priekšdziedzera krioablāciju	204
19.7.3. Sekundāra brahiterapija pēc neveiksmīgas staru terapijas	204
19.7.4. Sekundāra augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa (AIFU)	205
19.7.4.1. Onkoloģiskie galarezultāti	205
19.7.4.2. Komplikācijas	205
19.7.4.3. Kopsavilkums par sekundāru AIFU	205
19.7.5. Novērošana	205
19.8. Vadlīnijas attēldiagnostikai un otrās līnijas terapijai pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas	206
<i>19.9. Atsauces</i>	<i>206</i>
20. KASTRĀCIJREZISTENTS PV (KRPV)	216
<i>20.1. Ievads</i>	<i>216</i>
20.1.1. No androgēnreceptoriem neatkarīgie mehānismi	216
20.1.2. No androgēnreceptoriem atkarīgie mehānismi	216
20.2. Pēc kastrācijas recidivējoša priekšdziedzera vēža definīcija	216
20.3. Terapijas galarezultāta novērtēšana KRPV gadījumā	217
20.3.1. PSA līmenis kā atbildes reakcijas marķieris	217
20.3.2. Citi rādītāji	217

20.4. Androgēndeprivecija kastrācijrezistentā PV gadījumā.....	218
20.5. Sekundāra hormonterapija.....	218
20.6. Klasiskās hormonterapijas alternatīvas pēc KRPV rašanās.....	218
20.6.1. Bicalutamīds.....	218
20.6.2. Antiandrogēna lietošanas pārtraukšana	219
20.6.3. Estrogēni.....	219
20.7. Jaunie hormonterapijas līdzekļi, kas iedarbojas uz endokrīnajiem signālceļiem.....	219
20.8. Nehormonāla terapija	220
20.8.1. Docetaksela shēma	220
20.8.2. Pārējās klasiskās shēmas	221
20.8.2.1. Mitoksantrons kombinācijā ar kortikosteroīdiem	221
20.8.2.2. Citas ķīmijterapijas shēmas.....	221
20.8.3. Vakcīna.....	222
20.9. Kā izvēlēties pirmo otrās līnijas terapiju KRPV gadījumā	222
20.10. Sekundāra terapija pēc pirmās izvēles terapijas ar docetakselu	222
20.10.1. Kabazitaksels.....	225
20.10.2. Enzalutamīds	225
20.10.3. Abiraterona acetāts	226
20.11. Secinājumi un rekomendācijas sekundārai terapijai pēc docetaksela	226
20.12. Uz kauliem vērsta terapija mKRPV gadījumā	226
20.12.1. Biežākās komplikācijas, ko izraisa metastāzes kaulos	226
20.12.2. Sāpīgas metastāzes kaulos.....	227
20.12.2.1. Ra 223 un citi radionuklīdi.....	227
20.12.3. Bifosfonāti.....	227
20.12.4. RANK liganda inhibitori	228
20.13. Rekomendācijas terapijai pēc hormonterapijas (pirmā otrās līnijas terapija) pacientiem ar mKRPV.....	228
20.14. Rekomendācijas citotoksiskai terapijai un terapijai pirms/pēc docetaksela pacientiem ar mKRPV	229
20.15. Rekomendācijas nespecifiskai terapijai pacientiem ar mKRPV	229
20.16. Atsauces.....	230
21. TEKSTĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	237
PAZIŅOJUMS PAR INTEREŠU KONFLIKTU.....	242
1. pielikums. Vadlīnijās ietvertā Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	243

1. IEVADS

1.1. Ievads

Eiropas Uroloģijas asociācijas (*EAU - European Association of Urology*) Priekšdziedzera vēža (PV) vadlīniju grupa ir sagatavojusi šo vadlīniju dokumentu, lai veselības aprūpes speciālisti varētu labāk vērtēt uz pierādījumiem balstītu priekšdziedzera vēža (PV) ārstēšanu. Šajā daudzdisciplinārajā vadlīniju grupā darbojas urologi, staru terapijas onkologi¹, ķīmijterapeits (medicīniskais onkologs)², radiologs³ un patologs.

Jāuzsver, ka klīniskās vadlīnijas sniedz labākos pieejamos pierādījumus, taču rekomendāciju ievērošana ne vienmēr ļauj panākt labāko iespējamo ārstēšanas galarezultātu. Pieņemot lēmumu par individuālu pacientu terapiju, ņemot vērā arī pacienta individuālos apstākļus un pacienta izvēli, vadlīnijas nekad nespēj aizstāt klīnisko kompetenci.

1.2. Datu atklāšana un pierādījumu avoti

Šajās vadlīnijās sniegto rekomendāciju jeb ieteikumu pamatā ir grupas dalībnieku sistemātiski veiktais profesionālās literatūras apskats. Lai vērtētu pierādījumus par medicīnisko aprūpi vīriešiem ar KRPV (20. nodaļa "Kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis (KRPV)"), tika veikts sistemātisks literatūras pārskats. Galvenie pārskata rezultāti ir atspoguļoti tekstā. Šai pārskatā tika veikta publikāciju meklēšana *Embase, Medline Ovid* platformā un *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Kokreina Kontrolēto klīnisko pētījumu centrālā reģistrā) bez publikācijas laika ierobežojuma. Meklējumu robeždatums bija 2013. gada oktobris. Kopā tika atklāti 1158 bibliogrāfiskie ieraksti, un pēc dublikātu atmešanas un strukturētas datu atlasē pārskatā tika iekļauti deviņi pētījumi.

EAU publikāciju standartprocedūra ir šai nozarē tikko publicētas literatūras vērtēšana ik gadu, kas arī nosaka turpmāko vadlīniju aktualizāciju.

1.3. Pierādījumu līmeņi un ieteikumu pakāpe

Tekstā sniegtās atsauces ir novērtētas atbilstoši to zinātnisko pierādījumu līmenim (1.1. tabula), un vadlīniju rekomendāciju pakāpes grupētas (1.2. tabula) atbilstoši Oksfordas Uz pierādījumiem balstītās medicīnas centra (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*) pierādījumu pakāpes klasifikācijas sistēmai (1). Ieteikumu novērtēšana ar pakāpi tiek izmantota, lai nodrošinātu rekomendāciju pamatā esošo pierādījumu un sniegtā ieteikuma caurskatāmību.

1.1. tabula. Pierādījumu līmenis*

Līmenis	Pierādījumu veids
1a	Pierādījumi iegūti nejaušinātu (randomizētu) klīnisko pētījumu metaanalīzē
1b	Pierādījumi iegūti vismaz vienā nejaušinātā (randomizētā) klīniskā pētījumā
2a	Pierādījumi iegūti vienā labi izplānotā kontrolētā pētījumā, kurā nav izmantota nejaušināta pacientu iedalīšana grupās
2b	Pierādījumi iegūti vismaz vienā citāda veida labi izplānotā kvaziekspērimētālā pētījumā

¹ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs terapeits, specialitātes kods P31 (saskaņā ar 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2. pielikumu "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" (turpmāk – Noteikumi Nr. 192)).

² Atbilstošā specialitāte Latvijā – onkologs ķīmijterapeits, specialitātes kods P16 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

³ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs diagnostis, specialitātes kods P32 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

Līmenis	Pierādījumu veids
3	Pierādījumi iegūti labi izplānotos neeksperimentālos pētījumos, piemēram, salīdzinājuma pētījumos, korelāciju pētījumos vai gadījumu aprakstos
4	Pierādījumi iegūti ekspertu komiteju ziņojumos vai paziņojumos, vai respektētu autoritatīvu personu klīniskā pieredzē

* Pielāgots pēc (1)

Ja ieteikumi novērtēti ar ieteikuma pakāpi, pierādījumu līmeņa saistība ar ieteikumu pakāpi nav tieši lineāra. Nejausināta kontrolēta klīniskā pētījuma pieejamība ne vienmēr ļauj izvirzīt A pakāpes ieteikumu, ja publicētajos rezultātos ir metodoloģiski ierobežojumi vai neatbilstība.

Augsta līmeņa pierādījumu neesamība nenovērš A pakāpes ieteikumus tad, ja ir pārlicinoša klīniskā pieredze un ekspertu vienprātība. Iespējami arī izņēmumi, kad pierādošus pētījumus nav iespējams veikt, iespējams, ētisku vai citu iemeslu dēļ, un nepārprotamas rekomendācijas ir noderīgas. Šādi gadījumi tekstā ir norādīti ar piezīmi "pakāpe paaugstināta, pamatojoties uz ekspertu grupas vienprātīgu lēmumu". Nosakot ieteikumu stipruma pakāpi, ieteikumu pamatā esošo zinātnisko pierādījumu kvalitāte ir jālīdzsvaro ar sniegtajiem ieguvumiem un slogu, vērtībām un izvēli, kā arī izmaksām (2–4).

EAU vadlīniju birojs nevērtē izmaksas un nespēj sistemātiski noskaidrot vietējās/nacionālās izvēles. Ekspertu grupa šādu informāciju vadlīnijās ir iekļāvusi visos gadījumos, kad tā ir bijusi pieejama.

1.2. tabula. Ieteikumu pakāpe*

Pakāpe	Rekomendāciju raksturs
A	Pamatotas ar kvalitatīviem un nepretrunīgiem klīniskiem pētījumiem, kuros pētītas atbilstošas rekomendācijas, un pierādījumos ir vismaz viens nejaušināts (randomizēts) klīniskais pētījums
B	Pamatotas ar labi veiktiem klīniskiem pētījumiem, taču nav veikti nejaušināti (randomizēti) klīniskie pētījumi
C	Rekomendācija sniegta, neraugoties uz to, ka nav tieši piemērojamu kvalitatīvu klīnisko pētījumu

* Pielāgots pēc (1).

1.4. Publikāciju vēsture

Priekšdziedzera vēža vadlīnijas pirmo reizi tika publicētas 2001. gadā, un daļēja to aktualizēšana tika īstenota 2003. un 2007. gadā; tam sekoja pilnīga vadlīniju aktualizēšana 2009. gadā. Diezgan liels PV vadlīniju nodaļu skaits tika pārskatīts arī 2011., 2012. un 2013. gadā. Šajā 2014. gada publikācijā visas nodaļas ir pārskatītas, kā norādīts turpmāk.

Kopā ar vairākām zinātniskām publikācijām žurnālā *European Urology* ir pieejams arī šis atsauces dokuments, kurā atspoguļoti galvenie PV vadlīniju secinājumi (5,6).

Visi dokumenti bez maksas ir pieejami EAU tīmekļa vietnē *Uroweb*:
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

2015. gada PV vadlīniju publikācijai tiek plānota pilnīga dokumenta pārstrukturēšana, kā arī papildu sistemātisko pārskatu datu iekļaušana.

1.5. Kopsavilkums par aktualizēto informāciju

1.5.1. Pateicība

EAU Priekšdziedzera vēža vadlīņu grupa ir pateicīga emeritētajam profesoram medicīniskajā onkoloģijā prof. Dr. J-P. Droz (Liona, Francija) par tematu "PV aprūpe gados vecākiem pieaugušajiem" (14. nodaļa). Viņa kā vadošā šīs nozares speciālista un izcila Starptautiskās Geriātriskās onkoloģijas biedrības (*International Society of Geriatric Oncology*) biedra ieguldījums ir nenovērtējams.

Šai 2014. gada aktualizācijā veiktas šādas izmaiņas:

2. nodaļa "Vispārēja informācija" Literatūra ir pārskatīta.
3. nodaļa "Klasifikācija" Literatūra ir aktualizēta un teksts ir paplašināts (definīcijas un <i>d'Amico</i> klasifikācija).
4. nodaļa "Riskā faktori un ķīmijprofilakse" Literatūra ir pārskatīta un iekļauta papildu informācija par 5-alfa-reduktāzes inhibitoriem (5-ARI).
5. nodaļa "Skrīnings un agrīna diagnostika" Literatūra ir pārskatīta.
6. nodaļa "Diagnostika " Literatūra ir pārskatīta un pievienota informācija par attēldiagnostikas metožu kā diagnostiska līdzekļa nozīmi. Iekļautas vairākas rekomendācijas.
7. nodaļa "Klīniskās stadijas noteikšana" Mainīts nodaļas izkārtojums un pievienota papildu informācija par <i>MRI</i> izmantošanu diagnozes noteikšanai.
8. nodaļa "Terapija –atliktā terapija (dinamiska novērošana/nogaidoša novērošana) " Literatūra ir pārskatīta un pārveidots nodaļas izkārtojums.
9. nodaļa "Terapija – radikālā prostatektomija (RP)" Iekļauta jauna informācija, sevišķi 9.4.1.–9.4.3. nodaļā.
10. nodaļa "Terapija – radikāla staru terapija" Literatūra ir pārskatīta un pievienota pārskata tabula par adjuvantas staru terapijas trīs klīniskajiem pētījumiem pēc radikālas prostatektomijas.
11. nodaļa "Lokalizēta PV primārās terapijas iespējas papildus ķirurģiskai un staru terapijai" Literatūra ir pārskatīta un ir mainīts teksta izkārtojums. Pievienas vairākas jaunas rekomendācijas.
12. nodaļa "Hormonterapija – pamatojums un pieejamās zāles" Literatūra ir pārskatīta.
13. nodaļa "Metastātisks priekšdziedzera vēzis " Literatūra ir pārskatīta.
14. nodaļa "Priekšdziedzera vēža terapija senioriem" Šī nodaļa ir pilnīgi pārskatīta.
15. nodaļa "Dzīves kvalitāte pacientiem ar lokalizētu PV" Literatūra ir pārskatīta un teksts ir saīsināts. Pievienas vairākas jaunas rekomendācijas.
17. nodaļa "Novērošana pēc uz izārstēšanu vērsta terapijas " Literatūra ir pārskatīta un teksts ir saīsināts.

18. nodaļa "Novērošana hormonterapijas laikā"

Literatūra ir pārskatīta, un teksts ir saīsināts.

19. nodaļa "Tikai PSA recidīva terapija pēc uz izārstēšanu vērsta terapijas "

Literatūra ir pārskatīta, un teksta izkārtojums ir mainīts. Pievienotas vairākas jaunas rekomendācijas.

20. nodaļa "Kastrācijrezistents PV (KRPV)"

Literatūra ir aktualizēta, un teksts ir pilnīgi pārstrukturēts. 20.3. tabulā atspoguļots kopsavilkums par pārskatu, kas veikts, lai novērtētu medicīnisko aprūpi vīriešiem ar KRPV. Izveidota terapijas algoritma blokshēma un pievienotas vairākas jaunas rekomendācijas.

1.6. Paziņojums par iespējamu interešu konfliktu

Ekspertu darba grupa ir iesniegusi paziņojumus par iespējamu interešu konfliktu, un tie aplūkojami EAU tīmekļa vietnē: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.7. Atsauces

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Apskatīts February 2014]
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May;336(7652):1049--51.
<http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014 Jan;65(1):124-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207135>
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2014 Feb;65(2):467-79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321502>

2. VISPĀRĒJA INFORMĀCIJA

Priekšdziedzera vēzis (PV) ir biežākais vēža veids gados vecākiem vīriešiem Eiropā. Tas ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma, īpaši ekonomiski attīstītās valstīs, kur ir lielāks gados vecāku vīriešu īpatsvars vispārējā populācijā. Vislielākā saslimstība ir Ziemeļeiropā un Rietumeiropā (> 200 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju), savukārt saslimstības rādītāji Austrumeiropā un Dienvideiropā pastāvīgi palielinās (1). Vīriešiem, kuriem diagnoze noteikta Austrumeiropā, dzīvildze vēl arvien atšķiras no vīriešiem pārējā Eiropas daļā (2). Kopumā pēdējo desmit gadu laikā 5 gadu relatīvā dzīvildze procentos (pārdzīvotība) pacientiem ar priekšdziedzera vēzi ir stabili palielinājusies no 73,4 % 1999.–2001. gadā līdz 83,4 % 2005.–2007. gadā.

Tā kā Eiropā ir prognozējams sagaidāmā atlikušās dzīves ilguma un saslimstības ar priekšdziedzera vēzi palielināšanās, sagaidāma arī slimības radītā ekonomiskā sloga būtiska palielināšanās. Tiek lēsts, ka priekšdziedzera vēža kopējās ekonomiskās izmaksas Eiropā pārsniedz 8,43 miljardus € (3), un liela daļa priekšdziedzera vēža slimnieku aprūpes izmaksu rodas pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas. Eiropas valstīs, par kurām pieejami dati (Lielbritānija, Vācija, Francija, Itālija, Spānija, Nīderlande), šīs izmaksas kopā veidoja 106,7–179,0 miljonus € par visiem priekšdziedzera vēža slimniekiem, kuriem diagnoze noteikta 2006. gadā.

2.1. Atsauces

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180>
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1165-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131614>

3. KLASIFIKĀCIJA

2009. gada PV *TNM* (*Tumor Node Metastasis* – audzējs, limfmezgli, metastāzes) klasifikācija ir sniegta 3.1. tabulā (1).

3.1. tabula. PV TNM (audzējs, limfmezgli, metastāzes) klasifikācija

T – primārā audzēja novērtējums	
TX	Primāro audzēju nav iespējams novērtēt.
T0	Datu par primāro audzēju nav.
T1	Audzējs bez klīniskām izpausmēm, nav palpējams un nav konstatējams ar attēldiagnostikas palīdzību.
T1a	Audzēja gadījuma atrade histoloģiski, audzēja šūnas atrod ne vairāk par 5 % rezecēto audu.
T1b	Audzēja gadījuma atrade histoloģiski, audzēja šūnas atrod vairāk nekā 5 % rezecēto audu.
T1c	Audzējs tiek atklāts ar punkcijas biopsiju (kas veikta, piemēram, paaugstināta priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) līmeņa dēļ).
T2	Audzējs ir norobežots priekšdziedzērī ¹ .
T2a	Audzējs skar ne vairāk par vienu pusi daivas.
T2b	Audzējs skar vairāk nekā pusi vienas daivas, bet neskar abas daivas.
T2c	Audzējs abās daivās.

T3	Audzējs cauraug priekšdziedzera kapsulu ² .
T3a	Ekstrakapsulārs veidojums (unilaterāls vai bilaterāls), tai skaitā audzējs mikroskopiski skar urīnpūšļa kakliņu.
T3b	Audzējs ieaug sēklas pūslītī (pūslīšos).
T4	Audzējs ir fiksēts vai izplatās uz citām blakus struktūrām, kas nav sēklas pūslīši: ārējo slēdzējmuskuli, taisno zarnu, cēlējmuskuļiem un/vai iegurņa sienu.
N – reģionālie limfmezgli³	
NX	Reģionālos limfmezglus nav iespējams novērtēt.
N0	Metastāžu reģionālos limfmezglos nav.
N1	Reģionālos limfmezglos ir metastāzes.
M – attālas metastāzes⁴	
MX	Attālu metastāžu esamību nav iespējams novērtēt.
M0	Attālu metastāžu nav.
M1	Ir attālas metastāzes.
M1a	Limfmezglos ārpus reģionāliem limfmezgliem.
M1b	Kaulā (kaulos).
M1c	Citāda attālu metastāžu lokalizācija.

¹ Audzējs, kas ar punkcijas biopsiju tiek atklāts vienā vai abās daivās, taču nav palpējams vai saskatāms attēldiagnostikā, tiek klasificēts kā T1c.

² Audzējs, kas ir infiltrējis priekšdziedzera virsotni vai ieaudzis priekšdziedzera kapsulā (bet nav izplatījies tālāk), tiek klasificēts nevis kā pT3, bet gan kā pT2.

³ Metastāzes, kuru izmērs nepārsniedz 0,2 cm, var klasificēt kā pN1 mi.

⁴ Ja metastāzes ir vairāk nekā vienā lokalizācijā, jāizmanto lielāka kategorija.

3.2. tabula. Definētās lokalizēta priekšdziedzera vēža riska grupas

	Ļoti zems risks	Zems risks	Vidējs risks	Augsts risks	Lokāli progresējis
<i>D'Amico</i> (2)		PSA ≤ 10 ng/ml un malignitāte < 7 GS, un kT1–2a	PSA 10-20 ng/ml vai malignitāte ≤ 7 GS, vai kT2b	PSA > 20 ng/ml vai malignitāte > 7 GS, vai kT2c–3a	
<i>NCCN</i> (3)	kT1c, malignitāte < 7 GS, PSA < 10 ng/ml, PSA DL < 0,15, < 3 biopsijas ar pozitīvu atradi	PSA < 10 ng/ml, malignitāte < 7 GS, kT1–2a	PSA 10-20 ng/ml vai malignitāte 7 GS, vai kT2b–2c	PSA > 20 ng/ml vai malignitāte > 7 GS, vai kT3a	kT3b–4
<i>CAPRA</i> skala (4)		< 3	3 - 5	6 - 10	
<i>EAU</i> (5)		PSA < 10 ng/ml, malignitāte < 7 GS, kT1c	PSA 10–20 ng/ml vai malignitāte 7 GS, vai kT2b–2c	PSA < 20 ng/ml, malignitāte 8–10 GS vai ≥ kT3a	

Šajās vadlīnijās riska grupu iedalījums pēc D'Amico izmantots augsta riska PV definēšanai (augsta riska vai lokāli progresējušam PV atbilst T3 un T4 stadija). Zema riska un augsta riska PV diferencēšana ir balstīta tikai uz PSA līmeni vai audzēja malignitāti pēc Glīsona.

3.1. Atsauces

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
<http://www.uicc.org/tnm/>
2. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Urol 2008 Apr;179(4):1354-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289596>
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate Cancer, version 1.2014. NCCN.org [Access date March 2014].
4. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol 2005 Jun;173(6):1938-42. Erratum in: J Urol 2006 Jun;175(6):2369.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879786>
5. Heidenreich A1, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014 Jan;65(1):124-37
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207135>

4. RISKĀ FAKTORI UN ĶĪMIJPROFILAKSE

Faktori, kas nosaka klīniska priekšdziedzera vēža (PV) rašanos, nav labi zināmi, taču daži riska faktori ir noskaidroti. Ir trīs labi zināmi PV riska faktori:

- pieaugošs vecums,
- etniskā izcelsme,
- iedzimtība.

Ja kādam pirmās pakāpes radniekam ir PV, risks divkāršojas. Ja audzējs ir vismaz diviem pirmās pakāpes radniekiem, risks palielinās 5–11 reizes (1,2). Nelielai daļai (aptuveni 9 %) PV slimnieku ir patiesi pārmantots PV. Tas tiek definēts gadījumos, kad audzējs ir trīs vai vairāk radniekiem vai vismaz diviem radniekiem slimība ir radusies agrīni, t. i., pirms 55 gadu vecuma (2). Pacientiem ar pārmantojamu PV slimība parasti sākas no sešiem līdz septiņiem gadiem pirms spontāniem gadījumiem, taču citādi neatšķiras (2).

Autopsijā atklāta vēža biežums visās pasaules daļās ir aptuveni vienāds (3). Šis atklājums krasi atšķiras no saslimstības ar klīnisku PV, kas dažādos ģeogrāfiskos reģionos ievērojami atšķiras – saslimstība ir liela ASV un Ziemeļeiropā, bet maza – Dienvidaustrumāzijā. Taču tad, ja japāņu vīrieši no Japānas pārceļas uz Havaju salām, viņiem palielinās PV risks. Ja viņi pārceļas uz Kaliforniju, šis risks viņiem pieaug vēl vairāk un tuvojās riskam, kāds ir amerikāņu vīriešiem (4) (PL: 2).

Šie atklājumi liecina, ka eksogēni faktori ietekmē risku, ka audzējs no tā saucamā snaudošā jeb latentā PV progresēs par klīnisku PV. Kā etioloģiski nozīmīgi aplūkoti dažādi faktori, piemēram, lietotie

pārtikas produkti, seksuālā uzvedība, alkohola patēriņš, ultravioletā starojuma iedarbība, hronisks iekaisums (5,6) un arodfaktoru ietekme (6). PV gadījumā varētu izmantot dažādus ārējus profilaktiskus pasākumus dažu specifisku iezīmju dēļ:

- liela izplatība,
- ilgs latentais posms,
- atkarība no endokrīnās sistēmas,
- seruma marķieru (priekšdziedzera specifiskais antigēns) pieejamība,
- histoloģiski atklājamas vēzdraudes priekšdziedzera intraepiteliālas neoplastiskas izmaiņas (5).

Taču pašlaik nav pierādījumu, kas liecina, ka diētas izmaiņas varētu mazināt PV risku. Klīniskā pētījuma par vēža profilaksi ar selēnu un E vitamīnu (*The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial - SELECT*) galarezultāti bija negatīvi, tādēļ E vitamīns un selēns PV profilaksei nav rekomendējami (7) (PL: 1b). Arī metaanalīzē par astoņiem nejaušinātiem, ar placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros likopīns salīdzināts ar placebo, netika atklāta nozīmīgi samazināta saslimstība ar PV (8).

Metabolais sindroms ir vāji un nenozīmīgi saistīts ar PV risku, taču šī saistība dažādos ģeogrāfiskos reģionos atšķiras. Vērtējot atsevišķus sindroma elementus (ķermeņa masas indeksu, disglīkēmiju vai dislipidēmiju, augstu triglicerīdu līmeni, zemu ABL holesterīna līmeni), tikai hipertensija un vidukļa apkārtmērs > 102 cm bija saistīti ar nozīmīgi lielāku PV risku, palielinot to par attiecīgi 15 % ($p = 0,035$) un 56 % ($p = 0,007$) (9). Pašlaik nav datu, kas liecinātu, ka medikamentoza iejaukšanās efektīvi samazina PV progresēšanu. Tikusi pētīta vairāku 5-alfa-reduktāzes inhibitoru (5-ARI) ietekme uz PV rašanās riska samazināšanos. Lai arī šķiet, ka 5-ARI ļauj panākt iespējamu ieguvumu, novēršot vai aizkavējot PV rašanos (par ~ 25 %, tikai vāzīm ar diferenciācijas pakāpi 6 pēc Glīsona), tas jāizsver pret terapijas izraisītām blakusparādībām, kā arī augstas malignitātes PV riska iespējamo palielināšanos (10–12). Nevieni no pieejamiem 5-ARI nav reģistrēti šādai indikācijai.

Visu rezumējot, pārmantotie faktori nozīmīgi nosaka klīniska PV rašanās risku, savukārt ārējiem faktoriem varētu būt nozīmīga ietekme uz šo risku. Taču pašlaik pierādījumi nav pietiekami, lai riska mazināšanai ieteiktu dzīvesveida izmaiņas (piemēram, samazinātu dzīvnieku izcelsmes taukvielu patēriņu un palielinātu augļu, graudaugu un dārzeņu patēriņu) (PL: 23).

4.1. Ieteikumi profilaktiskiem pasākumiem

Pašlaik galīgus ieteikumus par profilaktiskiem pasākumiem nav iespējams sniegt, jo nav pārliecinošu datu.

4.2. Atsauces

1. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):656-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386193>
2. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>
3. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>

4. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011 Aug;105(4):481-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829203>
5. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(4):366-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878745>
6. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478>
7. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009 Jan;301(1):39-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
8. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012 Aug;72(4):269-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633187>
9. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013 Feb;36(2):132-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613>
10. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al; American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/ American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1502-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>
11. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr;362(13):1192-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(3):215-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
13. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Dec;4(12):2110-21.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930800

5. SKRĪNINGS UN AGRĪNA DIAGNOSTIKA

Populācijas jeb masu skrīnings ir asimptomātisku vīriešu (ar saslimšanas risku) sistemātiska izmeklēšana un parasti to sāk veselības aprūpes institūcijas. Savukārt agrīna diagnostika jeb oportūniskais skrīnings ir individuālo gadījumu atklāšana, kuru sāk izmeklējamā persona (pacients) un/vai viņa ārsts. Abu veidu skrīninga primārajam galarezultātam ir divi galvenie aspekti:

- PV izraisītās mirstības samazināšana;
- dzīves kvalitātes saglabāšana, to raksturojot ar papildu kvalitatīvi nodzīvotiem dzīves gadiem (*QUALY – quality-of-life adjusted gain in life years*).

Industrializētā sabiedrībā ar priekšdziedzera vēzi saistītā mirstība dažādās valstīs ievērojami atšķiras (1). Ar PV saistītās mirstības samazināšanās novērota vairumā Rietumu valstu, taču šī

samazinājuma pakāpe dažādās valstīs atšķiras. Uzskata, ka nesen ASV novēroto mirstības samazināšanos daļēji panākusi pieņemtā agresīva PV skrīninga politika (2). Taču vēl arvien nav 1. pakāpes pierādījumu, ka priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) skrīnings samazina ar PV saistīto mirstību (3) (PL: 2).

Priekšdziedzera vēža skrīnings ir viens no pretrunīgākajiem tematiem uroloģiskajā literatūrā. Par šo jautājumu ir bijis milzums daudz dedzīgu publikāciju, diskusiju un debašu, kā arī vismaz trīs lieli, prospektīvi nejaušināti kontrolēti klīniskie pētījumi, kas sākotnēji publicēti 2009. gadā (4–6). Šī jautājuma lielās nozīmības dēļ ir nepieciešami augstākās kvalitātes pierādījumi, kādus iespējams iegūt, tikai veicot publicētu klīnisko pētījumu vai kohortas pētījumu sistemātisku meklēšanu literatūrā un apkopojot tos strukturētā metaanalīzē. Apakšgrupu analīze par kohortām, kas ir lielāka klīniskā pētījuma daļa, vai matemātiskas prognozes nekad nespēj sniegt 1. pakāpes pierādījumus, tādēļ noder tikai hipotēžu veidošanai.

Galvenais kopsavilkums par atradēm publicētajā literatūrā par PV skrīningu ir Kokreina pārskats, kas publicēts 2013. gadā (3). Šis pārskats tiek balstīts uz aktuālu sistemātisku meklēšanu literatūrā 2012. gada novembrī un ir 2010. gada publikācijas aktualizācija, izmantojot tādu pašu metodoloģiju. Tā galvenie atklājumi ir šādi:

- skrīnings bija saistīts ar lielāku noteiktas PV diagnozes gadījumu skaitu (RR: 1,3; 95 % TI: 1,02–1,65);
- skrīnings bija saistīts ar lielāku lokalizētas slimības gadījumu skaitu (RR: 1,79; 95 % TI: 1,19–2,70) un mazāku progresējuša PV (T3–4, N1, M1) gadījumu skaitu (RR: 0,80; 95 % TI: 0,73–0,87);
- piecu nejaušinātu kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātos, kas atspoguļoja datus par vairāk nekā 341 000 nejaušināti iedalītu vīriešu, netika novērots PV specifisks dzīvildzes ieguvums (RR: 1,00; 95 % TI: 0,86–1,17). Tas bija galvenais visu lielo klīnisko pētījumu mērķis;
- četrus pieejamo nejaušinātu kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātos netika novērots kopējais dzīvildzes ieguvums (RR: 1,00; 95 % TI: 0,96–1,03).

Turklāt skrīnings bija saistīts gan ar nelielu, gan ar nozīmīgu kaitējumu, piemēram, pārmērīgu diagnostiku¹ un pārmērīgu terapiju. Pārsteidzoši, taču diagnostikas līdzeklis (t. i., biopsija) atlasītajās publikācijās nebija saistīts ne ar kādu mirstību, kas ir pretrunā dažiem citiem zināmiem datiem (7,8).

Ietekme uz pacienta kopējo dzīves kvalitāti vēl arvien nav skaidra. Ietekme šķietami ir minimāla dažās apakšgrupu analīzēs (9), taču nozīmīga – citās (10). Tā rezultāts ir stingrs ieteikums neveikt populācijas sistemātisko skrīningu visās valstīs, tai skaitā Eiropā (PL: 1a, PS: A).

Taču vidēji 11 gadu novērošanas laikā *ERSCP* tika pierādīta PV specifiskās mirstības samazināšanās par 21 % un samazināšanās par 29 %, veicot korekciju pēc nelīdzestības. Taču vēl arvien kopējās dzīvildzes ieguvums nav novērots (11).

Tādēļ labi informētiem vīriešiem, kuriem individuālais sagaidāmais dzīves ilgums ir vismaz 10–15 gadi, var piedāvāt individualizētu, atkarībā no riska pielāgotu stratēģiju agrīnai slimības diagnostikai (PL: 3, PS: B). Taču šī pieeja vēl arvien var būt saistīta ar būtisku pārmērīgas diagnostikas risku. Tādēļ ir svarīgi rūpīgi noteikt tās pacientu kohortas, kurām individualizēta agrīna diagnostika varētu sniegt ieguvumu, ņemot vērā iespējamus ieguvumus un kaitējumus.

Paaugstināts PV risks ir vīriešiem pēc 50 gadu vecuma vai vīriešiem ar PV ģimenes anamnēzē un vecumā pēc 45 gadiem, vai afroamerikāņiem (12) (PL: 2b, PS: A). Paaugstināts ar PV saistītais mirstības

¹ *Tulk.piez.* Pārmērīga diagnostika (*overdiagnosis*) – tādas "slimības" diagnostika, kas pacienta dzīves laikā nekad neizraisīs simptomus vai nāvi. Diagnoze tiek noteikta korekti, taču diagnoze nav būtiska.

vai progresējušas vai metastazējušas slimības risks ir arī vīriešiem ar PSA > 1 ng/ml 40 gadu vecumā un > 2 ng/ml 60 gadu vecumā (13).

Lai atklātu šīs paaugstināta riska vīriešu kohortas un to vīriešu kohortas, kuriem nepieciešama turpmāka novērošana, var izmantot agrīnu PSA līmeņa noteikšanu (PL: 2b, PS: B). Taču šādas pieejas panāktā labvēlīga ietekme uz dzīvildzi un dzīves kvalitāti ilglaikā populāciju līmenī vēl ir jāpierāda (PL: 3; PS: A).

Informētiem vīriešiem, kas lūdz veikt agrīnus diagnostiskus izmeklējumus, jāveic PSA līmeņa noteikšana un DRI (14). Optimālais PSA līmeņa noteikšanas un DRI kontroles izmeklējumu starplaiks nav zināms, un vairākos prospektīvos klīniskos pētījumos tas ir atšķirīgs. Pamatojoties uz sākotnējo PSA līmeni, var apsvērt riskam pielāgotu stratēģiju. Pacientiem, kuriem sākotnēji ir risks, kontroles izmeklējumus varētu veikt ik pēc 2 gadiem, savukārt pacientiem, kuriem risks nav paaugstināts, starplaiku var palielināt pat līdz 8 gadiem (PL: 3; PS: C).

Vecums, kurā būtu jāpārtrauc centieni agrīni atklāt PV, ir pretrunīgs, taču to ietekmē personas sagaidāmais dzīves ilgums. Pamatojoties uz *PIVOT* un *ERSPC* klīniskajiem pētījumiem, vīriešiem, kuriem sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums ir mazāks par 15 gadiem, maz iespējams šādas pieejas sniegts ieguvums (PL: 3, PS: A). Turklāt, lai arī nav vienkāršu instrumentu, kā vērtēt personas sagaidāmo dzīves ilgumu, blakusslimības ir tikpat svarīgas kā vecums. Detalizētu pārskatu skatīt nodaļā par gados vecākiem pieaugušajiem un nesen aktualizētās *SIOG* vadlīnijās (15).

Pamatojoties uz pašlaik pieejamiem instrumentiem, individualizēta stratēģija ļaus atklāt daudzas nenozīmīgas audu izmaiņas (dažos klīniskos pētījumos – vairāk nekā 50 %), un lielākai to daļai nebūs nepieciešama nekāda veida aktīva terapija (8. nodaļa "Atliktā terapija"). Ir svarīgi apzināties, ka vienīgais veids, kā samazināt pārmērīgu terapiju, vienlaikus saglabājot individualizētas agrīnas diagnostikas sniegto iespējamo ieguvumu vīriešiem, kas to pieprasa, ir pārraut saikni starp diagnostiku un aktīvu terapiju (PL: 2b, PS: A).

No sabiedrības veselības skatu punkta, masveida PV skrīnings nav indicēts. Taču agrīna diagnostika individuālos gadījumos ir iespējama, balstot to uz DRI un PSA līmeņa noteikšanu. Individuālā skrīninga veikšanai ir nepieciešama informēta piekrišana no pacienta kopējā lēmumu pieņemšanas procesā ar ārstu. Tai nepieciešama pilnīga diskusija par procedūras priekšrocībām un trūkumiem, ņemot vērā pacienta riska faktorus, vecumu un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu. Kontroles skrīninga starplaiks ir atkarīgs no vecuma un sākotnējā PSA līmeņa.

5.1. Rekomendācijas skrīningam un slimības agrīnai diagnostikai

	PL	IP
Individualizētu, riskam pielāgotu agrīnas slimības diagnostikas stratēģiju var piedāvāt labi informētam vīrietim ar labu funkcionālo statusu un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu vismaz 10–15 gadi.	3	B
Agrīna PSA līmeņa noteikšana vīriešiem ar paaugstinātu PV risku: <ul style="list-style-type: none"> vīriešiem pēc 50 gadu vecuma; vīriešiem pēc 45 gadu vecuma un ar PV ģimenes anamnēzē; afroamerikāņiem; vīriešiem 40 gadu vecumā ar PSA līmeni > 1 ng/ml; vīriešiem 60 gadu vecumā ar PSA līmeni > 2 ng/ml. 	2b	A

Var apsvērt riskam pielāgotu stratēģiju (pamatojoties uz sākotnējo PSA līmeni), kas varētu būtu izmeklējumu veikšana ik pēc 2 gadiem pacientiem, kuriem jau sākotnēji ir paaugstināts risks, un kontroles starplaiks līdz 8 gadiem pacientiem, kuriem risks nav paaugstināts.	3	C
Vecumu, kurā jāpārtrauc agrīna PV diagnostika, ietekmē sagaidāmais atlikušās dzīves ilgums un funkcionālais statuss; vīriešiem, kuriem atlikušais sagaidāmās dzīves ilgums ir < 15 gadiem, maz iespējams ieguvums, pamatojoties uz <i>PIVOT</i> un <i>ERSPC</i> klīniskajiem pētījumiem.	3	A

5.2. Atsauces

- All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. [Apskatīts 2014. gada februārī]
- Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care* 2013 Apr;51(4):295-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269114>
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan;1:CD004720.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1310-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar;360(13):1320-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised populationbased prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010 Aug;11(8):725-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>
- Boniol M, Boyle P, Autier P, et al. Mortality at 120 days following prostatic biopsy: analysis of data in the PLCO study. *J Clin Oncol* 2013;31 suppl;abstr 5022.
<http://meetinglibrary.asco.org/content/113206-132>
- Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013 Dec;64(6):876-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>
- Vasarainen H, Malmi H, Määtänen L, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* 2013 Nov;52(8):1615-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786174>
- Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012 Aug;367(7):595-605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572>
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012 Mar;366(11):981-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251>

12. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006 May;24(14):2137-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682732>
13. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013 Apr;346:f2023.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126>
14. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469576>
15. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncology* 2014. Pieņemts publicēšanai.

6. DIAGNOSTIKA

Aizdomas par priekšdziedzera vēzi (PV) parasti rodas, pamatojoties uz atradi digitālā rektālā izmeklēšanā (DRI) un priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) līmeņa noteikšanu. Galīgā PV diagnozes noteikšana ir atkarīga no adenokarcinomas histopatoloģiskas pierādīšanas priekšdziedzera punkcijas biopsijas audu paraugos vai ķirurģiskajos preparātos.

6.1. Digitālā rektālā izmeklēšana (DRI)

Vairumā gadījumu priekšdziedzera vēzis ir lokalizēts priekšdziedzera perifērajā zonā un tad, ja tā tilpums ir vismaz 0,2 ml, to var atklāt ar DRI. Aptuveni 18 % visu pacientu PV atklāj pēc aizdomīga DRI rezultāta neatkarīgi no PSA līmeņa (1) (PL: 2a). Aizdomīgam DRI rezultātam pacientiem ar PSA līmeni līdz 2 ng/ml pozitīvās paredzes vērtība ir 5–30 % (2) (PL: 2a). Patoloģiska atrade DRI ir saistīta ar palielinātu audzēja malignitāti pēc Glīsona, tādēļ ir uzskatāma par indikāciju priekšdziedzera biopsijai (3,4).

6.2. Priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA)

PSA kā seruma marķiera līmeņa noteikšana ir izraisījusi revolūciju PV diagnozes noteikšanā (5). PSA ir kalikreīnam līdzīga serīna proteāze, kas veidojas gandrīz tikai priekšdziedzera epitēlijšūnās un ir orgānspecifiska, bet nav vēzspecifiska. Tādēļ tās līmenis serumā var būt paaugstināts labdabīgas priekšdziedzera hipertrofijas (LPH), prostatīta un citu, neļaudabīgu slimību gadījumā. PSA līmenis kā neatkarīgs raksturlielums vēzi ļauj paredzēt labāk nekā aizdomīga atrade DRI vai transrektālā ultrasonogrāfijā (TRUS) (6).

PSA noteikšanai ir pieejami daudzi atšķirīgi komerciāli testi, taču nav vienota, starptautiski atzīta standarta (7). PSA līmenis ir nepārtraukts raksturlielums – jo lielāka tā vērtība, jo lielāka ir PV iespējamība. Atklājumu, ka daudziem vīriešiem var būt PV, neraugoties uz zemu PSA līmeni serumā, uzsvēruši rezultāti, kas iegūti profilakses pētījumā ASV (8) (PL: 2a). 6.1. tabulā norādīts PV sastopamības biežums atkarībā no PSA līmeņa serumā 2950 vīriešiem ar PSA līmeni ≤ 4 ng/ml pētījuma placebo grupā.

6.1. tabula. PV risks zema PSA līmeņa gadījumā

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

6.1. tabulā sniegtie dati skaidri pierāda, ka PV ar malignitāti > 7 pēc Glīsona iespējams pat tad, ja PSA līmenis ir ļoti zems, un tas neļauj noteikt optimālu PSA robežvērtību nepalpējama, bet klīniski nozīmīga PV diagnostikai (PL: 3). Nomogramas var palīdzēt mazināt lieki veiktu priekšdziedzera biopsiju skaitu (9).

Aprakstītas vairākas seruma PSA līmeņa vērtības modifikācijas, kas var uzlabot PSA specifiskumu agrīnā PV diagnostikā. Tās ir:

- PSA blīvums;
- PSA blīvums pārejas zonā;
- vecumspecifiskās normas robežas;
- PSA molekulārās formas.

Taču šiem atvasinājumiem un PSA izoformām – kompleksajam PSA (*cPSA*), PSA prekursoru izoformām (*proPSA*), labdabīgajam PSA (*BPSA*) un neskartam PSA (*iPSA*) – ir ierobežots pielietojums parastos klīniskos apstākļos, tādēļ tie nav iekļauti šajās vadlīnijās.

6.2.1. Brīvā/kopējā PSA attiecība

Brīvā/kopējā PSA līmeņa attiecība (b/k PSA) ir visplašāk pētītais raksturlielums, un klīniskā praksē tas tiek visplašāk lietots LPH un PV diferencēšanai. Attiecība tiek izmantota, lai stratificētu PV risku vīriešiem, kuriem kopējais PSA līmenis ir robežās no 4 ng/ml līdz 10 ng/ml un ir negatīva atrade DRI. Prospektīvā daudzcentru klīniskā pētījumā PV biopsijā tika atklāti 56 % vīriešu, kuriem b/k PSA $< 0,10$, un tikai 8 % vīriešu, kuriem b/k PSA $> 0,25$ (10) (PL: 2a).

Taču šis raksturlielums izmantojams piesardzīgi, jo vairāki faktori pirms analīzes veikšanas, kā arī klīniskie faktori var ietekmēt b/k PSA attiecību, piemēram, brīvā PSA nestabilitāte (nestabils 4 °C un istabas temperatūrā), mainīgas testu īpašības un vienlaicīga LPH pacientiem ar lielu priekšdziedzeri, kas var radīt atšķaidījuma efektu (11). Turklāt b/k PSA līmeņa attiecībai nav klīniska pielietojuma tad, ja kopējā PSA līmenis serumā ir > 10 ng/ml, kā arī tādu pacientu uzraudzībā, kuriem ir pierādīts PV.

6.2.2. PSA pieauguma ātrums un PSA divkāršošanās laiks

Ir divas metodes, kā noteikt PSA pieaugumu laikā:

- PSA pieauguma ātrums (*PSAV*), kas tiek definēts kā absolūtais PSA seruma līmeņa palielinājums gadā (ng/ml/gadā) (12) (PL: 1b);
- PSA divkāršošanās laiks (PSA DL), kas nosaka PSA seruma līmeņa eksponenciālo palielināšanos serumā laika gaitā un tādēļ atspoguļo relatīvās izmaiņas (13).

Abiem šiem rādītājiem var būt prognostiska nozīme pacientiem ar ārstētu PV (14), taču ir ierobežots pielietojums PV diagnozes noteikšanā, jo pastāv fona "trokšņi" (kopējais priekšdziedzera tilpums, LPH), atšķiras PSA līmeņa noteikšanas starplaiki un *PSAV* un PSA DL paātrinās/palēninās laika gaitā. Prospektīvos pētījumos pierādīts, ka šie raksturlielumi nesniedz informāciju papildus tikai PSA līmeņa noteikšanai (15–18).

6.2.3. *PCA3* marķieris

PCA3 ir arvien vairāk pētīts jauns biomarķieris, kurš nosakāms sedimentā urīnā, kas iegūts pēc trīs priekšdziedzera masāžas vilcieniem/glāstiem DRI laikā. Pašlaik komerciāli pieejams dārgais *ProgenSA* urīna tests *PCA3* noteikšanai. *PCA3* vērtību nosaka priekšdziedzerim specifiskās nekodējošās RNS marķiera *PCA3* daudzums, kas normalizēts pret PSA mRNS daudzumu (urīna sedimentā). Tas ir pārāks par kopējo PSA un brīvā PSA procentuālo daudzumu, nosakot PV vīriešiem ar paaugstinātu PSA līmeni, jo tam ir raksturīgs neliels, bet nozīmīgs laukuma zem uztvērēja-operatora īpašību līknes (*AUC*) palielinājums pozitīvām biopsijām (19–22).

PCA3 vērtība palielinās, palielinoties PV tilpumam, taču informācija, vai *PCA3* vērtība ļauj neatkarīgi paredzēt malignitātes pakāpi pēc Glīsona, ir pretrunīga, un tā pielietošana par monitoringa instrumentu aktīvā uzraudzībā nav pierādīta (23). Galvenā, pašlaik aktuālā indikācija *PCA3* noteikšanai urīnā varētu būt lēmums, vai pacientam pēc sākotnēji negatīva rezultāta biopsijā ir nepieciešama atkārtota biopsija, taču testa izmaksu efektivitāte vēl ir jāpierāda.

6.3. Priekšdziedzera biopsija

6.3.1. *Pirmreizējā jeb sākotnējā biopsija*

Nepieciešamība veikt priekšdziedzera biopsiju būs atkarīga no PSA līmeņa un/vai aizdomīgas atrades DRI. Jāņem vērā arī visi turpmākie faktori: pacienta vecums, iespējamās blakusslimības (Amerikas Anesteziologu biedrības fiziskā stāvokļa klasifikācijas indekss [*ASA*] un Čarlsona [*Charlson*] blakusslimību rādītājs), kā arī terapeitiskās sekas (25). Riska stratificēšana kļūst par svarīgu instrumentu, lai samazinātu nevajadzīgi veiktu priekšdziedzera biopsiju skaitu (25).

Pirmreizēji atklāta paaugstināta PSA līmeņa gadījumā nav nepieciešams nekavējoties veikt biopsiju. Dažas nedēļas vēlāk jāpārlicinās, vai PSA līmenis patiesi ir paaugstināts, izmantojot to pašu noteikšanas metodi standartizētos apstākļos (t. i., nav bijusi ejakulācija, nav veiktas manipulācijas, piemēram, katetrizācija, cistoskopija vai transuretrāla rezekcija, un nav urīnceļu infekciju) tajā pašā diagnostiskajā laboratorijā, izmantojot tās pašas metodes (26,27) (PL: 2a).

Pašlaik par aprūpes standartu tiek atzīta priekšdziedzera biopsijas veikšana ultrasonogrāfijas kontrolē. Lai arī vairumā gadījumu priekšdziedzera biopsijas veikšanai tiek izmantota transrektāla pieeja, daži urologi labprātāk izvēlas perineālu pieeju. Vēža atklāšanas biežums, veicot perineālu priekšdziedzera biopsiju, ir salīdzināms ar vēža atklāšanas biežumu pēc transrektālas biopsijas (28,29) (PL: 1b).

Perineāla biopsija ultraskaņas vadībā ir noderīga alternatīva pieeja īpašos gadījumos, piemēram, pēc rektālas amputācijas.

6.3.2. *Atkārtota biopsija*

Indikācijas atkārtotai biopsijas veikšanai ir šādas:

- pieaugošs un/vai pastāvīgi paaugstināts PSA līmenis (riskā aplēses skatīt 6.1. tabulā);
- aizdomīga atrade DRI, vēža risks 5–30 % (1,2);
- atipiska maza acināra proliferācija (*ASAP*), vēža risks 40 % (30);
- plaša (vairākās biopsijas vietās) priekšdziedzera intraepiteliāla neoplāzija (*PIN*), vēža risks 20–30 % (20,31).

Augstas malignitātes PIN izolētā atradē vairs netiek uzskatīta par indikāciju atkārtotai biopsijai (32) (PL: 2a). Tādēļ atkārtotu biopsiju var ierosināt citas klīniskās pazīmes, piemēram, atrade DRI un PSA līmenis. Plaša PIN (t. i., vairākās biopsijas vietās) var būt pamatojums agrīnai atkārtotai biopsijai, jo turpmākais PV risks ir nedaudz paaugstināts. Ja, neraugoties uz negatīvu rezultātu priekšdziedzera biopsijā, vēl arvien ir klīniskas aizdomas par PV, iespējama anteriori lokalizēta PV izmeklēšanai var izmantot magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku (*MRI*), pēc tās veicot aizdomīgās zonas biopsiju TRUS vai *MRI* kontrolē (33).

6.3.3. Piesātinājuma biopsija

Ar piesātinājuma atkārtotas biopsijas (> 20 audu paraugi) noteikta PV sastopamība ir robežās no 30 % līdz 43 %, un tā ir atkarīga no audu parauga skaita, kas iegūti iepriekšējās biopsijās (34) (PL: 2a). Īpašos gadījumos piesātinājuma biopsiju var veikt ar transperineālu metodi. Tas ļaus atklāt papildus 38 % PV gadījumu. Šķērslis ir liels urīna retences biežums (10 %) (35) (PL: 2b).

6.3.4. Biopātņu paraugu iegūšanas vietas un skaits

Pirmreizējā biopsijā audu paraugu iegūšanas vietām posteriori un laterāli dziedzera perifērijā jāatrodas tik tālu, cik vien iespējams. Papildu audu paraugi jāiegūst no DRI/TRUS atklātām aizdomīgām zonām. Tie jāizvēlas katrā gadījumā individuāli.

Sekstanta biopsija vairs netiek uzskatīta par piemērotu. Ja dziedzera tilpums ir 30–40 ml, jāiegūst vismaz astoņi punkcijas biopsijas audu paraugi. Britu Vēža noteikšanai veiktas priekšdziedzera izmeklēšanas un terapijas pētījumā (*British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study*) ieteikts veikt punkcijas biopsiju 10 audu paraugu iegūšanai (36) (PL: 2a), un vairāk nekā 12 audu paraugi nav nozīmīgi pārliecinošāki (37) (PL: 1a).

6.3.5. Priekšdziedzera diagnostiska transuretrāla rezekcija

Diagnostiskas transuretrālas priekšdziedzera rezekcijas (*TURP*) izmantošana, lai aizstātu atkārtotu biopsiju, ir slikts līdzeklis vēža diagnostikai (38) (PL: 2a).

6.3.6. Sēklas pūslīšu biopsija

Indikācijas sēklas pūslīšu biopsijai (stadijas noteikšana) ir definētas maz. Ja PSA līmenis ir > 15 ng/ml, izredzes, ka audzējs skar sēklas pūslīšus, ir 20–25 % (39) (PL: 2a), taču biopsija ir lietderīga tikai tad, ja tās rezultāts noteikti ietekmēs terapiju, t. i., ja biopsijas rezultāts izslēdz radikālu rezekciju audzēja dēļ vai uz izārstēšanu vērstu staru terapiju. Tās pievienotā vērtība, salīdzinot ar daudzparametrisku *MRI* (mMRI), ir apšaubāma.

6.3.7. Pārejas zonas biopsija

Pārejas zonas audu paraugu iegūšanai pirmreizējā biopsijā ir ļoti mazs vēža diagnostikas biežums, tādēļ to var veikt tikai atkārtotā biopsijā (40) (PL: 1b).

6.3.8. Biopsiju antibakteriālā profilakse

Terapijas standarts ir perorāla vai intravenoza profilaktiska antibiotiku lietošana. Optimālā deva un lietošanas ilgums atšķiras. Pirmās izvēles līdzekļi ir hinolonu grupas antibiotikas, un ciprofloksacīns ir pārāks par ofloksacīnu (41) (PL: 1b), taču pēdējos gados ziņots par pieaugošu rezistenci pret hinoloniem (42), kas ir saistīta ar biežāku smagu infekciozu sarežģījumu rašanos pēc biopsijas (43).

6.3.9. Priekšdziedzera biopsija vietējā anestēzijā

Terapijas standarts ir blokāde ap priekšdziedzeri ultrasonogrāfijas kontrolē (44) (PL: 1b). Anestēzijas depo izvietojums apikāli vai bazāli rezultātu neietekmē. Vietējās anestēzijas līdzekļa infiltrācija ap priekšdziedzeri ir pārāka pār tā intrarektālu instilāciju (45) (PL: 1b).

6.3.10. Adatas aspirācijas biopsija

Adatas aspirācijas biopsija vairs netiek atzīta par aprūpes standartu.

6.3.11. Biopsijas sarežģījumi

Sarežģījumi ir saskatāma (makro) hematūrija un hematospermija (6.2. tabula) (46). Sākotnēji par smagu infekciju pēc procedūras ziņoja < 1 % gadījumu, taču dažu pēdējo gadu laikā šī sarežģījuma sastopamība ir palielinājusies, jo radušies pret antibiotikām rezistenti celmi, un pēc biopsijas ir bijis vairāk hospitalizācijas gadījumu infekciozu sarežģījumu dēļ, savukārt neinfekciozo sarežģījumu rašanās biežums palicis nemainīgs (47).

Aspirāna lietošana mazā devā vairs nav absolūta kontraindikācija (48) (PL: 1b).

6.2. tabula. Sarežģījumu procentuālais skaits uz biopsijas veikšanu skaitu neatkarīgi no iegūto biopsijas audu paraugu skaita

Sarežģījums	% biopsiju, kurās sarežģījums radies
Hematospermija	37,4
Hematūrija > 1 dienu	14,5
Asiņošana no taisnās zarnas < 2 dienas	2,2
Prostatīts	1,0
Drudzis > 38,5 °C (101,3 °F)	0,8
Epididimīts	0,7
Asiņošana no taisnās zarnas > 2 dienas, kad ir vai nav nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās	0,7
Urīna aizture	0,2
Citi sarežģījumi, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija	0,3

6.4. Attēldiagnostikas izmeklējumu nozīme

6.4.1. TRUS

Ne vienmēr būs novērojama klasiskā aina ar pavājinātu ehogenitāti priekšdziedzera perifērajā zonā. Pelēkās skalas TRUS neatklāj PV zonas ar adekvātu drošticamību (24). Tādēļ tā neļauj sistemātisku aizdomīgo zonu biopsiju aizstāt ar mērķtiecīgu aizdomīgo zonu biopsiju. Taču papildu biopsija aizdomīgajās zonās var būt noderīga.

6.4.2. Daudzparametriska MRI (mMRI)

Korelācija ar radikālā prostatektomijā iegūtiem preparātiem liecina, ka daudzparametriska MRI (mMRI), kurā T2 uzsvērti attēli tiek saistīti ar funkcionālām sekvencēm, piemēram, pēc difūzijas izsvērtu attēlu, dinamisko attēldiagnostiku ar kontrastvielas ievadīšanu vai H1-spektroskopiju, ir lieliska jutība, atklājot agresīvu vēzi ar malignitāti ≥ 7 pēc Glīsona (49–52). Secīgiem 175 pacientiem, kuriem tika veikta prostatektomija, atklāto < 0,5 cm³, 0,5–2,0 cm³ un > 2,0 cm³ audzēju daudzums procentos bija attiecīgi 21–29 %, 43–54 % un 67–75 % audzēju ar malignitāti ≤ 6 pēc Glīsona, 63 %, 82–88 % un 97 % audzēju ar malignitāti 7 pēc Glīsona un 80 %, 93 % un 100 % audzēju ar malignitāti ≥ 8 pēc Glīsona (52).

mMRI ļauj sevišķi pareizi atklāt anteriorus audzējus, kas parasti netiek atklāti sistemātiskā biopsijā (53,54), tādēļ to dēļ tiek veikta (mērķēta) atkārtota biopsija (55–57). Nesen veiktā pētījumā par 265 secīgiem pacientiem, kuriem tika veikta biopsija, audu paraugos, kas tika iegūti MR vadībā, pozitīva atrade bija 41 % pacientu; 87 % atklāto audzēju bija klīniski nozīmīgi atbilstoši Epšteina (*Epstein*) kritērijiem (55). Šo pozitīvo rezultātu ietekmē daži autori ieteikuši *mMRI* izmantot par šķirošanas izmeklējumu kandidātiem uz biopsiju, lai šādi gan uzlabotu agresīvu audzēju diagnostiku, gan samazinātu nenozīmīgu perēkļu pārmērīgu diagnostiku (58,59).

Nesen veikts daudzcentru pētījums, kurā sistemātiska biopsija tika salīdzināta ar mērķētu biopsiju (divi dažādi operatori to veica 95 pacientiem, kuri bija nosūtīti pirmreizējai priekšdziedzera biopsijai), liecināja, ka mērķētā biopsija ļauj iegūt nozīmīgi lielāku pozitivitātes īpatsvaru jebkāda vēža diagnostikā (attiecīgi 69 % un 59 %, $p = 0,033$) un klīniski nozīmīga vēža diagnostikā (attiecīgi 67 % un 52 %, $p < 0,0011$) (60).

Taču šiem daudzsološajiem rezultātiem vēl nepieciešami pierādījumi un *mMRI* kā šķirošanas izmeklēšanas izmaksu-efektivitātes aprēķini, pirms pirmā biopsija nav tikusi novērtēta. Pašlaik šaubas rada arī dažādu operatoru sniegto atzinumu atšķirības, īpaši ārpus atsauces centriem. Nesena publikācija par standartizētu rezultātu vērtēšanas sistēmu (61), iespējams, var uzlabot dažādu operatoru sniegto atzinumu saskanību, taču tas vēl ir jāpierāda (62).

6.4.3. Rekomendācija attēldiagnostikas izmeklējumiem

	PL	IP
Ja izmeklējums ir pieejams, priekšdziedzera <i>mMRI</i> var izmantot par pamatojumu (mērķētai) atkārtotai priekšdziedzera biopsijai.	2b	B

mMRI – daudzparametriskā kodolmagnētiskā rezonanses attēldiagnostika.

6.5. Patoloģija priekšdziedzera biopsijas audu paraugos

6.5.1. Makroskopisks raksturojums un audu paraugu apstrāde

Ar punkcijas biopsiju no dažādām vietām iegūtie priekšdziedzera audu paraugi uz patoloģijas laboratoriju parasti tiek nosūtīti atsevišķās mēģenēs un jāapstrādā atsevišķās kasetēs. Pirms audu paraugu apstrādes jāreģistrē biopsijas audu paraugu skaits katrā mēģenē un katra audu parauga garums. Priekšdziedzera biopsijas audu parauga garums uz histoloģiskā stikliņa nozīmīgi korelē ar PV diagnostikas biežumu (63). Lai panāktu individuālo audu paraugu labāko iespējamo saplacinājumu un izvietošanu, vienā kasetē jāiegremdē ne vairāk par trīs biopsijas audu paraugiem un jāizmanto sūkļi vai papīrs, lai audu paraugi būtu izstiepti un plakani (64,65). Lai uzlabotu neliela tilpuma audu izmaiņu atklāšanu, bloku griezumam jāveic trīs līmeņos (40). Ir noderīgi parasti montēt pārklājošos audu griezumus, ja papildus nepieciešama imūnhistoloģiska krāsošana.

6.5.2. Mikroskopēšana un rezultātu ziņojums

PV diagnoze ir balstīta uz histoloģisko izmeklēšanu. Ja atklātas aizdomīgas audu izmaiņas, jāapsver īpašas krāsošanas metodes (piemēram, bazālo šūnu krāsošana) un papildu (dziļāko) griezumam pārbaude (66–68). Diagnostiskas neskaidrības biopsijas audu paraugos bieži var atrisināt, konsultējoties ar citām nodaļām vai iegūstot otro viedokli no ārējas institūcijas (66). 6.3. tabulā norādīta lakoniska terminoloģija, ziņojot par priekšdziedzera biopsijas audu paraugu izmeklēšanas rezultātiem (64).

6.3. tabula. Ieteicamie diagnostiskie termini ziņojumā par atradi priekšdziedzera biopsijas audu paraugos*

Labdabīga atrade/nav malignu audu. Ja nepieciešams, ietver aprakstu (piemēram, atrofija)
Aktīvs iekaisums, nav malignu audu
Atipiska adenomatoza hiperplāzija/adenoze, nav pierādījumu par maligniem audiem
Granulomatozs iekaisums, nav malignu audu
Augstas pakāpes PIN, nav adenokarcinomas
Augstas pakāpes PIN ar atipiskiem dziedzeriem, aizdomas par adenokarcinomu
Atipisku dziedzeru/audu perēklis, aizdomas par adenokarcinomu/atipiska maza acināra proliferācija, aizdomas par vēzi
Adenokarcinoma

* No Van der Kwast et al. 2013 (64); PIN – priekšdziedzera intraepiteliāla neoplāzija.

Par katru biopsijas vietu jāziņo procentuālais to biopsijas audu paraugu daudzums, kuros ir karcinoma, un atbilstošā šūnu malignitātes pakāpe pēc Starptautiskās Uroloģiskās Patoloģijas biedrības (ISUP) 2005. gada Glīsona klasifikācijas (69).

Nesen veiktā pētījumā pierādīts, ka modificēta Glīsona klasifikācija panāk labāku šūnu malignitātes veida saskanību ar prognozes grupu izmaiņām (70). Atbilstoši pašlaik spēkā esošajai starptautiskajai konvencijai, priekšdziedzera biopsijā atklātu karcinomu (modificētais) Glīsona skaitlis sastāv no dominējošā (izplatītākā) karcinomas elementa malignitātes pakāpes pēc Glīsona un otras biežākās zemākās malignitātes pakāpes summas, ja audu paraugā ir divas malignitātes pakāpes. Ja audu paraugā ir trīs malignitātes pakāpes, Glīsona skaitlis sastāv no biežākās malignitātes pakāpes un lielākās malignitātes pakāpes summas neatkarīgi no tās apjoma ("mazāk par 5 %" likums). Ja karcinomu veido lielākoties 4./5. pakāpes karcinoma, neliela daļa (< 5 % karcinomas) audu, kam ir 2. vai 3. malignitātes pakāpe pēc Glīsona, ir jāignorē. Diagnozi nedrīkst noteikt tad, ja priekšdziedzera biopsijā audu Glīsona skaitlis ir 4 vai mazāk (69). Jāziņo par intraduktālu karcinomu, limfovaskulāru invāziju un audzēja izplatību ārpus priekšdziedzera. Bez ziņojuma par karcinomas iezīmēm katrā biopsijas audu paraugā parasti tiek sniegts kopējais novērtējums pēc Glīsona, pamatojoties uz atradēm atsevišķos biopsijas audu paraugos.

Audzēja audu proporcionālais daudzums (procentuālais daudzums) vai garums (milimetros) vienā biopsijas audu paraugā korelē ar audzēja tilpumu, audzēja izplatību ārpus priekšdziedzera un prognozi pēc prostatektomijas (71–73), un adenokarcinomas apjoms > 5 mm vai > 50% vienā biopsijas audu paraugā pacientiem ar karcinomu, kas novērtēta ar 6 pēc Glīsona, tiek izmantots par robežvērtību, kas nosaka tūlītēju terapijas sākšanu, nevis aktīvu kontroli. Tādēļ katrs biopsijas audu paraugs jāraksturo arī ar vēža izplatības apjomu (milimetros vai procentuālā daudzumā). Karcinomas audu garumam un karcinomas audu procentuālajam daudzumam biopsijas audu paraugā ir vienāda prognostiskā ietekme (74).

Vienīgā neliela adenokarcinomas perēkļa apjoms, ja tas lokalizēts tikai vienā no biopsijas audu paraugiem, ir skaidri jānorāda (piemēram, < 1 mm vai < 1%), jo tā var būt indikācija turpmākai diagnostiskai izmeklēšanai pirms terapijas izvēles – šāda atrade ir saistīta ar paaugstinātu izzūdoša vēža risku (75–77). Priekšdziedzera biopsijas audu paraugs, kurā nav priekšdziedzera dziedzeru, jāziņo kā diagnostiskam nolūkam nepiemērots.

6.6. Radikālas prostatektomijas (RP) preparāta patohistoloģija

6.6.1. Radikālas prostatektomijas preparāta apstrāde

Radikālā prostatektomijā (RP) iegūto preparātu histopatoloģiskās izmeklēšanas mērķis ir iegūt informāciju par PV patieso patoloģisko stadiju, maligno audu diferenciacijas pakāpi un rezekcijas līnijas statusu. Pirms iegremdēšanas parafīnā histoloģiskā izmeklējuma veikšanai tiek reģistrēta preparāta masa un izmēri. Parasti ieteicams RP preparātus parafīnā iegremdēt pilnīgi, lai nodrošinātu labāko iespējamo vēža lokalizācijas, perēkļainības un heterogenitātes novērtējumu.

Taču labākas izmaksu efektivitātes panākšanai, sevišķi liela priekšdziedzera gadījumā (> 60 g), var apsvērt arī daļēju iegremdēšanu parafīnā, izmantojot standarta metodi. Vispieņemamākā metode ir priekšdziedzera posteriorās (dorsālās) daļas pilnīga iegremdēšana parafīnā kopā ar vienu vidus-anteriooro kreiso un labo segmentu. Salīdzinot ar pilnīgu iegremdēšanu parafīnā, daļējā iegremdēšana ļāva atklāt 98 % PV, kuru vērtējums pēc Glīsona ir ≥ 7 , kā arī precīzi noteikt stadiju 96 % gadījumu (78).

Pēc RP preparāta saņemšanas histopatoloģijas laboratorijā viss preparāts tiek apstrādāts ar tinti, lai novērtētu rezekcijas līnijas statusu. Preparāts tiek fiksēts, iegremdējot buferētā formalīnā uz dažām dienām, ieteicams – pirms tā griešanas, jo griešana izraisa audu izkropļojumu. Fiksāciju var uzlabot, ar 21. izmēra šļirci preparātā injicējot formalīnu, kas ļauj panākt daudz viendabīgāku preparāta fiksāciju un griešanu pēc 24 stundām (79). Pēc fiksācijas priekšdziedzera virsotne tiek noņemta un sagriezta (para)sagītālos vai radiālos griezumos; skūšanas metode nav ieteicama (80). Neobligāta preparāta izmeklēšanas sastāvdaļa ir atsevišķa urīnpūšļa kakliņa nogriešana un sagriešana sagītālos griezumos. Atlikusī RP preparāta daļa parasti tiek sagriezta transversālos griezumos ar 3–4 mm soli, perpendikulāri posteriorai virsmai. Tad iegūtos audu slaidus var iegremdēt parafīnā un apstrādāt kā veselus montējumus vai pēc sagriešanas kvadrantos. Pilnīga montējuma apstrāde ļauj labāk vizualizēt karcinomas topogrāfisko novietojumu, kā arī ātrāk veikt histopatoloģisko izmeklēšanu. Taču tā ir daudz laiktietilpīgāka un dārga metode, kam nepieciešams specializēts aprīkojums un personāls. Lai arī pilnīga montējuma griešana var būt nepieciešama zinātniskai izpētei, rutīnai paraugu apstrādei tās priekšrocības neatsver tās trūkumus.

6.6.1.1. Rekomendācijas prostatektomijas preparāta apstrādei

	PL	IP
Ieteicama prostatektomijas preparāta pilnīga iegremdēšana parafīnā kopā ar parasto (griešana kvadrantos) vai pilnīgo montēšanu pēc griezumu iegūšanas.	3	C
Pirms griezumu veikšanas rezekcijas līnijas novērtēšanai visa RP preparātu virsma ir jāapstrādā ar tinti.	3	C
Virsošnes izpēte jāveic atsevišķi, izmantojot konusa metodi ar sagītālu vai radiālu griešanu.	3	C

RP – radikāla prostatektomija

6.6.2. Ziņojums par RP preparātu

Patoloģijas slēdzienā tiek iekļauta pamatinformācija par prognozes faktoriem, kas ir būtiski klīnisko lēmumu pieņemšanai (6.4. tabula). Tā kā par katru RP preparātu jāsniedz sarežģīta informācija, ieteicama sinoptiska ziņošana vai ziņošana atbilstoši kontrollapai (6.5. tabula). Sinoptisks slēdziens par ķirurģiskiem preparātiem ļauj panākt daudz caurskatāmāku un pilnīgāku patoloģisko slēdzienu (81).

6.4. tabula. Patologa slēdzienā sniegtā informācija

Tipēšana: > 95 % PV veido parastā (acinārā) adenokarcinoma.
Novērtējums pēc Glīsona.
(Apakš)stadijas noteikšana un audzēja rezekcijas līnijas statuss.
Ja piemēroti – intraduktāla karcinoma, audzēja ekstrakapsulārās izplatības lokalizācija un apjoms, invāzija urīnpūšļa kakliņā, ekstrakapsulārās invāzijas lateralitāte vai invāzija sēklas pūslīšos, pozitīvas rezekcijas līnijas lokalizācija un apjoms.
Var sniegt papildu informāciju par perēklainību, dominējošā audzēja diametru un dominējošā audzēja zonālo lokalizāciju (pārejas zona, perifērā zona, priekšējais rags).

6.5. tabula. Kontrollapas paraugs – slēdziens par prostatektomijas preparātiem

Histoloģiskais tips
<ul style="list-style-type: none"> Karcinomas veids, piemēram, parastā acinārā, duktālā u.c.
Histoloģiskā malignitāte
<ul style="list-style-type: none"> Primārā (dominējošā) malignitāte Sekundārā malignitāte Terciārā (trešējā) malignitāte (ja piemērojams) Kopējais/vispārējais novērtējums pēc Glīsona Aptuvenais apjoms procentos, ko veido šūnas ar 4. vai 5. pakāpes malignitāti pēc Glīsona (neobligāti)
Audzēja kvantitatīva novērtēšana (neobligāti)
<ul style="list-style-type: none"> Skartais priekšdziedzera apjoms procentos Dominējošā mezgla (ja tāds atklāts) audzēja lielums, lielākais izmērs milimetros
Patoloģiskās stadijas noteikšana (pTNM)
<ul style="list-style-type: none"> Ja audzējs izplatījies ārpus priekšdziedzera: <ul style="list-style-type: none"> norādīt, vai izplatība ir perēkļveida vai plaša, norādīt lokalizāciju(-as), norādīt, vai ir audzēja invāzija sēklas pūslīšos. Ja piemērojams, reģionālie limfmezgli <ul style="list-style-type: none"> lokālizācija, iegūto limfmezglu skaits, skarto limfmezglu skaits.
Rezekcijas līnija
<ul style="list-style-type: none"> Ja rezekcijas līnijā ir karcinoma: <ul style="list-style-type: none"> norādīt lokalizāciju un izplatību ārpus priekšdziedzera un priekšdziedzerī.
Cita informācija
<ul style="list-style-type: none"> Invāzija asinsvados un/vai intraduktāla karcinoma, ja tāda tiek atklāta

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dominējošā audzēja lokalizācija (vieta, zona) (neobligāti) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Perineirāla invāzija (neobligāti) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja tāda tiek atklāta, norādīt lokalizāciju ārpus priekšdziedzera un priekšdziedzerī |

6.6.2.1. Novērtējums atbilstoši Glīsona (Gleason) klasifikācijai

Parastās priekšdziedzera adenokarcinomas novērtējums atbilstoši (modificētai) Glīsona klasifikācijai (69) ir vienīgais spēcīgākais prognozes faktors, kas nosaka klīnisko uzvedību un atbildes reakciju pret terapiju. Tādēļ novērtējums pēc Glīsona ir viens no raksturlielumiem, kas iekļauts nomogramās, kuras paredz slimības recidīva risku pēc prostatektomijas (82).

6.6.2.2. Glīsona skaitļa interpretācija

Glīsona skaitlis ir izplatītākās un otrās izplatītākās (vērtējot pēc tilpuma) audu malignitātes summa pēc Glīsona. Ja audos ir tikai viena malignitātes pakāpe, primārā malignitāte tiek divkāršota. Ja šūnas ar atbilstošu malignitātes pakāpi veido $\leq 5\%$ audzēja tilpuma, šī malignitāte netiek iekļauta Glīsona skaitlī (5% likums). Slēdzienā tiek norādīts ne tikai kopējais novērtējums pēc Glīsona, bet arī primārā un sekundārā malignitāte, piemēram, Glīsona skaitlis 7 (4 + 3). Vispārējais novērtējums pēc Glīsona tiek sniegts tad, ja ir vairāki audzēji, taču slēdzienā noteikti jāraksturo arī atsevišķais audzēja perēklis, kurā ir lielākā malignitāte pēc Glīsona. Trešējais novērtējums ar 4. vai 5. pakāpes malignitāti pēc Glīsona, sevišķi tad, ja šādu šūnu apjoms pārsniedz 5% PV tilpuma, ir nevēlamas prognozes indikators bioķīmiskam slimības recidīvam. Slēdzienā jānorāda ne tikai audzēja novērtējums pēc Glīsona, bet arī trešējā malignitāte, ja tāda ir, un aptuvenais procentuālais apjoms, kādu šādas šūnas veido no audzēja tilpuma (83).

6.6.2.3. Definīcija audzēja izplatībai ārpus priekšdziedzera

Priekšdziedzera karcinomas patoloģiskās stadijas noteikšanai ieteicama Starptautiskās Apvienības pret vēzi (*International Union Against Cancer*) TNM stadiju klasifikācijas sistēma (80,84). pT2 stadijas PV patoloģiskā klasifikācija apakšstadijās nav obligāta, jo tā nekorelē ar klīnisko T2 apakšstadiju, tādēļ tai nav prognostiskas nozīmes (85).

Karcinomas ekstrakapsulāra invāzija ir ieteicamais termins, lai raksturotu audzēja atrašanos ārpus priekšdziedzera robežām. Ekstrakapsulāra invāzija tiek raksturota kā karcinoma, kas ir sajaukusies ar ap priekšdziedzeri esošajiem taukaudiem vai izvirzījies ārpus priekšdziedzera aprisēm, piemēram, priekšdziedzera anteriorās daļas neirovaskulārajā kūlītī. Arī karcinomas invāzija urīnpūšļa kakliņā tiek uzskatīta par karcinomas ekstrakapsulāru invāziju. Slēdzienā ieteicams norādīt ne tikai ekstrakapsulārās karcinomas lokalizāciju, bet arī tās apjomu, jo audzēja invāzija ir saistīta ar recidīva risku.

Terminiem "perēkļveida" un "neperēkļveida" vai "plaša invāzija ārpus priekšdziedzera" nav vispārpieņemtu un starptautiski atzītu definīciju. Daži autori kā perēkļveida ekstensiju raksturo izplatību "dažos dziedzeros" (86) vai invāziju, kas ir < 1 liela palielinājuma redzes lauka (87), savukārt citi autori nosaka invāzijas dziļumu milimetros (88). Pašlaik par klīniski noderīgu tiek atzīts slēdziens, kurā tiek ziņots par karcinomas izplatības apjomu ārpus priekšdziedzera, piemēram, mazāk vai vairāk par 1 liela palielinājuma redzes lauku vai 1 mm (89).

Priekšdziedzera virsotnē audzēja šūnu sajaukšanās ar skeleta muskuļiem netiek uzskatīta par izplatību ārpus priekšdziedzera. Mikroskopiska invāzija urīnpūšļa kakliņa mazās gludo muskuļu šķiedrās netiek pielīdzināta (makroskopiskai) invāzijai urīnpūšļa sienā, jo tai nav neatkarīga paredzes faktora nozīmes, paredzot PSA recidīvu (90,91), un slēdzienā tas jānorāda kā ekstrakapsulāra invāzija (pT3a). Pozitīva rezekcijas līnija urīnpūšļa kakliņā slēdzienā jānorāda kā ekstrakapsulāra invāzija (pT3a) ar pozitīvu rezekcijas līniju, nevis kā slimība pT4 stadijā. Audzējs atbilst pT4 stadijai tikai tad, ja atbilstoši urologa atzinumam ir notikusi audzēja invāzija urīnpūšļa sienas muskuļslānī (92).

6.6.3. Priekšdziedzera vēža tilpums

RP preparātu PV tilpuma neatkarīgā prognostiskā vērtība nav noskaidrota (87,93–96). Taču PV tilpuma robežvērtība 0,5 ml vēl arvien ir svarīgs raksturlielums, lai nenozīmīgu vēzi diferencētu no klīniski būtiska audzēja (93). Priekšdziedzera radioloģiskās attēldiagnostikas metožu pastāvīga pilnveidošanās ļauj daudz precīzāk noteikt audzēja tilpumu pirms ķirurģiskās operācijas. Tādēļ var būt ieteicams veikt dominējošā audzēja mezgla (ja tāds tiek atklāts) lielākā izmēra novērtēšanu vai aptuveni novērtēt vēža audu procentuālo daudzumu priekšdziedzerī.

6.6.4. Rezekcijas līniju statuss

Rezekcijas līniju statuss ir neatkarīgs bioķīmiska recidīva riska faktors. Rezekcijas līnija ir pozitīva, ja audzēja šūnas saskaras ar uz preparāta virsmas esošo tinti. Rezekcijas līnija ir negatīva, ja audzēja šūnas atrodas ļoti tuvu iekrāsotajai ķirurģiskā griezumam virsmai (94) vai atrodas tādu audu virsmā, uz kuriem nav tintes.

Ja audiem ir nopietni saspieduma artefakti (parasti apikālajā galā), rezekcijas līnijas statuss var nebūt vērtējams (97). Rezekcijas līnijas statuss nav atkarīgs no patoloģiskās stadijas, un pozitīva rezekcijas līnija nepierāda ekstrakapsulāru invāziju (98). Nav pietiekami daudz pierādījumu, lai pozitīvās līnijas garumu saistītu ar recidīva risku (87). Taču slēdzienā jānorāda perēkļainības pakāpe un pozitīvas rezekcijas līnijas apjoms, piemēram, lineārais garums milimetros vai to bloku skaits, kuros audiem ir pozitīva rezekcijas līnija.

6.6.5. Citi faktori

Atbilstoši Amerikas Patologu koledžas (*College of American Pathologists*) konsensusa nostādņēm (99) citi, papildus iespējamie biomarkķieri vēl nav pietiekami pētīti, lai būtu pierādīta to papildu prognostiskā vērtība un klīniskā noderība ārpus pacientu standartaprūpes apstākļiem (III kategorija), un šādi biomarkķieri ir perineirāla invāzija, neuroendokrīna diferenciācija, mikroasinsvadu blīvums, kodolu apaļums, hromatīna tekstūra, citi kariometriskie faktori, proliferācijas marķieri, PSA atvasinājumi un citi faktori (piemēram, onkogēni, audzējsupresorgēni vai apoptozes gēni).

6.7. Rekomendācijas priekšdziedzera vēža (PV) diagnostikai

	PL	IP
Priekšdziedzera vēža malignitāte jānosaka atbilstoši ISUP 2005. gada modificētajai Glīsona audu malignitātes sistēmai.	2a	A
Lēmums veikt biopsiju ir jābalsta uz PSA līmeņa noteikšanu un atradi DRI.	2b	A
Sākotnējai diagnozei ultrasonogrāfiskas attēldiagnostikas vadībā ir jāveic 10–12 sistemātiskas transrektālas vai transperineālas perifēro zonu punkcijas biopsijas.	2a	B
Veicot transrektālu adatas biopsiju, jānodrošina profilaktiska antibiotiku lietošana.	1b	A
Priekšdziedzera adatas biopsiju laikā ieteicama vietējās anestēzijas līdzekļa infiltrācija ap priekšdziedzeri.	1a	A
Priekšdziedzera punkcijas biopsijas no dažādām priekšdziedzera vietām apstrādei un patologa atzinumam jāiesniedz šķirti.	3	A
Prostatektomijas preparātu apstrādē un patoloģijas rezultātu ziņošanā jāievēro 2010. gada ISUP konsensusa sanāksmē sniegtās vadlīnijas.	3	A

DRI – digitāla rektālā izmeklēšana; ISUP – Starptautiskā Uroloģiskās patoloģijas biedrība; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

6.8. Atsauces

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>
3. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158030>
4. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977>
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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 May;151(5):1283-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
7. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May;350(22):2239-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
9. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008 Jul;180(1):150-4; discussion 154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398>
10. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998 May;279(19):1542-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
11. Stephan C, Lein M, Jung K, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan;79(1):104-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>
12. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr;267(16):2215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>
13. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing

- cancer volume. *Cancer* 1993 Mar;71(6):2031-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>
14. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
 15. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>
 16. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>
 17. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009 Aug;27(22):3591-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163>
 18. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan;27(3):398-403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>
 19. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1587-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
 20. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):8-15; discussion 15-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>
 21. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 May;179(5):1804-9; discussion 1809-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398>
 22. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 Jan;70(1):10-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043>
 23. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):1045-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871709>
 24. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644656>
 25. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):79-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733959>
 26. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May;289(20):2695-700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116>

27. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostatespecific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):59-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>
28. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb;71(2):191-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>
29. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008 June;11:134-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533394>
30. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
31. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976>
32. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
33. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb;19(2):470-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758786>
34. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498-505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>
35. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636>
36. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
37. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May;175(5):1605-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
38. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov;62(5):883-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>
39. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996 Nov;48(5):757-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>
40. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):916-

- 21; discussion 921.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>
41. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):682-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
 42. Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al. Spanish EARS-Net Study Group. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 2011 Mar;66(3):664-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172788>
 43. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-medicare. *J Urol* 2011 Nov;186(5):1830-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136>
 44. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002 May;41(5):508-14; discussion 514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>
 45. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004 Oct;22(4):281-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>
 46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Prostate Cancer Early Detection, V.2.2012, p 15. www.nccn.org
 47. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013 Dec;64(6):876-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>
 48. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urol* 2007 Sep;70(3):501-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919>
 49. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 2010 Apr;255(1):89-99.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>
 50. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011 Nov;186(5):1818-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089>
 51. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 2012 Nov;47(11):624-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011187>
 52. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localization on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013 Jul;23(7):2019-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494494>
 53. Hoeks CM, Hambroek T, Yakar D, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology* 2013 Jan;266(1):207-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143029>

54. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb;19(2):470-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758786>
55. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012 Nov;62(5):902-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325447>
56. Habchi H, Bratan F, Paye A, et al. Value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging for predicting biopsy results in first or repeat biopsy. *Clin Radiol* 2014 Mar;69(3):e120-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333000>
57. Portalez D, Rollin G, Leandri P, et al. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies. *Eur Radiol* 2010 Dec;20(12):2781-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680293>
58. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009 Apr;6(4):197-206.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333226>
59. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):962-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367519>
60. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy-- Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2013 Aug;268(2):461-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579051>
61. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012 Apr;22(4):746-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322308>
62. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 2013 Nov;269(2):482-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788719>
63. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May;59(5):698-703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>
64. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013 Sep;463(3):367-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918245>
65. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000 Sep;31(9):1102-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578>
66. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Aug;123(8):687-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224>

67. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):835-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037>
68. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998 Apr;109(4):416-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395>
69. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
70. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180(2):548-52; discussion 552-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550106>
71. Sebo TJ, Chevillat JC, Riehle DL, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001 Jun;91(11):2196-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>
72. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May;167(5):2032-5; discussion 2036.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>
73. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, et al. Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>
74. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008 Aug;53(2):177-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501>
75. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004 Jan;45(1):36-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667513>
76. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer* 2005 Feb;103(4):708-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648082>
77. Trpkov K, Gao Y, Hay R, et al. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):811-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740032>
78. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001 May;32(5):494-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>

79. Ruijter ET, Miller GJ, Aalders TW, et al. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. *J Pathol* 1997 Nov;183(3):369-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995>
80. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
81. Chan NG, Duggal A, Weir MM, et al. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008 Aug;51(4):284-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652>
82. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
83. Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007 May;8(5):411-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>
84. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):349-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>
85. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011 Jan;24(1):16-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340>
86. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 Jul;150(1):135-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>
87. Marks M, Koch MO, Lopez-Beltran A, et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007 Aug;38(8):1207-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720>
88. Sung MT, Lin H, Koch MO, et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007 Feb;31(2):311-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778>
89. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011 Jan;24(1):26-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802467>
90. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep;64(3):551-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591>

91. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009;105(6):776-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529>
92. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 Dec;51(5):423-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>
93. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1155-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>
94. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005 May;216:34-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
95. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004 Aug;172(2):508-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>
96. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):237-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>
97. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008 Oct;32(10):1503-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939>
98. Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2008 Aug;32(8):1201-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
99. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul;124(7):995-1000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>

7. KLĪNISKĀS STADIJAS NOTEIKŠANA

Priekšdziedzera vēža (PV) izplatības apjomu parasti novērtē ar DRI un PSA līmeņa noteikšanu, īpašos gadījumos izmeklējumiem pievienojot arī skeleta scintigrāfiju un datortomogrāfiju (DT) vai *MRI*.

7.1. T stadijas novērtējums

7.1.1. DRI atrade, PSA līmenis un biopsijas rezultāts

Pirmā izmeklējumu pakāpe ir audzēja lokālās izplatības vērtējums, un lēmumu par terapiju visvairāk ietekmē atzinums par orgānā norobežotu (T1–T2) vai ekstrakapsulāru (T3–T4) audzēja izplatību. DRI rezultāti slimības izplatību bieži novērtē pārāk zemu; DRI atrades pozitīva korelācija ar audzēja patoloģisko stadiju atklāta < 50 % gadījumu (1). Taču plašāki izmeklējumi adekvātai T stadijas noteikšanai ir ieteicami tikai atsevišķos gadījumos, kad precīzāk noteikta stadija tieši ietekmē lēmumu par terapiju, t. i., kad iespējama uz izārstēšanu vērsta terapija.

Lielākai audzēja stadijai atbilst augstāks PSA līmenis serumā. Taču, PSA līmeni nosakot konkrētam pacientam, šim izmeklējumam ir ierobežota spēja precīzi paredzēt galīgo patoloģisko stadiju. PSA veidojas gan labdabīgos, gan ļaundabīgos priekšdziedzera audos, tāpēc PSA koncentrācija serumā nav tieši saistīta ar klīnisko un patoloģisko audzēja stadiju (2). No pētītajiem priekšdziedzera adatas biopsijā noteiktajiem raksturlielumiem pozitīvu rezekcijas līniju, invāziju sēklas pūslīšos (ISP) un slimības ekstrakapsulāru invāziju vislabāk ļāva paredzēt ļaundabīgo audu apjoms procentos (3). Neatkarīgs ekstrakapsulāras invāzijas, pozitīvas rezekcijas līnijas un limfmezglu invāzijas paredzes faktors ir lielāks to audzēja biopsiju skaits, kuros ir ļaundabīgi audi (4). Faktoru kombinācija, ko veido PSA līmenis serumā, audzēja malignitāte pēc Glīsona priekšdziedzera biopsijā un klīniskā T stadija (piemēram, *Partin* tabulas), galīgo patoloģisko stadiju ļauj paredzēt labāk nekā katrs atsevišķais raksturlielums (5,6). Šie modeļi palīdz atlasīt kandidātus nervus saudzējošai operācijai un pieņemt lēmumu, vai ir jāveic limfadenektomija (skatīt 7.2. punktu "N stadijas noteikšana"). Iespēja paredzēt T stadiju, pamatojoties uz PSA molekulārajām formām, ir pretrunīga, un to noteikšana parastā klīniskā praksē nav indicēta (7,8).

Karcinomas invāzija sēklas pūslīšos (SP) ļauj paredzēt lokālu recidīvu un attālu terapijas neveiksmi. Sēklas pūslīšu biopsiju var izmantot, lai palielinātu stadijas noteikšanas pareizību pirms operācijas (9). Tā nav ieteicama kā pirmās izvēles izmeklēšanas metode, taču ir izmantojama pacientiem ar būtisku sēklas pūslīšu invāzijas risku, ja pozitīva atrade SP biopsijā ietekmēs lēmumu par terapiju. Kandidāti SP biopsijai varētu būt pacienti, kuru slimības klīniskā stadija ir lielāka par T2a un kuriem PSA līmenis serumā pārsniedz 10 ng/ml (10,11). Pacientiem, kuriem jebkurā no pirmreizējām biopsijām ir pozitīva vēža atrade, daudz lielāka pozitīvas atrades iespēja ir arī SP biopsijā (12).

Transperineāla trīsdimensionāla priekšdziedzera kartēšanas biopsija (*3D-PMB*) var būt perspektīva alternatīva transrektālai biopsijai, jo *3D-PMB* ļauj audzēja lokalizāciju, apjomu un malignitāti pēc Glīsona noteikt pareizāk (13). Atšķirībā no transrektālās saturācijas biopsijas *3D-PBM* gadījumā sarežģītumu/komplikāciju rašanās biežums ir pieņemams. Jautājums par baktēriju rezistenci varētu vēl vairāk palielināt šīs pieejas pievilcību.

7.1.2. Transrektālā ultraskaņa (TRUS)

Priekšdziedzera apskatei visbiežāk izmantotā metode ir TRUS. Taču TRUS ļauj atklāt tikai 60 % audzēju, savukārt pārējos gadījumus audzēja izoehogenitātes dēļ šādi atklāt nevar. Lielā multiinstitucionālā pētījumā TRUS neļāva paredzēt orgānā norobežotu slimību daudz precīzāk par DRI (14). Šie atklājumi apstiprinājās citā lielā pētījumā, kurā tika pierādīts, ka TRUS nav nozīmīgi pārāka par DRI (15). DRI un TRUS kombinācija T3a stadijas PV ļauj atklāt daudz precīzāk nekā katra metode atsevišķi (16) (PL: 3).

Uzskata, ka trīsdimensionālā TRUS (3D-TRUS) stadiju ļauj noteikt pareizāk nekā 2-D metodes (17). Pētītas vairākas 3D pelēkās skalas TRUS palīgmetodes. Lielāka vēža diagnostikas jutība panākta, papildus izmantojot spēcīgu krāsu doplrehogrāfiju un kontrastvielas (18–20). Diemžēl visas TRUS metodes vēl arvien lielākoties atkarīgas no radioloģijas speciālista un neļauj T2 stadijas audzējus ar pietiekamu precizitāti diferencēt no T3 stadijas audzējiem, tādēļ nav ieteicamas standarta pielietojumam stadijas noteikšanā.

7.1.3. Daudzparametriskais magnētiskās rezonanses izmeklējums (mMRI)

Visnoderīgākā sekvenca lokālās stadijas noteikšanai MRI vēl arvien ir T2 uzsvērto attēlu iegūšana. Ja lauka stiprums ir 1,5 T, MRI ir maza jutība ekstrakapsulāras karcinomas invāzijas (EKI) (22–28 %) vai ISP (0–71 %) atklāšanā, taču lielāks specifiskums (attiecīgi 61–100 % un 62–100 %) (7.1. un 7.2. tabula). Kopumā MRI pareizība, T1–T2 stadiju atšķirot no > T3 stadijas, vairumā pētījumu ir 50–85 % (7.3. tabula). Šos neiepriecinošos rezultātus var skaidrot ar faktu, ka MRI nav iespējams atklāt

mikroskopisku EKI. Metodes jutība palielinās, palielinoties audzēja invāzijas radiālajam garumam taukajos priekšdziedzeri. Vienā pētījumā EKI tika atklāta 14 % gadījumu, ja invāzijas radiālais garums bija < 1 mm, un 100 % gadījumu, ja tas bija > 3 mm (23). Citā pētījumā, kurā perēkļveida un neperēkļveida (plašas) ekstrakapsulāras invāzijas nodalīšanai tika izmantoti Epšteina kritēriji (41), MR jutība, specifiskums un pareizība, nosakot pT3 stadiju, bija attiecīgi 40 %, 95 % un 76 % perēkļveida (t. i., mikroskopisku) invāzijas gadījumā un 62 %, 95 % un 88 % plašas ekstrakapsulāras invāzijas gadījumā (31).

Endorektālās spoles izmantošana ar lauka stiprumu 1,5 T uzlabo stadijas noteikšanas pareizību, kā tas pierādīts divos pētījumos, kuros endorektālās un ārējās spoles kombinācijas pareizība bija 77–83 %, bet tikai ārējās spoles pareizība bija 59–68 % (34,42). Lokālās stadijas noteikšanu, vismaz radioloģijas speciālistiem ar mazāku pieredzi, var uzlabot arī dinamiskais pēckontrasta izmeklējums kombinācijā ar T2 uzsvērto attēlu (32,35). Liels lauka stiprums ļauj iegūt augstas izšķirtspējas T2 uzsvērto attēlu (43), un ar lauka stiprumu 3 T iegūtie rezultāti šķiet labāki nekā rezultāti, kas iegūti ar lauka stiprumu 1,5 T (33,40) (7.3. tabula). Pat tad, ja MRI veikspēja lokālās stadijas noteikšanā nav nevainojama, kombinācijā ar klīniskajiem datiem tā var uzlabot patoloģiskās stadijas paredzi (44,45).

Tā kā MRI ir maz jutīga pret mikroskopisku invāziju, tā nav ieteicama lokālās stadijas noteikšanai pacientiem ar zemu risku, taču MRI var būt noderīga atsevišķiem pacientiem ar vidēja vai augsta riska vēzi (44,46,47).

7.1. tabula. MRI veikspēja ekstrakapsulāras invāzijas atklāšanā

	Lauka stiprums	Pulsa sekvenca	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
<i>Outwater</i> , 1994 (21)	1,5 T	T2	30	68	72	32	-	71
<i>Harris</i> , 1995 (22)	1,5 T	T2	50	57/ 20 ⁽¹⁾	61/ 100 ⁽¹⁾	36/ 100 ⁽¹⁾	79/ 65 ⁽¹⁾	64/ 68 ⁽¹⁾
<i>Jager</i> , 1996 (23)	1,5 T	T2	34	36	89	36	88	79
<i>Chefchaoui</i> , 1996 (24)	1,5 T	T2	47	52	100	100	72	79
<i>Presti</i> , 1996 (25)	1,5 T	T2	56	91	49	51	90	-
<i>Yu</i> , 1997 (26)	1,5 T	T2	77	82/ 47/ 59 ⁽²⁾	72/ 74/ 67 ⁽²⁾	70/ 59/ 59 ⁽²⁾	84/ 64/ 67 ⁽²⁾	77/ 62/ 64 ⁽²⁾
<i>Rorvik</i> , 1999 (27)	1,5 T	T2	31	71	47	53	67	-
<i>Yu</i> , 1999 (28)	1,5 T	T2	53	54/ 17 ⁽³⁾	95/ 94 ⁽³⁾	76/ 44 ⁽³⁾	88/ 79 ⁽³⁾	85/ 76 ⁽³⁾
<i>Ikonen</i> , 2001 (29)	1,5 T	T2	44	22	99	-	-	95
<i>May</i> , 2001 (30)	1,5 T	T2	56	80/ 67 ⁽⁴⁾	97/ 50 ⁽⁴⁾	-	-	93/ 53 ⁽⁴⁾
<i>Cornud</i> , 2002 (31)	1,5 T	T2	336	38	94	-	-	77

	Lauka stiprums	Pulsa sekvence	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
Futterer, 2005 (32)	1,5 T	T2	124	59/ 50 ⁽⁵⁾	96/ 93 ⁽⁵⁾	87/ 77 ⁽⁵⁾	83/ 79 ⁽⁵⁾	83/ 79 ⁽⁵⁾
Futterer, 2005 (32)	1,5 T	T2+DPI	124	65/ 74 ⁽⁵⁾	95/ 94 ⁽⁵⁾	88/ 86 ⁽⁵⁾	84/ 87 ⁽⁵⁾	85/ 87 ⁽⁵⁾
Heijmink, 2007 (33)	3 T	T2	46	0-8/ 8-77 ⁽⁶⁾	91-100/ 94-97 ⁽⁶⁾	ND	ND	67-74/ 70-89 ⁽⁶⁾
Futterer, 2007 (34)	1,5 T	T2	88	43-60/ 47-63 ⁽⁷⁾	70-72/ 96 ⁽⁷⁾	50-56/ 88-90 ⁽⁷⁾	66-73/ 73-80 ⁽⁷⁾	61-66/ 76-83 ⁽⁷⁾
Bloch, 2007 (35)	1,5 T	T2	159	64/ 54 ⁽⁸⁾	86/ 91 ⁽⁸⁾	70/ 75v	82/ 79 ⁽⁸⁾	ND
Bloch, 2007 (35)	1,5 T	T2+DPI	159	91-82 ⁽⁸⁾	95 ⁽⁸⁾	91-90 ⁽⁸⁾	95-91 ⁽⁸⁾	ND ⁽⁸⁾

DPI – dinamiskais pēckontrasta izmeklējums; n – pacientu skaits; ND – nav datu; Se – sensitivitāte (jutība); Spe – specifiskums; PPV – pozitīvās paredzes vērtība; NPV – negatīvās paredzes vērtība.

(1) Rezultāti 25 pirmajos gadījumos / 25 pēdējos gadījumos.

(2) Rezultāti, kādus ieguvuši radioloģijas speciālisti ar 3 gadu / 1 gada / 6 mēnešu pieredzi.

(3) Rezultāti, kādus ieguvuši radioloģijas speciālisti ar 5 gadu / 2 gadu pieredzi.

(4) Rezultāti, kādus ieguvuši divi pieredzējuši radioloģijas speciālisti.

(5) Rezultāti, kādus ieguvis viens pieredzējis radioloģijas speciālists un divi mazāk pieredzējuši speciālisti, panākot konsensusa lēmumu.

(6) Rezultāti, kādus ieguvuši četri radioloģijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar ķermeņa spoli / ar endorektālu spoli.

(7) Rezultāti, kādus ieguvuši pieci radioloģijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar mazā iegurņa ārējo spoli / ar kombinētu mazā iegurņa ārējo un endorektālām spolēm.

(8) Rezultāti, kādus ieguvuši radioloģijas speciālisti ar 4 un 15 gadu pieredzi.

7.2. tabula. MRI veikspēja invāzijas noteikšanā sēklas pūslīšos

	Lauka stiprums	Pulsa sekvence	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
Chelsky, 1993 (36)	1,5 T	T2	47	63	97	83	93	91
Harris, 1995 (22)	1,5 T	T2	50	50/ 67 ⁽¹⁾	62/ 89 ⁽¹⁾	20/ 67 ⁽¹⁾	87/ 89 ⁽¹⁾	60/ 84 ⁽¹⁾
Jager, 1996 (23)	1,5 T	T2	34	55	85	60	79	74
Chefchaouni, 1996 (24)	1,5 T	T2	47	25	97	66	86	85
Presti, 1996 (25)	1,5 T	T2	56	50	94	40	96	-
Rorvik, 1999 (27)	1,5 T	T2	31	71	83	56	91	-
Ikonen, 2001 (29)	1,5 T	T2	44	50	90	-	-	88

	Lauka stiprums	Pulsa sekvenca	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
May, 2001 (30)	1,5 T	T2	54	58/ 0 ⁽²⁾	95/ 81 ⁽²⁾	-	-	87/ 73 ⁽²⁾
Cornud, 2002 (31)	1,5 T	T2	336	34	99	-	-	89
Futterer, 2005 (32)	1,5 T	T2	124	71/ 43 ⁽³⁾	99/ 99 ⁽³⁾	85/ 75 ⁽³⁾	98/ 96 ⁽³⁾	97/ 95 ⁽³⁾
Futterer, 2005 (32)	1,5 T	T2+DPI	124	71/ 71 ⁽³⁾	100/ 100 ⁽³⁾	100/ 100 ⁽³⁾	98/ 98 ⁽³⁾	98/ 98 ⁽³⁾
Heijmink, 2007 (33)	3 T	T2	46	0-20/ 0-40 ⁽⁴⁾	88-100/ 100 ⁽⁴⁾	ND	ND	ND
Futterer, 2007 (34)	1,5 T	T2	88	30-50/ 40-90 ⁽⁵⁾	80-94/ 92-99 ⁽⁵⁾	26-43/ 57-91 ⁽⁵⁾	91-93/ 92-99 ⁽⁵⁾	76-86/ 90-98 ⁽⁵⁾

DPI – dinamiskais pēckontrasta izmeklējums; n – pacientu skaits; ND – nav datu; Se – sensitivitāte (jutība); Spe – specifiskums; PPV – pozitīvās paredzes vērtība; NPV – negatīvās paredzes vērtība.

⁽¹⁾ Rezultāti 25 pirmajos gadījumos / 25 pēdējos gadījumos.

⁽²⁾ Rezultāti, kādus ieguvuši divi pieredzējuši radioloģijas speciālisti.

⁽³⁾ Rezultāti, kādus ieguvuši viens pieredzējis radioloģijas speciālists un divi mazāk pieredzējuši speciālisti, panākot konsensusa lēmumu.

⁽⁴⁾ Rezultāti, kādus ieguvuši četri radioloģijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar ķermeņa spoli / ar endorektālu spoli.

⁽⁵⁾ Rezultāti, kādus ieguvuši pieci radioloģijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar mazā iegurņa fāzes metodes ārējo spoli / ar kombinētu mazā iegurņa ārējo un endorektālām spolēm.

7.3. tabula. MRI veiktspēja, paredzot > pT3 stadijas slimību

	Lauka stiprums	Pulsa sekvenca	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
Chelsky, 1993 (36)	1,5 T	T2	47	58	78	73	64	68
Tempany, 1994 (37)	1,5 T	T2	183	60	42	-	-	52
Quinn, 1994 (38)	1,5 T	T2	70	-	-	-	-	51/ 67 ⁽¹⁾
Harkaway, 1995 (39)	1,5 T	T2		26	77	50	54	51
Jager, 1996 (23)	1,5 T	T2	34	67	68	53	79	68
Chefchaoui, 1996 (24)	1,5 T	T2	47	53	94	94	58	70
Presti, 1996 (25)	1,5 T	T2	56	47	86	51	84	62,5
Cornud, 2002 (31)	1,5 T	T2	336	40	95	-	-	76

	Lauka stiprums	Pulsa sekvence	n	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	Precizitāte (%)
<i>Futterer, 2005 (32)</i>	1,5 T	T2	124	60/ 51 ⁽²⁾	97/ 93 ⁽²⁾	91/ 78 ⁽²⁾	83/ 79 ⁽²⁾	84/ 79 ⁽²⁾
<i>Futterer, 2005 (32)</i>	1,5 T	T2+DPI	124	69/ 71 ⁽²⁾	97/ 95 ⁽²⁾	92/ ND ⁽²⁾	85/ ND ⁽²⁾	87/ 87 ⁽²⁾
<i>Futterer, 2006 (40)</i>	3 T	T2	32	55-85 ⁽³⁾	94-99 ⁽³⁾	29-79 ⁽³⁾	98-99 ⁽³⁾	91-98 ⁽³⁾
<i>Heijmink, 2007 (33)</i>	3 T	T2	46	7-13/ 13-80 ⁽⁴⁾	81-100/ 94-100 ⁽⁴⁾	25-100/ 50-100 ⁽⁴⁾	66-69/ 69-91 ⁽⁴⁾	59-70/ 67-93 ⁽⁴⁾
<i>Futterer, 2007 (34)</i>	1,5 T	T2	88	47-61/ 56-64 ⁽⁵⁾	62-69/ 96-98 ⁽⁵⁾	54-61/ 91-96 ⁽⁵⁾	64-69/ 73-77 ⁽⁵⁾	59-65/ 78-83 ⁽⁵⁾

DPI – dinamiskais pēckontrasta izmeklējums; n – pacientu skaits; ND – nav datu; Se – sensitivitāte (jutība); Spe – specifiskums; PPV – pozitīvās paredzes vērtība; NPV – negatīvās paredzes vērtība.

⁽¹⁾ *Prospektīvā / retrospektīvā precizitāte.*

⁽²⁾ *Rezultāti, kādus ieguvusi viens pieredzējis radiologijas speciālists un divi mazāk pieredzējuši speciālisti, panākot konsensusa lēmumu.*

⁽³⁾ *Rezultāti, kādus ieguvusi trīs neatkarīgi radiologijas speciālisti.*

⁽⁴⁾ *Rezultāti, kādus ieguvuši četri radiologijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar ķermeņa spoli / ar endorektālu spoli.*

⁽⁵⁾ *Rezultāti, kādus ieguvuši pieci radiologijas speciālisti, interpretējot attēlus, kas iegūti ar mazā iegurņa ārējo spoli / ar kombinētu mazā iegurņa ārējo un endorektālām spolēm.*

7.2. N stadijas novērtējums

7.2.1. PSA līmenis un biopsijas rezultāts

N stadija jānosaka tikai tad, ja rezultāts tieši ietekmēs lēmumu par terapiju. Parasti tie ir pacienti, kuriem tiek plānota iespējama uz izārstēšanu vērsta terapija. Ar augstāku metastāžu risku limfmezglos ticis saistīts augstāks PSA līmenis, T2b–T3 stadijas slimība, mazdiferencēts audzējs un audzēja invāzija perineirālos audos (5,48,49). Tikai PSA līmeņa noteikšana neļauj paredzēt metastāzes limfmezglos konkrētam pacientam.

Lai definētu pacientus, kuriem ir zems metastāžu risks limfmezglos, t. i., < 10%, var izmantot nomogramas vai *Partin* tabulas (6,50). Var lietot arī vienkāršo *Roach* formulu (51). Šādos gadījumos pirms iespējamās uz izārstēšanu vērsta terapijas N stadijas noteikšanas procedūras var neveikt pacientiem, kuriem PSA līmenis serumā ir ≤ 20 ng/ml, lokālā slimības stadija nepārsniedz T2a un audzēja Glīsona skaitlis ir < 6 (5).

N1 stadijas riska noteikšanai izmantots arī to šūnu apjoms sekstanta biopsijā, kuru malignitāte pēc Glīsona ir 4. Tika atklāts, ka tad, ja kādā biopsijas audu paraugā dominēja šūnu malignitāte 4 pēc Glīsona vai > trīs biopsijas audu paraugos bija jebkāda to šūnu sastopamība, kuru malignitāte ir 4 pēc Glīsona, limfmezglu metastāžu risks bija 20–45 %. Atlikušajiem pacientiem risks bija 2,5 %, apliecinot, ka limfmezglu stadijas noteikšana atsevišķiem pacientiem nav nepieciešama (52).

7.2.2. Limfmezglu novērtējums ar datortomogrāfiju (DT) un MRI

Nosakot PV limfmezglu stadiju, vēdera dobuma DT un MRI ir līdzīga veikspēja. Šīs metodes netieši vērtē audzēja invāziju limfmezglos, nosakot limfmezglu diametru. Tādēļ to jutība ir zema un tās neļauj atklāt mikroskopisku audzēja invāziju. Ja sliexnis ir 10 mm, DT vai MR jutība ir < 40 % (53–65).

Metaanalīzē par 4264 pacientiem, kuriem tika veikta DT un limfadenektomija, 654 (15,3 %) pacientu limfadenektomijā bija pozitīva atrade limfmezglos. Tikai 105 (2,5 %) pacientiem bija pozitīva atrade DT. Vidējā aprēķinātā DT jutība, specifiskums, NPV un PPV bija attiecīgi 7 %, 100 %, 85 % un 100 % (64).

Ja attēldiagnostikas izmeklējumos ir pozitīva atrade, galīgo atbildi var sniegt aspirācijas biopsija ar smalku adatu (*FNAB – fine-needle aspiration biopsy*). Taču anatomiskā novietojuma dēļ limfmezglus var būt grūti aizsniegt. Bez tam *FNAB* nav ļoti jutīga stadijas noteikšanas procedūra, un 40 % gadījumu ziņots par viltus negatīvu rezultātu (66).

Tā kā DT un *MRI* nav iespējams atklāt mikroskopisku invāziju limfmezglos, tā parasti tiek atklāta < 1 % pacientu ar audzēja malignitāti < 8 pēc Glīsona, PSA < 20 ng/ml vai klīniski lokalizētu slimību (61,67,68). Tādēļ šīs izmeklēšanas metodes nav ieteicams veikt pacientiem ar zemu risku, bet rezervēt pacientiem ar augsta riska vēzi.

7.2.3. Limfadenektomija

N stadijas noteikšanas zelta standarts ir operatīva – atvērta vai laparoskopiska – limfadenektomija. Pieminēšanas vērti ir jaunākie pētījumi par paplašinātu limfadenektomiju, kuros pierādīts, ka *fossa obturatoria* ne vienmēr ir primārā metastāžu depozieta vieta limfmezglos un ka tādēļ mazā iegurņa limfadenektomija tikai *fossa obturatoria* neļaus atklāt aptuveni 50 % metastāžu limfmezglos (69,70). Pieņemot lēmumu par iegurņa limfadenektomiju, jāapsver paplašinātā limfadenektomija (skatīt 9.6. nodaļu "Paplašinātās limfadenektomijas indikācija un apjoms").

Tā saucamā sargmezgla (*sentinel lymph node*), kas definēts kā pirmais limfmezgls, kurš saņem limfātisko attecī no PV, primārās limfadenektomijas mērķis ir samazināt iespējamās komplikācijas, kas saistītas ar paplašinātu iegurņa limfadenektomiju, vienlaikus saglabājot maksimālo metastātiskas slimības atklāšanas jutību (71) (PL: 3). 2014. gadā šī pieeja vēl arvien ir eksperimentāla (skatīt 9.7. nodaļu).

7.3. M stadijas novērtējums

7.3.1. Sārmainā fosfatāze

Metastāzes skeletā ir 85 % pacientu, kuri mirst PV dēļ (72). Metastāžu esamība vai neesamība kaulos un to apjoms precīzi atspoguļo prognozi konkrētam pacientam. Paaugstināts skeleta sārmainās fosfatāzes līmenis var liecināt par metastāžu esamību kaulos 70 % pacientu ar šādu komplikāciju (73). Bez tam skeleta sārmainās fosfatāzes un PSA līmeņa noteikšana vienlaikus palielina klīnisko efektivitāti līdz aptuveni 98 % (74). Prospektīvā pētījumā ar multiplās regresijas analīzes palīdzību pierādīts, ka metastāžu apjoms kaulos ir vienīgais mainīgais lielums, kas ietekmē skeleta sārmainās fosfatāzes un PSA līmeni serumā. Taču vienlaikus pierādīts, ka atšķirībā no PSA līmeņa serumā skeleta sārmainās fosfatāzes līmenis statistiski korelē ar metastāžu apjomu kaulos (75).

7.3.2. Skeleta scintigrāfija

Literatūrā sniegti aprēķini, ka skeleta scintigrāfijas negatīvās paredzes vērtība ir robežās no 87 % līdz 100 % (66,76–84). Taču šīs metodes diagnostiskā nozīme ir stipri atkarīga no PSA līmeņa (7.4. tabula). *Abuzallouf et al.* metaanalīzē skeleta scintigrāfijas pozitivitātes īpatsvars bija 2,3 %, 5,3 %, 16,2 %, 39,2 % un 73,4 % tad, ja PSA līmenis bija attiecīgi 0–9,9, 10–19,9, 20–49,9, 50–99,9 un > 100 ng/ml (64).

Skeleta scintigrāfijas diagnostiskā nozīme ir atkarīga arī no klīniskās stadijas (7.5. tabula) un audzēja malignitātes pēc Glīsona (7.6. tabula). Nesen veiktā prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās 635 secīgi pacienti, tika pierādīts, ka skeleta scintigrāfijā pozitīvas atrades nebija nevienam no 212 pacientiem ar PSA līmeni < 10 ng/ml (neatkarīgi no klīniskās stadijas un audzēja malignitātes pēc

Glīsona) un nevienam no 97 pacientiem ar PSA līmeni < 20 ng/ml, < T3 stadijas slimību un audzēja malignitāti < 8 pēc Glīsona (89).

Tādēļ vairums autoru neieteic sistemātiski veikt skeleta scintigrāfiju pacientiem, ja vien PSA līmenis nav > 10 ng/ml (77,79,80,82, 83, 85) vai pat > 20 ng/ml (87,88), vai arī audzēja malignitāte nav >8 pēc Glīsona vai klīniskā stadija nav > T3 (64). Protams, skeleta scintigrāfija jāveic arī simptomātiskiem pacientiem neatkarīgi no PSA līmeņa, malignitātes pēc Glīsona vai klīniskās stadijas (64).

7.4. tabula. Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā atkarībā no PSA līmeņa

	n	Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā (%)	PSA < 10 ng/ml	PSA 10-19,9 ng/ml	PSA 20-49,9 ng/ml	PSA 50-99,9 ng/ml	PSA > 100 ng/ml
<i>Chybowski,</i> 1991 (76)	521	71	0/207 (0 %)	1/99 (1 %)	7/106 (6,6 %)	23/83 (27,7 %)	40/56 (71,4 %)
<i>Miller,</i> 1992 (66)	146	34	5/57 (8,7 %)	5/26 (19,2 %)	-	-	-
<i>Oesterling,</i> 1993 (77)	852	7	3/561 (0,5 %)	4/291 (1,4 %)	-	-	-
<i>Levrant,</i> 1995 (78)	861	8	0	0	0		
<i>Rudoni,</i> 1995 (79)	118	54	0/23	7/21 (33,3 %)	7/35 (20 %)	8/26 (30,7 %)	32/35 (91,4 %)
<i>Gleave,</i> 1996 (80)	490	28	0/290 (0 %)	4/84 (4,7 %)	5/59 (8,5 %)	-	-
<i>Rydh,</i> 1999 (81)	446	138	4/77 (5,2 %)	3/93 (3,2 %)	37/96 (38,5 %)	28/55 (51 %)	64/81 (79 %)
<i>Ataus,</i> 1999 (82)	160	51	3/50 (6 %)	8/44 (18,2 %)	11/35 (31,4 %)	9/11 (81,8 %)	20/20 (100 %)
<i>Bruwer,</i> 1999 (83)	404	206	5/60 (8,3 %)	7/33 (21,2 %)	-	-	131/164 (79,9 %)
<i>Jacobson,</i> 2000 (84)	432	38	-	-	3/74 (4 %)	7/40 (17,5 %)	25/43 (58,1 %)
<i>Wymenga,</i> 2001 (85)	363	111	14/89 (15,7 %)	5/56 (9 %)	11/74 (14,9 %)	-	-
<i>Kosuda,</i> 2002 (86)	1294	287	4/300 (1,3 %)	-	-	-	-

n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

7.5. tabula. Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā atkarībā no klīniskās stadijas

	n	Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā (%)	Klīniski lokalizēts vēzis	Lokāli progresējis vēzis
<i>Chybowski, 1991 (76)</i>	521	71	26/405 (6,4 %)	45/116 (38,7 %)
<i>Gleave, 1996 (80)</i>	490	28	5/369 (1,3 %)	23/121 (19 %)
<i>Ataus, 1999 (82)</i>	160	51	13/95 (13,6 %)	59/65 (90,7 %)
<i>Bruwer, 1999 (83)</i>	404	206	17/148 (11,4 %)	188/352 (53,4 %)
<i>Wymenga, 2001 (85)</i>	363	111	13/143 (9 %)	92/208 (44,2 %)

n – pacientu skaits

7.6. tabula. Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā atkarībā no audzēja malignitātes pēc Glīsona

	n	Pozitivitātes īpatsvars skeleta scintigrāfijā (%)	Audzēja malignitāte pēc Glīsona ≤ 7	Audzēja malignitāte pēc Glīsona ≥ 8
<i>Lin, 1999 (87)</i>	270	24	12/243 (4,9 %)	12/51 (23,5 %)
<i>Lee, 2000 (88)</i>	631	88	24/411 (5,8 %)	46/155 (29,6 %)

n – pacientu skaits

7.3.3. Jaunas attēldiagnostikas metodes

Ultranelielas dzelzs oksīda daļiņas (*USPIO* – *ultra-small super-paramagnetic iron oxide particles*) var ievērojami uzlabot mikroskopisku metastāžu atklāšanu limfmezglos ar MRI. 80 pacientiem, kuriem tika veikta limfmezglu rezekcija vai biopsija, lietojot *USPIO*, MR jutība palielinājās no 35,4 % līdz 90,5 % (63). Citā pētījumā par 75 pacientiem ar klīniski lokalizētu urīnpūšļa vēzi vai PV *USPIO* un difūzijas uzsvērtās MRI kombinācijas jutība un specifiskums vienam pacientam, atklājot invāziju limfmezglos, bija attiecīgi 65–75 % un 93–96 % (90). Šī pieeja var būt izmaksu efektīva (91), taču tās izmantošanu ierobežo *USPIO* nepieejamība Eiropā.

¹¹C- vai ¹⁸F-holīna PET/DT ir labs specifiskums metastāžu atklāšanā limfmezglos, taču jutība ir maza vai vidēja – robežās no 10 līdz 73 % (92,93). ¹⁸F-fluorīda PET vai PET/DT ir pārāka jutība skeleta skenēšanā, vismaz noteicot individuālus bojājumus (92,94–97). ¹¹C-holīna PET/DT ir nedaudz mazāk jutīga par tradicionālo skeleta scintigrāfiju, taču tai ir lielāks specifiskums un ar tās palīdzību ir mazāk neskaidru bojājumu (92,98). Pētījumā par 90 pacientiem ar augsta riska vēzi, kuriem tika veikta gan ¹⁸F-holīna, gan ¹⁸F-fluorīda PET, pozitīva atrade holīna PET bija 35 pacientiem, bet fluorīda PET – 37 pacientiem. Pozitīva atrade abos izmeklējumos kopā bija 50 pacientiem (56 %), un tie mainīja ārstēšanu 18 pacientiem (96). Taču tradicionālās skeleta scintigrāfijas aizstāšanas izmaksu efektivitāte ar ¹⁸F-fluorīda un/vai holīna PET vēl ir jāvērtē.

Difūzijas uzsvērtā visa ķermeņa MRI un ass MRI (tikai mugurkaulāja un mazā iegurņa-augšstilba apvidu izmeklēšana ar MRI) pacientiem ar augsta riska PV metastāzes kaulos atklāj daudz jutīgāk nekā skeleta scintigrāfija un mērķētā radiogrāfija (99–101) un tikpat efektīvi, kā ¹¹C-holīna PET/DT (102). Taču to jutība, atklājot metastāzes limfmezglos pacientiem ar augstu risku, ir zema un līdzīga ¹¹C-holīna PET/DT (105). Nesen pierādīts, ka visa ķermeņa MRI ir jutīgāka un specifiskāka metode nekā skeleta scintigrāfijas, mērķētās radiogrāfijas un vēdera dobuma-mazā iegurņa DT kombinācija (105). Taču, tāpat kā PET/DT gadījumā, šīs jaunās, uz MR balstītās pieejas izmaksu efektivitāte vēl ir jāvērtē (106).

7.4. Vadlīnijas PV diagnozei un stadijas noteikšanai

Rekomendācijas PV diagnozes noteikšanai	PL	IP
Biopsija un turpmākie stadijas noteikšanas izmeklējumi indicēti tikai tad, ja to rezultāts ietekmēs pacienta turpmāko ārstēšanu.	3	A
Transrektāla sistēmiska biopsija ultraskaņas vadībā (TRUS) ir ieteicamā metode vairumā iespējama PV gadījumu. Ieteicams iegūt vismaz 10–12 sistēmiskus, laterāli lokalizētus audu paraugus, un vairāk audu paraugu, ja priekšdziedzera tilpums ir liels.	1	A
Mazā audzēju atklāšanas biežuma dēļ pirmajā biopsijā veikšanas reizē nav ieteicams veikt pārejas zonas biopsiju.	2b	B
Vienreizēja atkārtota biopsija ir nepieciešama gadījumos, kad ir neizzūdoša PV indikācija (patoloģiska atrade DRI, paaugstināts PSA līmenis vai pirmreizējās biopsijas histopatoloģiskā atrade liecina par ļaundabīgu audzēju).	2a	B
Vispārējus ieteikumus turpmākai (trešajai vai turpmākai) biopsijai nav iespējams sniegt; šis lēmums jāpieņem katra pacienta gadījumā individuāli.	3	C
Par efektīvu atsāpināšanas metodi priekšdziedzera biopsijas laikā pacientiem var piedāvāt vietējās anestēzijas līdzekļa transrektālu injekciju audos ap priekšdziedzeri.	1	A
Rekomendācijas PV stadijas noteikšanai		
Stadijas noteikšanai zema riska audzēju gadījumā attēldiagnostikas metodes nav indicētas.	3	A
PV lokālās izplatības stadijas (T stadijas) noteikšanai būtiskāko informāciju sniedz to priekšdziedzera biopsijas audu paraugu skaits un novietojums, kuros atklātas ļaundabīgas šūnas, audzēja malignitātes pakāpe un PSA līmenis serumā.	2	A
Lokālās izplatības stadijas noteikšanai DT un TRUS lietošana nav ieteicama.	3	A
Priekšdziedzera multiparametrisko MRI audzēja lokālās izplatības stadijas noteikšanai ieteicams izmantot tikai tad, ja tās rezultāti mainīs pacienta ārstēšanu.	2b	A
Priekšdziedzera multiparametriskā MRI audzēja stadijas noteikšanai nav ieteicama pacientiem ar zema riska PV.	2b	B
Limfmezglu statuss (klīniskā N stadija) jānosaka tikai tad, ja tiek plānota iespējami uz izārstēšanu vērsta terapija.	3	B
Limfmezglu izmeklēšana ar attēldiagnostikas (DT vai MRI) metodēm asimptomātiskiem pacientiem ieteicama tikai tad, ja PSA līmenis > 10 ng/ml vai audzēja malignitāte ≥ 8 pēc Glīsona, vai klīniskā stadija ≥ T3 (t. i., vidēja/augsta riska gadījumi).	2b	A
Skeleta scintigrāfija asimptomātiskiem pacientiem ieteicama tikai tad, ja PSA līmenis > 10 ng/ml vai audzēja malignitāte ≥ 8 pēc Glīsona, vai klīniskā stadija ≥ T3 (t. i., vidēja/augsta riska gadījumi).	2b	A
Skeleta scintigrāfija indicēta pacientiem ar simptomiem, kas liecina par metastāzēm kaulos.	3	A

DT – datortomogrāfija; DRI – digitāla rektālā izmeklēšana; MRI – kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika; PV – priekšdziedzera vēzis; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; TRUS – transrektālā ultrasonogrāfiskā izmeklēšana.

7.5. Atsauces

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
2. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr;143(4):747-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>
3. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb;167(2 PT 1):516-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
4. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003 Apr;97(8):1884-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
6. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013 Jan;111(1):22-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834909>
7. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895016>
8. Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, et al. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2007 Jul-Aug;27(4C):2817-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695453>
9. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr;51(2):114-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920>
10. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1392-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
11. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, et al. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1407-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>
12. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):160-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>
13. Barqawi AB, Rove KO, Gholizadeh S, et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011 Jul;186(1):80-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571335>

14. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>
15. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, et al. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr;85(7):1577-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
16. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>
17. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):47-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033>
18. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):21-30; discussion 30-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671>
19. Zalesky M, Urban M, Smerhovský Z, et al. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(1):68-75; discussion 75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184177>
20. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol*. 2011 Oct;29(5):581-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21847656>
21. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, et al. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994 Nov;193(2):333-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972739>
22. Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995 July;15(4):813-829, discussion 829-832.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7569131>
23. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Dec;166(4):845-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
24. Chefchaouni MC, Flam T, Cornud F, et al. [Results of endorectal MRI in local staging of prostatic cancer. Correlation with specimens from prostatectomy. Apropos of 47 cases]. *J Urol (Paris)* 1996;102(2):51-5. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796175>
25. Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, et al. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Jan;166(1):103-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8571856>
26. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997 Mar;202:697-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051019>

27. Rørvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, et al. MRI with an endorectal coil for staging of clinically localised prostate cancer prior to radical prostatectomy. *Eur Radiol* 1999;9:29-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933375>
28. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999 Nov;213(2):481-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10551230>
29. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging of prostatic cancer: comparison between fat-suppressed T2-weighted fast spin echo and three-dimensional dual-echo, steady-state sequences. *Eur Radiol* 2001;11(2):236-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11218020>
30. May F, Treumann T, Dettmar P, et al. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001 Jan;87(1):66-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121995>
31. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002 Jul;224(1):203-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091684>
32. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005 Nov;237(2):541-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244263>
33. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T - comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007 July;244(1):184-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495178>
34. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007 Apr;17(4):1055-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024497>
35. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2007 Oct;245(1):176-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717328>
36. Chelsky MJ, Schnall MD, Seidmon EJ, et al. Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *J Urol* 1993 Aug;150:391-395.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326561>
37. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994 Jul;192:47-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8208963>
38. Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA, et al. MR imaging of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: correlation with whole-mount specimens. *Radiology* 1994 Feb;190(2):323-327.
<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.190.2.8284376>

39. Harkaway RC, Levy JB, Malkowicz SB, et al. Endorectal coil MRI staging for clinically localized prostate cancer: what is the clinical/pathological correlation? *AUA Today* 1995;8:1.
40. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging--early experience. *Radiology* 2006 Jan;238(1):184-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304091>
41. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 July;150(1):135-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>
42. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased- array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994 Dec;193(3):703-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972810>
43. Futterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Initial experience of 3 tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and 1H-spectroscopic imaging of the prostate. *Invest Radiol* 2004 Nov;39(11): 671-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486528>
44. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004 Jul;232(1):133-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166321>
45. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. *J Urol* 2004 Oct;172:1306-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371829>
46. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000 Sep;164:759-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953141>
47. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Sep;40(3):300-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684846>
48. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>
49. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan;34(1):33-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563>
50. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1798-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>
51. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jun;83(2):624-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099031>

52. Haese A, Epstein JI, Huland H, et al. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep;95(5):1016-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>
53. Hricak H, Doooms GC, Jeffrey RB, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology* 1987 Feb;162(2):331-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3797645>
54. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Aug;149(2):315-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3496756>
55. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, et al. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981 Sep;18(3):305-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7281403>
56. Levine MS, Arger PH, Coleman BG, et al. Detecting lymphatic metastases from prostatic carcinoma: superiority of CT. *AJR Am J Roentgenol* 1981 Aug;137(2):207-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6789623>
57. Emory TH, Reinke DB, Hill AL, et al. Use of CT to reduce understaging in prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1983 Aug;141(2):351-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6603132>
58. Magnusson A, Fritjofsson A, Norlen BJ, et al. The value of computed tomography and ultrasound in assessment of pelvic lymph node metastases in patients with clinically locally confined carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22(1):7-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3291093>
59. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology* 1992 Oct;40(4):346-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1413354>
60. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994 Feb;190(2):315-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
61. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996 Sep;48(3):428-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804497>
62. Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(5):382-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594685>
63. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun;348(25):2491-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134>
64. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>
65. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008

- Apr;63(4): 387-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325358>
66. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>
 67. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999 Feb;53(2):367-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933056>
 68. Spevack L, Killion LT, West JC, Jr., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Feb;34(3):543-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621276>
 69. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
 70. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-18, discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
 71. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007 Mar;177(3):916-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>
 72. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984 May;11(2): 205-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375067>
 73. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470213>
 74. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1348- 51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632571>
 75. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, et al. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999 Jun;26(6):625-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369948>
 76. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991 Feb;145(2):313-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703240>
 77. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993 Jan;269(1):57-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677962>
 78. Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, et al. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol*

- 1995;75(6):778-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542138>
79. Rudoni M, Antonini G, Favro M, et al. The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1995 Mar;22(3):207-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540551>
 80. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996 May;47(5):708-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650870>
 81. Rydh A, Tomic R, Tavelin B, et al. Predictive value of prostate-specific antigen, tumour stage and tumour grade for the outcome of bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1999 Apr;33(2):89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360447>
 82. Ataus S, Citci A, Alici B, et al. The value of serum prostate specific antigen and other parameters in detecting bone metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):481-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668943>
 83. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072624>
 84. Jacobson AF. Association of prostate-specific antigen levels and patterns of benign and malignant uptake detected on bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate carcinoma. *Nucl Med Commun* 2000 Jul;21(7):617-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994663>
 85. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):226-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488734>
 86. Kosuda S, Yoshimura I, Aizawa T, et al. Can initial prostate specific antigen determinations eliminate the need for bone scans in patients with newly diagnosed prostate carcinoma? A multicenter retrospective study in Japan. *Cancer* 2002 Feb;94(4):964-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920464>
 87. Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999 Aug;24(8):579-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439178>
 88. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec;48(5):1443-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121646>
 89. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, et al. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2014 Jan;39(1):26-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217537>
 90. Birkhauser FD, Studer UE, Froehlich JM, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer.

- Eur Urol 2013 Dec;64(6):953-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916692>
91. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. Cost-analysis of staging methods for lymph nodes in patients with prostate cancer: MRI with a lymph node-specific contrast agent compared to pelvic lymph node dissection or CT. *Eur Radiol* 2004 Sep;14(9):1707-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249979>
 92. Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jul;40(Suppl 1): S18-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579863>
 93. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoiland-Carlson PF, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1666-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520686>
 94. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011 Aug;55(4):448-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738117>
 95. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Oct;35(10):1766-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465129>
 96. Kjolhede H, Ahlgren G, Almquist H, et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1501-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502982>
 97. Fanti S, Krause B, Weber W, et al. Re: Nicolas Mottet, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Apr;59:572-83. *Eur Urol* 2011;60(5):e37-8; author reply e39-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315502>
 98. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Jan;39(1):13-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932120>
 99. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010 Apr;39(4):333-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205350>
 100. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):68-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187>
 101. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007

- Aug;25(22):3281-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664475>
102. Luboldt W, Kufer R, Blumstein N, et al. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology* 2008 Dec;249(3):1017-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849502>
103. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):125-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292388>
104. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503>
105. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate* 2014 May;74(5):469-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774>
106. Linton KD, Catto JW. Whole-body magnetic resonance imaging and prostate cancer metastases: a new gold standard of detection, but does it help us and at what cost? *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):76-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424664>

8. TERAPIJA – ATLIKTĀ TERAPIJA (DINAMISKA NOVĒROŠANA / NOGAIDOŠA NOVĒROŠANA)

8.1. Ievads

Saslimstība ar priekšdziedzera vēzi (PV) un tā izraisītā mirstība ievērojami atšķiras. Eiropas Vēža Observatorijas (*EUREG; European Cancer Observatory*) datu bāze, kuru veido 26 valstu vēža reģistra dati, liecina, ka laikā no 1998. līdz 2007. gadam saslimstība ar PV ir pastāvīgi palielinājusies (1,2). Vairākos autopsijas pētījumos pierādīts, ka 60–70 % gadus vecāku vīriešu, kuru nāvi ir izraisījuši citi cēloņi, histoloģiski ir PV (3), savukārt nesen veikts autopsijas pētījums par vīriešiem Japānā un Krievijā liecina, ka priekšdziedzera vēža ar malignitāti ≥ 7 pēc Glīsona izplatība ir 10–15 % (4). PV diagnoze dzīves laikā pašlaik tiek noteikta 15–20 % vīriešu, taču PV izraisītas nāves risks dzīves laikā ir tikai 3 % vīriešu (5).

Pieaug saslimstība ar nelielu, lokalizētu, labi diferencētu PV, pateicoties galvenokārt priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) līmeņa skrīningam (6) un priekšdziedzera biopsijas "daudzparaugu" shēmām. Šie dati liecina, ka daudziem vīriešiem ar lokalizētu PV radikāla terapija patiesībā nesniegtu ieguvumu (7), un tiek lēsts, ka 45 % vīriešu ar PV, kas atklāts, pamatojoties uz PSA līmeni, ir kandidāti konservatīvai terapijai (8). Turklāt vīriešiem ar blakusslimībām un ierobežotu sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu vairāk progresējuša lokalizēta PV terapiju var atlikt, lai izvairītos no PV terapijas izraisītās dzīves kvalitātes pasliktināšanās. Lai abu šo grupu pacientiem mazinātu pārmērīgu terapiju (definēta kā tādas slimības, kura dzīves laikā neapdraud vīrieša labklājību, terapija), ieteiktas divas atšķirīgas konservatīvas aprūpes stratēģijas – dinamiska novērošana un nogaidoša novērošana (skatīt 8.1. tabulu).

8.1.1. Definīcijas

8.1.1.1. Dinamiska novērošana

Dinamiska novērošana tiek saukta arī par „aktīvo novērošanu”. Atšķirībā no nogaidošās novērošanas dinamiskās novērošanas mērķis ir laikus sākt uz izārstēšanu vērstu terapiju, nevis aizkavēti piemērot paliatīvās terapijas izvēles. Šāda pieeja ieviesta iepriekšējā desmitgadē, un tās gadījumā tiek pieņemts aktīvs lēmums pacientam terapiju neveikt nekavējoties. Pacients tiek stingri uzraudzīts un saņem terapiju, tiklīdz sasniedz noteiktu, iepriekš definētu sliekšni, kas liecina par iespējami dzīvībai bīstamu slimību, vienlaikus paturot prātā pacienta sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu. Terapijas mērķis ir izārstēšana.

8.1.1.2. Nogaidoša novērošana

Nogaidoša novērošana tiek saukta arī par "atlikto terapiju" vai "simptomatkarīgo terapiju". Šī pieeja tika izstrādāta laikā pirms PSA skrīninga (pirms 1990. gada), un ar to tika raksturota konservatīva PV aprūpe līdz brīdim, kad slimība lokāli vai vispārēji progresē un pacientam ir (nenovēršamas) ar slimību saistītas sūdzības. Tad pacients saņēma paliatīvu terapiju ar transuretrālu prostatas rezekciju (*TURP*) vai citām urīnceļu obstrukcijas gadījumā piemērotām procedūrām un hormonterapiju vai staru terapiju attālo metastāžu paliatīvajai terapijai. Netiek ieteikta standartizēta uzraudzības shēma.

8.1. tabula. Dinamiskas novērošanas un nogaidošas novērošanas definīcijas (9–11)

	Dinamiska novērošana	Nogaidoša novērošana
Terapijas nolūks	Vērsts uz izārstēšanu	Paliatīvs
Uzraudzība	Iepriekš noteikta shēma	Katram pacientam individuāli
Izmeklējumi/izmantotie marķieri	DRI, PSA, atkārtota biopsija, iespējami MRI	Nav iepriekš noteikti
Sagaidāmais atlikušās dzīves ilgums	> 10 gadi	< 10 gadi
Mērķis	Samazināt ar terapiju saistītu toksicitāti, neapdraudot dzīvildzi	Samazināt ar terapiju saistīto toksicitāti
Komentāri	Tikai pacientiem ar zemu risku	Var piemērot pacientiem ar jebkuras stadijas slimību

DRI – digitālā rektālā izmeklēšana; MRI – kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

8.2. Lokalizēta PV (T1–T2, Nx–N0, M0 stadija) atliktā terapija

Slimība T1c klīniskā stadijā pašlaik ir 40–50 % jauno PV gadījumu (12). Pateicoties galvenokārt priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) skrīningam un priekšdziedzera biopsijas "daudzparaugu" shēmām, pieaug saslimstība ar nelielu, lokalizētu, labi diferencētu PV (8). Priekšdziedzera vēža terapijas vai novērošanas klīniskā pētījumā (*PIVOT – Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*) (13) vīriešiem ar skrīningā atklātu slimību un PSA līmeni < 10 ng/ml dinamiskas novērošanas un radikālas prostatektomijas grupā 10 gadu dzīvildze neatšķīrās.

Laiks no audzēja atklāšanas skrīningā līdz klīnisko simptomu parādīšanās brīdim PSA skrīninga gadījumā ir aptuveni 10 gadi (9,10). Tādēļ iespējams, ka pacientiem, kuriem vienlaikus audzēja malignitāte ir 6 pēc Glīsona, ar vēzi saistītā mirstība pēc 20 gadu novērošanas no neārstēta PV, kas nav atklāts skrīningā, varētu būt zema – pat 10 % (11).

8.2.1. Dinamiska novērošana

Dinamiskās novērošanas pieeja tika izveidota, lai samazinātu pārmērīgu un lieku terapiju pacientiem ar klīniski norobežotu, ļoti zema riska PV, neatsakoties no uz izārstēšanu vērstas terapijas, kā tas notiek nogaidošās novērošanas gadījumā. Pašlaik vienīgie pieejamie dati ir dati no nenobriedušiem dinamiskās novērošanas nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem, kuros novērošana ir mazāka par 10 gadiem. Tādēļ dinamisko novērošanu var piedāvāt tikai stipri selektīvi atlasītiem pacientiem ar zemu risku. Šo secinājumu pierāda citi pētījumi, kuros atklāts, ka, neveicot uz izārstēšanu vērstu terapiju, pacientiem ar sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu > 10 gadi ir lielāka mirstība PV dēļ. Pie šiem pētījumiem pieder Johansona (*Johansson*) gadījumu apraksti, kas liecina, ka pacientiem ar labi un vidēji diferencētiem audzējiem diagnozes noteikšanas brīdī, ja viņi nodzīvo > 15 gadus, ir augstāks risks nomirt PV dēļ (14) (PL: 3). Ievērojot šos atklājumus, ir būtiski uzlabot atlasē kritērijus kandidātiem uz dinamisku novērošanu.

2006. gadā ASV tika sākts daudzcentru klīniskais pētījums dinamiskas novērošanas un tūlītējas terapijas salīdzināšanai. Tā rezultāti tiek gaidīti 2025. gadā. *Choo* ar līdzstrādniekiem pirmie ziņoja par prospektīvu dinamiskas novērošanas protokolu (15,16). Par visilgāko līdz šim izsekoto kohortu ziņoja *Klotz* (17). Pētījumā tika iesaistīti kopā 452 pacienti, kuru slimības klīniskā stadija bija T1c vai T2a un PSA līmenis bija ≤ 10 ng/ml. Pacientiem līdz 70 gadu vecumam audzēja malignitāte bija ≤ 6 pēc Glīsona; pacientiem vecumā > 70 gadiem audzēja malignitāte bija ≤ 7 (3 + 4) pēc Glīsona. Sākotnēji pacientiem tika veiktas sešas biopsijas, taču pēdējos gados tika izmantots parastais, paplašinātais 12 audu paraugu protokols. Pēc vidēji 6,8 gadu novērošanas 10 gadu kopējā dzīvildze bija 68 %. Pēc 10 gadiem slimībspecifiskā dzīvildze bija 97,2 %, un dinamiskās novērošanas grupā dzīvi vēl bija 62 % vīriešu. Trīsdesmit procentiem pacientu tika veikta radikāla terapija šādu iemeslu dēļ:

- 48 % pacientu PSA divkārtšošānās laiks bija < 3 gadi;
- 27 % pacientu bija palielinājusies audzēja malignitāte (pēc Glīsona) atkārtotā biopsijā;
- 10 % pacientu – pacienta izvēles dēļ.

Pašlaik publicēti dažādi papildu pētījumi par dinamisku novērošanu pacientiem ar klīniski orgānā norobežotu audzēju (8.2. un 8.3. tabula). Pacientiem, kuriem laikmetā pirms PSA noteikšanas bija mazas malignitātes audzējs un aizkavēta, uz izārstēšanu nevērsta terapija, slimībspecifiskā 10 gadu dzīvildze bija 87 %. Taču pārlicinošu rezultātu iegūšanai nepieciešama ilgāka novērošana.

Dinamiskā novērošana pacientiem pēc 70 gadu vecuma varētu nozīmēt terapijas neveikšanu vispār, savukārt jaunākiem pacientiem tā varētu izpausties ar terapijas atlikšanu par vairākiem gadiem. Šādā gadījumā atkārtota biopsija, kas ir dinamiskās novērošanas sastāvdaļa, varētu kļūt nozīmīga, jo iespējami nevēlami ietekmē nervu saglabāšanu, ja vēlāk tiek apsvērta ķirurģiska procedūra. Atkārtota biopsija var izraisīt dinamiskās novērošanas laikā novēroto erektilās disfunkcijas sastopamības palielināšanos (18), un dinamiskās novērošanas programmā infekciozu sarežģītumu risks pēc atkārtotas biopsijas palielinājās 1,3 reizes, salīdzinot ar iepriekšējo biopsiju (19).

Dinamiskās novērošanas programmās veiktā dzīves kvalitātes analīze liecina, ka dinamiskās novērošanas grupā ir labāki funkcionālie galarezultāti nekā aktīvās ārstēšanas grupā (20–22). Kopumā dinamiskās novērošanas grupā laika gaitā dzīves kvalitāte mainījās nedaudz (20), un līdz 18 % vīriešu dinamiskās novērošanas grupā aktīvo terapiju izvēlējās trauksmes dēļ (23).

8.2. tabula. Klīniskie pētījumi par dinamisko novērošanu pacientiem ar orgānā norobežotu PV: iekļaušanas kritēriji

Pētījums	N	Vidējais vecums	Kritēriji
<i>Dall'Era, et al (24)</i>	321	64	Malignitāte ≤ 3 + 3 pēc Glīsona, PSA _d ≤ 0,15 ng/ml, T1–T2a, ≤ 33% biopsijas +, ≤ 50% biopsijas audu paraugu
<i>van As, et al (25)</i>	326	67	Malignitāte ≤ 3 + 4 pēc Glīsona, PSA < 15 ng/ml, T1–T2a, N0–Nx, M0–Mx, ≤ T2a, ≤ 50% biopsijas +
<i>Soloway, et al (26)</i>	230	64	Malignitāte ≤ 6 pēc Glīsona, PSA ≤ 10 ng/dl, T1a–T2, ≤ 2 biopsijas +, ≤ 20% biopsijas audu paraugu +
<i>Klotz, et al (17)</i>	453	70	Malignitāte ≤ 6 pēc Glīsona, PSA ≤ 10 ng/ml (līdz 1999. gadam: malignitāte ≤ 3 + 4 pēc Glīsona, PSA ≤ 15 ng/ml), < 3 biopsijas +, < 50% katrā audu paraugā
<i>Tosoain, et al (27)</i>	769	66	Malignitāte ≤ 3+3 pēc Glīsona, PSA _d ≤ 0,15 ng/ml, T1, ≤ 2 biopsijas +, ≤ 50% biopsijas audu paraugu
<i>Adamy, et al. (28)</i>	238	64	Malignitāte ≤ 3 + 3 pēc Glīsona, PSA ≤ 10 ng/ml, T1–T2a, ≤ 3 biopsijas +, ≤ 50% biopsijas audu paraugu
<i>Bul, et al. (29)</i>	2492	66	Malignitāte ≤ 6 pēc Glīsona, PSA < 10 ng/ml, PSA _d < 0,2 ng/ml/cm ³ , T1–T2, ≤ 2 biopsijas +

8.3. tabula. Klīniskie pētījumi par dinamisko novērošanu pacientiem ar orgānā norobežotu PV: galvenie rezultāti

Pētījums	Vidējais novērošanas ilgums (mēneši)	Progresēšana		RP (%)	Dzīvildze (%)		
		Biopsijas (%)	PSA / PSA DL	Pacienta izvēle	OS	CSS	Pacientu skaits procentos, kas palikuši dinamiskā novērošanā* (PFS)
<i>Dall'Era, et al (24)</i>	47	35	5	8	97	100	54
<i>van As, et al (25)</i>	22	13	18	2	98	100	73
<i>Soloway, et al (26)</i>	32	10	-	-	100	100	86
<i>Klotz, et al (17)</i>	82	9	14	3	78,6	97,2	70
<i>Tosoain, et al (27)</i>	32	14	-	9	98	100	54
<i>Adamy, et al (28)</i>	22	13	14	11	-	-	-
<i>Bul, et al (29)</i>	19	27	21	10	97	100	76 (2 g.)

* dzīvildze bez aktīvas terapijas

CSS – vēzspecifiskā dzīvildze; OS – kopējā dzīvildze; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; PSA DL – PSA līmeņa divkārtšošānās laiks; RP – radikāla prostatektomija.

Dažādos pētījumos piemēroti vairāki atbilstības kritēriji pacientu iesaistīšanai dinamiskās novērošanas programmās (30):

- klīniski norobežots PV (T1–T2);
- malignitāte < 7 pēc Glīsona vairumā pētījumu;
- PSA < 10–15 ng/ml;
- priekšdziedzera vēža tilpuma raksturlielumi biopsijā, piemēram, to biopsiju skaits, kurās ir ļaundabīgi audi, maksimālais vēža apjoms biopsijā.

Ierobežots audzēja tilpums tiek definēts kā mazs to biopsijas audu paraugu skaits, kurā ir audzēja audi, un mazs ļaundabīgu audu garums visos biopsijas audu paraugos, kuros ir ļaundabīgās šūnas. Citu metožu, piemēram, daudzparametriskās kodolmagnētiskās rezonanses (*mMRI*), nozīme, labāk definējot pieņemamas audu izmaiņas, tiek pētīta (31), taču šī metode vēlāk varētu būt sevišķi noderīga, lai labāk noteiktu stadiju priekšdziedzerī priekšēji lokalizētiem audzējiem (32). Ja tiek izmantota *mMRI*, stingri ieteicama standartizēta kvantitatīvas interpretācijas sistēma, piemēram, *PI-RADS* (33) vai *START* (34,35).

Dinamiskā novērošana balstās uz atkārtotu digitālu rektālo izmeklēšanu (DRI), PSA līmeņa noteikšanu un, kas ir visnozīmīgāk, atkārtotu biopsiju. Agrīni atkārtota biopsija diagnozes pierādīšanai ir kļuvusi par svarīgu pacientu atlases sastāvdaļu, un tā ir balstīta uz 4. pakāpes malignitātes audu neatklāšanas risku (24,28,36,37).

Kritēriji aktīvas terapijas sākšanai ir neskaidrāki (6), taču vairums grupu ir izmantojušas šādus kritērijus:

- PSA līmeņa divkārtīgāšanās laiks (PSA DL) ar robežvērtību no ≤ 2 līdz ≤ 4 gadi. Taču šis kritērijs kļūst apšaubāms, jo PSA DL ir vāji saistīts ar malignitātes palielināšanos atkārtotā biopsijā (38);
- malignitātes progresēšana līdz ≥ 7 pēc Glīsona sistemātiskajās kontroles biopsijās, kas veiktas ar intervālu no viena līdz četriem gadiem;
- *SPCG-4* dati liecina, ka kopējās dzīvildzes ziņā operācija varētu nebūt attaisnojama vīriešiem, kam malignitāte ir 6 pēc Glīsona, cT1 slimības stadija, kā arī par 70 gadiem vecākiem pacientiem (39);
- pacientu lūgums sākt terapiju ir balstīts galvenokārt uz trauksmi. Tā ir nozīmīgs faktors (40), 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 (41).

Ir atklāti vairāki pacienta un audzēja raksturlielumi, kas ļauj paredzēt vēlāku malignitātes palielināšanos biopsijā un atliktu terapiju. Vīriešiem, kuriem ir pozitīva atrade diagnozes pierādīšanas biopsijās (42), lielāks PSA blīvums (29,42) un lielāks to biopsijas audu paraugu skaits, kuros ir ļaundabīgi audi (29), bija paaugstināts slimības progresēšanas risks. Tādēļ dinamiskās novērošanas algoritmus var pielāgot atkarībā no sākotnējās atrades dinamiskās novērošanas sākumā (43).

8.2.2. Nogaidoša novērošana

Nogaidošas novērošanas pamatā ir novērojums, ka PV bieži vien progresē lēni un tā diagnoze tiek noteikta galvenokārt gados vecākiem vīriešiem, kuriem ir liela saslimstība ar blakusslimībām un ar tām saistītā konkurentā mirstība (44). Nogaidošu novērošanu var uzskatīt par izvēles iespēju pacientiem ar lokalizētu PV un ierobežotu sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu vai gados vecākiem pacientiem ar mazāk agresīvu vēzi.

Veikti vairāki mēģinājumi apkopot galvenās publikācijas par nogaidošo novērošanu pacientiem, kuriem, domājams, ir lokalizēts PV (45–47). Vairumā publikāciju analizēti vieni un tie paši rezultāti, jo analīze veikta par aptuveni vienu un to pašu datu kopu, taču izmantojot nedaudz atšķirīgu metodoloģiju. Galarezultātu pētījumos par nogaidošo novērošanu parasti tika iekļauti pacienti, kuriem ne vienmēr bija pieejami PSA noteikšanas rezultāti un kuriem bija galvenokārt palpējami jaunveidojumi, kas pašlaik tiktu definēti kā vidēja riska audzēji (48). Visjaunākā pētījumā izmantoti dati no ASV Nacionālā Vēža institūta (NCI) Uzraudzības, epidemioloģijas un galaiznākumu (SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*) datu bāzes jau PSA noteikšanas laikmetā (49). Šajos pētījumos iekļauti dati par pacientiem, kas novēroti līdz 25 gadiem, un šo pētījumu galaiznākums ir kopējā dzīvildze un slimībspecifiskā dzīvildze (*DSS – disease-specific survival*). Vairākos nogaidošas novērošanas sērijveida pētījumos konstatēta ļoti stabila *DSS* attiecība pēc 10 gadiem, un tā bija no 82–87 % (45,50–54) līdz pat 80–95 %, ja pacientiem bija T1–T2 stadijas audzējs ar malignitāti < 7 pēc Glīsona (49). Trīs pētījumos, kuros iekļauti dati par laiku, kas pārsniedza 15 gadus, *DSS* bija attiecīgi 80 %, 79 % un 58 % (51,53,54). Divos pētījumos tika ziņota arī 20 gadu *DSS*, kas bija attiecīgi 57 % un 32 % (51,53).

Chodak et al. publicējuši sākotnējo datu apvienoto analīzi par 828 pacientiem, kuru aprūpē izmantota nogaidošas novērošanas pieeja (45). Publikācija bija balstīta uz datiem par pacientiem no sešiem nerandomizētiem pētījumiem, un tajā raksturota vēzspecifiskā dzīvildze un dzīvildze bez metastāžu rašanās pēc piecu un 10 gadu novērošanas (45) (PL: 2b).

Skaidra nozīme ir audzēja malignitātes pakāpei, un ļoti mazi dzīvildzes rādītāji pacientiem ar 3. malignitātes pakāpes audzējiem. Lai arī pacientiem ar 1. un 2. pakāpes malignitātes audzējiem ir vienādi labs 10 gadu vēzspecifiskais rādītājs (87 %), pacientiem ar 2. pakāpes malignitātes audzēju slimība progresē nozīmīgi biežāk un 42 % pacientu rodas metastāzes (8.4. tabula). Pacientiem ar 1., 2. un 3. pakāpes malignitātes audzējiem 10 gadu vēzspecifiskā dzīvildze bija attiecīgi 91 %, 90 % un 74 %, kas korelē ar apvienotās analīzes datiem (49) (PL: 3).

Izmaksu efektivitātes analīze liecināja, ka novērošana ir efektīvākā pieeja vīriešiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem ar zema riska PV (7).

8.4. tabula. Atliktās terapijas galarezultāts pacientiem ar lokalizētu PV atkarībā no audzēja malignitātes pakāpes: procentuālais to pacientu daudzums (95 % ticamības intervāls), kas ir vēl dzīvi pēc pieciem un pēc 10 gadiem (46)

Malignitātes pakāpe	5 gadi (%)	10 gadi (%)
Slimībspecifiskā dzīvildze		
1. pakāpes malignitāte	98 (96–99)	87 (81–91)
2. pakāpes malignitāte	97 (93–98)	87 (80–92)
3. pakāpes malignitāte	67 (51–79)	34 (19–50)
Dzīvildze bez metastāžu rašanās		
1. pakāpes malignitāte	93 (90–95)	81 (75–86)
2. pakāpes malignitāte	84 (79–89)	58 (49–66)
3. pakāpes malignitāte	51 (36–64)	26 (13–41)

Chodak et al. publikācijā arī īpaši raksturots galarezultāts pacientiem ar kT1a stadijas PV (15), un 1. un 2. pakāpes malignitātes audzēju gadījumā vēzspecifiskā 10 gadu dzīvildze bija attiecīgi 96 % un 94 %. Dzīvildze bez metastāžu rašanās pacientiem ar 1. pakāpes malignitātes audzējiem bija 92 %, bet pacientiem ar 2. pakāpes malignitātes audzējiem – 78%, kas liecina par augstāku slimības progresēšanas

risku pacientiem ar vidēji diferencētiem audzējiem. Šī progresēšanas ātruma atšķirība saskan arī ar citiem pētījumiem par slimību kT1a stadijā (55,56).

Malignitātes ietekme uz audzēja progresēšanas risku un galarezultātā arī PV izraisītu nāvi raksturota arī *Albertsen et al.* publikācijā par laikmetu pirms PSA līmeņa noteikšanas (57). Šai publikācijā tika arī pierādīts, ka audzēji ar malignitāti 6–10 pēc Glīsona rada nepārtraukti pieaugošu pacienta nāves risku līdz 15 gados pēc konservatīvas pacientu aprūpes. Šai pētījumā tika atkārtoti vērtēti visi biopsijas audu paraugi, izmantojot daudz plašāk atzīto Glīsona klasifikāciju, un tika pierādīts, ka PV izraisītas nāves risks bija ļoti augsts pacientiem ar audzēju, kura malignitāte bija 7–10 pēc Glīsona, vidējs – pacientiem ar audzēju, kura malignitāte bija 6 pēc Glīsona, bet zems – pacientiem ar audzēju, kura malignitāte bija 2–5 pēc Glīsona (8.5. tabula) (58,59) (PL: 3).

8.5. tabula. PV izraisītas nāves 15 gadu risks atkarībā no audzēja malignitātes pēc Glīsona diagnozes noteikšanas brīdī pacientiem vecumā no 55 līdz 74 gadiem ar lokalizētu slimību (58-60)

Malignitāte pēc Glīsona	Vēža izraisītas nāves risks* (%)	Vēzspecifiskā mirstība† (%)
2–4	4–7	8
5	6–11	14
6	18–30	44
7	42–70	76
8–10	60–87	93

* Dati par vēža izraisītas nāves risku dažādās vecuma grupās atšķiras un atspoguļo patieso risku pētītajā populācijā (ievērojot arī patieso konkurējošo citu cēloņu izraisīto mirstību).

† Aprēķinot vēzspecifisko mirstību, dati kompensē konkurējošās mirstības radītās atšķirības, un šis rādītājs raksturo galarezultātu, ja pacients patiesi nodzīvotu 15 gadus.

Par ilgstošas novērošanas galarezultātu pacientiem, kas nejaušināti iedalīti nogaidošanas novērošanas vai radikālas prostatektomijas grupā, ziņots trīs nejaušinātos klīniskos pētījumos: pirmais pētījums notika laikā pirms PSA skrīninga ieviešanas (59), otrais pētījums veikts PSA skrīninga sākumā (60), bet trešais pētījums ir veikts nesēn un tā rezultāti tika publicēti 2012. gadā (13).

Laikā no 1989. līdz 1999. gadam Skandināvijas Priekšdziedzera vēža grupas ceturtajā pētījumā (*SPCG-4 – Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4*) 695 pacienti ar T1–T2 klīniskās stadijas PV tika nejaušināti iedalīti grupās ārstēšanai ar nogaidošo novērošanu (n = 348) vai radikālu prostatektomiju (n = 347) (8.6. tabula) (60). Šis pētījums sākās pēc PSA skrīninga ieviešanas klīniskā praksē, taču tikai 5 % vīriešu diagnoze tika atklāta skrīninga laikā. Pēc vidēji 12,8 gadu novērošanas šai pētījumā pacientiem, kuriem tika veikta radikāla prostatektomija, tika konstatēta nozīmīgi lielāka vēzspecifiskās mirstības, kopējās mirstības, metastāžu riska progresēšanas un lokālās progresēšanas samazināšanās nekā pacientiem, kuru ārstēšanā tika izmantota nogaidošanas novērošanas pieeja (PL: 1b).

8.6. tabula. Skandināvijas Priekšdziedzera Vēža grupas 4. pētījuma (SPCG-4) galarezultāts pēc 15 gadu novērošanas (vidēji 12,8 gadi) (60)

	RP (n = 347) (%)	Nogaidoša novērošana (n = 348) (%)	Relatīvais risks (95 % TI)	p vērtība
Slimības specifiskā mirstība	14,6	20,7	0,62	0,010
Kopējā mirstība	46,1	57,2	0,75 (0,61–0,92)	0,007
Metastātiska slimības progresēšana	21,7	33,4	0,59 (0,45–0,79)	< 0,001
Lokāla slimības progresēšana	21,5	49,3	0,34 (0,26–0,45)	

TI – ticamības intervāls; n – pacientu skaits; RP – radikāla prostatektomija.

Apakšgrupu analīze liecināja, ka kopējo grupu atšķirību neietekmēja PSA līmenis (zem vai virs 10 ng/ml) un audzēja malignitāte pēc Glīsona (mazāka par 7 vai lielāka par 7) diagnozes noteikšanas laikā. Taču nozīmīga ietekme bija pacienta vecumam nejaušinātas iedalīšanas laikā, jo labvēlīgā ietekme uz kopējo dzīvildzi un dzīvildzi bez attālu metastāžu rašanās tika novērota tikai pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

PIVOT: VA/NCI/AHRQ Kooperatīvo pētījumu programmas 407. pētījumā (*PIVOT*: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 study) tika iesaistīts 731 vīrietis ar klīniski priekšdziedzērī norobežotu PV, un tad šie pacienti tika nejaušināti iedalīti radikālas prostatektomijas vai nogaidošas novērošanas grupā (13). Kritēriji iekļaušanai pētījumā bija klīniski orgānā norobežots PV (kT1–2 kN0 kM0), PSA līmenis bija < 50 ng/ml, pacientu vecums bija < 75 gadi, bet sagaidāmais atlikušās dzīves ilgums > 10 gadi. Jāņem vērā, ka 50 % šī pētījuma dalībnieku bija nepalpējams PV, savukārt SPCG-4 klīniskajā pētījumā šāda atrade bija tikai 12 % pacientu (60). Neraugoties uz faktu, ka 10 gadu sagaidāmais atlikušās dzīves ilgums bija *PIVOT* pētījuma iekļaušanas kritērijs, vairāk nekā viena trešdaļa vīriešu nomira 10 gadu laikā pēc iekļaušanas pētījumā, kas liecina, ka šī populācija varētu būt mazāk piemērota nekā gaidīts, tādēļ samazinās iespēja novērtēt labvēlīgo ietekmi uz dzīvildzi aktīvās terapijas grupā (13).

Pēc vidēji 10 gadu novērošanas abas terapijas grupas statistiski nozīmīgi neatšķīrās ne pēc kopējās mirstības (47 %, salīdzinot ar 49,9 %, $p = 0,22$), ne pēc PV specifiskās dzīvildzes (5,8 %, salīdzinot ar 8,4 %, $p = 0,09$). Statistiski nozīmīgi starp abām pētījuma grupām neatšķīrās arī kopējā dzīvildze, ņemot vērā pacientu vecumu, audzēja malignitāti pēc Glīsona, pacientu funkcionālo statusu un vērtējumu *Charlson* blakusslimību skalā. Vērtējot pēc kopējās dzīvildzes, statistiski nozīmīgs ieguvums, veicot prostatektomiju, tika panākts tikai pacientiem, kuriem pirms terapijas PSA koncentrācija serumā bija > 10 ng/ml vai bija augsta riska PV, un mirstības relatīvais samazinājums šiem pacientiem bija attiecīgi 33 % ($p = 0,02$) un 31 % ($p < 0,01$). Pacientiem ar vidēja/zema riska PV apvienotajā analīzē tika atklāts relatīvais riska samazinājums un absolūtais riska samazinājums par attiecīgi 31 % un 10,5 % ($p < 0,01$). Pacientiem, kuriem tika veikta radikāla prostatektomija, bija statistiski nozīmīgi mazāks metastāžu biežums kaulos (4,7 %, salīdzinot ar 10,6 %, $p < 0,01$).

Nav pieejami dati par nogaidošas novērošanas salīdzinājumu ar staru terapiju. Ir pieejams neliels datu par hormonterapiju. Pacientiem, kuri izvēlas atlikto terapiju, slimības progresēšanas risks ir vidējs, lai arī pēc 15 gadu novērošanas pacientiem ar, domājams, lokalizētu PV (stadijas noteikšanai netika izmantota PSA līmeņa noteikšana) atliktās terapijas grupā ziņots par mazāku vēzspecifisko dzīvildzi, salīdzinot ar tūlītēju hormonterapiju (61). Atšķirībā no *Lundgren et al.* pētījuma (61) *Casodex* Agrīnā priekšdziedzera vēža klīnisko pētījumu (*Casodex Early Prostate Cancer Trialists'*) programmā tika ziņots,

ka, salīdzinot ar placebo grupu, vīriešiem ar lokalizētu PV, kas lietoja bikalutamīdu pa 150 mg dienā, bija lielāka mirstība (62).

Dati par atliktu un konservatīvu ārstēšanu zema riska slimības gadījumā ir pretrunā novērojumiem, ka lokālās terapijas biežums ASV vīriešiem ar sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu < 10 gadi nesien palielinājies no 25 % līdz 34 % (63). Dati par Zviedriju liecina par lielāku atliktās terapijas biežumu – 46 % – zema riska slimības gadījumā (64).

Pašlaik šķiet, ka daudzi mazi, lokalizēti, labi diferencēti audzēji neprogresēs un ka radikāla terapija var izraisīt būtisku pārmērīgu, lieku terapiju, ietekmējot pacientu dzīves kvalitāti un terapijas izmaksas. To vēl vairāk pierāda nesien veikta piecu un 10 gadu analīze par 19 639 pacientiem > 65 gadu vecumā no SEER datu bāzes, kuriem netika veikta uz izārstēšanu vērsta terapija. Balstoties uz blakusslimībām (Charlson skala), vairums vīriešu, kuriem Čārlsona skalā bija ≥ 2 punkti, 10 gadu laikā nomira konkurējošu cēloņu dēļ neatkarīgi no sākotnējā vecuma (līdz 65 gadu vecumam vai pēc 65 gadu vecuma). Taču vīriešiem bez blakusslimībām vai tikai ar vienu blakusslimību nāves risks 10 gadu laikā bija zems, īpaši labi vai vidēji diferencētu audzēju gadījumā (8.7. tabula) (65). Vīriešiem, kuru vērtējums Čārlsona skalā bija ≥ 2 , audzēja agresivitāte maz ietekmēja kopējo dzīvildzi, un tas liecina, ka šos pacientus, iespējams, būtu iespējams saudzēt, neveicot biopsijas un vēža diagnostikas procedūras. Tas pierāda milzīgo sākotnējās blakusslimību novērtēšanas nozīmi, kas ļauj novērtēt individuālās dzīvildzes varbūtību, pirms piedāvāt pacientam sākt jebkāda veida medicīnisku iejaukšanos, piemēram, biopsiju veikšanu vai terapiju (66).

8.3. Lokāli progresējuša PV (T3–T4, Nx–N0, M0 stadija) atliktā terapija

Literatūras publikāciju par atlikto terapiju lokāli progresējuša PV gadījumā ir ļoti maz. Nav nejausinātu pētījumu, kuros tā tiktu salīdzināta ar uz izārstēšanu vērstu terapiju, piemēram, staru terapiju vai ķirurģisku terapiju kopā ar hormonu lietošanu vai bez tās.

Vairums pacientu, kuru slimība progresē pēc lokāli progresējuša 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 orhiektomija, un pacientiem, kuriem terapija tikusi atlikta, nav novērotas dzīvildzes atšķirības (67,68).

Prospektīvā nejausinātā III fāzes klīniskā pētījumā (EORTC 30981) 985 pacienti ar T0–T4 N0–2 M0 PV tika nejausināti iedalīti grupās – vienā grupā nekavējoties tika sākota androgēnus deprivējoša terapija (ADT), bet otrā grupā ADT tika sākota tikai slimības simptomātiskas progresēšanas vai nopietnu sarežģītumu rašanās gadījumā (69,70). Pēc vidēji 7,8 gadu novērošanas kopējās dzīvildzes risku attiecība bija 1,25 (95 % ticamības intervāls [TI]: 1,05–1,48; nepārākuma $p > 0,1$) par labu tūlītējai terapijai, šķietami – mazāka ar priekšdziedzera vēzi nesaistītu nāves gadījumu skaita dēļ ($p = 0,06$). Laiks no nejausinātās iedalīšanas grupās līdz hormonrezistentas slimības progresēšanai un PV specifiskā dzīvildze abās terapijas grupās nozīmīgi neatšķīrās. Vidējais laiks līdz atliktās terapijas sākšanai pēc pētījuma sākuma bija septiņi gadi. Šajā grupā nomira 126 pacienti (25,6 %), kuriem līdz nāvei tā arī neradās nepieciešamība saņemt terapiju (44 % nāves gadījumu šajā grupā). Šī pētījuma secinājumi bija šādi: nekavējoties sāktā ADT panāca vidēju, taču statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes palielināšanos, taču ar PV saistītā mirstība vai dzīvildze bez simptomu rašanās nozīmīgi neatšķīrās. Tas liek apšaubīt šāda neliela statistiska ieguvuma nodarību.

Turklāt autori atklāja nozīmīgus riska faktoros, kas saistīti ar sliktāku galarezultātu: abās grupās pacientiem, kuriem pētījuma sākumā PSA līmenis bija > 50 ng/ml, bija > 3,5 reizes lielāks risks nomirt PV dēļ nekā pacientiem, kuriem pētījuma sākumā PSA bija ≤ 8 ng/ml. Ja PSA līmenis pētījuma sākumā bija robežās no 8 ng/ml līdz 50 ng/ml, PV izraisītas nāves risks pacientiem, kuriem PSA DL bija

< 12 mēneši, bija aptuveni 7,5 reizu augstāks nekā pacientiem, kuriem PSA DL bija > 12 mēneši. Laiks līdz PSA recidīvam pēc reakcijas pret nekavējoties sāktu ADT nozīmīgi korelēja ar PSA līmeni pētījuma sākumā, kas liecina, ka sākotnējais PSA līmenis arī var atspoguļot slimības agresivitāti.

Taču, agrīnu un aizkavētu terapiju salīdzinot lielā nejausinātā klīniskā pētījumā, ko veica Medicīniskās izpētes padome (*MRC – Medical Research Council*), tika pierādīta nekavējoties sāktas hormonterapijas labvēlīga ietekme uz dzīvildzi (71), un iegūtie rezultāti bija pielīdzināmi iepriekš minētajam *Lundgren et al.* pētījumam (61) (PL: 1b). Bez tam bikalutamīda, pa 150 mg dienā, salīdzinājums ar placebo liecināja, ka pacientiem ar lokāli progresējušu PV agrīnas terapijas gadījumā bija labāka dzīvildze bez slimības progresēšanas (62) (PL: 1b).

Adolfsson et al pētījumā 50 atlasīti asimptomātiski pacienti (vidējais vecums 71 gads) ar stipri vai vidēji diferencētu T3 M0 stadijas PV tika novēroti 169 mēnešus (72). Vēzspecifiskā dzīvildze pēc pieciem un 10 gadiem bija attiecīgi 90 % un 74 %, un iespēja, ka piecu vai 10 gadu laikā nav nepieciešama terapija, bija attiecīgi 40 % un 30 %. Autori secināja, ka nogaidošā novērošana var būt terapijas izvēle atsevišķiem pacientiem, kuriem ir T3 stadijas audzējs ar labu vai vidēju diferenciāciju un sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums ir mazāks par 10 gadiem (PL: 3).

8.7. tabula. Dinamiskā novērošana skrīningā atklāta PV gadījumā

Autors	n	Vidējais novērošanas ilgums (mēn.)	pT3 pacientiem, kuriem veikta RP	OS	CSS
<i>van As, et al (25)</i>	326	22	8/18 (44 %)	98	100
<i>Carter, et al. (73)</i>	407	41	10/49 (20 %)	98	100
<i>Bul, et al. (28)</i>	533–1000	48	4/24 (17 %)	90	99
<i>Soloway, et al. (26)</i>	99	45	0/2	100	100
<i>Roemeling, et al. (74)</i>	278	41		89	100
<i>Khatami, et al. (75)</i>	270	63		Nav norādīts	100
<i>Klotz, et al. (17)</i>	452	73	14/* (58 %)	82	97 pēc 10 g.
Kopā	2130–3000	43		90	99,7

CSS – vēzspecifiskā dzīvildze; OS – kopējā dzīvildze; RP – radikāla prostatektomija

8.4. Metastazējuša PV (M1 stadija) atliktā terapija

Par šo jautājumi datu ir ļoti maz. Vienīgie kandidāti šādai terapijai varētu būt asimptomātiski pacienti, kas ļoti vēlas izvairīties no terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām (PL: 4). Tā kā vidējā dzīvildze ir aptuveni divi gadi, vairumā gadījumu laiks bez jebkādas terapijas (pirms simptomu rašanās) ir ļoti mazs. *MRC* klīniskā pētījumā tika atspoguļots simptomu (patoloģisku lūzumu, mugurkaula kompresijas) rašanās un pat PV izraisītas nāves risks, ja netika saņemts iespējamais hormonterapijas sniegtais ieguvums (71,76) (PL: 1b). Ja pacientam ar progresējušu PV tiek izvēlēta atliktās terapijas pieeja, jābūt iespējamai ļoti stingrai pacienta kontrolei.

8.5. Rekomendācijas dinamiskai novērošanai un nogaidošai novērošanai

Rekomendācijas dinamiskai novērošanai	PL	IP
Dinamiskā novērošana ir izvēles iespēja pacientiem ar zemāko vēža progresēšanas risku: sagaidāmais atlikušās dzīves ilgums ir lielāks par 10 gadiem, kT1–T2, PSA ≤ 10 ng/ml, malignitāte pēc Glīsona biopsijā ≤ 6 (vismaz 10 vērtējumi), ≤ 2 biopsijām ar ļaundabīgiem audiem, minimāls ļaundabīgu audu apjoms biopsijas audu paraugā (≤ 50 % ļaundabīgu audu biopsijā).	2a	A
Uzraudzība jāveic atkarībā no atrades DRI, PSA līmeņa un atrades atkārtotās biopsijās. Optimālais uzraudzības intervāls vēl arvien nav zināms.	2a	A
Pacientiem, kuriem biopsijā tiek konstatēta slimības progresēšana, jāieteic sākt aktīvu terapiju.	2a	A

Rekomendācijas nogaidošai novērošanai	PL	IP
Nogaidošo novērošanu var piedāvāt visiem pacientiem, kas nevēlas pieņemt aktīvas terapijas blakusparādības, īpaši pacientiem ar mazu sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu.	1b	A
Pacientiem nogaidošā novērošanā lēmums sākt jebkādu terapiju, kas nav vērsta uz izārstēšanu, jāpieņem, pamatojoties uz simptomiem un slimības progresēšanu (skatīt 12. nodaļu).	1a	B

8.6. Atsauces

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Registry database. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002. [Epub ahead of print.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180>
2. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1079-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424666>
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008 Feb;15(1):3866-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>
4. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013 Jul;105(14):1050-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23847245>
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514137>
6. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759326>
7. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778902>

8. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980443>
9. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun;95(12):868-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>
10. Törnblom M, Eriksson H, Franzén S, et al. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004 Jan;108(1):122-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618626>
11. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(12):692-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037873>
12. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008 Sep;26(5):437-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813934>
13. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul 19;367(3):203-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
14. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004 Jun;291(22):2713-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>
15. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1664-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>
16. Choo R, DeBoer G, Klotz L, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul;50(3):615-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395227>
17. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jan 1;28(1):126-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>
18. Braun K, Ahallal Y, Sjoberg DD, et al. Effect of Repeated Prostate Biopsies on Erectile Function in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2014 Mar;191(3):744-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24012535>
19. Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M, et al. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2014 Mar;191(3):660-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018237>
20. Acar C, Schoffelmeer CC, Tillier C, et al. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer. a comparative retrospective study: brachytherapy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus active surveillance. *J Endourol* 2014 Jan;28(1):117-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978277>
21. Bergman J, Litwin MS. Quality of life in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012 Dec;2012(45):242-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271780>

22. van den Bergh RC, Korfage IJ, Roobol MJ, et al. Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int* 2012 Oct;110(7):1032-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260273>
23. van den Bergh RC, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol* 2012 May;22(3):237-42
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357407>
24. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 Jun 15;112(12):2664-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>
25. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1297-305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430>
26. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010 Dec;58(6):831-5.
27. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2185-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464416>
28. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2011 Feb;185(2):477-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167529>
29. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide; the PRIAS study. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):597-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159452>
30. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011 Sep 20;29(27):3669-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825257>
31. Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer* 2013 Sep; 119(18):3359-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821585>
32. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010 May;105(9):1231-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817743>
33. Roethke MC1, Kuru TH, Schultze S, et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 2014 Feb;24(2):344-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24196383>
34. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012 Nov; 62(5):902-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325447>
35. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al; START Consortium. Standards of reporting for MRI- targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International

- Working Group. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):544-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537686>
36. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for AS. *J Urol* 2008 Nov;180(5):1964-7; discussion 1967-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801515>
 37. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008 Jul;113(2):286-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>
 38. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010 Jun;28(17): 2810-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>
 39. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541389>
 40. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805628>
 41. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226149>
 42. Cary KC, Cowan JE, Sanford M, et al. Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: the value of the pattern of surveillance biopsies. *Eur Urol* 2013 Sep 9. pii: S0302-2838(13)00987-1. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.060. [Epub ahead of print.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035632>
 43. Bratt O, Carlsson S, Holmberg E, et al. The Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS): a randomized study comparing two different follow-up schedules for active surveillance of low-risk prostate cancer. *Scand J Urol* 2013 Oct;47(5):347-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883427>
 44. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>
 45. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994 Jan;330(4):242-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
 46. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500479>

47. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994 Feb;43(2 Suppl):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116132>
48. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):969-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
49. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755699>
50. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000 Sep;56(3):442-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>
51. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989 Apr;1(8642):799-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901>
52. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May;352(19):1977-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>
53. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1028-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883>
54. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):265-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765>
55. Lowe BA. Management of stage T1a Prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug;14(3):178-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865481>
56. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999 Jan;70(1):49-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989421>
57. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):975-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
58. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999 Aug;162(2):439-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053>
59. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1871-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741>

60. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
61. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy Versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995 May;153(5): 1580-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714978>
62. Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1865-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>
63. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *JAMA* 2013 Jun;309(24):2587-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935>
64. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2013 Nov;190(5):1742-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727309>
65. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357791>
66. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836968>
67. Rana A, Chisholm GD, Khan M, et al. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994 Nov;74(5):637-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>
68. Parker MC, Cook A, Riddle PR, et al. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):724-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
69. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24(12):1868-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
70. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008 May;53(5):941-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>
71. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>

72. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999 Feb;161(2):505-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915436>
73. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2359-64;discussion 2364-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>
74. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1244-50;discussion 1251.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520>
75. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 2007 Jan;120(1):170-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897>
76. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1623-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187>

9. TERAPIJA – RADIKĀLĀ PROSTATEKTOMIJA (RP)

9.1. Ievads

Priekšdziedzera vēža (PV) ķirurģiskā terapija izpaužas ar radikālu prostatektomiju (RP). Tā ietver visa priekšdziedzera ķirurģisku izgriešanu starp urīnizvadkanālu un urīnpūsli, kā arī abu sēklas pūslīšu rezekciju kopā ar pietiekamu apkārtesošo audu daudzumu, lai rezekcijas līnijā nebūtu ļaundabīgu audu. Bieži vien kopā ar šo procedūru tiek veikta arī abpusēja iegurņa limfadenektomija. Vīriešiem ar lokalizētu PV un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu ≥ 10 gadi neatkarīgi no izvēlētās pieejas RP mērķim ir jābūt slimības izskaušanai, saglabājot urīna saturēšanas spēju un, kad vien iespējams, arī dzimumspēju (1). RP veikšanai nav vecuma sliekšņa, un pacientam šo procedūru nedrīkst aizliegt, pamatojoties tikai uz vecumu (2). Pieaugoša saslimstība ar blakusslimībām ievērojami paaugstina miršanas risku no cēloņiem, kas nav saistīti ar PV (3). Konsultējot pacientu par ķirurģisko operāciju, milzīga nozīme ir sagaidāmā atlikušās dzīves ilguma novērtējumam (4).

Pašlaik RP ir vienīgā lokalizēta PV terapijas metode ar pierādītu kopējās dzīvildzes un vēžspecifiskās dzīvildzes (*cancer-specific survival*) ieguvumu, salīdzinot ar konservatīvu pieeju pacientu ārstēšanai, kā tas pierādīts vienā prospektīvā nejaušinātā klīniskā pētījumā (5). Pēc 15 gadu novērošanas *SPCG-4* klīniskā pētījumā tika pierādīts, ka RP bija saistīta ar visu cēloņu izraisītās mirstības samazināšanos: relatīvais risks (RR =) 0,75 (0,61–0,92). *Post hoc* statistiskā apakšgrupu analīze liecināja, ka kopumā viena nāves gadījuma novēršanai RP bija jāveic 15 vīriešu jebkurā vecuma grupā (*NNT – number needed to treat*), savukārt vecuma grupā ≤ 65 gadi viena nāves gadījuma novēršanai procedūra bija jāveic 7 vīriešiem. Radikāla prostatektomija bija saistīta arī ar PV specifiskās mirstības samazināšanos (RR = 0,62 [0,44–0,87]). Šo kopējās dzīvildzes un vēža specifiskās dzīvildzes ieguvumu vispārējā pētījuma populācijā nebija iespējams reproducēt citā prospektīvā nejaušinātā pētījumā. Pēc vidēji 10 gadu novērošanas *PIVOT* klīniskā pētījumā tika konstatēts, ka RP nozīmīgi nesamazināja visu cēloņu izraisīto mirstību (riskā attiecība [RA=] 0,88 [0,71–1,08]; $p = 0,22$), un RP nozīmīgi nesamazināja arī PV izraisīto mirstību (RA = 0,63 [0,36–1,09]; $p = 0,09$). Pirms pētījuma iepilnotā apakšgrupu analīze par vīriešiem ar zema riska audzēju ($n = 296$) liecināja, ka RP nenozīmīgi palielināja visu cēloņu izraisīto

mirstību (RA = 1,15 [0,80–1,66]). Vīriešiem ar vidēja riska audzēju (n = 249) RP nozīmīgi samazināja visu cēloņu izraisīto mirstību (RA = 0,69 [0,49–0,98]). Vīriešiem ar augsta riska audzēju (n = 157) RP nenozīmīgi samazināja visu cēloņu izraisīto mirstību (RA = 0,40 [0,16–1,00]). Vīriešiem ar PSA līmeni > 10 ng/ml RP nozīmīgi samazināja visu cēloņu izraisīto mirstību (RA = 0,67 [0,48–0,94]).

Ķirurģu kompetence ir samazinājusi RP sarežģītumu rašanās biežumu un uzlabojusi vēža izārstēšanas rādītājus (6–10). Ja RP veicis pieredzējis ķirurgs, pacienta turpmākās dzīves kvalitātei ir jābūt apmierinošai. Mazāks pozitīvas rezekcijas līnijas biežums ķirurģiem, kas daudz veic tieši RP, liecina, ka pieredze un rūpīga attieksme pret procedūras detaļām, to pielāgojot ārstējamā vēža īpašībām, var samazināt pozitīvas rezekcijas līnijas biežumu un uzlabot vēža kontroli ar RP (11,12).

Radikāla retropubiskā prostatektomija (RRP) un perineālā prostatektomija tiek veikta caur atvērtu griezumumu. Nesen izstrādātas minimāli invazīvas laparoskopiskās radikālās prostatektomijas (LRP) un robotasistētās laparoskopiskās prostatektomijas (RALP) metodes. RALP aizstāj RRP kā ķirurģiskās pieejas zelta standarts klīniski lokalizēta PV ārstēšanā ASV, un šī metode arvien vairāk tiek lietota arī Eiropā un citās pasaules daļās. Šī tendence radusies, neraugoties uz nepietiekamu kvalitatīvu pierādījumu daudzumu par šīs metodes pārākumu par daudz zināmākām terapijas metodēm.

Nesen veiktā padziļinātā literatūras sistemātiskā pārskatā salīdzināti RRP un LRP/RALP rezultāti. Robotasistētā laparoskopiskā prostatektomija ir saistīta ar mazāku asins zudumu un asins pārliešanas biežumu, salīdzinot ar RRP. Abas ķirurģiskās pieejas minimāli atšķiras arī pēc kopējo pēcooperācijas sarežģītumu rašanās biežuma. Pozitīva rezekcijas līnija ir vismaz tik pat bieži kā RRP gadījumā, taču ir grūti izdarīt stingrus secinājumus par bioķīmisku recidīvu un citiem onkoloģiskajiem iznākumiem, jo publicētā literatūrā sniegti dati par salīdzinoši īsu novērošanas periodu un kopējā pieredze par RALP lokāli progresējuša PV gadījumā vēl arvien ir ierobežota. Vēl arvien nav skaidrs, vai RALP sniedz ieguvumu, vērtējot urīna saturēšanas un erektilo funkciju, jo vairumam publicēto pētījumu par šiem iznākumiem ir metodoloģiski ierobežojumi. Ir nepieciešami labi kontrolēti salīdzinoši pētījumi par iznākumiem pēc PV ķirurģiskajām procedūrām, kas veiktas, ievērojot labas prakses vadlīnijas (13–17).

9.2. Zema riska PV: kT1–T2a, malignitāte < 6 pēc Glīsona un PSA < 10 ng/ml

Pacienti ar zema riska, lokalizētu PV jāinformē par divu nejaušinātu klīnisko pētījumu rezultātiem, kuros pacientiem ar lokalizētu PV retropubiskā RP tika salīdzināta ar nogaidīšo novērošanu (NN). *SPCG-4* pētījumā ar RP saistītais dzīvildzes ieguvums bija līdzīgs pirms un pēc 9 gadus ilgas novērošanas, un tas tika novērots arī vīriešiem ar zema riska PV, turklāt izpaudās tikai vīriešiem vīriešiem vecumā < 65 gadi. *PIVOT* klīniskā pētījumā iepriekš iepļānāta apakšgrupu analīze par vīriešiem ar zema riska audzēju liecināja, ka RP nozīmīgi nesamazināja visu cēloņu izraisīto mirstību.

9.2.1. Priekšdziedzera vēzis T1a–T1b stadijā

PV T1a stadija tiek definēta kā vēža nejauša histoloģiska atrade < 5 % rezecēto priekšdziedzera audu (transuretrāla priekšdziedzera rezekcija [*TURP*] vai atvērta adenektomija). PV T1b stadija tiek definēta kā > 5 % ļaundabīgu audu. Publicētos pētījumos pierādīts, ka sekojošā RP 4–21 % pacientu tika atklāts pT0 stadijas, bet 47–85 % pacientu – orgānā norobežotas stadijas audzējs (18). T1a–T1b PV nejauši tika atklāts 4–16 % pacientu, kuriem tiek veikta labdabīgas priekšdziedzera obstrukcijas ķirurģiska terapija un kuru gadījumā nav nekādu klīnisku aizdomu par PV.

Nesen veiktā analīzē par PV T1a/b stadijā (18):

- vienīgie nozīmīgie paredzes faktori, kas liecināja par atlieku vēzi RRP, bija PSA līmenis pirms un pēc labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas (LPH) ķirurģiskas terapijas un audzēja malignitāte pēc Glīsona LPH procedūrā iegūtos preparātos;
- vienīgais neatkarīgais bioķīmiska recidīva paredzes faktors pēc RRP bija PSA līmenis, kas noteikts pēc LPH ķirurģiskās procedūras, un audzēja malignitāte pēc Glīsona LPH ķirurģiskā procedūrā iegūtos preparātos;

- paredzot iepriekš minētos galarezultātus, stadija (kT1a vai kT1b) zaudēja savu nozīmi.

Lēmumam pacientam piedāvāt RP nejausi atklāta vēža gadījumā ir jābūt balstītam uz aplēsto klīniskās progresēšanas varbūtību, salīdzinot ar relatīvo terapijas radīto risku un iespējamo dzīvildzes ieguvumu. Pacienti ar ilgāku sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu, īpaši mazdiferencētu audzēju gadījumā, jāapsver RP. PSA līmenis pirms un pēc *TURP* palielina precizitāti, nosakot aktīvas ārstēšanas nepieciešamību (18).

Sistemātiska priekšdziedzera biopsija priekšdziedzera atlieku audos var būt noderīga, lai atklātu atlieku vēzi vai vienlaicīgu perifēro zonu vēzi vai precīzāk noskaidrotu audzēja malignitāti. Pēc rūpīgas *TURP*, kad gandrīz nav palicis priekšdziedzera audu, radikāla prostatektomija var būt grūti veicama (19).

9.2.2. Priekšdziedzera vēzis T1c un T2a stadijā

Par visbiežāk sastopamo PV veidu kļuvis klīniski nemanifestēts audzējs, kas tiek atklāts punkcijas biopsijā pēc paaugstināta PSA līmeņa atrades (kT1c). Konkrētam pacientam klīniski nenozīmīgu PV ir grūti diferencēt no iespējami dzīvībai bīstama PV. Taču vairumā ziņojumu uzsvērts, ka kT1c audzēji bieži ir nozīmīgāki, un līdz 30 % audzēju kT1c stadijā histopatoloģiskā analizē ir lokāli progresējuši (20). Galvenais izaicinājums ir atpazīt audzējus, kuru gadījumā ir jāveic RP.

Pacientu atlasīti ķirurģiskai terapijai var uzlabot *Partin* tabulas, jo tās ļauj prognozēt galīgo patoloģisko stadiju (21). Citi autori ierosinājuši atlasē izmantot biopsijā iegūtu informāciju, piemēram, to biopsijas audu paraugu skaitu, kuros atklāti ļaundabīgi audi, vai ļaundabīgo audu procentuālo daudzumu biopsijas audu paraugos (22). Ja audzēja invāzija ir tikai vienā vai dažos biopsijas audu paraugos un invāzijas procentuālais apjoms vienā audu paraugā ir ierobežots, PV visticamāk būs nenozīmīgs vēzis, īpaši tad, ja ļaundabīgo audu malignitāte pēc Glīsona ir zema (23). Tādēļ atlasītiem pacientiem, kuru audzējs, visticamāk, ir nenozīmīgs, kā saprātīgs risinājums var būt aktīvas novērošanas stratēģija.

Pacientiem ar audzēju T2a stadijā un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu ≥ 10 gadi RP ir viena no ieteicamajām standartterapijas metodēm, jo 35–55 % šo pacientu neārstēta slimība pēc 5 gadiem progresēs. Ja mazas malignitātes T2 stadijas vēža gadījumā tiek piedāvāta dinamiska novērošana, jāatceras, ka audzēja malignitātes vērtējums punkcijas biopsijā pirms operācijas bieži vien ir nedrošs (24).

Zema riska, lokalizēta PV gadījumā paplašināta iegurņa limfadenektomija nav nepieciešama, jo pozitīvas atrades risks limfmezglos nepārsniedz 5 % (25).

9.3. Vidēja riska, lokalizēts PV: kT2b–T2c vai malignitāte pēc Glīsona = 7, vai PSA ir 10-20 ng/ml

Pacienti ar vidēja riska PV jāinformē par divu nejausinātu klīnisko pētījumu rezultātiem, kuros RRP salīdzināta ar NN lokalizēta PV gadījumā. *SPCG-4* pētījumā ar RP saistītais dzīvildzes ieguvums bija līdzīgs pirms un pēc 9 gadu novērošanas un tika novērots tikai vīriešiem vecumā < 65 gadiem. *NNT* viena nāves gadījuma novēršanai bija 15 vīrieši, bet *NNT* vīriešiem vecumā < 65 gadiem bija septiņi pacienti. *PIVOT* klīniskajā pētījumā iepriekš ieplānotā apakšgrupu analizē par vīriešiem ar vidēja riska audzēju RP nozīmīgi samazināja visu cēloņu izraisīto mirstību.

Radikāla prostatektomija ir viena no ieteicamajām terapijas standartmetodēm pacientiem ar vidēja riska PV un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu > 10 gadi (26). Prognoze ir lieliska, ja, pamatojoties uz patoloģisko izpēti, audzējs norobežots priekšdziedzērī (27,28). Dažiem pacientiem ar vidēja riska lokalizētu audzēju ieteikts izmantot dinamisko novērošanu (29). Taču tad, ja audzējs ir palpējams vai saskatāms attēldiagnostikas izmeklējumos un ir klīniski norobežots priekšdziedzērī, vairumam ilgstoši izdzīvojušo pacientu sagaidāma slimības progresēšana. Vēzis T2b stadijā $> 70\%$ pacientu 5 gadu laikā progresēs (30). Šie dati pierādīti lielā nejausinātā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās galvenokārt T2 stadijas PV slimnieki un kurā RP tika salīdzināta ar NN. Rezultāti liecināja par nozīmīgu slimības

specifiskās mirstības samazināšanos RP grupā (5). Cits liels nejaušināts kontrolēts pētījums šos rezultātus apstiprināja (6).

Vidēja riska PV gadījumā paplašinātā limfadenektomija jāveic tad, ja paredzētais pozitīvas atrades risks limfmezglos pārsniedz 5 % (25). Visos citos gadījumos paplašināto limfadenektomiju var neveikt, proti, tiek pieņemts zemais risks, ka netiks atklātas audzēja metastāzes limfmezglos. Ierobežotu limfadenektomiju vairs nav ieteicams veikt, jo šī procedūra neietver vismaz pusi limfmezglu, kuros var būt audzēja metastāzes.

9.3.1. RP onkoloģiskie rezultāti zema un vidēja riska PV gadījumā

Vairākos pētījumos par RP iegūtie rezultāti atspoguļoti 9.1. tabulā.

9.1. tabula. Radikālas prostatektomijas onkoloģiskie rezultāti orgānā norobežotas slimības gadījumā

Atsauce	Prospektīvi/ retrospektīvi	Pacientu skaits	RP gads	Vidējais novēroša- nas ilgums (mēn)	10 gadu dzīvildze bez PSA (%)	10 gadu CSS (%)	15 gadu CSS (%)	25 gadu CSS (%)
<i>Bill-Axelson et al.</i> (2011) (5)	Prospektīvi	347 nejauši- nāti RP veikšanai	1989- 1999	153			85	
<i>Wilt et al.</i> (2012) (6)	Prospektīvi	364 nejauši- nāti RP veikšanai	1994- 2002	120		95,6 (12 gadu)		
<i>Porter et al.</i> (2006) (31)	Retrospektīvi	752	1954- 1994	137	71	96	91	82
<i>Isbarn et al.</i> (2009) (32)	Retrospektīvi	436	1992- 1997	122	60	94		
<i>Han et al.</i> (2001) (33)	Retrospektīvi	2404	1982- 1999	75	74	96	90	
<i>Roehl et al.</i> (2004) (34)	Retrospektīvi	3478	1983- 2003	65	68	97		
<i>Hull et al.</i> (2002) (35)	Retrospektīvi	1000	1983- 1998	53	75	98		
<i>Stephenson et al.</i> (36)	Retrospektīvi	6398	1987- 2005	48			88	

CSS – vēža specifiskā dzīvildze; n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; RP – radikāla prostatektomija.

Pirmā ārēji aprobētā nomograma, kas ļauj paredzēt PV specifisko mirstību pēc RP pacientiem, kas ārštēti jau PSA laikmetā, tika publicēta 2009. gadā. Šī nomograma paredz, ka PV dēļ 15 gadu laikā pēc RP mirst daži pacienti, neraugoties uz nevēlamām klīniskām blakusparādībām. Šo nomogramu var izmantot pacientu konsultēšanai un klīnisko pētījumu plānošanai (36).

9.4. Augsta riska lokalizēts un lokāli progresējis PV: kT3a vai malignitāte pēc Glīsona ir 8–10, vai PSA > 20 ng/ml

Plašā PSA līmeņa noteikšana ir ievērojami mainījusi PV saslimstības struktūru stadijas un malignitātes ziņā, un > 90 % vīriešu mūsdienās tiek noteikta klīniski lokalizēta slimība (21). Neraugoties uz zema riska PV, 20–35 % pacientu, kam tikko noteikta PV diagnoze, vēl arvien ir augsta riska slimība, un šāds novērtējums tiek balstīts uz PSA > 20 ng/ml, malignitāti > 8 pēc Glīsona vai arī progresējušu klīnisko stadiju (37). Pacientiem ar augsta riska PV ir augstāks neveiksmīgas terapijas risks, vērtējot pēc PSA, vajadzības pēc sekundāras terapijas, metastātiskas slimības progresēšanas un PV izraisītas nāves risks. Taču ne visiem augsta riska PV slimniekiem pēc RP ir vienādi nelabvēlīga prognoze (38).

Par optimālo terapiju pacientiem ar augsta riska PV nav vienprātības. Lēmums, vai izvēlēties ķirurģiju kā lokālo terapiju, jābalsta uz labākiem pieejamiem klīniskajiem pierādījumiem. Tad, ja audzējs nav fiksēts pie iegurņa sienas un nav audzēja invāzijas urīnizvadkanāla slēdzējmuskulī, RP ir saprātīga pirmās kārtas terapija atsevišķiem pacientiem ar mazu audzēja tilpumu. Lēmumi par ārstēšanu jāpieņem pēc visu terapijas iespēju pārrunāšanas multidisciplinārā komandā (kuru veido urologi, onkologi-staru terapeiti¹, ķīmijterapeiti² un radiologi³) un pēc tam, kad pacienti novērtējuši katras terapijas metodes sniegto ieguvumu un blakusparādību līdzsvaru, piemērojot to saviem apstākļiem.

Paplašinātā limfadenektomija jāveic visos augsta riska PV gadījumos, jo paredzamais pozitīvas atrades risks limfmezglos ir 15–40 % (25). Ierobežoto limfadenektomiju vairs nav ieteicams veikt, jo šī procedūra neietver vismaz pusi limfmezglu, kuros var būt audzēja metastāzes.

9.4.1. Lokāli progresējis priekšdziedzera vēzis: kT3a

Vēzis T3a stadijā tiek definēts kā audzējs, kas cauraudzis priekšdziedzera kapsulu. Senāk lokāli progresējis PV bija aptuveni 40 % visu klīniski diagnosticētu audzēju gadījumu. Mūsdienās šis rādītājs ir mazāks, taču tā ārstēšana vēl arvien ir pretrunīga. Tradicionāli ķirurģiskā terapija pacientiem ar PV T3 klīniskā stadijā nav ieteikta (39), galvenokārt tādēļ, ka pacientiem bija pozitīvas atrades risks rezekcijas līnijā, kā arī metastāžu risks limfmezglos un/vai attāla recidīva risks (40,41). Vairāki nejaušināti pētījumi par staru terapijas un ADT kombinācijas salīdzinājumu ar tikai staru terapiju ir skaidri pierādījuši kombinētās terapijas priekšrocības, taču nevienā klīniskā pētījumā nekad nav pierādīts, ka kombinētā terapija ir pārāka par RP (42). Vairumā ziņojumu par RP galarezultātiem T3 klīniskās stadijas PV gadījumā vēl viena nepilnība ir papildus lietota adjuvanta staru terapija vai tūlītēja vai aizkavēta hormonterapija (HT). Pēdējos gados atjaunojusies interese par ķirurģisku terapiju lokāli progresējuša PV gadījumā un publicēti vairāki retrospektīvi gadījumu apraksti. Lai arī šāds uzskats vēl arvien ir pretrunīgs, arvien vairāk pierādījumu liecina, ka ķirurģiskai terapijai ir sava noteikta vieta lokāli progresējušas slimības ārstēšanā (43–45).

Salīdzinoši bieži kT3a PV stadija ir noteikta pārāk liela, un tā ir 13–27 % gadījumu. Pacientiem ar slimību pT2 stadijā un pacientiem, kuriem ir audu paraugā norobežota pT3 stadija, ir vienlīdz laba dzīvildze bez slimības bioķīmiskas un klīniskas progresēšanas (44,45). 33,5–66 % pacientu ir pozitīva atrade rezekcijas līnijā, bet 7,9–49 % pacientu ir pozitīva atrade limfmezglos (46). Tādēļ 56–78 % pacientu, kuri vispirms saņēmuši ķirurģisku terapiju, galarezultātā ir nepieciešama adjuvanta vai sekundāra staru terapija vai HT (44,45).

Problēma vēl arvien ir pacientu atlase pirms ķirurģiskās terapijas. Slimības patoloģiskās stadijas paredzei var noderēt nomogramas, kurās izmantots PSA līmenis, slimības stadija un audzēja malignitāte pēc Glīsona (21,46). Bez tam limfmezglu vizualizēšana DT vai MRI, kā arī sēklas pūslīšu vizualizēšana

¹ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs terapeits, specialitātes kods P31 (saskaņā ar 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2. pielikumu "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" (turpmāk – Noteikumi Nr. 192)).

² Atbilstošā specialitāte Latvijā – onkologs ķīmijterapeits, specialitātes kods P16 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

³ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs diagnostis, specialitātes kods P32 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

MRI vai virzīta, specifiska limfmezglu vai sēklas pūslīšu punkcijas biopsija var palīdzēt noskaidrot, kuriem pacientiem ķirurģiskā terapija varētu nesniegt ieguvumu (47). Radikālas prostatektomijas veikšanai klīniskās T3 stadijas vēža gadījumā ir nepieciešama pietiekama ķirurga kompetence, lai panāktu pieņemamu komplikāciju līmeni. Lielākai kopējai ķirurģiskai pieredzei vajadzētu samazināt ar operāciju saistītās komplikācijas un panākt labākus funkcionālos rezultātus pēc RP T3 klīniskās stadijas PV gadījumā (44,48). Pierādīts, ka vairumā gadījumu iespējams saglabāt urīna saturēšanas funkciju, bet atsevišķos gadījumos – arī dzimumspēju (49).

Jaunākie pierādījumi liecina, ka 5 gadu, 10 gadu un 15 gadu dzīvildze bez slimības bioķīmiskas progresēšanas (*BPFS – biochemical progression-free survival*) ir attiecīgi 45–62 %, 43–51 % un 38–49 %. RP var nodrošināt lielisku audzēja kontroli pacientiem ar slimību kT3 stadijā un 5 gadu, 10 gadu un 15 gadu vēzspecifisko dzīvildzi attiecīgi 90–99 %, 85–92 % un 62–84 %. Lai arī vairumā publicēto pētījumu vairāk nekā puse pacientu saņēma adjuvantu HT un/vai ST, lielā vēža specifiskā dzīvildze liecina, ka vīriešiem ar lokāli progresējušu slimību īpaši nozīmīga ir arī lokālā vēža kontrole. Piecu gadu un 10 gadu kopējā dzīvildze bija attiecīgi 90–96 % un 76–77 % (9.2. tabula). Šie dzīvildzes rādītāji ir labāki nekā tikai pēc staru terapijas un līdzinās rādītājiem pēc staru terapijas un adjuvantas HT kombinācijas (42).

9.4.2. Augstas malignitātes pakāpes PV: Glīsona skaitlis ir 8–10

Lai arī vairums mazdiferencēto audzēju cauraug priekšdziedzera kapsulu, 26–31 % gadījumu slimība ir norobežota orgānā. Pacientiem, kuriem histopatoloģiskā izpētē ir priekšdziedzerī norobežots augstas malignitātes audzējs, ir laba prognoze pēc RP. Viens no iemesliem, kādēļ izvēlēties ķirurģisku terapiju, ir liels malignitātes samazinājums, salīdzinot malignitāti pēc Glīsona biopsijas audu paraugos un audu malignitāti pēc Glīsona ķirurģiskajā preparātā. *Donohue et al.* ir ziņojuši, ka 45 % vīriešu ar malignitāti 8–10 pēc Glīsona, vērtējot RP preparātu, audzēja malignitāte samazināta līdz < 7 pēc Glīsona. Pacientiem, kuriem audzēja malignitāte tika samazināta, bija labāka *BPFS* varbūtība (56 %, salīdzinot ar 27 %). Lielāka malignitātes samazināšanas iespēja bija arī pacientiem ar malignitāti 8 pēc Glīsona biopsijas audu paraugos un slimību kT1c stadijā, tādēļ viņiem bija labāka *BPFS* varbūtība. Turpmākās novērošanas laikā 64 % šo pacientu neradās bioķīmisks vai klīnisks slimības recidīvs (50). Vairāki citi pētījumi šos novērojumus ir apstiprinājuši, un tajos secināts, ka audzēja malignitāti var samazināt vienai trešdaļai pacientu, kuriem biopsijas audu paraugos malignitāte ir 8 pēc Glīsona. *BPFS* pēc 5 un 10 gadu novērošanas bija attiecīgi 35–51 % un 24–39 %, savukārt vēzspecifiskā dzīvildze pēc 5, 10 un 15 gadu novērošanas bija attiecīgi 96 %, 84–88 % un 66 % (9.2. tabula).

9.4.3. Priekšdziedzera vēzis ar PSA > 20 ng/ml

Yossepowitch et al. publicēja rezultātus par RP lietošanu monoterapijā vīriešiem ar PSA līmeni > 20 ng/ml kohortā ar galvenokārt orgānā norobežotu audzēju un konstatēja, ka pēc 5 un 10 gadiem PSA līmenis atkal bija paaugstinājies attiecīgi 44 % un 53 % pacientu (38). *D'Amico et al.* konstatēja, ka vīriešiem, kuriem PSA līmenis ir > 20 ng/ml, 5 gadus pēc RP PSA līmeņa paaugstināšanās risks bija 50 % (53). *Spahn et al.* publicēja līdz šim lielāko daudzcentru ķirurģisko gadījumu aprakstu sēriju par 712 pacientiem ar PSA līmeni > 20 ng/ml, un pēc 10 un 15 gadu ilgas novērošanas vēža specifiskā dzīvildze bija attiecīgi 90 % un 85 % (54). Šajā analīzē viņi pierādīja, ka PSA līmenis > 20 ng/ml kopā ar kT3 stadiju un/vai audzēja malignitāti 8–10 pēc Glīsona biopsijas audu paraugā nozīmīgi samazināja vēža specifisko dzīvildzi. Pavisam nesen *Gontero et al.* aprakstīja tās pašas pacientu kohortas apakšanalīzi. Pacientiem ar PSA līmeni > 100 ng/ml, 50,1–100 ng/ml un 20,1–50 ng/ml desmit gadu vēža specifiskā dzīvildze bija attiecīgi 80 %, 85 % un 91 %. Šie rezultāti liecina, ka pirmajai ārstēšanas procedūrai ir jābūt agresīvai terapijai ar RP (55).

Ziņojumos par pacientiem ar PSA > 20 ng/ml, kuriem multimodālas pieejas ietvaros kā sākotnējā terapija tika veikta ķirurģiska procedūra, *BPFS* pēc 5, 10 un 15 gadu novērošanas bija attiecīgi 40–63 %,

25–48 % un 25 %. Vēža specifiskā dzīvildze pēc 5, 10 un 15 gadiem bija attiecīgi 93–97 %, 83–91 % un 71–78 % (9.2. tabula).

9.2. tabula. Kopējā dzīvildze (OS) un vēzspecifiskā dzīvildze (CSS) augsta riska lokalizētam un lokāli progresējušam PV, kura ārstēšanā multimodālas pieejas ietvaros sākotnējā terapija bija RP

Atsauce	n	Laika posms	OS			CSS			Dzīvildze bez PSA līmeņa paaugstināšanās		
			5 g.	10 g.	15 g.	5 g.	10 g.	15 g.	5 g.	10 g.	15.g
Malignitāte 8–10 pēc biopsijas											
<i>Donohue et al. (2006) (50)</i>	246	1983–2004	-	-	-	-	-	-	51	39	-
<i>Bastian et al. (2006) (56)</i>	220	1982–2004	-	-	-	-	-	-	40	27	-
<i>Yossepowitch et al. (2008) (57)</i>	401	1985–2005	-	-	-	96	88	-	-	-	-
<i>Stephenson et al. (2009) (36)</i>	702	1987–2005	-	-	-	-	84	66	-	-	-
<i>Walz et al. (2010) (58)</i>	269	1987–2005	-	-	-	-	-	-	35	24	-
PSA līmenis > 20 ng/ml											
<i>Zwergel et al. (2007) (59)</i>	275	1986–2005	87	70	58	93	83	71	53	25	25
<i>Magheli et al. (2007) (60)</i>	265	1984–2005	-	-	-	-	-	-	47	33	-
<i>Yossepowitch et al. (2008) (57)</i>	441	1985–2005	-	-	-	97	91	-	-	-	-
<i>Stephenson et al. (2009) (36)</i>	726	1987–2005	-	-	-	-	90	78	-	-	-
<i>Walz et al. (2010) (58)</i>	370	1987–2005	-	-	-	-	-	-	40	26	-
<i>Gontero et al. (2011) (55)</i>	712	1987–2005	90	73	-	95	89	-	63	48	-
kt3a stadija											
<i>Ward et al. (2005) (44)</i>	841	1987–1997	90	76	53	95	90	79	58	43	38
<i>Carver et al. (2006) (61)</i>	176	1983–2003	-	-	-	94	85	76	48	44	-
<i>Hsu et al. (2007) (45)</i>	200	1987–2004	96	77	-	99	92	-	60	51	-
<i>Freedland et al. (2007) (62)</i>	62	1987–2003	-	-	-	98	91	84	62	49	49
<i>Yossepowitch et al. (2008) (57)</i>	243	1985–2005	-	-	-	96	89	-	-	-	-
<i>Xylinas et al. (2009) (63)</i>	100	1995–2005	-	-	-	90	-	-	45	-	-
<i>Stephenson et al. (2009) (36)</i>	254	1987–2005	-	-	-	-	85	62	-	-	-
<i>Walz et al. (2010) (58)</i>	293	1987–2005	-	-	-	-	-	-	52	44	-

CSS – vēža specifiskā dzīvildze; n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; RP – radikāla prostatektomija.

9.5. Ļoti augsta riska PV: kT3b–T4 N0 vai jebkāds T, N1

Vīriešiem ar ļoti augsta riska PV neārstēšanas gadījumā parasti ir nozīmīgs slimības progresēšanas un ar vēzi saistītas nāves risks. Ļoti augsta riska PV rada divus specifiskus izaicinājumus. Ir nepieciešama slimības lokāla kontrole, kā arī visu mikroskopisko metastāžu terapija, jo ir ticams, ka tādas radušās, taču līdz slimības progresēšanai tās nav atklājamas. Tādēļ optimālā terapijas pieejā bieži nepieciešama vairāku terapijas metožu pielietošana. Vēl arvien ir plašas diskusijas par precīzu metožu kombināciju, norisi laikā un terapijas intensitāti.

Par optimālo terapiju pacientiem ar ļoti augsta riska PV nav vienprātības. Lēmums, vai izvēlēties ķirurģiju kā lokālo terapiju, jābalsta uz labākiem pieejamiem klīniskajiem pierādījumiem. Tad, ja audzējs nav fiksēts pie iegurņa sienas un nav audzēja invāzijas urīnizvadkanāla slēdzējmuskulī, RP ir saprātīga pirmās kārtas terapija atsevišķiem pacientiem ar mazu audzēja tilpumu. Lēmumi par ārstēšanu jāpieņem pēc visu terapijas iespēju pārrunāšanas multidisciplinārā komandā (kuru veido urologi, onkologi-staru terapeiti¹, ķīmijterapeiti² un radiologi³) un pēc tam, kad pacienti novērtējuši katras terapijas metodes sniegto ieguvumu un blakusparādību līdzsvaru, piemērojot to saviem apstākļiem.

Paplašinātā limfadenektomija jāveic visos ļoti augsta riska PV gadījumos, jo paredzamais pozitīvas atrades risks limfmezglos ir 21–49 % (64,65). Ierobežotu limfadenektomiju vairs nav ieteicams veikt, jo šī procedūra neietver vismaz pusi limfmezglu, kuros var būt audzēja metastāzes.

9.5.1. kT3b–T4 N0

Nesenā ASV veiktā pētījumā pierādīts, ka 72 pacientiem, kuriem kT4 stadijas slimības terapijā tika veikta RP, bija labāka dzīvildze nekā pacientiem, kas saņēma tikai HT vai staru terapiju, un šī dzīvildze bija salīdzināma ar vīriešiem, kas saņēma staru terapiju un HT (66). Citā pētījumā tika salīdzināts RP iznākums pacientiem ar ļoti augsta riska PV (T3–T4 N0–N1, N1, M1a) un pacientiem ar lokalizētu PV. Abās grupās ķirurģisko sarežģītumu rašanās biežums nozīmīgi neatšķīrās, izņemot asins pārļiešanas biežumu, operācijas laiku un limfocītes biežumu, kas biežāk radās pacientiem ar progresējušu slimību. Kopējā dzīvildze un vēzspecifiskā dzīvildze pēc 7 gadiem bija attiecīgi 76,69 % un 90,2 % progresējušās slimības grupā un attiecīgi 88,4 % un 99,3 % orgānā norobežotas slimības grupā (65). Citā nesen veiktā pētījumā tika vērtēti RP galarezultāti 51 pacientam ar PV kT3b vai kT4 stadijā. Interesanti, ka šajā grupā pārāk lielas noteiktās slimības stadijas noteikšanas biežums vēl arvien bija būtisks, un aptuveni viena trešdaļai pacientu bija vai nu tikai orgānā norobežota slimība (7,8 %), vai arī tikai kapsulas cauraugšana (29,4 %). Pacienti, kuriem bija pārāk liela noteiktā slimības stadija, bieži tika izārstēti tikai ar ķirurģisku terapiju: 35,3 % visas grupas pacientu nesaņēma nekādas formas (neo)adjuvanto terapiju un 21,6 % pacientu nesaņēma nekādu papildu terapiju vidēji 108 mēnešu novērošanas laikā (64).

Iepriekš minētajos pētījumos vēža specifiskā dzīvildze bija 88–92 % pēc 5 gadiem un 92 % pēc 10 gadiem, savukārt kopējā dzīvildze bija 73–88 % pēc 5 gadiem un 71 % pēc 10 gadiem (9.3. tabula).

9.5.2. Jebkāds T, N1

Indikācija RP veikšanai visās iepriekš raksturotajās stadijās pieņem, ka nav klīniski noteicamu metastāžu limfmezglos. Ja pacientam ir klīniski pozitīva atrade limfmezglos (N+), slimība, visticamāk, progresēs, un visiem pacientiem ar nozīmīgu N+ slimību terapija galarezultātā būs neveiksmīga.

Taču ir pierādīts, ka RP kombinācijā ar agrīnu adjuvantu HT PV pN+ stadijas gadījumā ļauj panākt 10 gadu vēzspecifisko dzīvildzi 80 % (67,68). Vairums urologu nevēlas veikt RP klīniskas N+ stadijas slimības gadījumā vai atceļ operāciju tad, ja sasaldētā griezumā redzama invāzija limfmezglos. Taču

¹ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs terapeits, specialitātes kods P31 (saskaņā ar 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2. pielikumu "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" (turpmāk – Noteikumi Nr. 192)).

² Atbilstošā specialitāte Latvijā – onkologs ķīmijterapeits, specialitātes kods P16 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

³ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs diagnostis, specialitātes kods P32 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

retrospektīvā novērojumu pētījumā pacientiem, kuriem operācijas laikā atklāta slimības N+ stadija, pierādīta ievērojama vēzspecifiskās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes palielināšanās pabeigtas RP grupā, salīdzinot ar nepabeigtu RP. Šie rezultāti liecina, ka RP var būt labvēlīga ietekme uz dzīvildzi un ka RP nepabeigšana N+ gadījumos var nebūt attaisnota (69). Šos atklājumus apliecina nesen veikta retrospektīva analīze (70). Šie dati atspoguļo faktu, ka sasaldēts griezumus, iespējams, ir nederīgs un ka tā veikšana vairs nav apsverama. Radikāla prostatektomija pēc audzēja slodzes kontroles limfmezglos panāca labāku dzīvildzi pacientiem ar PV N+ stadijā. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka RP ir svarīga N+ stadijas PV multimodālās ārstēšanas sastāvdaļa.

Audzēja progresēšanas biežums ir mazāks pacientiem, kuriem pozitīva atrade ir mazākā skaitā limfmezglu vai limfmezglos ir tikai mikroskopiska invāzija (71,72). Prospektīvā nejausinātā klīniskā pētījumā pierādīts, ka pacientiem, kuriem pēc RP pierādīta audzēja pN+ stadija, agrīna adjuvanta HT nozīmīgi palielināja vēzspecifisko dzīvildzi un kopējo dzīvildzi. Taču šajā klīniskajā pētījumā piedalījās galvenokārt pacienti ar liela tilpuma invāziju limfmezglos un daudzām nevēlamām audzēja īpašībām. Nav skaidrs, vai agrīna adjuvanta HT vēl arvien ir lietojama mūsdienās, kad mikroskopiskas metastāzes tiek atklātas pastiprināti, jo plašāk tiek pielietota paplašinātā limfadenektomija. Ilgstošas HT sniegtais ieguvums ir jāizsver pret tās izraisītajām blakusparādībām. Tādēļ atsevišķos gadījumos, kad paplašinātā limfadenektomijā mikroskopiska audzēja invāzija ir < 2 limfmezglos, pieņemama izvēle ir PSA līmeņa kontrole un HT sākšanas aizkavēšana, līdz PSA līmenis paaugstinās. Interesanti, ka retrospektīvā kohortas pētījumā maksimāla lokālā kontrole ar priekšdziedzera ložas apstarošanu sniedz ieguvumu PV slimniekiem ar pN+ pēc RP, kas adjuvantā terapijā saņēmuši nepārtrauktu ADT (73).

Nesen veiktos pētījumos aprakstīti lieliski dzīvildzes galarezultāti pēc ķirurģiskas terapijas, un 5, 10 un 15 gadu vēža specifiskā dzīvildze bija attiecīgi 84–95 %, 51–86 % un 45 %. Kopējā dzīvildze pēc 5, 10 un 15 gadiem bija attiecīgi 79–85 %, 36–69 % un 42 % (9.3. tabula).

9.3. tabula. Kopējā dzīvildze (OS) un vēzspecifiskā dzīvildze (CSS) ļoti augsta riska PV, kura ārstēšanā multimodālas pieejas ietvaros sākotnējā terapija bija RP

Atsauce	n	Laika posms	OS			CSS			Dzīvildze bez PSA līmeņa paaugstināšanās		
			5 g.	10 g.	15 g.	5 g.	10 g.	15 g.	5 g.	10 g.	15.g
kT3b–T4											
<i>Johnstone et al.</i> (2006) (66)	72	1995–2001	73	-	-	88	-	-	-	-	-
<i>Joniau et al.</i> (2012) (64)	51	1989–2004	88	71	-	92	92	-	53	46	-
Jebkāds T un N1											
<i>Messing et al.</i> (2006) (68) (*ar ADT un bez tās)	98	1988–1993		55* 36 (11,5 g.)			85* 51 (11,5 g.)			53* 14 (11,5 g)	
<i>Schumacher et al.</i> (2008) (72)	122	1989–2007	83	52	42	85	60	45	14	3	-
<i>Da Pozzo et al.</i> (2009) (74)	250	1988–2007	84	64	-	95	86	-	-	-	-
<i>Engel et al.</i> (2010) (69)	688	1988–2007	84	64	-	95	86	-	-	-	-
<i>Steuber et al.</i> (2011) (70)	108	1992–2004	79	69	-	84	81	-	-	-	-
<i>Briganti et al.</i> (2011) (73)	364	1988–2003	85	60	-	90	75	-	-	-	-

CSS – vēža specifiskā dzīvildze; n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; RP – radikāla prostatektomija.

9.6. Paplašinātas iegurņa limfadenektomijas indikācijas un apjoms

Kopumā tiek atzīts, ka paplašinātā iegurņa limfadenektomija sniedz svarīgu informāciju par prognozi (to limfmezglu skaits, kuros ir metastāzes, audzēja tilpums limfmezglā, limfmezgla apvalka cauraugšana), kādu nav iespējams iegūt nevienā citā pašlaik lietotā procedūrā. Taču nav sasniegta vienprātība par paplašinātās limfadenektomijas indikācijām un apjomu, kādā tā jāveic. Pieņemot šādus lēmumus, daudzi ārsti izmanto nomogramas, kas balstītas uz bioķīmiskiem marķieriem pirms operācijas un atradi biopsijā (21).

Atbilstoši šīm nomogramām pacientiem ar PSA līmeni < 10 ng/ml un audzēja malignitāti biopsijā < 7 pēc Glīsona ir zems limfmezglu metastāžu risks, tādēļ paplašinātā limfadenektomija var nesniegt nekādu ieguvumu. Taču, tā kā vairums nomogramu ir balstītas uz datiem, kas iegūti par ierobežotu paplašināto limfadenektomiju (slēdzējmuskuļa bedrīte un *v. iliaca externa*), tās, visticamāk, pārāk zemu novērtē to pacientu skaitu, kuriem ir pozitīva atrade limfmezglos (25). Limfogrāfijas pētījumi pierādījuši, ka limfatiskā atcece no priekšdziedzera notiek ne tikai caur slēdzējmuskuļa un ārējiem iegurņa limfmezgliem, bet arī caur dziļajiem iegurņa un presakrālajiem limfmezgliem. Paplašinātās limfadenektomijas laikā tiek ekscidēti visi limfmezgli šajos noteiktajos anatomiskajos apgabalos, panākot lielāku ekscidēto limfmezglu skaitu nekā ierobežotas limfadenektomijas gadījumā. Dažādos ziņojumos norādīts, ka 19–35 % limfmezglu ar pozitīvu atradi tiek atklāti tikai ārpus tradicionālās ierobežotās limfadenektomijas lauka (75,76). Ir skaidrs, ka lielāks ekscidēto limfmezglu skaits ļauj labāk noteikt audzēja stadiju. Lielākajā šāda veida pētījumā tika pierādīts, ka robežvērtība ≤ 2 limfmezgli ar metastāzēm, salīdzinot ar robežvērtību > 2 skartie limfmezgli, ir neatkarīgs vēža specifiskās dzīvildzes paredzes faktors (71).

9.6.1. Paplašinātās limfadenektomijas apjoms

Paplašinātās limfadenektomijas laikā tiek ekscidēti limfmezgli, kas atrodas virs ārējās iegurņa artērijas un vēnas, slēdzējmuskuļa bedrītē kraniāli un kaudāli pret slēdzējmuskuļa nervu lokalizēti limfmezgli, kā arī limfmezgli, kas lokalizēti mediāli un laterāli pret iekšējo iegurņa artēriju. Dažos limfmezglu kartēšanas pētījumos ieteikts šo zonu paplašināt, ietverot kopējos iegurņa limfmezglus līdz krustpunktam ar uretru. Atbilstoši šim zonējumam tiek ekscidēts 75% visu anatomiski atbilstošo zonu (77). Nesen veiktā prospektīvā kartēšanas pētījumā tika apliecināts, ka zonējums, kuru veido ārējie iegurņa, slēdzējmuskuļa un iekšējie iegurņa apgabali, ļāva stadiju pareizi noteikt 94 % pacientu. Taču pacientiem ar slimību pN+ stadijā šis zonējums bija saistīts ar 24 % nepilnīgu atzeci no limfmezgliem ar pozitīvu atradi (78). Kopējo iegurņa un presakrālo limfmezglu zonas pievienošana šo risku pazemināja par tikai 3 %. Ieteicams katra anatomiskā reģiona limfmezglus histopatoloģiskai analīzei nosūtīt atsevišķās tvertnēs, jo tas parasti ļaus panākt labākus uropatoloģiskās diagnostikas rādītājus.

9.6.2. Paplašinātās limfadenektomijas terapeitiskā nozīme

Paplašinātā iegurņa limfadenektomija ne tikai ļauj noteikt stadiju, bet daļai pacientu ar ierobežotām metastāzēm limfmezglos var būt arī vērsta uz izārstēšanu vai vismaz sniegt ieguvumu (79–81). Dažos pētījumos limfadenektomijas laikā izgriezto limfmezglu skaits nozīmīgi korelēja ar laiku līdz slimības progresēšanai (82). Vienā populācijas pētījumā ar 10 gadu novērošanu pacientiem, kuriem tika ekscidēti vismaz 10 limfmezgli (pacienti ar negatīvu atradi limfmezglos), bija mazāks PV specifiskās nāves risks 10 gadu laikā nekā pacientiem, kuriem limfadenektomija netika veikta (83). Nesen veiktā prospektīvā pētījumā 360 secīgi pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās paplašinātās limfadenektomijas vai parastās limfadenektomijas veikšanai. Pēc vidēji 74 mēnešu novērošanas šajā pētījumā tika pierādīts, ka paplašinātā limfadenektomija pozitīvi ietekmēja *BDFS* pacientiem ar vidēja un augsta riska PV (84).

9.6.3. Komplikācijas

Paplašinātā iegurņa limfadenektomija vēl arvien ir ķirurģiska procedūra, kas PV ārstēšanas laikā palielina komplikāciju rašanās biežumu. Paplašināto limfadenektomiju salīdzinot ar ierobežotu

limfadenektomiju, daži autori ziņojuši par trīs reizes lielāku komplikāciju rašanās biežumu (85). Iespējamie sarežģījumi ir limfocēle, limfedēma, dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija. Savukārt citi autori ir ziņojuši par daudz pieņemamāku komplikāciju rašanās biežumu (86,87).

9.6.4. Secinājumi par paplašināto limfadenektomiju

Paplašinātai limfadenektomijai var būt nozīme noteiktu vidēja riska gadījumu terapijā, ja pēc nomogramas paredzētais pozitīvas atrades risks limfmezglos ir > 5 %, kā arī visos augsta riska gadījumos.
Paplašinātā limfadenektomija palielina stadijas noteikšanas precizitāti un ietekmē lēmumu par adjuvantās terapijas lietošanu. Ekscidēto limfmezglu skaits korelē ar laiku līdz slimības progresēšanai.
Ķirurģiskās procedūras izraisītās komplikācijas jālīdzsvaro ar tās terapeitisko ietekmi, un lēmums jāpieņem katrā gadījumā individuāli.

9.7. Rekomendācijas RP un paplašinātai limfadenektomijai zema, vidēja un augsta riska PV gadījumā

	PL	IP
RP ir saprātīga terapijas izvēles iespēja atsevišķiem pacientiem ar PV kT3a stadijā, audzēja malignitāti 8–10 pēc Glīsona vai PSA līmeni > 20 ng/ml.	2b	B
Turklāt multimodālas pieejas kontekstā RP ir izvēles iespēja stipri atlasītiem pacientiem ar PV kT3b–4 N0 stadijā vai jebkādā kT N1 stadijā.	3	C
Lēmums par ārstēšanu jāpieņem pēc visu terapijas iespēju pārrunāšanas multidisciplinārā komandā (kuru veido urologi, onkologi-staru terapeiti ¹ , ķīmijterapeiti ² un radiologi ³) un pēc tam, kad pacienti novērtējuši katras terapijas metodes sniegto ieguvumu un blakusparādību līdzsvaru, piemērojot to saviem apstākļiem.	1b	A
Ja tiek veikta RP, jāveic arī paplašinātā iegurņa limfadenektomija, jo paredzamais pozitīvas atrades risks limfmezglos ir 15–40 %.	2a	A
Pacients jāinformē par multimodālas pieejas iespējamību.	1a	A
Ja pēc ķirurģiskās terapijas tiek atklāta audzēja invāzija limfmezglos:		
• Adjuvanta ADT ir ieteicama, ja metastāzes ir > 2 limfmezglos.	1b	A
• Sagaidāmā ārstēšana ir iespējama, ja pacientam veikta paplašinātā limfadenektomija un mikroskopiska invāzija atklāta ≤ 2 limfmezglos.	2b	B
Paplašinātā limfadenektomija nav nepieciešama zema riska PV gadījumā, jo pozitīvas atrades risks limfmezglos nepārsniedz 5 %.	2b	A
Paplašinātā limfadenektomija jāveic vidēja riska PV gadījumā, ja paredzamais pozitīvas atrades risks limfmezglos pārsniedz 5 %, kā arī visos augsta riska gadījumos. Šādos apstākļos paredzamais pozitīvas atrades risks limfmezglos ir 15–40 %.	2b	A
Ierobežotu limfadenektomiju vairs nav ieteicams veikt, jo šī procedūra neietver vismaz pusi limfmezglu, kuros ir metastāzes.	2a	A

ADT – androgēnus deprivējoša terapija; PV – priekšdziedzera vēzis; RP – radikāla prostatektomija.

¹ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs terapeits, specialitātes kods P31 (saskaņā ar 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2. pielikumu "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" (turpmāk – Noteikumi Nr. 192)).

² Atbilstošā specialitāte Latvijā – onkologs ķīmijterapeits, specialitātes kods P16 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

³ Atbilstošā specialitāte Latvijā – radiologs diagnostis, specialitātes kods P32 (saskaņā ar Noteikumiem Nr. 192).

9.8. Neoadjuvanta hormonterapija un radikāla prostatektomija

Neoadjuvanta hormonterapija (NHT) tiek definēta kā terapija, kas tiek lietota pirms galīgās lokālās uz izārstēšanu vērstās terapijas (piemēram, ķirurģiskas vai staru terapijas). Tā kā PV ir androgēnatkarīgs audzējs, NHT ir pievilcīga ideja. Par centieniem samazināt priekšdziedzera izmērus pirms RP pirmo reizi ziņoja Vallett jau 1944. gadā (88). Nesenā pārskata publikācijā un metaanalīzē pētīta NHT un prostatektomija (89). Pirms prostatektomijas veikta NHT neuzlaboja kopējo dzīvildzi vai dzīvildzi bez slimības izpausmēm (*DFS – disease-free survival*), taču nozīmīgi samazināja pozitīvas rezekcijas līnijas biežumu (RR = 0,49; 95 % ticamības intervāls [95 % TI]: 0,42–0,56; $p < 0,00001$), audzēja norobežojumu orgānā (RR = 1,63; 95 % TI: 1,37–1,95; $p < 0,0001$) un invāziju limfmezglos (RR = 0,49; 95 % TI: 0,42–0,56; $p < 0,02$). Tātad, neraugoties uz šķietamu patoloģisko surogātmarķieru, piemēram, negatīva atrade rezekcijas līnijā, uzlabošanās, klīniski nozīmīgie galarezultāti (kopējā dzīvildze, *DFS* vai bioķīmiskā *DFS*) neuzlabojās. Tas liek šaubīties, vai šie terapijas galarezultāta patoloģiskie indikatori ir pamatoti surogātmarķieri klīniski būtiskam galarezultātam.

Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noskaidrotu HT pielietojumu gan neoadjuvantā terapijā, gan kombinācijā ar ķīmijterapiju agrīnas slimības terapijā. Nepieciešams arī vairāk informācijas par šo līdzekļu blakusparādībām un ietekmi uz dzīves kvalitāti, jo vairumā šai pārskatā iekļauto pētījumu šādas informācijas nebija. Datu aktualizēšanai nepieciešamas arī sīkākas izmaksu analīzes. Nesen veiktā Kokreina (*Cochrane*) pārskatā un metaanalīzē tika pētīta adjuvantas HT nozīme pēc RP: apvienotie dati par 5 gadu kopējo dzīvildzi liecināja, ka izredžu attiecība (IA – *odds ratio*) ir 1,50 (95 % TI: 0,79–2,84). Šis rādītājs nebija statistiski nozīmīgs, lai arī bija nosliece pa labu adjuvantai HT. Tāpat netika pierādīta labvēlīga ietekme uz 10 gadu dzīvildzi. Apvienotie dati par *DFS* liecināja, ka kopējā IA bija 3,73 (95 % TI: 2,3–6,03). Kopējā ietekme bija statistiski nozīmīga ($p < 0,00001$) par labu HT grupai.

Jāpiebilst, ka Agrīnā priekšdziedzera vēža klīnisko pētnieku grupas (*Early Prostate Cancer Trialists' Group – EPC*) klīniskais pētījums šajā Kokreina pārskatā nebija iekļauts. Šajā lielajā, nejausinātajā klīniskā pētījumā pētīta bikalutamīda lietošana pa 150 mg vienu reizi dienā papildus standartaprūpei lokalizēta un lokāli progresējuša nemetastātiska PV ārstēšanā, un tā rezultātu trešā aktualizācija tika publicēta 2005. gada novembrī (90). Vidējais novērošanas ilgums bija 7,2 gadi. RP grupā bija nozīmīgs objektīvās dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabojums. Šī uzlabojums bija nozīmīgs tikai lokāli progresējušas slimības grupā (RA = 0,75; 95 % TI: 0,61–0,91]. RP terapijas grupās (lokalizētas un lokāli progresējušas slimības gadījumā) kopējā dzīvildze nozīmīgi neuzlabojās. NN grupā lokalizētas slimības gadījumā bija kopējās dzīvildzes nosliece par labu tikai NN (RA = 1,16; 95 % TI: 0,99–1,37).

9.8.1. Rekomendācijas neoadjuvantai un adjuvantai hormonterapijai un RP

	PL	IP
NHT pirms RP nepanāk nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanu, salīdzinot ar tikai prostatektomiju.	1a	A
NHT pirms RP nepanāk nozīmīgu <i>DFS</i> uzlabošanu, salīdzinot ar tikai prostatektomiju.	1a	A
Adjuvanta HT pēc RP nepanāk dzīvildzes uzlabošanu pēc 10 gadiem.	1a	A

DFS – dzīvildze bez slimības izpausmēm; NHT – neoadjuvantā hormonterapija; RP – radikāla prostatektomija.

9.9. Sarežģījumi un funkcionālie rezultāti

Informācija par sarežģījumiem operācijas laikā un perioperatīvā periodā retropubiskas RP un RALP gadījumā norādīta 9.4. tabulā (91), un skatīt informāciju arī 15.3. nodaļā "Radikāla prostatektomija".

9.4. tabula. Sarežģījumi operācijas laikā un perioperatīvā periodā retropubiskas RP un RALP gadījumā

Komplikācija, vidēji %	Retropubiska RP	RALP
Nāve perioperatīvā periodā	0,1	0,04
Atkārtota hospitalizācija	3,0	3,5
Atkārtota operācija	2,3	0,9
Asinsvada bojājums	0,04	0,08
Nerva bojājums	0,4	0,4
Uretras bojājums	1,5	0,1
Urīnpūšļa bojājums	0,05	0,07
Taisnās zarnas bojājums	0,5	0,3
Zarnas bojājums	0	0,09
Zarnas aizsprostojums	0,8	0,8
Dziļo vēnu tromboze	1,0	0,3
Plaušu embolija	0,5	0,3
Pneimonija	0,5	0,05
Miokarda infarkts	0,2	0,2
Hematoma	1,6	0,7
Limfocēle	3,2	0,8
Urīna noplūde	10,0	3,5
Fistula	0,07	0,03
Urīnpūšļa kakliņa/anastomozes striktūra	2,2	0,9
Sepse	0,2	0,1
Brūces infekcija	2,8	0,7

RALP – robotasistēta laparoskopiska prostatektomija; RP – radikāla prostatektomija.

Urīna nesaturēšana un erektilā disfunkcija pēc operācijas ir bieži traucējumi pēc PV ķirurģiskas terapijas. Nesen veiktā sistēmiskā pārskatā atklāts, ka vidējais urīna saturēšanas biežums pēc 12 mēnešiem bija 89–100 % pacientu, kuriem veikta RALP, un 80–97 % pacientu, kuriem veikta retropubiska RP (92). Līdzīgā pētījumā ziņots, ka vidējais dzimumspējas atgūšanas biežums pēc 12 mēnešiem bija 55–81 % pacientu, kuriem tika veikta RALP, un 26–63 % pacientu, kuriem tika veikta retropubiskā RP (93). Galvenie pārskatos iekļauto pētījumu ierobežojumi bieži bija retrospektīvs pētījuma plānojums un atšķirīgi vērtēšanas instrumenti, kas neļāva atbilstoši salīdzināt metodes un pacientu gadījumus.

9.10. Kopsavilkums par indikācijām nervus saudzējošai RP* (100–104)

Atlases kritēriji	Atsauces				
	Sofer (94)	Walsh & Thompson (95)	Alsikafi & Brendler (96)	Graefen (97)	Bianco et al (98)
Atlases kritēriji pirms operācijas					
Stadija > T2	+	+	+	+	+
PSA līmenis > 10 ng/ml	+				
Audzēja malignitāte biopsijā 7 pēc Glīsona			+		
Audzēja malignitāte biopsijā 8–10 pēc Glīsona	+			+	
<i>Partin</i> tabulas		+			+
Puse, kurā audzējs bija > 50 % biopsijas			+		
Puse ar perineirālu invāziju		+/-	+		
Atlases kritēriji operācijas laikā					
Puse, kurā audzējs ir palpējams			+		
Puse, kurā bija pozitīva atrade biopsijā				+	
Laterālās mazā iegurņa fascijas indurācija		+			+
Pielipšana pie neurovaskulāriem kūlīšiem		+			+
Pozitīva atrade rezekcijas līnijā	24 %	5 %	11 %	15,9 %	5 %

*Dažādu autori izmantotie klīniskie kritēriji, kad NEVEIKT nervus saudzējošu RP

Vairumam vīriešu ar lokalizētu PV, kuriem tiek veikta RP, nervus saudzējošu RP var veikt droši (99,100). Pēdējo desmit gadu laikā ir notikusi acīmredzama novirze mazākas stadijas audzēju virzienā. Daudz svarīgāks ir fakts, ka diagnozes noteikšanas laikā vīrieši ir daudz jaunāki un ieinteresētāki saglabāt dzimumfunkciju. Taču skaidras kontrindikācijas ir pacienti, kuriem ir augsts ekstrakapsulāras invāzijas risks, piemēram, jebkādas kT2c vai kT3 stadijas PV, audzēja malignitāte biopsijā > 7 pēc Glīsona vai vairāk nekā vienā biopsijas audu paraugā > 6 ipsilaterālā pusē. Lēmumu pieņemšanā var izmantot *Partin* tabulas (21). Lēmumu pieņemšanas procesā, lai izvēlētos nervus saudzējošu pieeju, arvien vairāk tiek izmantota multiparametriskā *MRI* (101–103).

Ja vēl arvien ir aizdomas par atlieku audzēju, ķirurgam ir jāekscidē neurovaskulārais kūlītis (NVK). Šo lēmumu pieņemšanā var palīdzēt arī intraoperatīva sasaldēta griezuma analīze. Tas sevišķi noderīgi pacientiem, kuriem nervu saudzējošas RP laikā tuvu kapsulai ir palpējams mezgls. Šādā gadījumā var veikt priekšdziedzera ķīļveida rezekciju un atšķirīgu iekrāsošanu ar tinti. Ja sasaldēta griezuma analīzē karcinoma pielipusi pie kapsulas, NVK tiek rezecēts; pārējos gadījumos NVK paliek *in situ*. Pacientiem, kuriem nervus saudzējošas RP laikā intraoperatīvi tiek atklāti audzējam raksturīgi mezgli, sasaldētā griezuma analīze objektīvi ļauj pieņemt lēmumu par sekundāru NVK rezekciju vai saglabāšanu (104).

Pirms operācijas pacients jāinformē par panākto dzimumspējas saglabāšanās biežumu. Pacientam jāzina, ka pienācīgas vēža kontroles panākšanai var nākties ziedot nervus, neraugoties uz optimistisku viedokli pirms operācijas, ka iespējams tos saudzēt.

Agrīna intrakavernozā injekciju terapija varētu uzlabot galīgo dzimumspējas saglabāšanās biežumu (105,106). Agrīna fosfodiesterāzes-5 inhibitoru lietošana dzimumspējas rehabilitācijā vēl arvien ir pretrunīga. Ar placebo kontrolētos prospektīvos pētījumos nav pierādīts, ka agrīna vardenafila vai

sildenafilu lietošana katru dienu sniegtu ieguvumu, salīdzinot ar vardenafila vai sildenafilu lietošanu pēc vajadzības pēcooperācijas periodā (107,108). Savukārt citā ar placebo kontrolētā prospektīvā pētījumā tika pierādīts, ka sildenafilam bija nozīmīga labvēlīga ietekme uz normālas spontānas erekcijas atjaunošanos (109).

9.11. Secinājumi un rekomendācijas radikālai prostatektomijai

Indikācijas	PL	IP
Pacientiem ar zema un vidēja riska lokalizētu PV (kT1a–T2b un audzēja malignitāte 2–7 pēc Glīsona, un PSA līmenis < 20 ng/ml) un sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu > 10 gadi.	1b	A
<i>Izvēles procedūra</i>		
Atsevišķiem pacientiem ar maza tilpuma, augsta riska, lokalizētu PV (kT3a vai audzēja malignitāte 8–10 pēc Glīsona, vai PSA > 20 ng/ml), bieži multimodālas terapijas ietvaros.	2b	B
Sevišķi izvēlētiem pacientiem ar ļoti augsta riska, lokalizētu PV (kT3b–T4 N0 vai jebkāds T N1) multimodālas terapijas ietvaros.	3	C
Īslaika (3 mēneši) vai ilgstoša (9 mēneši) neojuvantā terapija ar gonadoliberīna hormona analogiem NAV ieteicama T1–T2 stadijas slimības terapijai.	1a	A
Nervus saudzējošu ķirurģisku procedūru var censties veikt pirms operācijas dzimumspējīgiem pacientiem ar zemu ekstrakapsulāras invāzijas risku (T1c, audzēja malignitāte < 7 pēc Glīsona un PSA < 10 ng/ml vai skatīt <i>Partin</i> tabulas/nomogramas).	2b	B
Multiparametriskā MRI var palīdzēt pieņemt lēmumu, kad veikt nervus saudzējošu ķirurģisku procedūru vidēja un augsta riska PV gadījumā.	2b	B

MRI – kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika; PV – priekšdziedzera vēzis.

9.12. Atsauces

1. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
2. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836968>
3. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357791>
4. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25(24):3576-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404>
5. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
6. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul 19;367(3):203-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>

7. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov;91(22):1906-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564667>
8. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1729-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
9. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003 Feb;43(2):113-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
10. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003 May;61(5):982-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>
11. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>
12. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009 May;10(5):475-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342300>
13. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):368-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763081>
14. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):431-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749853>
15. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):405-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852>
16. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):382-404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749851>
17. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):418-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
18. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
19. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 Oct;18(5):456-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426296>
20. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different

- view. *J Urol* 1997 Jan;157(1):244-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
21. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun;69(6):1095-101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
 22. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000 Apr;55(4):572-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736506>
 23. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr;24(4):477-8. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757394>
 24. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990 Nov;66(9):1927-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699655>
 25. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):480-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078338>
 26. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
 27. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988;(7):123-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173498>
 28. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997 May;24(2):395-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>
 29. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30(2):221-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2029410>
 30. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec;36(6):493-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>
 31. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug;176(2):569-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813891>
 32. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010 Jul;106(1):37-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002667>
 33. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins

- experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):555-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
34. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep;172(3): 910-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>
 35. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
 36. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(26):4300-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>
 37. Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep;101(18):1280-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713548>
 38. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2):493-9; discussion 499.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152>
 39. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;(4):3-12. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227163>
 40. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990 Nov;17(4):853-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219582>
 41. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;57(3):187-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>
 42. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
 43. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
 44. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr;95(6): 751-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
 45. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):121-8;discussion 128-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
 46. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):388-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901622>

47. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, et al. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994 May;151(5):1310-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158777>
48. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006 May;42(8):1062-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
49. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun;69(6):1170-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>
50. J.F. Donohue, F.J. Bianco Jr., K. Kuroiwa, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006 Sep;176:991-995
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890678>
51. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, et al. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score ≥ 8 . *BJU Int* 2003;92(6):539-544
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511029>
52. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;169:157-163.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478126>
53. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):168-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>
54. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010 Jul;58(1):1-7;discussion 10-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299147>
55. Gontero P, Spahn M, Tombal B, et al. Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy? *BJU Int* 2011 Oct;108(7):1093-100.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392220>
56. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 2006 Sep;107:1265-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900523>
57. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 May;53:950-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>
58. Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011 Mar;107:765-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089>
59. Zwergel U, Suttmann H, Schroeder T, et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA ≥ 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 Oct;52:1058-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418938>

60. Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2007 Oct;178:1311-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698095>
61. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006 Aug;176:564-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>
62. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007 Apr;109:1273-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>
63. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009 May;103:1173-8;discussion 1178.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>
64. Joniau S, Hsu CY, Gontero P, et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol* 2012 Jun;46:164-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364377>
65. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):922-9;discussion 929-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>
66. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006 Jun;106:2603-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
67. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1223-7;discussion 1277-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874>
68. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
69. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 May;57(5):754-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588>
70. Steuber T, Budäus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011 Jun;107(11):1755-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942833>
71. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):261-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>

72. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):344-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
73. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011 May;59(5):832-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>
74. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009 May;55:1003-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>
75. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
76. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003 Mar;169(3):849-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>
77. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171>
78. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Mar;63(3):450-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795517>
79. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
80. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, et al. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):627-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
81. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan;91(1):66-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
82. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-8;discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
83. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul;68(1):121-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
84. Ji J, Yuan H, Wang L, et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res* 2012 Dec;178(2):779-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819313>

85. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):1006-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>
86. Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)-an update on >300 cases. *J Urol* 2004;171:312, abstract #1183.
87. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 Jul;2(7):336-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>
88. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19-20.
89. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
90. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
91. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):1-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405509>
92. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):405-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852>
93. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):418-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
94. Sofer M, Savoie M, Kim SS, et al. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 2003 Jan;169(1):153-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478125>
95. Walsh RM, Thompson IM. Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1303-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382719>
96. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998 Apr;159(4):1281-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507853>
97. Graefen M. Is the open retropubic radical prostatectomy dead? *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1281-3. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764828>

98. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
99. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711608>
100. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):535-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>
101. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, et al. Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012 Aug;9(8):2157-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642466>
102. Roethke MC, Lichy MP, Kniess M, et al. Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy. *World J Urol* 2013 Oct;31(5):1111-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249342>
103. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Role of multiparametric 3.0 tesla magnetic resonance imaging for decision-making to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014 Jan 14 [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440235>
104. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun;49(6):1011-6;discussion 1016-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546316>
105. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
106. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, et al. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006 Sep-Oct;18(5):446-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482200>
107. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4): 924-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
108. Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int* 2013 Oct;112(6):844-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937708>
109. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep-Oct;20(5):479-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>

10. TERAPIJA: STANDARTA STARU TERAPIJA

10.1. Ievads

Nejaušināti pētījumi, kuros RP tiktu salīdzināta ar distances staru terapiju (*external-beam radiotherapy*) vai brahiterapiju lokalizēta PV ārstēšanā, nav veikti. ASV Nacionālā Veselības institūta (*NIH – National Institutes of Health*) konsensusa paziņojumā 1988. gadā (1) deklarēts, ka distances staru terapija ļauj panākt tikpat labus dzīvildzes rādītājus, kā ķirurģiska terapija. Bez tam distances staru terapija pacientam nodrošina vismaz tikpat labu dzīves kvalitāti, kāda ir pacientam pēc ķirurģiskas terapijas (2). Jaunākajā sistemātiskā pārskatā sniegts sīkāks apskats par terapijas galarezultātiem klīniskajos pētījumos, kuros pacienti iedalīti grupās atkarībā no riska, standarta galarezultāta rādītājiem, pacientu skaita un minimālā vidējā novērošanas perioda ilguma (3). Staru terapija vēl arvien ir nozīmīga un pamatota alternatīva terapijas metode ķirurģiskai ārstēšanai kā individuāli lietojama uz izārstēšanu vērstas terapijas metode.

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, un visiem onkoloģijas centriem, kas to vēl nepiedāvā saviem pacientiem, būtu jāievieš tā kā rutīnas metode priekšdziedzera vēža radikālā terapijā.

Plaši lieto ne tikai distances staru terapiju, bet arī transperineālu zemu vai augstu devu brahiterapiju. Vairākos nejaušinātos III fāzes klīniskajos pētījumos par lokalizētu un lokāli progresējušu PV, ko veica Staru terapijas onkoloģijas grupa (*RTOG – Radiation Therapy Oncology Group*) un Eiropas Vēža izpētes un terapijas organizācija (*EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer*), tika noskaidrotas indikācijas distances staru terapijas un androgēnus deprivējošas terapijas (ADT) kombinētai lietošanai.

Neatkarīgi no izmantotās metodes izvēlētajai terapijai ir jābūt multidisciplinārai. Pēc atbilstošas audzēja apjoma novērtēšanas ir jāvērtē šādi faktori:

- audzēja stadija atbilstoši 2009. gada *TNM* klasifikācijai;
- audzēja malignitāte pēc Glīsona, izmantojot pietiekamu punkcijas biopsijas audu paraugu skaitu (vismaz 12);
- priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) līmenis terapijas sākumā;
- pacienta vecums;
- pacienta blakusslimības, sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums un dzīves kvalitāte;
- novērtējums pēc Starptautiskās Priekšdziedzera simptomu skalas (*International Prostate Symptom Score (IPSS)*) un urofloumetrijas rezultāti;
- Nacionālā Vispārējā Vēža tīkla (*NCCN – National Comprehensive Cancer Network*) un/vai *D'Amico* prognozes faktoru klasifikācija (4).

Papildu informācija par dažādiem staru terapijas aspektiem PV terapijā pieejama plašā pārskatā (5).

10.2. Tehniskie aspekti: trīsdimensiju konformālā staru terapija (3D-CRT) un intensitātes modulēta distances staru terapija (IMRT)

Anatomiskie dati tiek iegūti, pacientu skenējot terapijas pozā. Pēc tam dati tiek pārnesti terapijas trīsdimensiju jeb telpiskās (3D) plānošanas sistēmā, kas vizualizē klīniskās iedarbības mērķapjomu un tad mērķim pievieno to aptverošu drošības robežu. Starojuma laika verificēšana patiesā laikā ar portālās attēldiagnostikas palīdzību ļauj salīdzināt terapijā izmantoto un simulācijā iegūto lauku un koriģēt novirzes, ja topoloģiskā novirze pārsniedz vairāk nekā 5 mm. Trīsdimensiju konformālā staru terapija (CRT) uzlabo lokālo kontroli, palielinot devu, taču nozīmīgi nepaaugstinot komplikāciju risku.

Iespējams izmantot arī *IMRT* ar lineāriem paātrinātājiem, kas aprīkoti ar jaunāko daudzslāpņu kolimatoru un specializētu programmatūru. Apstarošanas laikā daudzslāpņu kolimators automātiski (un *IMRT* gadījumā arī nepārtraukti) pielāgojas katra stara sasniegtajam mērķapjoma kontūrām. Tas ļauj terapijas laikā panākt daudz sarežģītāku devas sadalījumu un nodrošina izliektas izodevas līknes, kas ir sevišķi noderīgas, jo saudzē taisno zarnu. Pašlaik nav publicēti nejausināti pētījumi par *IMRT* un *3D-CRT* panākto devu palielinājumu salīdzinājumu.

Ja devas palielināšanai izmanto *IMRT*, par kritisku problēmu, vērtējot gan audzēja kontroli, gan terapijas toksicitāti, kļūst orgāna kustība. Tādēļ izstrādē esošas metodes apvieno *IMRT* ar jebkuru *IGRT*, kurā orgāna kustību iespējams vizualizēt un koriģēt patiesā laikā, taču optimālās metodes šī mērķa panākšanai vēl arvien nav skaidras (6). Tomoterapija ir vēl viena izstrādē esoša metode *IMRT* veikšanai, kurā tiek izmantots lineārais paātrinātājs, kas piestiprināts pie rotējošas gredzenveida tērauda konstrukcijas, bet pacients tiek virzīts cauri gredzena centram, kā tas notiek spirāliskās datortomogrāfijas laikā. Līdz šim iegūtie dati liecina, ka šī metode PV terapijā ir ērta (7).

Neatkarīgi no izmantotās metodes un to sarežģītības pakāpes liela nozīme staru terapijas nodrošināšanā ir kvalitātes kontrolei, tādēļ šajā ārstēšanas procesā ir jāiesaista ārsti, fiziķi, dozimetrijas speciālisti, radiogrāfijas speciālisti, radiologi un datorspeciālisti.

10.3. Lokalizēta PV staru terapija

10.3.1. Devas palielināšana

Pirms *3D-CRT* izstrādes priekšdziedzera apstarošanas devas parasti bija aptuveni 64 Gy ar 2 Gy frakcijām vai ekvivalentu apstarojuma devu. *3D-CRT* un pēdējā laikā arī *IMRT* ļauj panākt devas palielināšanu, šo robežu pārsniedzot. Vairākos nejausinātos pētījumos (skatīt turpmāk) pierādīts, ka devas palielināšanai (līdz 76–80 Gy) ir nozīmīga ietekme uz 5 gadu dzīvildzi bez slimības bioķīmiska recidīva (8–14). Šajos klīniskajos pētījumos parasti piedalījušies vairāku riska grupu pacienti un ir bijusi atšķirīga neoadjuvantas/adjuvantas hormonterapijas lietošana (skatīt turpmāk). Pašlaik nevienā klīniskā pētījumā nav pierādīts, ka devas palielināšana labvēlīgi ietekmē kopējo dzīvildzi. Taču visos klīniskos pētījumos tās ietekme ir bijusi stabila, proti, tajos visos ziņots, ka pacientiem, kas saņēmuši palielinātas devas staru terapiju, slimība nav bioķīmiski progresējusi.

10.3.1.1. MD Anderson pētījums

MD Anderson pētījumā salīdzināta 78 Gy un 70 Gy konvencionālā staru terapija 305 pacientiem ar PV T1–3 stadijā un PSA līmeni pirms terapijas > 10 ng/ml, un vidējais pacientu novērošanas ilgums bija 9 gadi. Pēc 10 gadu novērošanas bija nomiruši 16 % pacientu ar augsta riska slimību, kas bija saņēmuši 70 Gy apstarojumu, un tikai 4 % pacientu, kas saņēma 78 Gy apstarojumu ($p = 0,05$). Šis pacientu īpatsvars līdzinājās to pacientu daudzumam abās terapijas grupās, kuriem bija augstāks PSA līmenis – attiecīgi 15 % un 2 % ($p = 0,03$) (8).

10.3.1.2. Prog 95-09 pētījums

PROG 95-09 pētījumā tika vērtētas atšķirīgas staru terapijas devas 393 pacientiem ar PV T1b–T2b stadijā, un 75 % pacientu audzēja malignitāte bija < 6 pēc Glisona, bet PSA līmenis < 15 ng/ml. Pacienti tika nejausināti iedalīti grupās un saņēma 19,8 Gy vai 28,8 Gy sākotnējo devu tikai priekšdziedzerim, izmantojot konformālu staru terapiju protonu režīmā, bet turpmākā deva bija 50,4 Gy lielākam apjomam. Vidējais novērošanas ilgums pētījumā bija 8,9 gadi, un grupās statistiski nozīmīgi atšķīrās slimības bioķīmiskā recidīva biežums pēc 10 gadiem pēc Amerikas Radioonkoloģijas biedrības (*ASTRO – American Society For Radiation Oncology*) kritērijiem – parastās devas terapijas (70,2 Gy) grupā tas bija 32,4 %, bet lielas devas (79,2 Gy) terapijas grupā – 16,7 % ($p < 0,0001$). Atšķirība bija novērojama tikai

zema riska pacientiem (58 % visu pacientu): 28,2 % parastās devas un 7,1 % lielas devas terapijas grupā ($p < 0,0001$) (9).

10.3.1.3. MRC RT01 pētījums

MRC RT01 pētījumā 64 Gy un 74 Gy devu lietošana kombinācijā ar neoadjuvantu hormonterapiju tika salīdzināta 843 vīriešiem ar PV T1b–T3b stadijā. Pētījums liecināja, ka 5 gadu dzīvildze bez slimības bioķīmiskām izpausmēm (BDFS) abās grupās atšķīrās par 11 % par labu palielinātas devas staru terapijai ($p = 0,0007$) (15).

10.3.1.4. Nīderlandiešu nejausinātais 3. fāzes pētījums

Nīderlandiešu nejausinātā 3. fāzes klīniskā pētījumā 68 Gy deva tika salīdzināta ar 78 Gy devu. Pētījumā tika atklāts, ka pacientiem, kas saņēma lielāku apstarojuma devu, bija statistiski nozīmīgi lielāka 5 gadu dzīvildze bez klīniskām vai bioķīmiskām slimības izpausmēm ($p = 0,02$) (11).

10.3.1.5. Francijas Vēža aprūpes centru federācijas 3. fāzes pētījums

Francijas Vēža aprūpes centru federācijas 3. fāzes klīniskā pētījumā apstarojuma 70 Gy un 80 Gy deva tika salīdzināta 306 vīriešiem ar lokalizētu PV, metastāžu risku iegurņa limfmezglos $< 10\%$ (Partin) vai pN0, un pētāmās personas nedrīkstēja lietot hormonterapiju pirms staru terapijas, tās laikā un pēc tās. Vidējais novērošanas periods bija 61 mēnesis, un labāki bioloģiskie galarezultāti pēc 5 gadiem tika novēroti palielinātas devas staru terapijas grupā ($p = 0,036$) (12).

10.3.1.6. Secinājumi

EAU Vadlīniju darba grupas eksperti uzskata, ka ikdienas praksē distances staru terapijas un hormonterapijas kombinācijai ieteicamā minimālā deva ir > 74 Gy. Pašlaik nav iespējams sniegt atšķirīgus ieteikumus par pacientu ārstēšanu dažādās riska grupās. Šajos klīniskajos pētījumos ir iegūti pierādījumi par devas palielināšanas ietekmi uz zema riska, vidēja riska un augsta riska pacientiem, lai arī šī ietekme, domājams, atšķiras (10).

10.3.2. Neoadjuvantas vai adjuvantas hormonterapijas kombinācija ar staru terapiju

Vairākos nejausinātos pētījumos ir skaidri pierādīts, ka vismaz dažiem pacientiem ar PV bez attālām metastāzēm, staru terapijas un ADT kombinācija ir pārāka par staru terapiju vienu pašu.

10.3.2.1. EORTC 22863 pētījums

EORTC 22863 pētījumā tika iekļauti 415 pacienti ar PV T1–2 stadijā un 3. pakāpes malignitāti pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijas vai PV T3–4 N0 M0 stadijā un jebkādu histoloģisko malignitāti un staru terapijas un adjuvantas ADT kombinācija tika salīdzināta ar tikai staru terapijas lietošanu. Slimības recidīva gadījumā bija atļauta androgēnus deprivējoša terapija. Astoņdesmit diviem procentiem pacientu bija slimība T3 stadijā, 10 % pacientu – T4 stadijā, bet 89 % pacientu – N0 stadijā. Hormonterapijā tika izmantots perorāls ciproterona acetāts (CPA) pa 50 mg trīs reizes dienā 1 mēnesi, lietošanu sākot 1 nedēļu pirms staru terapijas sākuma, un goserelīna acetāts (Zoladex) pa 3,6 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām 3 gadus, lietošanu sākot staru terapijas pirmajā dienā. Saņemtais mērķapjoms iegurnim bija 50 Gy, bet priekšdziedzerim mērķapjoms bija 20 Gy. Vidējais novērošanas ilgums pētījumā bija 66 mēneši, un kombinētā terapija, salīdzinot ar tikai staru terapiju, ļāva panākt nozīmīgi labāku dzīvildzi (78 % un 62 %; $p = 0,001$) (16). Pēc vidēji 9,1 gada novērošanas 10 gadu kopējā dzīvildze (58,1 % un 39,8 %; $p < 0,0001$), tāpat kā dzīvildze bez slimības klīniskas progresēšanas (47,7 % un 22,7 %; $p < 0,0001$) bija nozīmīgi lielāka. PV izraisītā 10 gadu kumulatīvā mirstība bija 11,1 %, salīdzinot ar 31,0 % ($p < 0,0001$), un 10 gadu kumulatīvā kardiovaskulārā mirstība bija 11,1 %, salīdzinot ar 8,2 % ($p = 0,75$) (17).

10.3.2.2. RTOG 85-31 pētījums

RTOG 85-31 pētījumā tika iekļauti 977 pacienti pēc RP, kuriem noteiktā diagnoze bija PV T3–4 N0–1 M0 stadijā vai pT3 stadijā. Androgēndepīvacijas terapija tika sākta apstarošanas pēdējā nedēļā un turpināta līdz slimības recidīvam (I grupa) vai tika sākta slimības recidīva gadījumā (II grupa). RP bija veikta 15 % pacientu I grupā un 29 % pacientu II grupā, un slimība pN1 stadijā bija 14 % pacientu I grupā un 26 % pacientu II grupā. Goserelīna acetāts pa 3,6 mg subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām. Iegurņš tika apstarots ar 45 Gy devu, savukārt priekšdziedzera loža tika apstarota ar 20–25 Gy devu. Pacienti, kuriem bija noteikta slimība pT3 stadijā, saņēma 60–65 Gy devu. Visiem pacientiem vidējais novērošanas ilgums bija 7,6 gadi, un 10 gadu kopējā dzīvildze bija nozīmīgi lielāka adjuvantās terapijas grupā – attiecīgi 49 % un 39 % ($p = 0,002$) (18).

10.3.2.3. RTOG 86-10 pētījums

RTOG 86-10 pētījumā tika iekļauts 471 pacients ar lielu (5 x 5 cm) audzēju T2–4 N0–X M0 stadijā. Androgēndepīvacijas terapija tika lietota 2 mēnešus pirms apstarošanas un apstarošanas laikā, bet kontroles grupā – slimības recidīva gadījumā. Pacientiem noteiktā slimības stadija bija T2 (32 %), T3–4 (70 %) un N0 (91 %). Hormonterapija tika veikta ar iekšķīgi lietotu flutamīdu (*Eulexin*) pa 250 mg trīs reizes dienā un goserelīna acetātu (*Zoladex*) pa 3,6 mg ik pēc 4 nedēļām subkutānas injekcijas formā. Apstarojuma deva iegurnā mērķapjomam bija 45 Gy, bet priekšdziedzera mērķapjomam – 20–25 Gy. Aprēķinātā 10 gadu kopējā dzīvildze bija 43 % ADT un staru terapijas kombinācijas grupā un 34 % hormonterapijas grupā, taču šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,12$). Nozīmīgi uzlabojās 10 gadu slimības specifiskā mirstība (23 % un 36 %; $p = 0,01$), dzīvildze bez slimības izpausmēm (11 % un 3 %; $p < 0,0001$) un *BDFR* (65 % un 80 %; $p < 0,0001$), turklāt ADT pievienošanai nebija statistiskas ietekmes uz letālu kardiālu komplikāciju biežumu (19).

10.3.2.4. Bostonas pētījums

Bostonas pētījumā 206 pacienti ar PSA līmeni 10–40 ng/ml, audzēja malignitāti 7–10 pēc Glīsona vai radiogrāfisku pierādījumu par slimības ekstrakapsulāru invāziju tika nejaušināti iedalīti grupās terapijai ar vai nu tikai *3D-CRT*, vai arī ar *3D-CRT* + 6 mēnešu ADT. Pēc vidēji 7,6 gadu novērošanas vidēja vai augsta riska pacientiem (bez vidēji smagām vai smagām blakusslimībām), kas nejaušināti bija nonākuši *3D-CRT* + ADT grupā, bija par 13 % lielāka kopējā dzīvildze ($p < 0,001$) (20).

10.3.2.5. RTOG 94-08 pētījums

RTOG 94-08 pētījums, kurā piedalījās 1979 pacienti ar PV T1b–T2b stadijā un PSA < 20 ng/ml, tika pierādīts, ka maksimālas androgēnu blokādes pievienošana 2 mēnešus pirms parastās mazākas devas (66 Gy) staru terapijas un 2 mēnešus tās laikā nozīmīgi uzlaboja 10 gadu kopējo dzīvildzi (62 % un 57%; $p = 0,03$) (13).

10.3.2.6. EORTC 22991 pētījums

EORTC 22991 pētījumā tika salīdzināta *3D-CRT*, ar *IMRT* vai bez tās, ar trīs devu līmeņu izvēli (70 Gy, 74 Gy vai 78 Gy) ar 6 mēnešu neoadjuvanto un vienlaikus veiktu hormonterapiju vai bez tās. Pētījums tika slēgts 2008. gada aprīlī pēc 800 pacientu rekrutēšanas; pētījuma rezultāti tiek gaidīti.

10.3.2.7. Secinājumi

Šajos pētījumos piedalījās pacienti ar dažādiem klīniskā riska faktoriem, un vairumam pacientu tika atzīts augsts slimības progresēšanas risks, parasti klīniskās stadijas dēļ, bet dažos gadījumos – PSA līmeņa vai audzēja malignitātes pēc Glīsona dēļ. Vispārliciecināmais secinājums pēc šiem pētījumiem iegūts EORTC 22863 pētījumā, kas ir pamatojums staru terapijas un ADT kombinēšanai pacientiem ar lokāli progresējušu (T3–T4) priekšdziedzera vēzi bez attālām metastāzēm. Nav skaidrs, vai šie rezultāti ir attiecināmi uz pacientiem ar PV jebkādā stadijā.

10.3.3. Adjuvantas vai neoadjuvantas androgēnus deprivējošas terapijas ilgums kombinācijā ar staru terapiju

Vairākos 3. fāzes klīniskos pētījumos mēģināts noskaidrot ADT optimālo laiku un/vai ilgumu kombinācijā ar staru terapiju.

10.3.3.1. EORTC-22961 pētījums

EORTC-22961 nejaušinātā 3. fāzes klīniskā pētījumā tika salīdzināta 36 mēnešu un 6 mēnešu ADT + staru terapija 907 pacientiem. Tajā tika pierādīts, ka ilgāka ADT pacientiem ar augsta riska PV uzlaboja kopējo dzīvildzi pēc 5 gadiem (14). Piecu gadu kopējā mirstība īslaika hormonterapijas un ilgstošas hormonterapijas gadījumā bija attiecīgi 19,0 % un 15,2 %; novērotā riska attiecība bija 1,42 (augšējais 95,71 % ticamības intervāls, 1,79; nepārākuma $p = 0,65$).

10.3.3.2. Trans-Tasman onkoloģijas grupas (TROG) pētījums

Trans-Tasman onkoloģijas grupas (TROG – Trans-Tasman Oncology Group) nejaušinātā pētījumā tika rekrutēti 818 pacienti ar PV T2b–T4 N0 M0 stadijā. Tajā ne-neoadjuvanta ADT tika salīdzināta ar 3 mēnešu vai 6 mēnešu neoadjuvantu ADT, goserelīna vai flutamīda lietošanu sākot 2 mēnešus pirms staru terapijas, vai 6 mēnešu ADT ar tādu pašu lietošanas shēmu, kas sāka 5 mēnešus pirms staru terapijas. Lai arī 3 mēnešu ADT uzlaboja dzīvildzi bez slimības bioķīmiskas progresēšanas, salīdzinot ar tikai staru terapiju, 6 mēnešu ADT vēl vairāk uzlaboja arī PV specifisko dzīvildzi un kopējo dzīvildzi (21).

10.3.3.3. RTOG 94-13 pētījums

RTOG 94-13 nejaušinātā pētījumā tika izmantots 2 x 2 plānojums, lai salīdzinātu visa iegurņa un tikai priekšdziedzera apstarošanu (skatīt turpmāk) un neoadjuvantu un adjuvantu ADT 1323 pacientiem ar PV T1c–T4 N0 M0 stadijā, un tajā netika atklātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas atšķirības. Taču pētījuma publikācijā apakšgrupu analīzē aprakstīta iespējamā ADT laika un staru terapijas apjoma mijiedarbība (22).

10.3.3.4. RTOG 92-02 pētījums

RTOG 92-02 pētījumā 4 mēnešu neoadjuvanta ADT (2 mēnešus pirms staru terapijas un tās laikā) tika salīdzināta ar šādu pašu ADT lietošanu plus papildu 24 mēnešu adjuvantu ADT 1554 pacientiem ar PV T2c–T4 stadijā, un pētījumā tika ziņots, ka papildu adjuvantās ADT grupā uzlabojās slimības lokālas progresēšanas, dzīvildzes bez slimības, dzīvildzes bez slimības bioķīmiskas progresēšanas un dzīvildzes bez metastāzēm raksturlielumi. Taču apakšgrupu analīzē kopējās dzīvildzes ieguvums bija novērojams tikai vīriešiem ar audzēja malignitāti 8–10 pēc Glīsona (23).

10.3.4. Palielinātas devas ST un ADT kombinācija

Zelevsky *et al.* (24) publicēja retrospektīvu analīzi par 2251 pacientu ar PV T1–T3 N0–X M0 stadijā, un atbilstoši NCCN klasifikācijai šai paraugkopā bija 571 pacients ar zema riska PV (22,4 %), 1074 pacienti ar vidēja riska PV (42,1 %) un 906 pacienti ar augsta riska PV (35,5 %). Tikai priekšdziedzerim un sēklas pūslīšiem tika veikta 3D konformālā staru terapija vai IMRT. Deva priekšdziedzerim bija robežās no 64,8 Gy līdz 86,4 Gy; pēdējos 10 gados tika veikta apstarošana ar devām, kas pārsniedza 81 Gy, izmantojot attēlvadītu IMRT. Pēc ārstējošā ārsta ieskata androgēnus deprivējoša terapija ar maksimālu androgēnu blokādi, izmantojot luteinizējošā hormona atbrīvojošā hormona (LHRH) agonista un perorāla antiandrogēna kombināciju, tika veikta 1249 pacientiem (49 % pētījuma grupas), tai skaitā 623 pacientiem ar augsta riska PV (69 %), 456 pacientiem ar vidēja riska PV (42 %) un 170 pacientiem ar zema riska PV (30 %). ADT ilgums bija 3 mēneši pacientiem ar zema riska slimību un 6 mēneši pacientiem ar vidēja un augsta riska slimību, sākot to lietot 3 mēnešus pirms staru terapijas un turpinot apstarošanas laikā. Vidēji 8 gadu novērošanas periodā devas palielināšana nozīmīgi uzlaboja

10 gadu *BDFR* visās riska grupās: 84 % (> 75,6 Gy) un 70 % pacientiem ar zema riska PV ($p = 0,04$), 76 % (> 81 Gy) un 57 % pacientiem ar vidēja riska PV ($p = 0,0001$) un 55 % (> 81 Gy) un 41 % pacientiem ar augsta riska PV ($p = 0,0001$). Sešu mēnešu ADT arī ietekmēja *BDFR* vidēja riska un augsta riska pacientiem, un tā bija attiecīgi 55 % pacientiem ar vidēja riska PV un 36 % pacientiem ar augsta riska PV ($p < 0,0001$). Daudzfaktoru analīzē deva > 81 Gy ($p = 0,027$) un ADT ($p = 0,052$) bija nozīmīgi paredzes faktori dzīvildzei bez attālām metastāzēm. Taču neviens no šiem mainīgajiem neietekmēja PV izraisīto mirstību vai kopējo dzīvildzi. Trešās un ceturtās pakāpes akūta vai vēlīna toksicitāte radās ļoti reti (25).

10.3.5. Lokalizēta PV gadījumā ieteiktā distances staru terapijas stratēģija

10.3.5.1. Zema riska PV

Intensitātes modulēta staru terapija ar palielinātu devu un bez ADT ir alternatīva metode brahiterapijai (skatīt turpmāk).

10.3.5.2. Vidēja riska PV

Pacientiem, kuri ir piemēroti ADT, var izmantot *IMRT* kombinācijā ar īslaika ADT (4–6 mēneši) (26,27). Pacientiem, kuriem ADT nav piemērota (piemēram, blakusslimību dēļ) vai kuri ADT nevēlas (piemēram, lai saglabātu seksuālo veselību), ieteicamā terapija ir *IMRT* palielinātā devā (80 Gy) vai *IMRT* un brahiterapijas kombinācija.

10.3.5.3. Augsta riska PV

Distances staru terapija + īslaika ADT neietekmēja kopējo dzīvildzi pacientiem ar augsta riska PV, izmantojot Bostonas un *RTOG* 04-08 klīnisko pētījumu rezultātu radīto augsta riska PV definīciju, t. i., T1–2 N0–X M0 un PSA līmenis > 20 ng/ml vai malignitāte 8–10 pēc Glīsona pirms terapijas. Tā kā ārpus apstarotā tilpuma ir augsts recidīva risks, obligāta ir kombinēta terapija, kuru veido palielinātas devas *IMRT*, tai skaitā iegurņa limfmezgliem + ilgstoša ADT. Nosakot ADT ilgumu, jāņem vērā pacienta funkcionalitāte pēc PVO, blakusslimības un sliktas prognozes faktoru skaits, tai skaitā kT stadija (> T2c), audzēja malignitāte 8–10 pēc Glīsona un PSA līmenis > 20 ng/ml.

10.3.6. Staru terapijas nozīme lokāli progresējušā PV terapijā: T3–T4 N0, M0

Staru terapijas kā vienīgās terapijas metodes rezultāti ir ļoti vāji (28). Iepriekš aprakstītajos nejaušinātos klīniskajos pētījumos ir pārlicinoši noskaidrots, ka ADT lietošana ļauj panākt labāku rezultātu pacientiem ar lokāli progresējušu slimību, kuriem tiek veikta arī staru terapija. Daži ārsti uzskata, ka labākus galarezultātus ļāva panākt agrāka ADT lietošana, un apšaubā pašas staru terapijas sniegto ieguvumu šādā kontekstā. Taču trīs klīniskos pētījumos ir noskaidrots, ka lokāli progresējušas slimības gadījumā staru terapija ir efektīva un ka staru terapijas un ADT kombinācija ir pārlicinoši pārāka par tikai ADT.

10.3.6.1. MRC PR3/PR07 pētījums – Kanādas Nacionālā Vēža institūta (NCIC)/Lielbritānijas Medicīniskās izpētes padomes (MRC)/Dienvidrietumu Onkoloģijas grupas (SWOG) starpgrupu PR3/PR07 pētījums

Šajā pētījumā piedalījās 1205 pacienti ar PV T3–4 ($n = 1057$) vai T2 stadijā, PSA > 40 ng/ml ($n = 119$) vai PV T2 stadijā, PSA > 20 ng/ml un malignitāti > 8 pēc Glīsona ($n = 25$) un nezināmu T stadiju ($n = 4$); pacienti nejaušināti tika iedalīti grupās ADT lietošanai visu atlikušo dzīvi (abpusēja orhidektomija vai *LHRH* agonists) ar staru terapiju vai bez tās (65–70 Gy priekšdziedzerim ar vai bez 45 Gy mazā iegurņa limfmezgliem). Pēc vidējā novērošanas perioda 6 gadi staru terapijas pievienošana ADT pazemināja jebkāda cēloņa izraisītas nāves risku par 23 % ($p = 0,03$) un PV izraisītas nāves risku par 46 % ($p = 0,0001$) (29,30).

10.3.6.2. *Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Gènitales (GETUG) pētījums*

273 pacienti ar lokāli progresējušu PV T3–4 vai pT3 N0 M0 stadijā nejaušināti tika iedalīti grupās ADT lietošanai visu atlikušo dzīvi, izmantojot *LHRH* agonistu (leiprorelīnu), kopā ar staru terapiju vai bez tās (70 Gy priekšdziedzerim un 48 ± 2 Gy iegurņa limfmezgliem). Pēc vidēji 67 mēnešu novērošanas perioda nozīmīgi uzlabojās 5 gadu dzīvildze bez slimības izpausmēm ($p < 0,001$), dzīvildze bez metastāzēm ($p < 0,018$) un dzīvildze bez slimības lokāli reģionālās progresēšanas ($p < 0,0002$), taču netika ziņots par ietekmi uz kopējo dzīvildzi (31).

10.3.6.3. *SPCG-7/SFUO-3 nejaušinātais pētījums (32)*

Pētījumā tikai hormonterapija (t. i., 3 mēneši nepārtrauktas androgēnu blokādes, kam sekoja nepārtraukta flutamīda lietošana) ($n = 439$) tika salīdzināta ar šādu hormonterapiju kombinācijā ar staru terapiju ($n = 436$). Pēc vidēji 7,6 gadu novērošanas 10 gadu kumulatīvā PV specifiskā mirstība bija attiecīgi 23,9 % un 11,9 % (95 % ticamības intervāls (TI): 4,9–19,1 %) un 10 gadu kumulatīvā kopējā mirstība bija 39,4 % tikai hormonterapijas grupā un 29,6 % hormonterapijas un staru terapijas kombinācijas grupā (95 % TI: 0,8–18 %).

10.3.7. *Limfmezglu apstarošanas sniegtais ieguvums PV gadījumā*

10.3.7.1. *Mazā iegurņa limfmezglu profilaktiska apstarošana augsta riska lokalizēta PV gadījumā*

Audzēja invāzija iegurņa limfmezglos ir sliktas prognozes faktors, un tās gadījumā sistēmiska medikamentoza terapija ir obligāta, jo tikai staru terapija nav pietiekama metode (14). Nav stingru pierādījumu par profilaktisku visa iegurņa apstarošanu, jo nejaušinātos klīniskos pētījumos nav pierādīts, ka pacientiem ar augsta riska PV ieguvumu sniegtu profilaktiska iegurņa limfmezglu apstarošana (46–50 Gy). Šādi pētījumi ir *RTOG 77 06* pētījums ($n = 484$ ar T1b–T2) (33), Stenfordas pētījums ($n = 91$) (34), un *GETUG 01* klīniskais pētījums ($n = 444$ ar T1b–T3 N0 pNx M0) (35). *RTOG 94-13* pētījumā (22) pacientiem, kas saņēma apstarojumu visam iegurnim vai tikai priekšdziedzerim, dzīvildze bez slimības progresēšanas neatšķīrās, taču pēc apakšgrupu analīzes tika ziņots par visas iegurņa apstarošanas mīļiedarbību ar ADT ilgumu.

Lai uzlabotu to pacientu atlasu, kuriem mazā iegurņa limfmezglu apstarošana varētu sniegt ieguvumu, un lai papildinātu *Partin* tabulu (36) un/vai *Roach* formulas (37) pielietojumu, var būt nepieciešama mazā iegurņa limadenektomija. Iegurņa limfadenektomijas rezultāti, īpaši jauniem pacientiem, radiologiem terapeitiem ļauj pielāgot gan plānoto mērķapjomu, gan ADT ilgumu, sevišķi pārliecinoties, ka pacientiem ar PV pN0 stadijā iegurņa apstarošana netiek veikta, savukārt pacientiem ar PV pN1 stadijā tiek nodrošināta iegurņa apstarošana kopā ar ilgstošu ADT. Ieguvumu, ko sniedz iegurņa limfmezglu apstarošana lielā devā, izmantojot *IMRT*, ļaus noskaidrot turpmākie 2. fāzes klīniskie pētījumi. Vienam šādam klīniskam pētījumam pašlaik *RTOG* rekrutē dalībniekus, savukārt otrs ir nejaušināts 2. fāzes pētījums Lielbritānijā.

10.3.7.2. *Ļoti augsta riska PV: k vai pN1, M0*

Pacienti, kuriem ir metastāzes iegurņa limfmezglos zem iegurņa reģionālo limfmezglu līmeņa, kuru vecums ir < 80 gadi, PVO funkcionalitātes statuss ir 0–1 un kuriem nav smagu blakusslimību, var būt kandidāti distances staru terapijas + tūlītējas ilgstošas hormonterapijas kombinācijai. *RTOG 85-31* nejaušinātā III fāzes klīniskā pētījumā, kurā novērošanas periods bija vidēji 6,5 gadus, 95 no 173 pacientiem ar slimību pN1 stadijā, kas saņēma iegurņa staru terapiju un tūlītēju hormonterapiju, bija labāka 5 gadu (54 %) un 9 gadu (10 %) dzīvildze bez slimības progresēšanas (PSA $< 1,5$ ng/ml) nekā grupā, kas saņēma tikai staru terapiju, bet hormonterapija tika sākta recidīva gadījumā (attiecīgi 33 % un 4 %; $p < 0,0001$). Daudzfaktoru analīze liecināja, ka šai kombinācijai bija statistiski nozīmīga ietekme uz kopējo dzīvildzi, slimībspecifisko slimības recidīvu, metastāžu rašanos un bioķīmisko kontroli (38). *GETUG 12* klīniskā pētījumā tika pētītas neoadjuvantas ķīmijterapijas ar docetakselu ietekme uz dzīvildzi

bez slimības progresēšanas kohortā, kuru veidoja 413 pacienti ar augsta riska PV, proti, pacienti, kas atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem: T3–T4, audzēja malignitāte > 8 pēc Glīsona, PSA \geq 20 ng/ml, pN+. Pacienti nejaušināti tika iedalīti grupās terapijai ar goserelīnu pa 10,8 mg ik pēc 3 mēnešiem 3 gadus + četriem cikliem docetaksela pa 70 mg/m² ik pēc 3 nedēļām + estramustīnu pa 10 mg/kg/dl 1. –5. cikla dienā (1. grupa) vai tikai goserelīna lietošanai (2. grupa). Lokālā terapija tika veikta pēc 3 mēnešiem, un 358 pacientiem (87 %) tā bija staru terapija. Toksicitāte izpaudās ar 3.–4. pakāpes neutropēniju (27 %) ar neutropēnisku drudzi 2 % pacientu, taču nebija ar toksicitāti saistītas nāves gadījumu un sekundāras leikozes. Pēc vidēji 4,6 gadu novērošanas 1. grupā 4 gadu dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 85 %, bet 2. grupā – 81% (p = 0,26), taču šiem datiem nepieciešams vēl ilgāks novērošanas periods (39).

10.4. Protonu kūļa un oglekļa jonu kūļa terapija

Teorētiski PV gadījumā protonu kūļi ir pievilcīga alternatīva staru terapijai ar fotonu kūļiem, jo to gadījumā gandrīz visa starojuma deva tiek absorbēta audos, kas atrodas daļiņu ceļa galā (Brega (*Bragg*) maksimums), atšķirībā no fotoniem, kuru deva tiek absorbēta visos audos, ko tie šķērso. Bez tam aiz protonu kūļa absorbcijas dziļuma starojums ļoti strauji samazinās, un tas ļauj saudzēt būtiskus normālos audus, kas atrodas aiz absorbcijas dziļuma. Savukārt fotonu kūļu enerģija turpina absorbēties līdz brīdim, kad tie iziet no ķermeņa, un tas attiecas arī uz izejas devu.

Taču praksē tam ir trūkumi, jo protoni ir ļoti jutīgi pret iekšējās anatomijas izmaiņām, kādas varētu rasties, piepildoties urīnpūslim vai taisnajai zarnai. Priekšdziedzera protonu terapija parasti tiek veikta ar laterāliem kūļiem. Iespējams arī, ka lielas lineārās enerģijas pārneses (*LET – high linear energy transfer*) staru terapija ar protoniem vai oglekļa joniem varētu sniegt dabiskas bioloģiskas priekšrocības, salīdzinot ar fotoniem, kam vienā devā ir lielāka DNS bojājuma devas kapacitāte.

Protonu terapija iekļauta tikai viena nejaušināta klīniska pētījuma vienā grupā – *Loma Linda/Massachusetts General Hospital* klīniskā pētījumā standarta devas *CRT* tika salīdzināta ar palielinātas devas staru terapiju, sākotnēji izmantojot protonus (9). Šo klīnisko pētījumu nevar izmantot par pierādījumu protonterapijas pārākumam *per se*, jo tās lietošanu šajā klīniskā pētījumā var uzskatīt par elegantu metodi devas palielināšanai. Lai salīdzinātu protonu un fotonu efektivitāti, nepieciešams nejaušināts klīniskais pētījums, kurā tiktu salīdzinātas ekvivalentas protonu kūļa terapijas un *IMRT* devas; šāda veida pētījuma veikšanu apsver *RTOG*.

Divos nesen veiktos plānošanas pētījumos, kuros konformāla protonu terapija salīdzināta ar *IMRT*, iegūti pretrunīgi rezultāti; viena pētījuma rezultāti liecina, ka abas metodes taisno zarnu saudzē līdzvērtīgi, bet *IMRT* labāk saudzē urīnpūsli (40); savukārt otrā pētījuma rezultāti liecina par skaidru protonu pārākumu (41). Ir skaidrs, ka nepieciešami turpmāki pētījumi. Savukārt protonu terapiju var uzskatīt par daudzsoļu, taču eksperimentālu alternatīvu fotonu kūļa terapijai. Teorētiski, salīdzinot ar *IMRT*, protonu terapija varētu būt saistīta ar zemāku sekundāra vēža risku, jo tās integrālā starojuma deva ir mazāka, taču nav datu par pacientiem, kam šī metode izmantota PV terapijā.

Aplūkojot alternatīvas fotonu kūļa terapijai, protoniem līdzīgas teorētiskas priekšrocības varētu sniegt oglekļa joni. 2. fāzes pētījumā 175 pacienti ar PV T1–3 N0–1 M0 stadijā 20 frakcijās saņēma oglekļa jonus 66 Gy ekvivalentā devā 5 nedēļu laikā (42). Terapija tika labi panesta, nebija *RTOG* 3. vai 4. pakāpes zarnas vai dzimumorgānu un urīnizvades sistēmas toksicitātes, bet kopējā 4 gadu *BDFR* bija 88 % (41). Tāpat kā protonu gadījumā, ir nepieciešams nejaušināts klīniskais pētījums, kurā oglekļa joni tiktu salīdzināti ar *IMRT* un tiktu izmantotas ekvivalentas devas.

10.5. Transperineāla brahiterapija

Transperineālā brahiterapija ir droša un efektīva metode. Ir vienprātība par šādiem pacientu piemērotības kritērijiem brahiterapijai:

- kT1b–T2a N0 M0 stadija;
- audzēja malignitāte < 6 pēc Glīsona, kas noteikts pietiekamā nejaušu biopsiju skaitā;
- sākotnējais PSA līmenis ≤ 10 ng/ml;
- ļaundabīgi audi ir $\leq 50\%$ biopsijas audu paraugu;
- priekšdziedzera tilpums ir < 50 cm³;
- vērtējums Starptautiskajā Priekšdziedzera simptomu skalā (*IPSS*) ir ≤ 12 (43).

Piemērotākie kandidāti mazu devu jaudas (*low-dose-rate*) brahiterapijai ir pacienti ar zema riska PV. Nesen publicētas un stingri ieteicamas turpmākās vadlīnijas par brahiterapijas tehniskajiem aspektiem (44).

1983. gadā *Holm et al.* aprakstīja transperineālu metodi ar endorektālu sonogrāfiju, kuras gadījumā pacients atrodas dorsālā *decubitus* ginekoloģiskā pozā (45). Implantācija tiek veikta, pacientam esot vispārējā anestēzijā vai pēc spinālās blokādes, un ietver šīs metodes pielietošanai nepieciešamās zināšanas un kopēju darbu visai komandai – ķirurgam priekšdziedzera aprišu noskaidrošanai un adatas novietošanai, fiziķim dozimetrijai reālā laikā un radiologam terapeitam atbilstošas starojuma devas piegādei. Taisnā zarnā ievietotā sonogrāfijas zonde tiek fiksēta stabilā pozīcijā.

Nav veikti nejaušināti pētījumi, kuros brahiterapija tiktu salīdzināta ar citām uz izārstēšanu vērstām terapijas metodēm. Galarezultātu raksturojums ir balstīts uz gadījumu aprakstiem, kas nav nejaušināti. Dažādas institūcijas ziņojušas par pastāvīgu implantu sniegto rezultātu, un novērošanas vidējais ilgums ir bijis no 36 līdz 120 mēnešiem (46). Ziņotā dzīvildze bez slimības recidīva pēc 5 un 10 gadiem bijusi attiecīgi robežās no 71 % līdz 93 % un no 65 % līdz 85 % (47–54). Pierādīts, ka implantētā deva nozīmīgi korelē ar recidīva biežumu (55). Pacientiem, kas saņēma D90 (deva, kas aptver 90 % priekšdziedzera tilpuma) > 140 Gy, pēc 4 gadiem bija nozīmīgi lielāks slimības bioķīmiskās kontroles biežums (PSA < 1,0 ng/ml) nekā pacientiem, kas saņēma par 140 Gy mazāku devu (92 % un 68 %). Neoadjuvantas vai adjuvantas ADT pievienošana brahiterapijai nesniedz papildu ieguvumu (46).

Dažiem pacientiem pēc implantācijas rodas nozīmīgas urīnceļu komplikācijas, piemēram, urīna aizture (1,5–22 %), transuretrāla priekšdziedzera rezekcija (*TURP*) pēc implantācijas, kas ir nepieciešama līdz 8,7% gadījumu, un inkontinence (0–19 %) (56). Neliela nejaušināta pētījuma rezultāti liecina, ka profilaktiska tamsulosīna lietošana nesamazina akūtas urīna aiztures biežumu, bet var samazināt ar urīnceļiem saistītās komplikācijas (57). Šim novērojumam nepieciešams turpmāks pētījums, kurā piedalītos vairāk pacientu. Hroniskas, ar urīnceļiem saistītās komplikācijas var rasties līdz 20 % pacientu atkarībā no simptomu smaguma pakāpes pirms brahiterapijas. Labdabīgas priekšdziedzera hiperplāzijas terapijā iepriekš veikta *TURP* paaugstina inkontinences un ar urīnceļiem saistīto komplikāciju risku pēc implantācijas.

3. pakāpes toksicitātes biežums ir mazāks par 5 %. Aptuveni 40 % pacientu pēc 3–5 gadiem rodas erektilā disfunkcija. Nesen veiktā retrospektīvā analīzē par 5 621 vīrieti, kuriem veikta mazu devu jaudas brahiterapija (58), ar urīnceļiem, zarnu un erekciju saistītās komplikācijas bija attiecīgi 33,8 %, 21 % un 16,7 % pacientu, un invazīvu procedūru biežums bija attiecīgi 10,3 %, 0,8 % un 4 %.

Pacientiem ar pastāvīgu implantu atsauces radioaktīvais elements ir jods-125 granulu formā, savukārt pallādijs-103 var izmantot tad, ja audzējs ir mazāk diferencēts un ar lielu divkāršošanās laiku. Plānotajam mērķapjomam piegādātā deva ir 144 Gy joda-125 gadījumā un 125 Gy pallādija-103 gadījumā. Audzēja malignitāte 7 pēc Glīsona vēl arvien ir "pelēkā zona", taču pacientiem, kuru audzēja malignitāte bija 4 + 3 pēc Glīsona, galarezultāts neatšķīrās (59).

Neliela nejaušināta pētījuma rezultāti liecina, ka saistītu, nevis brīvu starojuma avotu implantēšana ir saistīta ar labāku starojuma avotu retenci un mazāku to migrāciju, tādēļ tiem jāklūst par parasto izvēli (60). Vidēja riska vai augsta riska lokalizēta PV gadījumā var apsvērt brahiterapiju kombinācijā ar papildu distances apstarošanu (61) vai neoadjuvantu hormonterapiju (62). Papildu distances staru terapijas optimālā deva nav skaidra. Nejaušināts klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta distances staru terapijas 44 Gy un 20 Gy deva kombinācijā ar pallādija-103 brahiterapiju, tika slēgts priekšlaicīgi, jo nebija bioķīmiskā iznākuma atšķirību (63).

Iespējama arī nepastāvīga intersticiāla priekšdziedzera brahiterapija ar lielas devas jaudas irīdija-192 starojuma avotu un attālināto pēcvadīšanas metodi, izmantojot kopējo devu 12–20 Gy divās vai četrās frakcijās, kombinācijā ar fracionētu distances staru terapiju ar 45 Gy devu (64). Papildu distances staru terapijā lielākas devas labāk pievadīt ar *IMRT*; *Memorial Sloan-Kettering* Vēža centra publikācija liecina, ka šī pieeja ir droša un ērta (65).

Nesen iegūti dati liecina, ka, vērtējot pēc *BDFS*, brahiterapija un lielas devas distances staru terapija ļauj panākt ekvivalentu galarezultātu (66). Retrospektīvā mūsdienu gadījumu analizē (67,68) pēc vidēji 9,43 gadu novērošanas vīriešiem ar zema riska, vidēja riska un augsta riska PV *BDFS* bija attiecīgi 85,6 %, 80,3 % un 67,8 %. Dzīves kvalitātes izmaiņas, vērtējot pēc caurejas un bezmiega, lielu devu distances staru terapija un lielas devu jaudas brahiterapijas gadījumā ir līdzīgas (69). Taču lielas devu jaudas brahiterapijas gadījumā nozīmīgi palielinājās erektilās disfunkcijas biežums (86 % un 34 %). Publicēts viens nejaušināts klīniskais pētījums, kurā distances staru terapija salīdzināta ar distances staru terapijas un lielas devu jaudas brahiterapijas kombināciju (70). Pētījumā kopā piedalījās 220 pacientu ar priekšdziedzerī norobežotu PV, kas nejaušināti tika iedalīti grupās terapijai tikai distances staru terapijai ar 55 Gy devu 20 frakcijās vai distances staru terapijai ar 35,75 Gy devu 13 frakcijās, kam sekoja lielas devu jaudas brahiterapija ar 17 Gy devu divās frakcijās 24 stundu laikā. Salīdzinot ar tikai distances staru terapiju, distances staru terapijas un lielas devu jaudas brahiterapijas kombinācija panāca nozīmīgi labāku *BDFR* ($p = 0,03$). Vēlīnas toksicitātes rašanās biežums neatšķīrās. Pacientiem distances staru terapijas + brahiterapijas grupā bija nozīmīgi labāka dzīves kvalitāte, kā tika noteikts ar Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma-Priekšdziedzera (*FACT-P – Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) skalu pēc 12 nedēļām. Taču tikai distances staru terapijas grupā tika novērots ļoti liels, retāks agrīna recidīva biežums pat pēc 2 gadiem, un iespējams, ka tas saistīts ar reti lietotu devas fracionēšanas shēmu (70). Vēl arvien pacientiem ar vidēja riska un augsta riska PV nepieciešams palielinātas devas distances staru terapijas un hormonterapijas kombinācijas salīdzinājums ar šādu terapiju, kam seko brahiterapija.

T1–2 N0 M0 stadijas slimības gadījumā 5 gadu *BDFR* pastāvīga avota implantācijas, lielas devas (> 72 Gy) distances staru terapijas, kombinētas implanta/ārējas apstarošanas un radikālas prostatektomijas gadījumā ir vienāds, kā tas konstatēts pētījumā par 2991 pacientu, kam atklāts T1–2 stadijas lokalizēts PV un terapija veikta laikā no 1990. līdz 1998. gadam Klīvlendas Klīniskā Fondā (*Cleveland Clinical Foundation*) un *Memorial Sloan-Kettering* Vēža centrā, ar minimālo novērošanas periodu 1 gads (66).

10.6. Vēlīnā toksicitāte

Pacienti jāinformē par dzimumorgānu un urīnizvadorgānu, kā arī gastrointestinālās sistēmas vēlīnas toksicitātes iespēju un par staru terapijas ietekmi uz erektilo funkciju. Vēlīnā toksicitāte tika analizēta pēc 70 Gy devas prospektīvā *EORTC* nejausinātā pētījumā Nr. 22863 (1987. –1995.g.) (71), un tajā 90 % pacientu bija slimība T3–T4 stadijā. No 415 pētījumā iesaistītajiem pacientiem vēlīno toksicitāti bija iespējams vērtēt 377 pacientiem (91 %), toksisko reakciju smaguma pakāpi nosakot pēc modificētas *RTOG* skalas. Astoņdesmit sešiem pacientiem (22,8 %) bija > 2. pakāpes urīnceļu vai zarnu komplikācijas vai kāju tūska, 72 no šiem pacientiem bija 2. pakāpes (vidēja) toksicitāte, 10 pacientiem bija 3. pakāpes (smaga) toksicitāte, bet četri nomira 4. pakāpes (letālas) toksicitātes dēļ. Lai arī bija četri (1 %) vēlīnas, ar terapiju saistītas nāves gadījumi, vēlīnā toksicitāte bija ierobežota un 3. vai 4. pakāpes komplikāciju biežums bija mazāks par 5 % (10.1. tabula). Šos datus var izmantot par pamatinformāciju, lai salīdzinātu ar pašlaik lietotajām staru terapijas tehnoloģijām, piemēram, *3D-CRT* un *IMRT*.

10.1. tabula. Vēlīnas toksicitātes rašanās biežums atbilstoši Staru terapijas onkoloģijas grupas (*RTOG*) klasifikācijai (no *EORTC* klīniskā pētījuma Nr. 22863)

Toksicitāte	2. pakāpe		3. pakāpe		4. pakāpe		Jebkāda nozīmīga toksicitāte (≥ 2. pakāpe)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cistīts	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Hematūrija	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Urīnceļu striktūra	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Urīna inkontinence	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Kopējā GU toksicitāte	47	12,4	9	2,3	4†	1†	60	15,9
Proktīts	31	8,2	0	0	0	0	3	8,2
Hroniska caureja	14	3,7	0	0	0	0	14	3,7
Tievās zarnas obstrukcija	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5
Kopējā GI toksicitāte	36	9,5	1	0,2	0	0	37	9,8
Kāju tūska	6	1,5	0	0	0	0	6	1,5
Kopējā toksicitāte*	72	19,9	10	2,7	4	1	86	22,8

GI – kuņģa un zarnu trakta; *GU* – dzimumorgānu un urīnizvadceļu sistēmas.

* *Kopējā toksicitāte ietver GU un GI toksicitāti un kāju tūska. Tā kā vairumam pacientu bija vairāk nekā viena veida toksicitāte, kopējā toksicitāte nav vienkārša atsevišķās toksicitātes summa.*

† *Divi pacienti ar 4. pakāpes toksicitāti tika apstaroti ar kobaltu-60.*

Piezīme: pacientiem, kas tika apstaroti ar kobaltu-60 (n = 15), nebija citāda nozīmīga (≥ 2. pakāpi) toksicitāte, izņemot divus pacientus, kuriem bija 4. pakāpes GU (norādīts iepriekš), un tikai vienam pacientam bija 2. pakāpes GI toksicitāte.

Kā liecina retrospektīva pacientu aptauja, staru terapija erektilo funkciju ietekmē mazāk nekā ķirurģiska terapija (2). Nesen veiktā metaanalīzē atklāts, ka erektilās funkcijas saglabāšanās varbūtība viena gada laikā bija 0,76 pēc brahiterapijas, 0,60 pēc brahiterapijas + distances staru terapijas, 0,55 pēc distances staru terapijas, 0,34 pēc nervu saudzējošas radikālas prostatektomijas un 0,25 pēc parastās RP. Ja tika izvēlēti pētījumi ar vairāk nekā 2 gadu novērošanu (t. i., izņemot brahiterapiju), tad varbūtības bija attiecīgi 0,60, 0,52, 0,25 un 0,25, un staru terapijas un ķirurģiskā pieeja atšķīrās vēl vairāk (72).

Jaunākos pētījumos pierādīts, ka pēc distances staru terapijas ir nozīmīgi paaugstināts taisnās zarnas un urīnpūšļa sekundāra vēža risks (73,74). Retrospektīvi vērtējot 30 552 un 55 263 vīriešus, kuriem veikta attiecīgi distances staru terapija vai RP, taisnās zarnas vēža risks distances staru terapijas grupā bija 1,7 reizes augstāks nekā ķirurģiskās terapijas grupā (73). Citā analīzē (74) tika konstatēts, ka urīnpūšļa vēža relatīvais risks ir 2,34 reizes augstāks nekā klīniski veselā kontroles populācijā. Savukārt atkārtota SEER datu analīze par vairāk nekā 100 000 pacientiem liecināja, ka starojuma ierosināta ļaundabīga audzēja risks ir aptuveni 0,16 % (t. i., 160 gadījumi uz 100 000 pacientiem) (75). Arī *Memorial Sloan-Kettering* Vēža grupa ziņojusi atbilstošus datus par vēlīno toksicitāti, un šīs grupas pieredze iegūta par 1571 pacientu, kam bija PV T1–T3 stadijā un kas saņēma 3D-CRT vai IMRT devā no 66 līdz 81 Gy, un novērošanas vidējais ilgums bija 10 gadi (76). Gan akūta kuņģa un zarnu trakta, gan akūta dzimumorgānu un urīnizvadceļu sistēmas toksicitāte bija paredzes faktori, kas saistīti ar atbilstošu vēlīno toksicitāti. Otrās vai lielākas pakāpes (NCIC/Biežo toksisko reakciju kritēriju (CTC)) gastrointestinālas toksicitātes kopējais biežums bija 5 % IMRT grupā un 13 % 3D-CRT grupā. Otrās vai lielākas pakāpes vēlīno dzimumorgānu un urīnizvadsistēmas toksisko reakciju biežums bija 20 % pacientiem, kas saņēma 81 Gy devu, un 12 % pacientiem, kas saņēma mazāku devu. Kopējais 3. pakāpes gastrointestinālas toksicitātes biežums bija 1 %, bet 3. pakāpes dzimumorgānu un urīnizvadsistēmas toksicitātes biežums bija 3 %. Šie dati liecina, ka IMRT var veiksmīgi pasargāt no vēlīnas kuņģa un zarnu trakta toksicitātes. Taču interesanti, ka, palielinot devu, par dominējošo komplikāciju veidu kļūst dzimumorgānu un urīnizvadsistēmas toksicitāte (76).

10.6.1. Tūlītēja (adjuvanta) pēcooperācijas distances staru terapija pēc RP (10.2. tabula)

Audzēja invāzija ārpus kapsulas (pT3), audzēja malignitāte ≥ 7 pēc Glisona un pozitīva atrade rezekcijas līnijā (R1) ir saistīta ar lokāla recidīva risku, kas var sasniegt pat 50 % pēc 5 gadiem (77,78). Tūlītējas pēcooperācijas staru terapijas nozīme (adjuvanta staru terapija, ART) vērtēta trīs prospektīvos nejausinātos pētījumos.

10.6.1.1. EORTC 22911

EORTC 22911 (79), kurā vēlamais paraugkopas lielums bija 1005 pacienti, tūlītēja staru terapija pēc operācijas (60 Gy) tika salīdzināta ar staru terapijas atlikšanu līdz lokāla recidīva atklāšanai (70 Gy) pacientiem, kuriem bija PV pT3 pN0 stadijā ar riska faktoriem R1 un pT2R1 pēc retropubiskas RP. Tūlītēja staru terapija pēc operācijas tika labi panesta. Ceturtās pakāpes toksiskās reakcijas netika novērotas. Trešās pakāpes dzimumorgānu un urīnizvadsistēmas toksisko reakciju biežums pēc 10 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar 2,5 % novērošanas grupā. Pētījumā tika secināts, ka pacientiem līdz 70 gadu vecumam tūlītēja staru terapija pēc operācijas nozīmīgi uzlabo 10 gadu dzīvildzi bez slimības bioloģiskas progresēšanas līdz 60,6 %, salīdzinot ar 41,1 % novērošanas grupā. Tika novērota klīniskās progresēšanas biežuma atšķirība visā kohortā 5 gadiem par labu ART, taču šī tendence nesaglabājās pēc 10 gadiem. Ilgstošas novērošanas grupā 10 gadus pēc tūlītējas apstarošanas lokāli reģionālā kontrole bija labāka (risks attiecība [RA] = 0,45; $p < 0,0001$). Taču ART grupas pacientiem ar slimību pT2–3 stadijā un R1 bija arī labāka dzīvildze bez slimības klīniskās progresēšanas pēc 10 gadiem (RA = 0,69; $p = 0,008$). Kopējā dzīvildze abās terapijas grupās nozīmīgi neatšķīrās. Pēc atkārtotas vērtēšanas centralizētā patoloģiskā atzinumā tika atklāts, ka ART visvairāk ietekmē slimības bioķīmisko progresēšanu (RA samazinājās līdz 0,3), un šāda ietekme tika novērota pacientiem ar pozitīvu atradi rezekcijas līnijā, taču 10 % pozitīva ietekme bija arī pēc 5 gadiem pacientiem ar audzēju pT3 stadijā un negatīvu atradi rezekcijas līnijā un citiem riska faktoriem (80,81).

10.6.1.2. ARO pētījums

Piemērotākie kandidāti tūlītējai staru terapijai var būt pacienti ar daudzperēkļu pozitīvu atradi rezekcijas līnijā un audzēja malignitāti > 7 pēc Glisona. ARO pētījuma 96-02 rezultāti (n = 385) apliecina EORTC pētījuma rezultātus. Pēc vidēji 54 mēnešu novērošanas staru terapijas grupā nozīmīgi uzlabojās BDFR – attiecīgi 72 % un 54 % (p = 0,0015). Taču atšķirībā no citiem pētījumiem pacientu nejaušinātā iedalīšana grupās tika veikta tikai pēc tam, kad pēc RP viņiem bija nenosakāms PSA līmenis (< 0,1 ng/ml), un pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar audzēju pT3 stadijā. Šie rezultāti liecina, ka ART ir efektīva pat nenosakāma PSA gadījumā pēc RP un papildu riska faktoru gadījumā (81).

10.6.1.3. SWOG 8794 pētījums

Savukārt SWOG 8794 nejaušinātā pētījuma aktualizētie rezultāti pēc vidēji vairāk nekā 12 gadu novērošanas par 425 pacientiem ar audzēju pT3 stadijā liecināja, ka adjuvanta staru terapija nozīmīgi uzlaboja dzīvildzi bez slimības metastāzēm, un 10 gadu dzīvildze bez metastāzēm bija 71 % un 61 % (laiks lielāks par vidēji 1,8 gadiem; p = 0,016), savukārt 10 gadu kopējā dzīvildze bija 74 % un 66 % (vidēji: palielinājums par 1,9 gadiem; p = 0,023) (82).

10.6.1.4. Secinājumi

Pacientiem, kuriem noteikts PV pT3 pN0 stadijā, kuriem ir augsts lokālas progresēšanas risks pēc RP, jo rezekcijas līnijā ir pozitīva atrade (lielākā ietekme), tāpēc ka kapsula ir plīsumi un/vai ir audzēja invāzija sēklas pūslīšos, un kuriem PSA līmenis ir < 0,1 ng/ml, informētas piekrišanas ietvarā var piedāvāt divas izvēles iespējas. Tās ir:

- tūlītēja ART ķirurģiskai ložai (79,81–83,86) pēc tam, kad atjaunojušās urīnceļu funkcijas, vai
- klīniska un bioloģiska kontrole, kam seko sekundāra staru terapija (SST), pirms PSA līmenis pārsniedz 0,5 ng/ml (84,85).

10.2. tabula. Pārskats par visiem trīs nejaušinātajiem adjuvantās staru terapijas pētījumiem pēc RP

Atsauce	n	Iekļaušanas kritēriji	Nejaušinātās terapijas grupas	Bioķīmiskā recidīva definīcija PSA (ng/ml)	Vidējais novērošanas ilgums (mēn.)	Dzīvildze bez slimības bioķīmiskas progresēšanas (bNED)	Kopējā dzīvildze
<i>SWOG 8794</i> (83)	431	pT3 kN0 ± pozitīva atrade ĶR	60–64 Gy un 'nogaidīt un novērot'	> 0,4	152	10 gadu: 53 % un 30 % (p < 0,05)	10 gadu: 74 % un 66 % Vidējais laiks: 15,2 un 13,3 gadi p = 0,023
<i>EORTC 22911</i> (79)	1005	pT3 ± pozitīva atrade ĶR pN0 pT2 pozitīva atrade ĶR pN0	60 Gy un 'nogaidīt un novērot'	> 0,2	127	10 gadu: 60,6 % un 41 % (p < 0,001)	81 % un 77 % NN
<i>ARO 96-02</i> (81)	388	pT3 (± pozitīva atrade ĶR) pN0 PSA pēc RP nav nosakāms	60 Gy un 'nogaidīt un novērot'	> 0,05 + pierādīšana	54	5 gadu: 72 % un 54 % (p = 0,015)	Nav norādīta

NN – nav nozīmīga; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; RP – radikāla prostatektomija; ĶR – rezekcijas līnija.

Informāciju par aizkavētu (sekundāru) pēcoperācijas distances staru terapiju pēc radikālas prostatektomijas skatīt 19. nodaļā "Tikai PSA recidīva terapija pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas".

10.7. Vadlīnijas standarta staru terapijai

	PL	IP
Lokalizēta priekšdziedzera vēža, T1c–T2c N0 M0, gadījumā ieteicama 3D-CRT ar IMRT vai bez tās, pat jauniem pacientiem, kas nevēlas ķirurģisku terapiju.	1b	B
Pacientiem ar augsta riska priekšdziedzera vēzi ieteicama ilgstoša ADT pirms staru terapijas un tās laikā, jo tā palielina kopējo dzīvildzi.	2a	B
Pacientiem ar lokāli progresējušu priekšdziedzera vēzi (T3–4 N0 M0), kuriem distances staru terapija ir piemērota, ieteicamā terapija ir distances staru terapija kombinācijā ar ilgstošu ADT, un tikai ADT lietošana nav atbilstoša.	1b	A

	PL	IP
Pacientiem ar kT1–T2a, audzēja malignitāti < 7 (vai 3 + 4) pēc Glīsona, PSA ≤ 10 ng/ml, priekšdziedzera tilpumu ≤ 50 ml, kuriem iepriekš nav veikta TURP un ir labs rezultāts IPSS, alternatīva terapija var būt transperineāla intersticiāla brahiterapija ar pastāvīgiem implantiem.	2a	B
Pacientiem, kuriem patoloģiskā izmeklēšanā audzēja stadija ir T3 N0 M0, tūlītēja pēcoperācijas distances staru terapija pēc RP var uzlabot dzīvildzi bez bioķīmiskām un klīniskām slimības izpausmēm, un lielākā šādas terapijas ietekme ir pacientiem ar pozitīvu atradi rezekcijas līnijā.	1b	A
Pacientiem ar lokāli progresējušu priekšdziedzera vēzi, T3–4 N0 M0, ieteicama ar distances staru terapiju vienlaikus un adjuvanti lietota hormonterapija, kuras kopējais ilgums ir 3 gadi, ja pacienta funkcionalitāte ir 0–2 PVO skalā, jo šī terapija uzlabo kopējo dzīvildzi.	1b	A
Daļai pacientu ar audzēju T2c–T3 N0–X stadijā un audzēja malignitāti 2–6 pēc Glīsona var būt ieteicama īslaika ADT pirms staru terapijas un tās laikā, jo tā var labvēlīgi ietekmēt kopējo dzīvildzi.	1b	A
Pacientiem ar ļoti augsta riska priekšdziedzera vēzi, k-pN1 M0, bet bez smagām blakusslimībām, ieteicama iegurnā distances staru terapija un tūlīt sākt ilgstoša adjuvanta hormonterapija, jo šāda terapija uzlabos kopējo dzīvildzi, samazinās slimības specifisko recidīva biežumu un metastāžu rašanās biežumu, kā arī uzlabos bioķīmisko kontroli.	2b	B

ADT – androgēnus deprivējoša terapija; CRT – konformālā staru terapija; IMRT – intensitātes modulēta staru terapija; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; TURP – transuretrālā priekšdziedzera rezekcija; IPSS – Starptautiskā priekšdziedzera simptomu skala; RP – radikāla prostatektomija.

10.8. Atsauces

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988;(7):3-6. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539>
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. J Clin Oncol 1996 Aug;14(8):2258-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
3. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239226>
4. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology Prostate Cancer, Version a.2013.
<http://www.nccn.org/clinical.asp> [Access date February, 2014]
5. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004;43(4):316-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>

6. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006 Feb;78(2):119-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622>
7. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, et al. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):171-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692975>
8. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose- escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Apr; 79(5):1310-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642>
9. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010 Mar; 28(7):1106-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>
10. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug;74(5):1405-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743> 69
11. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May;24(13):1990-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>
12. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul;80(4):1056-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147514>
13. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul;365(2):107-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>
14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun;360(24):2516-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
15. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):475-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
16. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
17. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 Nov;11(11):1066-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>
18. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 2005 Apr;61(5):1285-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
19. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external- beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
 20. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan;299(3):289-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
 21. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):451-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>
 22. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov;69(3):646-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>
 23. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003 Nov;21(21):3972-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>
 24. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of Long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1133-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889832>
 25. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of later rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(4):1124-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
 26. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. A Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul;80(4):1064-71
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584576>
 27. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May;71(1):16-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996382>
 28. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
 29. Warde P, Mason M, Ding K, et al and for the NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2012 Dec;378(9809):2104-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152>

30. Mason M, Warde P, Sydes M, et al. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3/; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 Jun;17(4):217-8. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997913>
31. Mottet N, Peneau M, Mazon J, et al. Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADT alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010;28;abstr CRA4505
http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=49013
32. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study, the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008 Jan;373(9660):301-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>
33. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
34. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988 Dec;15(6):1307-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656>
35. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007 Dec;25(34):5366-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
36. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May;277(18):1445-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>
37. Roach M, Marquez C, Yuo H, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pretreatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan;28(1):33-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775>
38. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):800-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>
39. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, et al. Docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer: first results of the French Genitourinary Tumor Group phase III trial (GETUG12) *J Clin Oncol* 2011;29(2):4513 (suppl; abstr 4513).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=771
40. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Oct;69(2): 444-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>

41. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(3):744-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>
42. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al. Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006 Oct;81(1):57-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971008>
43. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>
44. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr;83(1):3-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>
45. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983 Aug;130(2):283-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876274>
46. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug; 24(3):289-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877>
47. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001 Sep;51(1):31-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516848>
48. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004 Apr;71(1):29-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293>
49. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004 Apr;22(14S):4567. http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567
50. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005 May;173(5):1562-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
51. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005 Mar;173(3):803-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273>
52. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb;67(2):327-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
53. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):39-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551>

54. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008 May; 179(5Suppl.):S20-S24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>
55. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):434-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816>
56. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):112-27
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001105>
57. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May;62(1):164-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>
58. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov;24(33):5298-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114664>
59. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul;60(1):98-103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100932>
60. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007 Apr;6(2):129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
61. Potters L, Cha C, Ashley R, et al. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
62. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate-to high- risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb;52(2):444-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291>
63. Wallner K, Merrick G, True L, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun;75(3):307-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>
64. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan;52(1):81-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
65. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intra-operative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008 Jan-Mar; 7(1):1-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299108>
66. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan;

- 58(1):25-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
67. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):57-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>
 68. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007 Jan;177(1):123-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162020>
 69. Vordermark D, Wulf J, Markert K, et al. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938814>
 70. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):114-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
 71. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004 Jul;40(11):1674-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251156>
 72. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov;54(4):1063-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
 73. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4):819-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
 74. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(3):669-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
 75. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer-a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep;71(1):58-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
 76. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(4):1124-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
 77. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;(7):75-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542>
 78. Swanson GP, Thompson IM. Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2007 Nov-Dec;25(6):515-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047963>
 79. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial

- (EORTC trial 22911). Lancet 2012 Dec;380(9858):2018-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481>
80. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007 Sep;25(27):4178-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>
81. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 2009 Jun;27(18): 2924-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
82. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. Int J Rad Oncol Biol Phys 2008;72:S31.
83. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009 Mar;181(3):956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>

11. LOKALIZĒTA PV PRIMĀRĀS TERAPIJAS IESPĒJAS PAPILDUS ĶIRURĢISKAI UN STARU TERAPIJAI

11.1. Pamatinformācija

Pacientiem ar klīniski lokalizētu priekšdziedzera vēzi (PV) papildus radikālai prostatektomijai (RP), distances staru terapijai un brahiterapijai kā terapijas iespējas radušās arī citas terapijas metodes (1–4). Šajā nodaļā aplūkosim gan visa dziedzera, gan fokālu terapiju, sevišķi aplūkojot augstas intensitātes fokusētas ultraskaņas terapiju (AIFU; *high-intensity focused ultrasound*) un kriokirurģisku priekšdziedzera ablāciju (*cryosurgical ablation of the prostate*), jo pieejamie dati ir pietiekami, lai veidotu sākotnējos spriedumus par šīm jaunajām PV terapijas metodēm.

Citas iespējamās terapijas metodes, piemēram, fotodinamiskā terapija, radiofrekvences ablācija un elektroporācija, ir agrīnā vērtēšanas posmā, tādēļ šajā vadlīniju redakcijā netiks aplūkotas.

Gan AIFU, gan kriokirurģiska priekšdziedzera ablācija izstrādātas kā minimāli invazīvas procedūras, kuru mērķis ir panākt ekvivalentu onkoloģisko drošumu, samazinot toksicitāti.

11.2. Kriokirurģija

Kriokirurģiskā terapijā izmanto sasaldēšanas metodi, lai ierosinātu šūnu bojāeju, izraisot:

- dehidratāciju, kas panāk olbaltumu denaturāciju;
- tiešu šūnu membrānu plīšanu, ko ierosina ledus kristāli;
- asinsvadu stāzi un mikrotrombus, kuru dēļ apstājas mikrocirkulācija un tiek ierosināta išēmiska apoptoze (1–4).

Priekšdziedzeris tiek sasaldēts, transrektālas ultrasonogrāfijas (TRUS) kontrolē ievietojot tajā 12–15 17 geidžu (G) kriodatas, novietojot termosensorus ārējā sfinktera un urīnpūšļa kakliņa līmenī un urīnizvadkanālā ievietojot sildītāju. TRUS kontrolē tiek veikti divi sasaldēšanas un atkausēšanas cikli,

panākot $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūru dziedzera vidū un neirovaskulārajā kūlītī. Pašlaik tiek lietotas galvenokārt tā saucamās trešās paaudzes kriokirurgiskās ierīces.

11.2.1. Indikācijas kriokirurgijai

Iespējamie kandidāti kriokirurgiskai priekšdziedzera ablācijai ir pacienti ar orgānā norobežotu PV un pacienti, kuriem audzēja invāzija ārpus priekšdziedzera ir minimāla (1–3). Priekšdziedzera tilpumam jābūt $< 40\text{ ml}$. Priekšdziedzēris, kura tilpums ir $> 40\text{ ml}$, jāsamazina hormonāli, lai izvairītos no tehniskiem sarežģījumiem, kriozone ievietojot zem kaunuma kaula. Priekšdziedzera specifiskā antigēna (PSA) līmenim serumā jābūt $< 20\text{ ng/ml}$, un audzēja malignitātei biopsijas audu paraugos jābūt < 7 pēc Glīsona. Iespējamie kandidāti kriokirurgiskai priekšdziedzera ablācijai ir:

- pacienti ar zema riska PV (PSA $< 10\text{ ng/ml}$, $< \text{T2a}$, malignitāte < 6 pēc Glīsona) vai vidēja riska PV (PSA $> 10\text{ ng/ml}$ vai malignitāte < 7 pēc Glīsona, vai stadija $> 2\text{b}$), kuru stāvoklis neļauj veikt staru terapiju vai ķirurģisku terapiju;
- terapijas laikā priekšdziedzera tilpumam jābūt $< 40\text{ ml}$; tilpuma samazināšanu var panākt ar androgēnu ablāciju.

Pacientus ar sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu > 10 gadi ir svarīgi pilnīgi informēt, ka informācijas par vēža kontroles ilglaika galarezultātiem pēc 10 un 15 gadiem ir maz.

11.2.2. PV kriokirurgiskas terapijas mūsdienu rezultāti

Krioterapijas rezultāti laika gaitā ir uzlabojušies, ieviešot uzlabotās metodes, piemēram, gāzes vadītas zondes un transperineālu zondes ievietošanu, ko izmanto trešās paaudzes kriokirurgiskās operācijās (5–10).

Objektīvi novērtēt PSA galarezultātu nav viegli, jo dažas iestādes par terapeitiskās efektivitātes indikatoru izmanto PSA līmeni $< 0,1\text{ ng/ml}$, bet citas izmanto Amerikas Terapeitiskās radioloģijas un onkoloģijas biedrības (ASTRO) kritērijus, kuru gadījumā nepieciešamas trīs secīgas PSA līmeņa paaugstināšanās reizes.

Ja tiek izmantots zemākais PSA līmenis $< 0,5\text{ ng/ml}$, otrās paaudzes kriokirurgijas gadījumā dzīvildze bez slimības bioķīmiskām izpausmēm (BDFS) pēc 5 gadiem ir 60 % un 36 % pacientiem ar attiecīgi mazu un augstu risku (5,6).

Long et al. (5) veica retrospektīvu daudzcentru, apkopotu kriokirurgijas rezultātu analīzi par 975 pacientiem, kas bija iedalīti trīs riska grupās. Izmantojot PSA sliekšņus $1,0\text{ ng/ml}$ un $< 0,5\text{ ng/ml}$, vidēji 24 mēnešu novērošanas laikā 5 gadu aktuārā BDFS bija:

- attiecīgi 76 % un 60 % zema riska grupā;
- attiecīgi 71 % un 45 % vidēja riska grupā;
- attiecīgi 61 % un 36 % augsta riska grupā.

Atbilstoši jaunākai metaanalīzei par ar kriokirurgisku terapiju saistītām 566 publikācijām analīzei nebija pieejams neviens kontrolēts klīniskais pētījums, dzīvildzes dati vai validēti bioķīmiski surogāta galaiznākumi (11).

Atkarībā no riska grupām un neveiksmīgas terapijas definīcijas kriokirurgiskas terapijas gadījumā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) bija 36–92 % (prognozējamie 1–7 gadu dati). Negatīva atrade biopsijā bija 72–87 % gadījumu, taču nebija pieejami biopsijas dati par pašreiz izmantotajām trešās paaudzes krioterapijas iekārtām.

Trešās paaudzes kriokirurgiskās terapijas gadījumā klīniskā novērošana ir īsa, un PSA kontrole pēc 12 mēnešiem veikta tikai 110/176 (63 %) pacientiem (5–10). Astoņdesmit no šiem pacientiem (73 %) vēl

arvien bija zemākais PSA līmenis $< 0,4$ ng/ml, savukārt 42/65 (64,6 %) pacientiem ar zema riska PV slimība nebija bioķīmiski progresējusi, ja izmantotais robežlīmenis ir 0,4 ng/ml.

Par ilgāku novērošanu ziņoja *Bahn et al.* (8), kurš veicis analīzi par terapeitiskajiem rezultātiem 590 pacientiem, kuriem krioķirurģiska priekšdziedzera ablācija veikta klīniski lokalizēta un lokāli progresējuša PV terapijā. Izmantojot PSA robežlīmeni $< 0,5$ ng/ml, zema, vidēja un augsta riska pacientiem septiņu gadu *BDFS* bija attiecīgi 61 %, 68 % un 61 %. *Cryo On-Line Data (COLD)* reģistra dati par zemāko PSA līmeni 2 427 pacientiem liecina, ka zemākais PSA līmenis $\geq 0,6$ ng/ml bija saistīts ar nozīmīgu slimības bioķīmiska recidīva risku (29,5 %, 46 % un 54 % attiecīgi zema, vidēja un augsta riska grupās) pirmo divu gadu laikā (12).

Nejaušināti salīdzinot visa dziedzera krioterapiju un distances staru terapiju, pēc 100 mēnešu novērošanas netika novērota slimības 36 mēnešu progresēšanas atšķirība (13). Vīrieši abās pētījuma grupās saņēma 3–6 mēnešu neoadjuvantu androgēnu ablācijas terapiju.

11.2.3. Krioķirurģijas komplikācijas PV primārā terapijā

Erektīlā disfunkcija rodas aptuveni 80 % pacientu, un tā vēl arvien ir pastāvīga krioķirurģijas procedūras komplikācija neatkarīgi no izmantotās sistēmas paaudzes (14). Trešās paaudzes krioķirurģiskās terapijas gadījumā aprakstītais komplikāciju biežums ir audu nekrotizācija aptuveni 3 % pacientu, urīna nesaturēšana 4,4 % pacientu, sāpes iegurnī 1,4 % pacientu un urīna aizture aptuveni 2 % pacientu (5–10). Fistulas veidojas reti, mūsdienu gadījumu aprakstos to biežums ir $< 0,2$ %. Aptuveni 5 % visu pacientu subvezikālas obstrukcijas dēļ nepieciešama transuretrāla priekšdziedzera rezekcija (*TURP*).

Dzīves un dzimumdzīves kvalitāte pēc krioķirurģiskas priekšdziedzera ablācijas tika pētīta 2. fāzes klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 75 vīrieši (15). Dzīves kvalitātes analīze ar priekšdziedzerim specifiskas *FACT-P* aptaujas palīdzību liecināja, ka vairums apakšskalu raksturlielumu atjaunojas līdz pirmsārstēšanas līmenim 12 mēnešu laikā pēc krioķirurģijas. Turklāt, salīdzinot datus pēc 36 mēnešiem un pēc 12 mēnešiem, netika novērotas nozīmīgas pārmaiņas. Vērtējot seksualitāti, 37 % vīriešu spēja veikt dzimumaktu.

Nesen veiktā, prospektīvā, nejaušinātā klīniskā pētījumā 244 vīrieši ar pirmreizēji noteiktu orgānā norobežota PV diagnozi tika nejaušināti iedalīti grupās distances staru terapijai vai krioķirurģiskai priekšdziedzera ablācijai (16). Pēc trīs gadu novērošanas distances staru terapijas grupā bija nozīmīgi mazāk dzimumfunkcijas traucējumu.

11.3. Priekšdziedzera augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa (AIFU)

AIFU laikā pārveidotājs emitē fokusētus ultraskaņas viļņus, kuru mehāniskā un termiskā ietekme un izraisītā kavitācija rada audu bojājumu (17). AIFU mērķis ir sasildīt ļaundabīgos audus līdz temperatūrai virs 65 °C, lai tos iznīcinātu ar koagulatīvu nekrozi.

AIFU veic vispārējā vai spinālā anestēzijā, pacientam guļot uz sāniem.

Procedūra ir laikietilpīga, un stundas laikā tiek apstrādāti aptuveni 10 g priekšdziedzera audu. 2006. gada pārskatā tika atrastas 150 ar AIFU saistītas publikācijas un tika izanalizēti dažādi to onkoloģisko un funkcionālo galarezultātu raksturlielumi (11). Analīzei nebija pieejams neviens kontrolēts pētījums, un nebija norādīti arī dati par dzīvildzi. Par AIFU terapiju nebija pieejami validēti bioķīmiski, surogāta galaiznākumi. Iespējamie kandidāti AIFU terapijai ir pacienti ar zema vai vidēja riska PV pētījuma apstākļos. Pacients jāinformē, ka nav datu par ilgtermiņa galarezultātu > 10 gadiem (skatīt 11.4.2. nodaļu).

11.3.1. AIFU rezultāti PV terapijā

Tāpat kā krioķirurģijas gadījumā ir definēti dažādi bioķīmiskas izārstēšanas PSA robežlīmeņi, un nav starptautiskas vienprātības par objektīviem atbildes reakcijas kritērijiem. Bioķīmiska recidīva definēšanai pēc AIFU terapijas ieteikti Štutgartes (*Stuttgart*) kritēriji ($>$ PSA zemākais līmenis + 1,2 ng/ml) (18). Tā kā recidīva definīcijā noteikta zemāka PSA līmeņa robežvērtība nekā Fēniksas (*Phoenix*) kritēriji (PSA zemākais līmenis + 2 ng/ml), galarezultāts, izmantojot Štutgartes kritērijus, var būt par aptuveni 10 % mazāks nekā Fēniksas kritēriju izmantošanas gadījumā (19). Iepriekš minētajā pārskatā (11) AIFU gadījumā dzīvildze bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz PSA \pm biopsijas datiem) bija 63–87 % (prognozēti trīs līdz piecu gadu dati), bet vidējais novērošanas ilgums pētījumos bija tikai 12–24 mēneši.

Vienā no lielākajiem vienā centrā veiktajiem pētījumiem 227 pacientiem ar klīniski orgānā norobežotu PV tika veikta AIFU terapija, un galarezultāta dati tika analizēti pēc vidēji 27 mēnešu novērošanas (intervāls: no 12 līdz 121 mēnesim) (20) (skatīt 11.1. tabulu). Prognozētā piecu gadu *BDFS* bija 66 % vai tikai 57 %, ja pacientiem pirms terapijas PSA līmenis bija 4–10 ng/ml. Inkontinence un urīnpūšļa kakliņa striktūra ar laiku samazinājās no attiecīgi 28 % un 31 % līdz attiecīgi 9 % un 6 %. Citā pētījumā (21) tika novērota nozīmīga pirmsterapijas PSA līmeņa pazemināšanās serumā no 12 līdz 2,4 ng/ml. Taču 50 % no 14 pacientiem novērošanas laikā bija pozitīva atrade priekšdziedzera biopsijā. Trešajā pētījumā (22) 56 % pacientu tika panākta pilnīga atbildes reakcija (t. i., PSA $<$ 4 ng/ml) un sešas biopsijas ar negatīvu atradi.

Vienā centrā pēc visa dziedzera terapijas astoņu gadu *BDFS* (atbilstoši Fēniksas kritērijiem) zema, vidēja un augsta riska pacientiem bija attiecīgi 76 %, 63 % un 57 % ($p < 0,001$). Pēc 10 gadiem PV specifiskā dzīvildze un dzīvildze bez slimības metastāzēm (*MFSR*) bija attiecīgi 97 % un 95 % (23).

Thüroff et al. (22) apkopoja Eiropas daudzcentru pētījuma efektivitātes rezultātus par 559 pacientiem ar galvenokārt zema vai vidēja riska PV un ziņoja par negatīvu atradi biopsijā 87,2 % no 288 vīriešiem pēc vismaz sešu mēnešu novērošanas. PSA zemāko līmeni pēc sešu mēnešu novērošanas varēja noteikt 212 pacientiem, un tas bija 1,8 ng/ml. Tomēr pēc sākotnējās procedūras varēja pierādīt, ka PSA minimālo līmeni varētu būt iespējams sasniegt pēc 12–18 mēnešiem.

Blana et al. ziņoja rezultātus par 146 pacientiem, kuriem tika veikta AIFU, un vidējais novērošanas ilgums bija 22,5 mēneši (24). Vidējais PSA līmenis pirms terapijas bija 7,6 ng/ml, bet pēc trim mēnešiem sasniegtais zemākais PSA līmenis bija 0,07 ng/ml. Taču pēc 22 mēnešiem vidējais PSA līmenis bija 0,15 ng/ml. No analīzei pieejamiem 137 vīriešiem 93,4 % bija negatīva atrade kontroles biopsijā. Zemākais PSA līmenis bija stipri saistīts ar slimības recidīvu (25) ($p < 0,001$). Pacientiem, kuriem zemākais PSA līmenis bija 0,0–0,2 ng/ml, neveiksmīgas ārstēšanas biežums bija tikai 11 %, savukārt pacientiem, kuriem zemākais PSA līmenis bija 0,21–1,00 ng/ml, neveiksmīgas ārstēšanas biežums bija 46 %, bet pacientiem, kuriem zemākais PSA līmenis bija $>$ 1,0 ng/ml – 48 %. Nesen grupa aktualizēja rezultātus – kopā terapiju bija saņēmuši 163 vīrieši ar klīniski orgānā norobežotu PV. Pēc $4,8 \pm 1,2$ gadu novērošanas aktuārais piecu gadu *DFS* bija 66 %, un sekundāra terapija tika sākta 12 % pacientu (26).

Citā pētījumā AIFU terapija tika veikta 517 vīriešiem ar klīniski orgānā norobežotu vai lokāli progresējušu PV (27). Bioķīmisks recidīvs tika definēts kā zemākais PSA līmenis + 2 ng/ml atbilstoši Fēniksas staru terapijas vadlīnijām. Pēc vidēji 24 mēnešu novērošanas *BDFS* visā kohortā bija 72 %. *BDFS* pacientiem ar PV T1c, T2a, T2b, T2c un T3 stadijā pēc pieciem gadiem bija attiecīgi 74 %, 79 %, 72 %, 24 % un 33 % ($p < 0,0001$). *BDFS* pacientiem zema, vidēja un augsta riska grupā pēc pieciem gadiem bija attiecīgi 84 %, 64 % un 45 % ($p < 0,0001$). *BDFS* pacientiem, kas saņēma vai nesaņēma neoadjuvantu hormonterapiju pēc septiņiem gadiem bija attiecīgi 73 % un 53 % ($p < 0,0001$). Erektīlā disfunkcija pēc operācijas bija 33 no 114 (28,9 %) pacientiem, kuriem pirms operācijas nebija dzimumfunkcijas traucējumu.

Retrospektīvā pētījumā AIFU terapija tika veikta 137 pacientiem ar PV (28). Pēc vidēji 36 mēnešu novērošanas 22 % pacientu bija radies recidīvs atbilstoši Fēniksas kritērijiem. Pamatojoties uz šiem

kritērijiem, piecu gadu *DFS* bija 78 %, bet zema, vidēja un augsta riska grupās tā bija attiecīgi 91 %, 81 % un 62 %. Pēc uretrālā katetra izņemšanas neatliekamā urīna nesaturēšana (16 gadījumu) un disūrija (33 gadījumi) bija attiecīgi 11,8 % un 24,1 % pacientu.

Lai novērtētu, vai PV novietojums (dziedzerā virsotne/vidus/pamatne) ietekmē nepilnīgas transrektālas AIFU ablācijas risku, *Boutier et al.* (29) analizēja datus par 99 pacientiem, kuriem tika veikta PV AIFU ablācija (*Ablatherm; EDAP, Vaulx-en-Velin*, Francija) ar 6 mm drošības robežu pie dziedzera virsotnes un sistemātiskas biopsijas trīs līdz sešus mēnešus pēc terapijas. Pēc terapijas atlieku audzēju atklāja 36 pacientiem (36,4 %) un 50 sekstanta biopsijas audu paraugos (8,4 %); pozitīva atrade sekstanta biopsijas audu paraugos 30 gadījumos (60 %) bija virsotnē, 12 gadījumos (24 %) dziedzera vidū un 8 gadījumos (16 %) pamatnē. Statistiskā analīze liecināja, ka vidējā (95 % TI) varbūtība, ka sekstanta biopsijā saglabāsies pozitīva atrade pēc AIFU ablācijas, bija 8,8 % (3,5–20,3%) dziedzera pamatnē, 12,7 % (5,8–25,9%) dziedzera vidusdaļā un 41,7 % (27,2–57,89%) dziedzera virsotnē. Ja 6 mm drošības robeža tika izmantota dziedzera virsotnei, ar terapiju saistītās blakusparādības, īpaši urīna nesaturēšana un erektilā disfunkcija, radās retāk, taču atlieku audzējs pēc AIFU ablācijas virsotnē bija nozīmīgi biežāk.

Komura et al. (30) veica analīzi par onkoloģisko galarezultātu 144 pacientiem ar PV T1/T2 stadijā, kas tika novēroti vidēji 47 (2–70) mēnešus. Trīsdesmit deviņiem procentiem pacientu radās slimības recidīvs, un aptuveni 40 % pacientu pēc operācijas radās klīniska vai subklīniska urīnizvadkanāla striktūra. Interesanti, ka pacientiem, kuriem bija radusies striktūra, piecu gadu *DFS* bija nozīmīgi lielāka nekā pacientiem, kuriem striktūras nebija (78,2 % un 47,8 %, $p < 0,001$), un tas liecina, ka nepieciešama agresīvāka terapija, īpaši priekšdziedzera virsotnē. *Crouzet et al.* (23) publicēja rezultātus par 1002 vīriešiem, kuriem veikta visa dziedzera AIFU un vidējais novērošanas ilgums bija 6,4 gadi. PV specifiskā dzīvildze un dzīvildze bez slimības metastāzēm pēc 10 gadiem bija attiecīgi 97 % un 94 %. Kāda veida sekundāru terapiju saņēma pavisam 37,1 % vīriešu.

11.1. tabula. Apkopojums par pētījumiem, kuros pētīta AIFU izmantošana PV terapijā

Pētījums (atsauces nr.)	n	Vidējais novērošanas ilgums	Galarezultāta raksturlielumi
<i>Blana et al.</i> 2004 (24)	135	22,5 mēn.	87 % PSA < 1 ng/ml novērošanas laikā
<i>Poissonnier et al.</i> 2007 (20)	227	27 mēn.	66 % nav bioķīmiska recidīva pēc 5 g.
<i>Crouzet et al.</i> 2013 (23)	1 002	6,4 g.	76 %, 63 % un 57 % nav bioķīmiska recidīva (Fēniksa) attiecīgi zema, vidēja un augsta riska PV grupā DFS pēc 10 g.: 97 %, bez slimības metastāzēm: 94 %
<i>Thüroff et al.</i> 2003 (22)	559	6 mēn.	87 % negatīva atrade biopsijā pēc 6 mēn.
<i>Uchida et al.</i> 2009 (27)	517	24 mēn.	72 % nav bioķīmiska recidīva (Fēniksa)
<i>Inoue et al.</i> 2011 (28)	137	36 mēn.	78 % nav bioķīmiska recidīva (Fēniksa)
<i>Boutier et al.</i> 2011 (29)	99	6 mēn.	64 % biopsijā nav audzēja
<i>Komura et al.</i> 2011 (30)	144	47 mēn.	61 % nav bioķīmiska recidīva (Fēniksa)
<i>Thüroff and Chaussy</i> 2013 (31)	704	5,3 g.	60 % nav bioķīmiska recidīva (Fēniksa) pēc 10 g. 99 % DFS pēc 10 g.; 95 % nav metastāžu pēc 10 g.
<i>Pfeiffer et al.</i> 2012 (32)	191	53 mēn.	85 %, 65 % un 55 % dzīvildze bez bioķīmiska recidīva (Štutgarte) attiecīgi zema, vidēja un augsta riska PV grupā
<i>Pinthus et al.</i> 2012 (33)	402	24 mēn.	68 % nav bioķīmiska recidīva (Štutgarte) pēc 4 g.

DFS – dzīvildze bez slimības izpausmēm; n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

11.3.2. AIFU komplikācijas

Urīna aizture ir viena no biežākajām AIFU blakusparādībām, kas rodas gandrīz visiem pacientiem, un vidējais katetrizācijas intervāls ar zondi virs kaunuma kaula ir no 12 līdz 35 dienām (17,20,21). 1. un 2. pakāpes stresa inkontinence rodas aptuveni 12 % pacientu. Bieži tiek veikta sekojoša TURP vai urīnpūšļa kakliņa incīzija, lai novērstu subvezikulāru obstrukciju, un dažkārt to veic pat AIFU laikā. Pēc operācijas impotence rodas 55–70 % pacientu.

Elterman et al. (34) 95 pacientiem ar klīniski orgānā norobežotu PV veica terapiju ar *Sonablate-500* ierīci (*SonaCare Medical, Charlotte, NC, ASV*) un novērtēja ar terapiju saistīto komplikāciju veidu un rašanās biežumu. Pacientus novērojot vismaz 6 mēnešus, 17 % (7/41) vīriešu bija nozīmīga inkontinence un 2 % vīriešu radās nozīmīga erektilā disfunkcija. Agrīna un vēlīna subvezikulāra obstrukcija, kuras gadījumā bija nepieciešama ķirurģiska terapija, radās attiecīgi 17 (17,9 %) un 20 (21,1 %) pacientiem.

Vidēji smaga un smaga urīna stresa inkontinence bija reta, radās mazāk nekā 6,4 % vīriešu, un tās rašanās biežums nesenāk veiktas terapijas gadījumā ir samazinājies līdz 3,1 % (23). Akūta urīna aizture tika novērota 7,6 % vīriešu. Pat daudz nesenāk veiktas terapijas gadījumā uretrālas-rektālas fistulas biežums bija 0,7 %.

11.4. Fokāla PV terapija

Pēdējos divdesmit gados vērojama tendence PV diagnozi noteikt agrāk, jo sabiedrība un mediķi ir labāk informēti un ir pieņemtas gan oficiālas, gan neoficiālas skrīninga stratēģijas. Tādējādi pacientiem

slimība tiek atklāta mazākā stadijā un audzēji ir mazāka izmēra, aizņem tikai 5–10 % priekšdziedzera tilpuma, un biežāk tiek diagnosticēta unifokāla vai vienpusēja slimība (35–37).

Vairumā gadījumu fokāla terapija līdz šim veikta ar ablācijas metodēm: krioterapiju, AIFU vai fotodinamisko terapiju, elektroporāciju, fokālu staru terapiju ar brahiterapijas metodi vai *CyberKnife Robotic Radiosurgery System* tehnoloģiju (*Accuray Inc., Sunnyvale, CA, ASV*). Galvenais fokālas terapijas mērķis ir mazināt terapijas toksicitāti pacientiem, kuriem ieguvumu varētu sniegt lokāla slimības kontrole (38–40).

11.4.1. Pacientu izmeklēšana pirms ārstēšanas

Liels nejaušo un sistemātisko kļūdu skaits, kas saistīts ar nejaušas biopsijas metodēm *TRUS* kontrolē, nozīmē, ka šī procedūra nav pietiekami precīza, lai izvēlētos kandidātus fokālai terapijai. Noderīgi instrumenti var būt perineāla biopsija vai kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika (*MRI*). Lai raksturotu vīriešus, kas apsver fokālu terapiju, ieteicama transperineāla priekšdziedzera biopsija, izmantojot šablona kontrolēto pieeju (41–43). Ja šī metode tiek lietota ar 5 mm audu parauga iegūšanas ietvaru, tā ar 90% noteiktību var iekļaut vai izslēgt PV perēkļus ar 0,5 un 0,2 ml tilpumu (44). Tādējādi iespējams precīzi noteikt antamisko lokalizāciju indeksa perēkli, kas definēts kā bioloģiski agresīvākais perēklis.

11.4.2. Pacientu atlase fokālai terapijai

Primārajam terapijas mērķim jābūt nosakāmas un bioloģiski agresīvas slimības izskaušanai ar minimālu toksicitāti. Taču, lai arī terapiju parasti paredzēts veikt vienā reizē, pacientiem jāzina, ka nākotnē var būt nepieciešama turpmāka ārstēšana. Pašlaik nav standartizētu novērošanas shēmu un indikāciju atkārtotai terapijai.

Pamatojoties uz publicētiem datiem, turpmāk minētie kritēriji ļauj izvēlēties iespējamus kandidātus pašreiz notiekošiem fokālas terapijas klīniskajiem pētījumiem:

- kandidātiem fokālajai terapijai ideālā gadījumā jāveic transperineāla šablona kartēšanas biopsija; izvēles iespēja var būt daudzfunkcionālā *MRI* ar *TRUS* biopsiju vai bez tās, ja to veic eksperti;
- fokālu terapiju drīkst veikt tikai pacientiem ar zema vai vidēja riska PV pētījuma apstākļos; retrospektīvi dati liecina, ka 13 % gadījumu rodas 1.–3. pakāpes toksicitāte (45);
- pacienti jākonsultē piesardzīgi, jo nav pieejami dati par funkcionālajiem un onkoloģiskajiem galarezultātiem;
- pacienti jāinformē, ka:
 1. šī terapija ir eksperimentāla;
 2. tās ilglaika sekas nav zināmas;
 3. nav skaidra optimālā metode novērošanai un kritēriji sekundāras terapijas sākšanai;
 4. fokāla terapija nenovērš toksicitāti.

Pirmie ziņojumi liecina par fokālas sekundāras krioterapijas *MRI* kontrolē ērtumu pēc lokālas staru terapijas (46) un fokālas elektroporācijas (47).

11.5. Secinājumi un rekomendācijas eksperimentālas terapijas iespējām klīniski lokalizēta PV ārstēšanā

Secinājumi	PL
Ir pierādīts, ka AIFU ir terapeitiski efektīva pacientiem ar PV mazā stadijā, taču nav pieejami prospektīvi nejaušināti salīdzinājuma pētījumi.	3
Dzimumfunkcijas saglabāšanos distances staru terapija panāk labāk nekā PV krioterapija.	2
Prognostiska nozīme var būt zemākajai PSA līmeņa vērtībai pēc ablācijas terapijas.	3
Jebkāda veida fokāla terapija ir eksperimentāla, un nav skaidri novērošanas un atkārtotas terapijas kritēriji.	3
Pacientiem ar lokalizētu PV AIFU terapija izraisa vieglu vai vidēji smagu urīna nesaturēšanu mazāk nekā 20 % gadījumu.	

Rekomendācijas	IP
Pacientiem, kas nav piemēroti ķirurģiskai vai staru terapijai, kriokirurģiska priekšdziedzera ablācija var būt alternatīva PV terapijas metode.	C
Pacientam piedāvājot AIFU terapiju, ar viņu jāpārrunā, ka nav ilgtermiņa salīdzinošu galarezultātu datu (> 10 g.).	C
PV fokālā terapija vēl arvien ir "zīdaiņa autiņos", un to nevar ieteikt par terapijas alternatīvu ārpus klīniskajiem pētījumiem.	A

11.6. Atsauces

- Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003 Sep-Oct;49(5):397-407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>
- Rees J, Patel B, Macdonagh R, et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004 Apr;93(6):710-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
- Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004 Jan;93(1):14-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
- Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol 2000 Jan;37(1):2-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
- Long JP, Bahn D, Lee F, et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001 Mar;57(3):518-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248631>
- Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. Urology 2002 Oct;60(4):645-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385926>
- Han K, Cohen J, Miller R, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. J Urol 2003 Oct;170(4Pt1):1126-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501706>

8. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):3-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>
9. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, et al. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999 Aug;162(2):427-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411051>
10. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000 Feb;85(3): 281-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671882>
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer-a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):927-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
12. Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009 Sep;182(3):931-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616226>
13. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 2010 Jan;116(2):323-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937954>
14. Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002 Jul;60(1):109-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100934>
15. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, et al. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):12-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206843>
16. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009 Oct;115(20):4695-704.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>
17. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):667-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487>
18. Blana A, Brown SC, Chaussy C, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1058-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388986>
19. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332907>
20. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):381-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>
21. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999 Jan;161(1):156-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389>

22. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):673-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622488>
23. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2013 Apr 30. pii: S0302-2838(13)00424-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.039. [Epub ahead of print.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>
24. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb;63(2):297-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>
25. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, et al. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006 Sep;98(3):537-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925749>
26. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008 Dec;72(6):1329-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>
27. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009 Nov;16(11):881-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
28. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449970>
29. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2011 Dec;108(11):1776-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711432>
30. Komura K, Inamoto T, Black PC, et al. Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer. *Urol Int* 2011;87(3):276-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912100>
31. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013 Aug;190(2):702-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>
32. Pfeiffer D, Berger J, Gross AJ. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1702-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928703>
33. Pinthus JH, Farrokhyar F, Hassouna MM, et al. Single-session primary high-intensity focused ultrasonography treatment for localized prostate cancer: biochemical outcomes using third generation-based technology. *BJU Int* 2012 Oct;110(8):1142-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372721>
34. Elterman DS, Barkin J, Radomski SB, et al. Results of high intensity focused ultrasound treatment of prostate cancer: early Canadian experience at a single center. *Can J Urol* 2011 Dec;18(6):6037-42.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166332>
35. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009 Apr;6(4):205-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395>
 36. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 Sep;178(3 Pt 2):S14-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125>
 37. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate* 2008 Sep;68(13):1380-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281>
 38. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, et al. Will focal therapy become standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Nov;4(11):632-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641>
 39. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al. International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2260-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815>
 40. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007 Jan;21(1):27-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155>
 41. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(26):4321-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652073>
 42. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008 Sep-Oct;26(5):506-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774464>
 43. Singh PB, Anele C, Dalton E, et al. Prostate cancer tumour features on template prostate-mapping biopsies: implications for focal therapy. *Eur Urol* 2013 Oct 6. pii: S0302-2838(13)01039-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.045. [Epub ahead of print.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207133>
 44. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005 Nov;96(7):999-1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225516>
 45. Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):618-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265382>
 46. Fütterer J, Bomers J, Yakar D, et al. MR-guided focal cryoablation of prostate cancer recurrence following radiotherapy: a feasibility study. *Eur Urol Suppl* 2013 Mar;12(1):e582-3.
 47. Dickinson CL, Valerio M, Ahmed HU, et al. Early clinical experience of focal therapy for localised prostate cancer using irreversible electroporation. *Eur Urol Suppl* 2013 Mar;12(1):e584.

12. HORMONTERAPIJA – PAMATOJUMS UN PIEEJAMĀS ZĀLES

12.1. Ievads

Kopš Haginsa (*Huggins*) un Hodža (*Hodges*) pētījumiem (1) androgēnu līmeņa pazemināšanas metodes kļuvas par galvenajiem paņēmieniem progresējušā PV ārstēšanā (2). Pēdējos gados vērojama arvien lielāka tendence lietot hormonterapiju gan monoterapijas veidā, gan kopā ar citām terapijas metodēm pacientiem agrīnākā slimības stadijā (t. i., bez metastāzēm) vai slimības recidīva gadījumā pēc pamatterapijas.

12.1.1. Priekšdziedzera hormonālās kontroles pamatprincipi

Priekšdziedzera šūnas ir fizioloģiski atkarīgas no androgēniem, kas stimulē to augšanu, funkciju un proliferāciju. Testosterons, lai arī nav tumorogēns, ir neaizstājams audzēja šūnu augšanai un dzīvotspējai (3). Vairums androgēnu veidojas sēkliniekos, bet virsnierēs biosintēzē veidojas tikai 5–10 % androgēnu (t. i., androstēndions, dihidroepiandrosterons un dihidroepiandrosterona sulfāts).

Testosterona sekrēciju regulē hipotalāma-hipofīzes-dzimundziedzeru ass. Hipotalāma luteinizējošo hormonu atbrīvojošais hormons (*LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone*) stimulē luteinizējošā hormona (LH) un folikulstimulējošā hormona (FSH) izdalīšanos no hipofīzes priekšējās daivas. Luteinizējošais hormons stimulē testosterona izdalīšanos no sēklinieku Leidiga šūnām. Priekšdziedzera šūnā enzīms 5- α -reduktāze testosteronu pārveido par 5- α -dihidrotestosteronu (DHT). DHT ir androgēns stimulators, kas ir aptuveni 10 reīzu spēcīgāks par testosteronu. Savukārt asinsritē esošais testosterons perifērajos audos tiek aromatizēts un pārvērsts par estrogēniem, kas ar negatīvas atgriezeniskās saites mehānisma palīdzību kopā ar cirkulējošajiem androgēniem kontrolē LH sekrēciju hipotalāmā.

Ja androgēni vairs nestimulē priekšdziedzera šūnas, tajās notiek apoptoze (programmēta šūnu nāve). Jebkura ārstēšana, kuras rezultātā tiek nomākta androgēnu aktivitāte, tiek saukta par androgēnus deprivējošu terapiju (ADT).

12.1.2. Dažādi hormonterapijas veidi

ADT var panākt, nomācot vai nu androgēnu sekrēciju sēkliniekos, vai arī cirkulējošo androgēnu iedarbību to receptoru līmenī ar konkurējošiem savienojumiem, kurus sauc par antiandrogēniem. Abas šīs metodes var arī apvienot, lai panāktu maksimālu (jeb pilnīgu, jeb totālu) androgēnu blokādi (MAB).

12.2. Testosterona līmeni pazeminoša terapija (kastrācija)

12.2.1. Kastrācijas līmenis

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".

Kastrācijas standarta līmenis ir < 50 ng/dl. Tas tika definēts pirms vairāk nekā 40 gadiem, kad iespējas noteikt testosterona līmeni bija nelielas. Mūsdienu analīžu metodes, izmantojot hemiluminiscenci, ir atklājušas, ka vidējais testosterona līmenis pēc ķirurģiskas kastrācijas ir 15 ng/dl (4) (PL: 2). Tādēļ tika pārskatīta kastrācijas definēšana, par atbilstošāku līmeni nosakot < 20 ng/dl (1 nmol/l).

12.2.2. Abpusēja orhiektomija

Abpusēja orhiektomija, kas ir vai nu pilnīga, vai arī subkapsulāra pulpektomija, ir vienkārša, lēta ķirurģiska manipulācija praktiski bez komplikācijām. Tā ir viegli veicama vietējā anestēzijā (5) un ir ātrākais veids, kā panākt kastrācijas līmeni, parasti mazāk nekā 12 stundās.

Tās galvenais trūkums ir negatīvā psiholoģiska ietekme – daži vīrieši to uzskata par nepieņemamu vardarbību pret viņu vīrietību. Turklāt tā ir neatgriezeniska, un intermitējoša terapija nav iespējama.

12.3. Estrogēni

Estrogēniem ir vairāki darbības mehānismi, piemēram:

- *LHRH* sekrēcijas nomākšana;
- androgēnu inaktivācija;
- tieša Leidiga šūnu funkcijas nomākšana.

Vēl arvien ir īpaša interese par estrogēnu izmantošanu PV terapijā, jo ar to palīdzību panākta testosterona līmeņa nomākšana nav saistīta ar kaulvielas zudumu un kognitīvo funkciju samazināšanos (6) (PL: 3). Turklāt to lietošana kastrācijrezistentā PV gadījumā ir saistīta ar PSA atbildes reakciju pat 86 % pacientu.

12.3.1. Dietilstilbestrols (DES)

Dietilstilbestrols (DES) bija PV terapijā biežāk lietotais perorālais estrogēns. Pirmajos *Veterans Administration (VACURG)* pētījumos tika pārbaudīta DES darbība, to lietojot pa 5 mg dienā. Šāda deva bija saistīta ar lielu kardiovaskulāru saslimstību un mirstību, kuru izraisīja pirmā loka metabolisms aknās un trombogēnu metabolītu veidošanās. Tāpēc tika pārbaudītas mazākas dienas devas – 1 mg un 3 mg. Abas devas bija tikpat efektīvas kā abpusēja orhiektomija (7) (PL: 1a). Taču blakusparādību joprojām bija statistiski nozīmīgi vairāk nekā kastrācijas gadījumā.

12.3.2. Stratēģijas estrogēnterapijas kardiotoxicitātes pārvarēšanai

Ar estrogēnterapiju saistītās kardiotoxicitātes neitralizēšanai izmantotas divas stratēģijas. Taču to rezultāti nebija efektīvi, tādēļ estrogēnu lietošana nav kļuvusi par standartu pirmās kārtas terapiju. Pārbaudītās stratēģijas bija šādas:

- parenterāla ievadīšana. Tās mērķis bija izvairīties no pirmā loka metabolisma aknās. Skandināvu Priekšdziedzera vēža grupas 5. pētījumā (*Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5*) parenterāla estrogēna (poliestradiola fosfāta) terapija tika salīdzināta ar MAB. Dzīvildzes atšķirības netika novērotas. Tomēr estrogēnterapijas grupā neletālu kardiovaskulāru komplikāciju radās statistiski nozīmīgi vairāk (8);
- lietošana kopā ar kardioprotektīviem līdzekļiem. Varfarīna nātrija sāls lietošana pa 1 mg dienā, vai aspirīna lietošana pa 75–100 mg dienā kombinācijā ar DES pa 1 mg vai 3 mg dienā nenomāca ar DES lietošanu saistītās trombemboliskās komplikācijas (9,10).

12.4. *LHRH* agonisti

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. Dažādiem medikamentiem ir praktiskas atšķirības, kas jāņem vērā ikdienas praksē, tai skaitā uzglabāšanas temperatūra, zāļu gatavība lietošanai vai vajadzība tās sagatavot lietošanai un ievadīšana subkutāni vai intramuskulāri. Svarīgi ir rūpīgi ievērot konkrēto zāļu lietošanas norādījumus, lai izvairītos no nepareizas lietošanas.

12.4.1. Kastrācijas līmeņa sasniegšana

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 (11). Taču aptuveni 10 % terapiju saņēmušo pacientu kastrācijas līmenis netiek sasniegts (12), un šādu pacientu daudzums palielinās līdz 15 %, ja par kastrācijas sliekšni noteiktais līmenis ir 20 ng/dl.

Ja noteiktais galarezultāts ir 2 gadu dzīvildze, *LHRH* agonistu efektivitāte līdzinās orhiektomijas vai DES efektivitātei (8) (PL: 1a). Šis atklājums rada jautājumu par klīnisko ietekmi, kādu ir radījusi definētā kastrācijas testosterona līmeņa maiņai no 50 ng/dl par 20 ng/dl. Turklāt, lai arī pierādījumi ir balstīti tikai uz netiešu salīdzinājumu, *LHRH* agonistu efektivitāte bija šķietami ekvivalenta neatkarīgi no zāļu formas (7) (PL: 3).

12.4.2. Uzliesmojuma fenomens

"Uzliesmojuma fenomenam" var būt kaitīga ietekme, piemēram, pastiprinātas sāpes kaulos, akūta urīnizvadkanāla obstrukcija, obstrukcijas nieru mazspēja, muguras smadzeņu kompresija un letālas kardiovaskulāras komplikācijas hiperkoagulācijas dēļ.

Klīniskais uzliesmojums jāatšķir no bioķīmiskā uzliesmojuma un pat no slimības asimptomātiskas progresēšanas radioloģiskiem pierādījumiem (13). Riskam parasti pakļauti pacienti ar liela tilpuma, simptomātisku, kaulu slimību, kas ir tikai 4–10 % pacientu ar PV M1 stadijā. Lietošana vienlaikus ar antiandrogēnajiem līdzekļiem samazina klīniska uzliesmojuma rašanās biežumu, taču risku nelikvidē pilnīgi.

Daži testosteorona miniuzliesmojumi novēroti arī *LRHR* agonistu lietotājiem. Klīniskā ietekme varētu būt saistīta ar negatīvu ietekmi uz kopējo dzīvildzi (skatīt 19. nodaļu).

12.5. *LHRH* antagonisti

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.

12.5.1. Abarelikss

Abarelikss tikpat efektīvi kā *LHRH* agonisti izraisīja testosterona kastrācijas līmeņa sasniegšanu un saglabāšanu un PSA līmeņa pazemināšanos serumā, un abareliksa grupā nebija nekāda bioķīmiska "uzliesmojuma" fenomena (14,15). Tomēr, balstoties uz ilgstošu analīzi, *FDA* publicējusi brīdinājumu par alerģiskām reakcijām ilgstošas abareliksa lietošanas gadījumā, un to dēļ šo zāļu turpmāk izstrāde ir pārtraukta. Taču tas ir reģistrēts lietošanai metastātiska un simptomātiska PV terapijā, ja nav pieejamas citas terapijas metodes, vai īslaicīgai lietošanai indukcijas terapijā.

12.5.2. Degarelikss

Degarelikss ir *LHRH* antagonists, kas jāievada subkutāni reizi mēnesī. Degareliksa parastā deva ir 240 mg pirmajā mēnesī, pēc tam reizi mēnesī injicējot 80 mg. Vairāk nekā 95 % pacientu kastrācijas līmenis ir sasniegts 3. dienā, un tas ir saistīts ar strauju PSA līmeņa pazemināšanos (jau 14. dienā). Alerģiskas reakcijas nav novērotas. Tā galvenā specifiskā blakusparādība ir neliels sāpīgs injekcija (vidēji vai viegli), par ko ziņoja 40 % pacientu, galvenokārt pēc pirmās injekcijas. Publicēts paplašināts novērošanas novērojuma pētījums (vidēji 27,5 mēneši), kas liecina, ka degareliksa lietošana varētu panākt lielāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas nekā reizi mēnesī ievadīts leiprorelīns (16). Kopumā šī jaunā *LHRH* antagonistu grupa šķiet pievilcīga, taču to pārliecinošais pārākums par *LHRH* analogiem vēl ir jāpierāda. To lietošanu ierobežo ievadīšana reizi mēnesī.

12.6. Antiandrogēnie līdzekļi

Šie iekšķīgi lietojamie savienojumi atkarībā no ķīmiskās uzbūves tiek iedalīti šādās grupās:

- steroīdie antiandrogēni, piemēram, ciproterona acetāts (CPA), megestrola acetāts un medroksiprogesterona acetāts;
- nesteroīdie jeb "tīrie" antiandrogēni, piemēram, nilutamīds, flutamīds un bikalutamīds.

Abu grupu savienojumi konkurē ar androgēniem receptoru līmenī. Tā ir vienīgā nesteroido antiandrogēnu darbība, kuras dēļ testosterona līmenis nemainās vai ir nedaudz paaugstināts. Savukārt steroīdajiem antiandrogēniem piemīt arī progestagēnu īpašības, kas izraisa centrālu inhibīciju pēc hematoencefāliskās barjeras šķērsošanas.

12.6.1. Steroīdie antiandrogēnie līdzekļi

Šie savienojumi ir sintētiski hidroksiprogesterona atvasinājumi. To galvenās farmakoloģiskās blakusparādības ir dzimumtieksmes zudums un erektilā disfunkcija, savukārt ginekomastija rodas reti. Nefarmakoloģiskās blakusparādības ir kardiovaskulāra toksicitāte (4–40 % CPA gadījumā) un hepatotoksicitāte.

12.6.1.1. Ciproterona acetāts (CPA)

Ciproterona acetāts ir pirmais reģistrētais antiandrogēnais līdzeklis. Taču tas ir pētīts vismazāk. Tā efektīvākā deva monoterapijā vēl arvien nav zināma. Lai gan CPA ir salīdzinoši ilgs eliminācijas pusperiods (31–41 stunda), parasti to lieto divās vai trīs dalītās devās pa 100 mg. Veikts tikai viens nejausināts pētījums (17), kurā CPA salīdzināts ar standarta medikamentozo kastrāciju, un rezultāti liecina par mazāku kopējo dzīvildzi nekā *LHRH* analogu lietotājiem. Lai arī ir citi pētījumi par CPA monoterapiju, metodoloģiski ierobežojumi neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus.

EORTC ziņoja par CPA monoterapijas salīdzinājumu ar flutamīdu metastātiska PV terapijā. Pētījumā pēc vidēji 8,6 gadu novērošanas netika novērotas vēža specifiskās dzīvildzes un kopējās dzīvildzes atšķirības, taču pētījumā nebija pietiekams skaits dalībnieku (18) (PL: 1b).

12.6.1.2. Megestrola acetāts un medroksiprogesterona acetāts

Par šiem diviem savienojumiem pieejams ļoti maz informācijas. Taču kopumā vājā efektivitāte (22) neļauj tos ieteikt ne pirmās, ne otrās kārtas hormonterapijai.

12.6.2. Nesteroīdie antiandrogēnie līdzekļi

Tiek veicināta nesteroido antiandrogēnu lietošana monoterapijā, jo tie ļauj panākt labāku dzīves kvalitāti un līdzestību nekā kastrācija. Tie nenomāc testosterona sekrēciju, un tiek apgalvots, ka to lietotājiem saglabājas dzimumtieksme, vispārējā fiziskā veiktspēja un kaulu minerālblīvums (KMB) (23). Lai gan tie nav tieši salīdzināti, androgēno farmakoloģisko blakusparādību, proti, ginekomastijas, krūšu dziedzeru sāpju un karstuma viļņu, smaguma pakāpe visiem trīs pieejamiem nesteroidajiem antiandrogēniem ir līdzīga. Taču neandrogēnās farmakoloģiskās blakusparādības atšķiras, un bikalutamīdam ir labāks lietošanas drošums un panesamība nekā nilutamīdam un flutamīdam (19). Visiem trim līdzekļiem raksturīga toksiska ietekme uz aknām (kas dažkārt ir letāla), tāpēc regulāri jākontrolē aknu enzīmu līmenis.

12.6.2.1. Nilutamīds

Salīdzinoši nilutamīda monoterapijas un kastrācijas klīniskie pētījumi nav veikti. Neandrogēnās farmakoloģiskās blakusparādības ir redzes traucējumi (t. i., aizkavēta adaptācija tumsā), alkohola nepanesība, slikta dūša un, īpaši, intersticiāls pneimonīts. Kaut arī ļoti reti sastopams, intersticiālais pneimonīts var būt dzīvībai bīstams. Nilutamīds nav reģistrēts lietošanai monoterapijā.

12.6.2.2. Flutamīds

Flutamīds bija pirmais klīniskai lietošanai pieejamais nesteroidais antiandrogēns. Lai arī tā monoterapija pētīta vairāk nekā 20 gadu, devas noteikšanas pētījumi, izmantojot pašlaik pieņemtos galaiznājumus (piemēram, PSA atbildes reakciju), nav veikti. Flutamīds ir prekursors, un tā aktīvā metabolīta eliminācijas pusperiods ir 5–6 stundas, tāpēc tas jālieto trīs reizes dienā. Ieteiktā dienas deva ir 750 mg. Flutamīda neandrogēnā farmakoloģiskā blakusparādība ir caureja.

12.6.2.3. Bicalutamīds

Tas ir visplašāk pētītais un lietotais nesteroidais antiandrogēns. MAB panākšanai reģistrētā deva ir 50 mg dienā, un 150 mg deva monoterapijā. Androgēnās farmakoloģiskās blakusparādības ir galvenokārt ginekomastija (70 %) un sāpes krūts dziedzeros (68 %), ko var novērst ar antiestrogēniem (20,21), profilaktisku staru terapiju (22) vai mastektomiju. Tomēr ir skaidri pierādīts, ka bicalutamīdam ir osteoprotektīva ietekme, salīdzinot ar *LHRH* analogiem un, iespējams, arī ar *LHRH* antagonistiem (23,24).

12.7. Jaunie savienojumi

Kastrācijas laikā sistemātiski nākas sastapties ar kastrācijrezistentu priekšdziedzera vēzi (KRPV; *castration refractory prostate cancer*). Uzskata, ka to pastarpina divi galvenie, daļēji sakrītoši mehānismi, proti, no androgēnu receptoriem (AR) neatkarīgais un no AR atkarīgais mehānisms (skatīt 20. nodaļu). KRPV gadījumā androgēna līmenis šūnā ir augstāks nekā androgēnjutīgās šūnās, un KRPV novērota pārmērīga AR ekspresija, kas liecina par adaptīvu mehānismu (25). Tādēļ ir izstrādāti divi jauni nozīmīgi savienojumi, kas iedarbojas uz androgēnu asi: abiraterona acetāts un enzalutamīds.

12.7.1. Abiraterona acetāts

Abiraterona acetāts (AA) ir CYP17 inhibitors (gan 17-hidrolāzes, gan 17-20 liāzes inhibīcija). Tas ir labāks par ketokonazolu, kas vairs nav pieejams. Bloķējot CYP17, AA nozīmīgi pazemina testosterona līmeni šūnā, nomācot tā sintēzi virsnieru līmenī, kā arī vēža šūnās (intrakrīns mehānisms). Pašlaik tiek izstrādāts vēl viens savienojums, kas iedarbojas pret 17-20 liāzi (orteronels).

12.7.2. Enzalutamīds

Enzalutamīds (iepriekš saukts par *MDV 3100*) ir inovatīvs antiandrogēns līdzeklis, kura afinitāte pret AR receptoru ir lielāka nekā bicalutamīdam. Nesteroidie antiandrogēni tomēr pieļauj AR transportu uz šūnas kodolu, savukārt enzalutamīds bloķē AR iekļūšanu kodolā un tā nomāc jebkādu iespējamu agonistam līdzīgu aktivitāti.

Abas šīs zāles sākotnēji izstrādātas lietošanai KRPV terapijā pēc docetakselā. Abi līdzekļi panākuši statistiski nozīmīgi lielāku dzīvildzi (26,27). Sīkāki rezultāti sniegti 20. nodaļā.

12.8. Atsauces

1. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
2. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005 Jul;294(2):238-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/160145985>
3. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, molecular biology and physiology of the prostate. In: Wein AJ, et al (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 10th edn. Elsevier 2012, pp. 2533-69.

4. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>
5. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb;61(2):143-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
6. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1703-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759>
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>
8. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>
9. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
10. Farrugia D, Ansell W, Singh M, et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000 Jun;85(9):1069-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697>
11. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>
12. 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007366>
13. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>
14. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov;58(5):756-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711355>
15. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1670-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>
16. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011 Sep;186(3):889-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788033>

17. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>
18. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):457-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
19. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
20. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):808-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525>
21. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):106-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270340>
22. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005 May;47(5): 587-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826748>
23. Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(13):2546-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323>
24. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009 Sep;104(6):800-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>
25. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res* 2008 Jun;68(11):4447-4454.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536685>
26. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(21):1995-2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>
27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 May;367(13):1187-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>

12.9. Hormonterapijas blakusparādības, dzīves kvalitāte un izmaksas

Ilglaika ADT kaitīgās blakusparādības ir labi zināmas jau sen. Pastiprinoties ADT lietošanai, arvien būtiskāk ir ņemt vērā šīs blakusparādības. Nesen publicēts sistemātisks pārskats par ilgstošas ADT blakusparādībām (1).

12.9.1. Dzimumfunkcija

Dzimumdzīves zudums un erektilā disfunkcija ir labi zināmas ADT blakusparādības. Iegūtas erektilās disfunkcijas terapija ir galvenokārt nespecifiska (2).

12.9.2. Karstuma viļņi

Karstuma viļņi ir, domājams, biežākā ADT blakusparādība. Tie rodas 3 mēnešus pēc ADT sākšanas, parasti turpinās ilgstoši un nozīmīgi ietekmē dzīves kvalitāti. To terapijā var izmantot hormonu līdzekļus un antidepresantus.

Estrogēnreceptoru modulatori vai estrogēna lietošana mazā devā, piemēram, DES pa 0,5–1 mg dienā, samazina karstuma viļņu biežumu un smaguma pakāpi. Abu veidu terapija rada kardiovaskulāru komplikāciju risku. Pierādīts, ka sojas fitoestrogēni ir efektīvi krūts dziedzeru vēža slimniecēm, taču vīriešiem tie nav pētīti. Uz progesteronu balstīta terapija ir bijusi efektīva, un simptomi samazinājās 80 % pacientu (3).

Antidepresanti, piemēram, serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (piemēram, venlafaksīns vai sertralīns), šķietami ir efektīvi karstuma viļņu terapijā vīriešiem, taču nav tikpat efektīvi kā hormonterapija. Nejausinātā klīniskā pētījumā antidepresanta venlafaksīna lietošana pa 75 mg dienā tika salīdzināta ar hormonterapiju – medroksiprogesteronu pa 20 mg dienā un CPA pa 100 mg dienā (4). Pēc 6 mēnešu LHRH lietošanas (n=919) 311 vīriešiem bija nozīmīgi karstuma viļņi, un viņi tika nejausināti iedalīti vienā no terapijas grupām. Hormonu līdzekļi bija nepārprotami pārāki par venlafaksīnu, savukārt savstarpējā salīdzinājumā to efektivitāte neatšķīrās.

Pārbaudīti arī citi terapijas līdzekļi, tai skaitā klonidīns, veraliprīds, gabapentīns pa 900 mg dienā (5), un akupunktūra (6). Tā kā placebo efekts ietekmē līdz 30 % pacientu (7), vērā ņemami ir tikai lielu, prospektīvu, nejausinātu, kontrolētu klīnisko pētījumu rezultāti, taču šādi klīniskie pētījumi vēl arvien nav veikti.

12.9.3. Citas ADT vispārējās blakusparādības

Aprakstītas arī citas vispārējās blakusparādības, kam jāpievērš pastiprināta uzmanība, un tās ir kaulu sistēmas traucējumi, aptaukošanās un sarkopēnija, lipīdu līmeņa pārmaiņas un insulīnrezistence, metabolais sindroms, cukura diabēts un kardiovaskulārās slimības.

12.9.3.1. Ar metastāzēm nesaistīti kaulu lūzumi

ADT paaugstina ar metastāzēm nesaistīta kaulu lūzuma risku, jo pastiprinās kaulvielas nomaiņu un laikatkarīgi samazinās KMB, tādēļ paaugstinās lūzuma risks (ilgstošas ADT gadījumā relatīvais risks ir līdz 45 % [8]). Gūžas lūzumi vīriešiem ir saistīti ar nozīmīgu nāves risku (9). Osteoprotektīva ietekme ir pastiprinātai fiziskai aktivitātei, kalcija un D vitamīna papildu lietošanai.

Pamatojoties uz divu, nelielu, prospektīvu pētījumu rezultātiem, bikalutamīda monoterapija varētu būtu osteoprotektīva terapija (10,11) (PL: 1b). Galvenais šāda veida terapijas trūkums ir tās ierobežotā efektivitāte (skatīt 13. nodaļu "Metastātisks priekšdziedzera vēzis").

Bifosfonāti

Ir pierādīts, ka bifosfonāti, piemēram, pamidronāts, alendronāts vai zoledronskābe, 1 gada laikā palielina gūžas un mugurkaula KMB par 7 %. Nav skaidrs, vai optimāla zoledronskābes lietošanas shēma ir injekcija reizi 3 mēnešos (12) vai reizi gadā (13). Optimālās lietošanas shēmas noskaidrošana ir svarīga žokļa nekrozes riska dēļ, kas var būt atkarīgs gan no lietotās devas, gan lietošanas ilguma (14). Par kritēriju lietošanas shēmas izvēlei var izmantot pacienta sākotnējo KMB (15). Tādēļ injekciju reizi 3 mēnešos var veikt pacientiem ar osteoporozi, kuriem maz iespējama pietiekama aizsardzība pēc injekcijas reizi gadā.

Atšķirībā no krūts dziedzera vēža PV gadījumā nozīmīga labvēlīga ietekme uz kopējo dzīvildzi ir pierādīta tikai perorālam pirmās paaudzes klodronātam, salīdzinot ar placebo. *Post hoc* analizē kopējās dzīvildzes absolūtais pieaugums par 8 % pēc 8 gadu novērošanas (16) novērots tikai pacientiem ar slimību M1 stadijā, bet ne pacientiem ar slimību M0 stadijā. Šie rezultāti bija pārsteidzoši, jo klodronātam nav osteoprotektīvas iedarbības PV gadījumā. Šāda labvēlīgā ietekme nekad nav tikusi novērota jaunākas paaudzes bifosfonātu lietotājiem.

Denosumabs

2009. gadā nozīmīgs sasniegums osteoprotektīvā terapijā bija denosumaba ieviešana klīniskā praksē. Tas ir pilnīgas cilvēka monoklonālās antivielas pret *RANKL* (*receptor activator of nuclear factor B ligand*). 1468 vīrieši, kuriem bija nemetastātisks PV un kuri lietoja ADT, tika nejaušināti iedalīti grupās denosumaba lietošanai pa 60 mg subkutāni ik pēc 6 mēnešiem vai placebo lietošanai (17). Primārais galaiznākums bija jostas skriemeļu KMB procentuālās izmaiņas pēc 2 gadiem. Denosumabs bija saistīts ar jostas skriemeļu KMB palielināšanos par 5,6 %, salīdzinot ar jostas skriemeļu KMB samazināšanos par 1 % placebo grupā, un arī mugurkaula skriemeļu lūzums radās retāk nekā placebo grupā (1,5 % un 3,9 %; $p = 0,006$). Osteoprotektīvā iedarbība bija līdzīga neatkarīgi no vecuma (< 70 gadiem vai > 70 gadiem), ADT ilguma vai veida, sākotnējā KMB, pacienta ķermeņa masas vai sākotnējā KMI. Šī labvēlīgā ietekme nebija saistīta ne ar kādu nozīmīgu toksisku reakciju, piemēram, žokļa osteonekrozi vai aizkavētu mugurkaula skriemeļu lūzumu dzīšanu. Tādēļ denosumabu var uzskatīt par nozīmīgu sasniegumu osteoprotekcijā.

Lielā nejaušinātā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1432 pacienti, denosumaba lietošana lielākā devā – pa 120 mg ik pēc 4 nedēļām – metastāžu veidošanos kaulos aizkavēja par 4,2 mēnešiem pacientiem, kuriem nebija slimības metastāžu (18). Tā lietošana neietekmēja kopējo dzīvildzi un izraisīja nozīmīgas blakusparādības. Šie rezultāti apliecina, cik svarīgi ir ietekmēt kaula mikrovidi. Taču ikdienas lietošana atbilstoši lielas devas shēmai ir apšaubāma nozīmīgo blakusparādību un lielāku ekonomisko izmaksu dēļ.

Uz kaulu sistēmu vērstās dzīvesstila pārmaiņas pirms ilgstošas ADT lietošanas sākšanas

Pacienti jāiedrošina mainīt dzīvesstilu, piemēram, pastiprināt fizisko aktivitāti, pārtraukt smēķēšanu, samazināt alkohola patēriņu un normalizēt ķermeņa masas indeksu (KMI). Ja atklāts zems kalcija un D vitamīna līmenis, jāapsver kalcija un D vitamīna preparātu papildu lietošana. (Norma kalcijam ir 2,2–2,6 nmol/l, bet D vitamīnam – 100–160 nmol/l.) Pirms ilgstošas ADT lietošanas sākšanas precīzi jānosaka KMB ar duālās enerģijas rentgenstarojuma absorbcimetriju. Sākotnēji mazs KMB (T skalas rādītājs $< -2,5$ vai < -1 ar citiem riska faktoriem) liecina par augstu turpmāka, ar metastāzēm nesaistīta lūzuma risku. Pacienta individuālā riska vērtēšanai var izmantot PVO *FRAX* instrumentu (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

Aptaukošanās un sarkopēnija

Aptaukošanos un sarkopēniju pacientiem novēro bieži, un parasti tās rodas agri – ADT pirmajā gadā. Sagaidāma ķermeņa tauku masas palielināšanās pat par 10 % un muskuļu masas samazināšanās pat par 3 % (19). Abu veidu pārmaiņas ir saistītas ar lūzuma riska paaugstināšanos.

12.9.3.2. Metabolā ietekme

Bieži novēro lipīdu līmeņu pārmaiņas, kas var rasties pat terapijas pirmo 3 mēnešu laikā (19). ADT izraisa arī insulīn jutības samazināšanos un insulīna līmeņa paaugstināšanos plazmā tukšā dūšā, kas ir insulīnrezistences indikators. Arī šajā gadījumā ļoti ieteicama fiziskā aktivitāte tās protektīvās ietekmes

dēļ. Pacienti ar cukura diabētu piemērots līdzeklis aizsardzībai pret ietekmi uz vielmaiņu ir metformīns (20), taču nav pietiekamu datu, lai ieteiktu tā lietošanu pacientiem, kuriem nav cukura diabēta.

Metabolois sindroms ir neatkarīgu kardiovaskulāro riska faktoru kombinācija, kas bieži saistīta ar insulīnrezistenci. Saskaņā ar definīciju tā diagnozes uzstādīšanai nepieciešama atbilstība vismaz trīs no šādiem kritērijiem (21):

- vidukļa apkārtmērs > 102 cm;
- triglicerīdu līmenis serumā > 1,7 mmol/l;
- asinsspiediens > 130/80 mm Hg vai antihipertensīvu līdzekļu lietošana;
- ABL holesterīns < 1 mmol/l;
- glikēmija > 5,6 mmol/l vai hipoglikemizējošu līdzekļu lietošana.

Metabolajam sindromam līdzīgs sindroms ADT laikā rodas biežāk nekā vīriešiem, kas ADT nelieto (22).

12.9.3.3. Kardiovaskulāras slimības

Vairākos pētījumos pierādīts, ka pat tikai 6 mēnešu vai īsāka ADT bija saistīta ar paaugstinātu cukura diabēta, kardiovaskulāras slimības un miokarda infarkta risku (23). *RTOG 92-02* pētījuma rezultātu analīze apliecināja kardiovaskulārā riska paaugstināšanos neatkarīgi no ADT ilguma. Taču vienlaikus ar šo atradi netika novērota kopēja kardiovaskulārās mirstības palielināšanās (24). Līdzīgi rezultāti novēroti *RTOG 94-08* klīniskajā pētījumā (25). Klīnisko pētījumu *RTOG 8531*, *8610*, *9202*, *EORTC 30891* un *EORTC 22863* sistemātiskā metaanalīzē netika ziņots par kardiovaskulārās mirstības palielināšanos (26). Taču retrospektīvā datu bāzes analīzē ziņots par kardiovaskulārās mirstības palielināšanos pacientiem, kuriem iepriekš bijusi sastrēguma sirds mazspēja vai miokarda infarkts (27).

Šo datu dēļ *FDA* publicējusi brīdinājumu, savukārt Amerikas Sirds, Vēža Biedrība un Urologu asociācijas – konsensusa paziņojumu (28). Taču šobrīd dati par kardiovaskulāro mirstību ir neviennozīmīgi. Profilaktiskie ieteikumi ir nespecifiski: ķermeņa masas samazināšana, pastiprināta fiziskā slodze, labāks uzturs un smēķēšanas pārtraukšana.

12.9.3.4. Nespēks

Bieža ADT blakusparādība ir nespēks. Labākā aizsardzība pret nespēku ir fiziska slodze (29,30). Regulārai fiziskai slodzei ir arī citāda nozīmīga pozitīva ietekme, tai skaitā uz kaulu veselību, kognitīvajām funkcijām un, iespējams, metabolo sindromu.

Nespēka cēlonis var būt anēmija pat tad, ja tā ir asimptomātiska. Anēmijas terapijā var izmantot eritropoēzi stimulējošus līdzekļus, ņemot vērā iespējami paaugstināto trombovaskulāro komplikāciju risku (1). Ja pacientam ir smaga anēmija, nepieciešama regulāra asins pārlišana.

12.10. Dzīves kvalitāte

Nav pietiekamu datu par hormonterapijas ietekmi uz dzīves kvalitāti, un ir pieejams tikai viens liels, prospektīvs nejausināts kontrolēts klīniskais pētījums. Pētījumā orhiektomija + flutamīds tika salīdzināts ar orhiektomijas un placebo kombināciju 739 pacientiem ar PV M1 stadijā. Kombinētās terapijas grupā pirmos 6 mēnešos bija zemāka dzīves kvalitāte un statistiski nozīmīgi atšķīrās divi dzīves kvalitātes raksturlielumi, proti, biežāk radās caureja un bija sliktāks emocionālais stāvoklis nekā grupā, kurā bija veikta tikai kastrācija (31).

Veikts arī neliels nejausināts kontrolēts klīniskais pētījums, kurā novērtēta ar veselību saistītā dzīves kvalitāte pēc 1 gada novērošanas pacientiem ar nelokalizētu PV, kas bija nejausināti iedalīti grupās

leiprorelīna, goserelīna vai CPA lietošanai vai bez terapijas. Visu veidu androgēnu līmeņa nomākšanas grupās vīriešiem nozīmīgi samazinājās dzimumfunkcija un kognitīvās funkcijas, savukārt emocionālais distress nozīmīgi palielinājās pacientiem, kuri lietoja CPA, un pacientiem, kuri nelietoja nekādu terapiju (32).

Prospektīvā, nerandomizētā, novērojuma pētījumā, kurā piedalījās 144 pacienti ar nemetastātisku PV, tika konstatēts, ka tūlītēja ADT (pēc abpusējas orhiektomijas, *LHRH* agonista lietošanas vai MAB) bija saistīta ar zemāku kopējo dzīves kvalitāti (pastiprināts nespēks, emocionālais distress un samazināta fiziskā funkcionalitāte) nekā atlikta terapija (33). Citā retrospektīvā, nerandomizētā pētījumā par 431 pacientu tika novērtēti ar veselību saistītās dzīves kvalitātes galarezultāti pēc 12 mēnešu novērošanas vai nu pēc orhiektomijas, vai arī pēc *LHRH* agonistu lietošanas primārā terapijā. *LHRH* agonistu lietotāji ziņoja par lielākām bažām un fizisku diskomfortu, kā arī sliktāku vispārējo veselību un bija mazāk pārliecināti par izārstēšanos no vēža nekā pacienti pēc orhiektomijas. Slimības stadijai diagnozes noteikšanas brīdī nebija nozīmīgas neatkarīgas ietekmes uz veselības galarezultātu. Taču pētījumā nebija datu par pietiekamu pacientu skaitu (34).

Bikalutamīda monoterapijas ietekme uz dzīves kvalitāti vērtēta, izmantojot īpašu, nevalidētu aptauju. Pēc 12 mēnešiem bikalutamīda grupā, salīdzinot ar kastrācijas grupu, bija nozīmīgas priekšrocības fiziskās kapacitātes un seksuālās intereses (nevis dzimumfunkcijas) jomās (35). Turpmākā *post hoc* analīzē tika aplūkoti dati tikai par tiem pacientiem, kuriem bija seksuāla interese pētījuma sākumā, un analīze liecināja, ka bikalutamīds labāk nekā kastrācija nodrošināja seksuālās funkcijas saglabāšanos, tai skaitā seksuālas intereses saglabāšanos, sajūtu par seksuālu pievilcību (36), dzimumtieksmes saglabāšanos un erektilo funkciju (37). Intermitējoša androgēnus deprivējoša terapija aplūkota citviet (skatīt 13. nodaļu "Metastātisks priekšdziedzera vēzis").

Biežākās blakusparādības nesteroido antiandrogēnu monoterapijas laikā ir ginekomastija un krūts dziedzeru sāpes, ko izraisa androgēnu un estrogēnu līmeņu proporcionālās attiecības zudums krūts dziedzeru audos. Bikalutamīda pētījumos par šīm parādībām ziņoja līdz attiecīgi 66 % un 73 % pacientu, un to dēļ terapiju pārtrauca 16,4 % pacientu.

12.11. Iespējamo hormonterapijas metožu izmaksu efektivitāte

Formālā metaanalīzē un literatūras pārskatā tika vērtēta dažādu ilgstošas androgēnu līmeņa nomākšanas metožu izmaksu efektivitāte progresējušā PV terapijā (piemēram, abpusēja orhiektomija, DES, *LHRH* agonists, nesteroidā antiandrogēna monoterapija un MAB, izmantojot nesteroidos antiandrogēnus). Analīzes veikšanai tika izstrādāts sarežģīts statistisks modelis. Šajā modelī tika pieņemts, ka sākotnējais pamatscenārijs ir 65 gadu vecs vīrietis ar klīniski pierādītu PV lokālu recidīvu un bez attālām metastāzēm, kurš turpmāk tiek novērots 20 gadus. Pētījumā tika secināts, ka vīriešiem, kas to var pieņemt, abpusēja orhiektomija ir izmaksu efektīvākā ADT forma, kas nodrošina lielāku pēc kvalitātes standartizētu dzīvildzi, savukārt ekonomiski nepievilcīgākā izvēle ir MAB, kas rada nelielu labvēlīgu ietekmi uz veselību par salīdzinoši lielām izmaksām. Turklāt lielāku dzīves kvalitātes ieguvumu un mazākas izmaksas iespējams panākt, ADT sākot, tiklīdz radušies attālu metastāžu simptomi (38). Un tad, ja pēc ADT sākšanas tiek panākta būtiska atbildes reakcija (skatīt 13. nodaļu "Metastātisks priekšdziedzera vēzis"), noderīga metode terapijas izmaksu samazināšanai var būt *IAD*.

12.2. Atsauces

1. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int* 2013 Apr;111(4):543-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351025>

2. Elliott S, Latini DM, Walker LM, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med* 2010 Sep;7(9):2996-3010.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626600>
3. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, et al. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. *Urology* 2009 Mar;73(3):635-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>
4. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436>
5. Moraska AR, Atherton PJ, Szydlo DW, et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. *J Support Oncol* 2010 May- Jun;8(3):128-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552926>
6. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flashes in men with prostate cancer-a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):156-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761>
7. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec;19(23):4280-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
8. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan;175(1):136-9;discussion 139.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>
9. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar;48(3):283-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
10. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2272-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801>
11. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011 Jun;107(12):1923-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950306>
12. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2008-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>
13. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Mar;25(9):1038-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>

14. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):508-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501>
15. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009 Nov
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210>
16. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009 Sep;10(9):872-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674936>
17. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug;361(8):745-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>
18. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 Jan;379(9810):39-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>
19. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009 May;181(5):1998-2006;discussion 2007-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>
20. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2012 May;109(10):1495-502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933330>
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005 Oct;112(17):2735-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765>
22. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3979-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
23. Keating NL, O'Malley JO, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996060>
24. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):816-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
25. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>
26. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials.

- JAMA 2011 Dec;306(21):2359-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380>
27. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al. Influence of Androgen Deprivation Therapy on All-Cause Mortality in Men with High-Risk Prostate Cancer and a History of Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 2012 Mar 15;82(4):1411-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708431>
 28. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010 Feb 16;121(6):833-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124128>
 29. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 Jan;28(2):340-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949016>
 30. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 2010 May;18(5):591-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609570>
 31. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Oct;90(20):1537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
 32. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009 Mar;18(3): 237-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636420>
 33. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1743-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
 34. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(17):3750-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098>
 35. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>
 36. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001 Jan;87(1): 47-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992>
 37. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999 Jul;17(7):2027-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254>

38. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov;92(21):1731-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>

13. METASTĀTISKS PRIEKŠDZIEDZERA VĒZIS

13.1. Ievads

Nesen publicēts sistemātisks pārskats par ADT priekšdziedzera vēža (PV) ārstēšanā (1). Šajā nodaļā tiks sniegts pārskats tikai par pacientiem ar metastātisku slimību, IAD lietošanu un ADT monoterapiju lokāli progresējuša vēža gadījumā. ADT kombinācijas ar staru terapiju aplūkotas 10. nodaļā, bet sekundāra ADT pēc ķirurģiskas terapijas vai slimības recidīva gadījumā – 19. nodaļā.

13.2. Prognozes faktori

Pacientu populācija ar slimību M1 stadijā ir neviendabīga, un pārlicinošākie dati par prognozi ir iegūti lielā SWOG 8894 pētījumā.

Iepriekš pacienti ar metastāzēm limfmezglos vai iegurņa un rumpja (ķermeņa ass) skeletā tika klasificēti kā pacienti ar minimālu slimību, un viņu vidējā dzīvildze bija 58 mēneši. Pacientiem ar viscerālām metastāzēm vai metastāzēm ekstremitāšu kaulos bija daudz nopietnāka slimība un vidējā dzīvildze 30 mēnešu (2). Atbilstoši jaunākai, precīzākai klasifikācija pacienti tiek iedalīti trīs grupās (13.1. tabula).

Izteikts pieņēmums, ka PSA atbildes reakcija pret terapiju ir prognozes faktors. Mazs PSA pusperiods (<1 mēnesis) tiek uzskatīts par sliktas prognozes faktoru, lai arī tas vēl ir jāvērtē (4). Savukārt PSA līmenis pēc 7 mēnešu ADT tiek uzskatīts par iespējami efektīvu dzīvildzes prognozes faktoru. Tā, pēc 7 mēnešu ADT vidējā dzīvildze ir 75 mēneši, ja PSA līmenis ir < 0,2 ng/ml, 44 mēneši, ja PSA ir < 4 ng/ml, un tikai 13 mēneši, ja PSA ir > 4 ng/ml (5). Lai arī šie paredzējumi ir balstīti uz datiem par lielo SWOG 9346 kohortu, PSA līmeņa pēc 7 mēnešu ADT izmantošana prognozei vēl arvien ir neatkarīgi jāapstiprina.

13.1. tabula. Prognozes faktori heterogēnā M1 pacientu populācijā ar progresējušu priekšdziedzera vēzi (3)

Prognozes faktors	Laba		Vidēja		Slikta
Metastāzes rumpja (ķermeņa ass) skeletā un/vai limfmezglos	X				
Metastāzes ekstremitāšu kaulos vai viscerālos orgānos		X	X	X	X
Veiktspējas statuss < 1		X	X		
Veiktspējas statuss ≥ 1				X	X
Malignitāte < 8 pēc Glīsona		X			
Malignitāte ≥ 8 pēc Glīsona			X		
PSA < 65				X	
PSA ≥ 65					X
Vidējā dzīvildze (mēneši)	54		30		21

PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

13.3. Pirmās izvēles hormonterapija

Primāra ADT ir terapijas standarts (1). Nav 1. līmeņa pierādījumu, lai varētu izvēlēties starp *LHRH* analogu vai antagonistu, izņemot pacientus ar draudošu mugurkaulāja kompresiju. Šādiem pacientiem pirmās izvēles terapija ir abpusēja orhiektomija vai *LHRH* antagonista lietošana.

13.3.1. Uzliesmojuma profilakse

Sākot *LHRH* analoga lietošanu, visticamāk radīsies sākotnējs testosterona "uzliesmojums", ko parasti var novērst, vienlaikus sākot antiandrogēna lietošanu (6). Uzliesmojuma profilakse ir svarīga simptomātiskiem pacientiem, kuriem klīniskais uzliesmojums var izraisīt smagas komplikācijas. Antiandrogēna lietošana parasti tiek turpināta 4 nedēļas, lai arī šis lietošanas ilgums nav balstīts uz pierādījumiem, jo nav veikti klīniski pētījumi par terapijas shēmu uzliesmojuma novēršanai. Nav arī zināma uzliesmojuma profilakses ilglaika ietekme (7).

13.4. Kombinētā terapija

13.4.1. Maksimāla androgēnu blokāde (MAB)

Daudzos pētījumos, kuros MAB salīdzināta ar monoterapiju, iegūtie rezultāti ir pretrunīgi (6). Lielākajā nejaušinātā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 1286 pacienti ar PV M1b stadijā, netika atklāta atšķirība starp ķirurģiskas kastrācijas + flutamīda un ķirurģiskas kastrācijas bez flutamīda grupām (2). Sistemātiskos pārskatos pierādīts, ka MAB ar nesteroīdo antiandrogēnu (NSAA), šķiet, nodrošina nedaudz lielāku dzīvildzi (< 5 %) nekā monoterapija (ķirurģiska kastrācija vai *LHRH* agonisti) (8,9) tikai pēc 5 gadiem (10) (PL: 1a). Taču daži no šajos pārskatos iekļautajiem lielākajiem pētījumiem bija metodoloģiski nepilnīgi un ir maz ticams, ka šī nelielā priekšrocība, ja tāda vispār ir, ir noderīga ikdienas klīniskajā praksē. *LHRH* analogiem un nesteroīdajiem antiandrogēniem līdzekļiem ir lielākā aprēķinātā, pēc kvalitātes koriģētā dzīvildze. Taču MAB lietošana palielina blakusparādību rašanos un ekonomiskās izmaksas. Papildu izmaksas par vienu pēc dzīves kvalitātes standartizētu dzīves gadu pārsniedz 1 miljonu ASV dolāru, salīdzinot ar tikai orhiektomiju.

13.4.2. Nesteroīdo antiandrogēnu (NSAA) monoterapija

13.4.2.1. Nilutamīds

Salīdzinoši pētījumi par nilutamīda monoterapiju nav pieejami. Nilutamīda lietošana monoterapijā nav reģistrēta.

13.4.2.2. Flutamīds

Bez efektivitātes par galveno tā priekšrocību uzskatīta dzimumfunkcijas saglabāšanās. Tas netika apstiprināts *EORTC* klīniskā pētījumā 30892 (11); tikai 20 % vīriešu līdz 7 gadiem saglabājās dzimumaktivitāte. Vienīgajā publicētajā (ar nepietiekamu pacientu skaitu) nejaušinātā kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar PV M1b stadijā un PSA < 100 ng/ml nebija nozīmīgu kopējās dzīvildzes atšķirību pēc flutamīda monoterapijas vai kastrācijas (12). Ja PSA līmenis bija augstāks, kastrācija bija pārāka par flutamīdu.

13.4.2.3. Bikalutamīds

Bikalutamīds pa 150 mg vienu reizi dienā ticis salīdzināts ar kastrāciju divos lielos, prospektīvos nejaušinātos kontrolētos klīniskos pētījumos ar līdzīgu plānojumu; pētījumos kopā piedalījās 1435 pacienti ar lokāli progresējušu PV vai PV M1 stadijā (13). Apkopotā analīze liecināja, ka:

- pacientiem ar PV M1 stadijā kopējā dzīvildze bija nozīmīgi lielāka kastrācijas grupā, lai arī vidēji dzīvildze atšķīrās tikai par 6 nedēļām (13);

- pacientiem ar PV M0 stadijā (n = 480) netika novērota nozīmīga kopējās dzīvildzes atšķirība (14). Vidējā dzīvildze bikalutamīda grupā bija 63,5 mēneši, bet kastrācijas grupā – 69,9 mēneši.

Bikalutamīda lietošana lielā devā var būt alternatīva kastrācijai īpaši izvēlētiem, labi informētiem pacientiem ar PV M1 stadijā un zemu PSA līmeni (15) (PL: 1b). Taču gaidītais dzīves kvalitātes uzlabojums, salīdzinot ar kastrāciju, vēl ne tuvu nav pierādīts.

13.4.3. *Intermitējošas ADT salīdzinājums ar nepārtrauktu ADT (IAD)*

Ilgstoša kastrācija stimulē priekšdziedzera šūnu apoptozi. Pēc vidēji 24 mēnešiem audzējs recidivē, un tam raksturīga no kastrācijas neatkarīga augšana. Eksperimentālie dati liecina, ka no kastrācijas neatkarīga progresēšana var sākties jau drīz pēc kastrācijas, un tas sakrīt ar androgēnu ierosinātās cilmšūnu diferencēšanās izžušanu (16). Izteikta hipotēze, ka kastrācijas pārtraukšana pirms slimības progresēšanas nozīmētu, ka jebkāda turpmākā audzēja augšana būtu atkarīga tikai no androgēnatkarīgo cilmšūnu proliferācijas. Tāpēc cilmšūnām atkal būtu jābūt jutīgām pret androgēnu iedarbības pārtraukšanu. Tādējādi *IAD* (*intermittent androgen blockade*) varētu aizkavēt no androgēniem neatkarīga vēža šūnu kлона rašanos. Šis pamatojums izstrādāts galvenokārt modeļos (piemēram, *Shionogi* krūts dziedera modelī), kas var nozīmīgi atšķirties no audzēja izturēšanās vīriešu ķermenī. Citas iespējamās *IAD* priekšrocības ir dzīves kvalitātes saglabāšana laikā starp ārstēšanas kursiem un terapijas izmaksu samazināšana.

Sākotnējā sistemātiskā apskatā (17) tika secināts, ka *IAD* pacientiem bija ērta un pieņemama. Līdzīgi secinājumi nesen izdarīti divos neatkarīgos sistemātiskos pārskatos (18,19). Šie pārskati bija balstīti uz septiņiem nejaušinātiem kontrolētiem klīniskiem pētījumiem. No septiņiem klīniskajiem pētījumiem tikai trīs pētījumos piedalījās pacienti ar PV M1 stadijā. Vienā pētījumā piedalījās pacienti ar slimības recidīvu pēc staru terapijas. Trīs pārējos klīniskajos pētījumos bija dažādu recidīva gadījumu kombinācija, galvenokārt lokāli progresējuša un metastātiska PV gadījumi.

Informācija par šo septiņu klīnisko pētījumu plānojumu apkopota 13.2. tabulā, savukārt galvenie dzīvildzes rezultāti ir apkopoti 13.3. tabulā. Svarīgākais atklājums par dzīvildzi bija nozīmīgas kopējās dzīvildzes atšķirības trūkums starp nepārtrauktas un intermitējošas ADT grupām. 13.4. tabulā apkopoti sagaidāmie *IAD* sniegtie terapijas ieguvumi. Svarīgākais atklājums bija atziņa, ka labvēlīga ietekme uz kopējo dzīves kvalitāti bija labākā gadījumā minimāla. Taču *IAD* lietotajiem mazinājās dažas terapijas blakusparādības.

13.2. tabula. Pacientu populācijas un terapijas cikli septiņos 3. fāzes klīniskos pētījumos par IAD

Raksturlielums	SEUG 9401 (20)	FINN VII (21)	SWOG 9346 (22)	NCT 3657 (23)	TULP (24)	TAP22 (25)	De Leval (26)
n	766	554	1535	1386	193	173	68
Audzēja stadija	Lokāli progresējis/ metastātisks	Lokāli progresējis/ metastātisks	Meta-stātisks	Pēc ST	Meta-stātisks	Meta-stātisks	Lokāli progresējis/ metastātisks/ bioķīmisks recidīvs
PSA (ng/ml), iekļaujot pētījumā	4-100	Jebkāda vērtība	> 5	> 3	Jebkāda vērtība	> 20	Jebkāda vērtība
Terapija	CAD	CAD	CAD	CAD	CAD	CAD	CAD
Indukcijas periods (mēn.)	3	6	7	8	6	6	6
PSA līmenis (ng/ml) terapijas pārtraukšanai	< 4	< 10	< 4	< 4	< 4	< 4	< 4
PSA līmenis (ng/ml) terapijas atsākšanai	> 10, simptomātiski, un > 20, asimptomātiski	> 20	> 20	> 10	> 10, nav metastāžu, un > 20, ir metastāzes	> 10	> 10
Laiks, kādu terapija netika lietota	50 % vismaz 52 nedēļas; 29 % 36 mēn.	10,9-33,5 nedēļas	> 40 % laika	20–59,6 mēn.	0,7–4,9 mēn.	1,0–48,9 mēn.	3,3–8,3 mēn.
Uzraudzība (mēn), vidēji	50	65	108	84	31	44	31

CAD – pilnīga androgēnu deprivācija; n – pacientu skaits; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

13.3. tabula. Onkoloģiskie rezultāti septiņos 3. fāzes klīniskos pētījumos par IAD

Raksturlielums	SEUG 9401 (20)	FINN VII (21)	SWOG 9346 (22)	NCT 3657 (23)	TULP (24)	TAP22 (25)	De Leval (26)
Izmantotie galaiznākumi	Laiks līdz slimības progresēšanai/dzīvildze	Laiks līdz slimības progresēšanai/dzīvildze	Laiks līdz slimības progresēšanai/dzīvildze	Laiks līdz slimības progresēšanai/dzīvildze	Laiks līdz slimības progresēšanai	Laiks līdz slimības progresēšanai/dzīvildze	Laiks līdz slimības progresēšanai
Laiks līdz slimības progresēšanai	RA 0,81 par labu nepārtrauktās tp grupai p = 0,11	<i>IAD</i> 34,5 mēn. Nepārtrauktā 30,2 mēn. RA 1,08; p = 0,43	<i>IAD</i> 16,6 mēn. Nepārtrauktā 11,5 mēn p = 0,17	-	<i>IAD</i> 18,0 mēn. Nepārtrauktā 24,1 mēn.	<i>IAD</i> 20,7 mēn. Nepārtrauktā 15,1 mēn. p = 0,74	<i>IAD</i> 28 mēn. Nepārtrauktā 21 mēn.
PV specifiskā dzīvildze	<i>IAD</i> 23,6 % miruši. Nepārtrauktā 20,8 % miruši. RA 0,88	<i>IAD</i> 43 % miruši; 45,2 mēn. Nepārtrauktā 47 % miruši; 44,3 mēn. RA 1,17; p = 0,29	<i>IAD</i> 64 % miruši. Nepārtrauktā 56 % miruši	<i>IAD</i> 17,4 % miruši. Nepārtrauktā 13,5 % miruši RA 1,23; p = 0,13	-	-	-
Kopējā dzīvildze	<i>IAD</i> 54,1 % miruši. Nepārtrauktā 54,2 % miruši. RA 0,99; p = 0,84	<i>IAD</i> 45,2 mēn Nepārtrauktā 45,7 mēn. RA 1,15; p = 0,17	<i>IAD</i> 5,1 g. Nepārtrauktā 5,8 g. RA 1,09	<i>IAD</i> 38,8 % miruši; 8,8 g. Nepārtrauktā 36,8 % miruši; 9,1 g. RA 1,02	-	<i>IAD</i> 56,9 % miruši; 42,2 mēn Nepārtrauktā 54,2 % miruši; 52,0 mēn. p = 0,75	-

RA – riska attiecība; IAD – intermitējoša androgēnus deprivējoša terapija.

13.4. tabula. Dzīves kvalitāte un drošums septiņos 3. fāzes klīniskos pētījumos par IAD

Rakstur- lielums	SEUG9401 (20)	FINN VII (21)	SWOG 9346 (22)	NCT 3657 (23)	TULP (24)	TAP22 (25)
Karstuma viļņi	IAD 19 % Nepārtrauktā 30 %	IAD 47,1 % Nepārtrauktā 50,4 %	-	-	IAD 50 % Nepārtrauktā 59 %	IAD 60,4 % Nepārtrauktā 63,8 %
Dzimum- disfunkcija	Pēc 15 mēn. seksuāli aktīvi: IAD 28 % Nepārtrauktā 10 %	IAD 15,7 % Nepārtrauktā 7,9 %	-	-	IAD 9 % Nepārtrauktā 10 %	-
Ilgtermiņa sekas	Kardiovaskulāra nāve: IAD 13,1 % Nepārtrauktā 16,7 %	Kardiovaskulāra nāve: IAD 12,8 % Nepārtrauktā 15,4 %	-	-	-	-
Dzīves kvalitāte	Kopumā nav klīniski būtisku atšķirību. Par labu IAD seksuālo funkciju jomās	Par labu IAD aktivitātes ierobežojumu, fiziskās kapacitātes un seksuālo funkciju jomās	-	Nav klīniski būtisku atšķirību	Nav klīniski būtisku atšķirību	Nav klīniski būtisku atšķirību

IAD – intermitējoša androgēnu deprivācija.

- *SWOG 9346 (22)* ir lielākais jebkad veiktais klīniskais pētījums, kurā piedalījušies pacienti ar PV M1b stadijā. No 3040 dalībniekiem pētījumā atlasītajiem pacientiem, pamatojoties uz iekļaušanas kritērijiem, grupās nejaušināti tika iedalīti tikai 1535 pacienti. Tas tikai papildus izceļ faktu, ka labākajā gadījumā tikai 50 % pacientu ar slimību M1b stadijā varētu būt IAD kandidāti, t. i., pacienti ar labāko PSA atbildes reakciju (pacienti ar PSA < 4 ng/ml pēc 6 mēnešu ADT un pārējie – zem 4 ng/ml pēc 7 mēnešiem).
- *NCT3653 (23)* arī ir lielākais klīniskais pētījums, kāds veikts par ADT pēc slimības recidīva pēc staru terapijas. Šī klīniskā pētījuma galvenais trūkums ir nepierādīta labvēlīga ietekme uz dzīvildzi, recidīva gadījumā izmantojot sekundāru ADT. Labvēlīgā ietekme uz dzīvildzi ir tikai hipotētiska un jāpierāda atbilstoši izplānotā nejaušinātā kontrolētā klīniskā pētījumā. Tas sīkāk aplūkots 19. nodaļā.
- Abi klīniskie pētījumi bija nepārākuma klīniskie pētījumi. *NCT3653* klīniskā pētījuma nepārākuma rezultāti liecināja, ka dzīvildze atšķīrās par mazāk nekā 8 % (RA: 1,03; TI: 0,87–1,22), ja iepriekš noteiktā 90 % augšējā robeža bija 1,25. *SWOG 9346* pētījumā iegūtie rezultāti nebija pārlicinoši (RA: 1,1; TI: 0,99–1,23), un augšējā robeža bija lielāka par iepriekš noteikto 90 % augšējo robežu 1,2.

Citi iespējami IAD sniegtie ieguvumi

Citi iespējamie ilgtermiņa ieguvumi ir osteoprotektīva iedarbība (28) un/vai aizsardzība pret metabolo sindromu. Testosterona līmeņa atjaunošanās novērota vairumā pētījumu (17), izraisot intermitējošu kastrāciju. Un IAD ir saistīta arī ar ļoti nozīmīgu terapijas izmaksu samazināšanos.

IAD praktiskie aspekti

Optimālais sliekšnis, kura gadījumā ADT jāpārtrauc vai jāatsāk, ir empīrisks (17,19). Tomēr daži punkti ir skaidri.

- Tā kā IAD ir balstīta uz intermitējošu (pārtraukumainu jeb ar pārtraukumiem norisošu) kastrāciju, lietošanai IAD ir piemēroti tikai tie līdzekļi, kas izraisa kastrāciju.
- Visi publicētie pierādījumi ir balstīti uz MAB. LHRH antagonists varētu būt piemērota alternatīva, taču pašlaik noritoša nejaušināta kontrolēta klīniskā pētījuma rezultāti par antagonistiem tiek gaidīti.
- Indukcijas ciklam jābūt no 6 līdz 9 mēnešiem, citādi maz ticama testosterona līmeņa atjaunošanās.
- Terapija tiek pārtraukta tikai tad, ja pacients atbilst visiem turpmāk norādītajiem kritērijiem:
 - labi informēts un līdzestīgs pacients,
 - slimība klīniski neprogresē,
 - ir skaidra PSA atbildes reakcija, kas empīriski definēta kā PSA < 4 ng/ml metastātiskas slimības gadījumā vai < 0,5 ng/ml recidivējošas slimības gadījumā.
- Obligāti jāveic stingra novērošana, pacientu klīniski izmeklējot ik pēc 3–6 mēnešiem. Jo vairāk progresējusi slimība, jo novērošanai jābūt stingrākai. PSA līmenis jānosaka vienā laboratorijā.
- Terapiju atsāk, kad slimība klīniski progresē vai pacienta PSA līmenis paaugstinās virs iepriekš noteikta, empīriski fiksēta sliekšņa līmeņa: parasti 4–10 ng/ml nemetastātiskas slimības gadījumā un 10–20 ng/ml pacientiem ar metastāzēm.
- Vienu un to pašu līdzekli lieto vismaz 3–6 mēnešus.
- Turpmāko ārstēšanas ciklu laikā ievēro tos pašus noteikumus līdz brīdim, kad tiek novērota pirmā kastrācijrezistentā stāvokļa pazīme.
- Labākā pacientu grupa, kurai jāapsver IAD lietošana, vēl ir pilnīgi jāraksturo. Taču svarīgākais faktors šķietami ir pacienta atbildes reakcija pret IAD pirmo ciklu, piemēram, PSA līmeņa atbildes reakcija (19).

Visu rezumējot, IAD būtu plaši jāpiedāvā pacientiem ar PV dažādos klīniskos apstākļos pēc standartizēta indukcijas perioda. IAD jāklūst par terapijas standartu pacientiem ar slimības recidīvu pēc staru terapijas (ja nepieciešama kāda veida ADT). Tā varētu būt izvēles iespēja pacientiem ar metastātisku slimību pat tad, ja tās sniegtie ieguvumi nav tik būtiski kā mazāk progresējuša PV gadījumā (PL: 1b).

13.4.4. Tūlītējas ADT salīdzinājums ar atliktu ADT

Nav diskusiju par IAD sākšanu simptomātiskiem pacientiem. Taču vēl arvien pretrunīgs ir labākais laiks, kad sākt hormonterapiju asimptomātiskiem pacientiem ar metastātisku PV, jo nav pienācīgi veiktu nejaušinātu kontrolētu klīnisko pētījumu. Līdz šim publicētajos pētījumos nav iekļauts pietiekami daudz pacientu, iekļauti atšķirīgi pacienti (t. i., ar lokāli progresējušu slimību, slimību M1a, M1b stadijā) un atšķirīgām ADT metodēm un novērošanas shēmām.

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) ziņojums liecina par iespējami lielāku dzīvildzi agrīnas ADT gadījumā, kad ADT bija primārā terapija (29). Turklāt ir pierādīts, ka ADT ir izmaksu efektīvākā terapija, ja tā tiek sākota laikā, kad pacientam rodas simptomātiskas metastāzes (30).

Cochrane Library pārskatā minēti četri labas kvalitātes nejaušināti kontrolēti klīniskie pētījumi: VACURG I un II klīniskie pētījumi, MRC klīniskais pētījums un ECOG 7887 pētījums. Visi šie pētījumi veikti laikmetā pirms PSA noteikšanas, un tajos piedalījās pacienti ar progresējušu PV, kas bija saņēmuši agrīnu vai atliktu ADT vai nu kā primāro terapiju, vai kā adjuvanto terapiju pēc radikālas prostatektomijas (31). Kokreina pārskatā tika noskaidrots, ka pacientiem ar PV M1a/b stadijā kopējā dzīvildze nepalielinājās, lai gan agrīna ADT nozīmīgi samazināja slimības progresēšanu un progresēšanas izraisīto

komplīkāciju biežumu. Savukārt lokāli progresējuša PV gadījumā bija salīdzinoši mazs kopējās dzīvildzes pieaugums. Pēc 10 gadiem absolūtais risks bija pazeminājies par 5,5 % (31), bet citā pārskatā ziņots par labvēlīgu ietekmi uz kopējo dzīvildzi (+ 10 %) un SS (+ 20 %) (40), īpaši kombinācijā ar lokālu ārstēšanu.

M0 stadijas gadījumā un PSA noteikšanas laikmetā *EORTC 30891* pētījumā noskaidroti rezultāti pacientiem, kas nespēj saņemt vai nevēlas lokālu terapiju. Galīgā analīze pēc vidēji 12,8 gadu novērošanas (32) liecināja, ka tūlītēja terapija bija labāka par *IAD*, vērtējot pēc laika līdz pirmajai klīniskajai slimības progresēšanai un 10 gadu progresēšanas biežuma. Taču laiks līdz objektīvai rezistencei pret kastrāciju vai PV specifiskās dzīvildzes laiks neatšķīrās, izņemot agresīvākos gadījumus, kad nāve iestājās 3–5 gadu laikā, t. i., PSA > 50 ng/ml un PSA DL < 12 mēneši. Kopējā dzīvildze bija lielāka tūlītējas terapijas grupā (RA: 1,21; TI: 1,05–1,39; p = 0,0085 atšķirībai). Atliktās terapijas grupā līdz 30 % pacientu nāve iestājās, tā arī nerodoties vajadzībai pēc jebkāda veida ADT vai to tā arī nesaņemot. Vēl 55,8 % pacientu saņēma atlikto terapiju slimības simptomātiskas progresēšanas gadījumā (sāpes, simptomātiskas metastāzes, urīnizvadkanāla obstrukcija, PVO fiziskās aktivitātes statusa pasliktināšanās).

Pamatojoties uz sistemātisku literatūras pārskatu, *ASCO* vadlīnijās par sākotnēju hormonterapiju pret androgēniem jutīga, metastātiska, recidivējoša vai progresējoša PV gadījumā secināts, ka nav iespējams sniegt ieteikumus par hormonterapijas sākšanas brīdi progresējuša asimptomātiska PV gadījumā (15). *ESMO* vadlīnijās nav sniegts nekāds paziņojums (33).

Tūlītēja vai atlikta ADT, ja slimība progresējusi pēc ķirurģiskas vai staru terapijas, aplūkota 8.3. nodaļā.

13.5. Rekomendācijas hormonterapijai

Kastrācija	Sniegtais ieguvums	PL	IP
M1 stadija, simptomātiski	Samazināt simptomus un iespējami katastrofisku progresējušas slimības seku (mugurkaulāja kompresija, patoloģiski lūzumi, urīnvada obstrukcija metastāzes ārpus skeleta) risku.	1b	A
M1 stadija, asimptomātiski	Tūlītēja kastrācija, lai aizkavētu slimības progresēšanu līdz simptomātiskai stadijai un novērstu nopietnas, ar slimības progresēšanu saistītas komplikācijas.	1b	A
	Dinamiskas klīniskās novērošanas protokols ir pieņemama izvēle skaidri informētiem pacientiem, ja galvenais mērķis ir dzīvildze.	3	B
Lokāli progresējis (kā vienīgā terapija pacientiem, kas nevēlas vai nevar saņemt nekādas formas saistīto lokālo terapiju)	Visagresīvākās situācijās (PSA > 50 ng/ml, PSA DL < 12 mēneši) jāapsver tūlītēja kastrācija	2a*	A
	Citos gadījumos saprātīga izvēle ir nogaidīšanas un novērošanas pieeja atliekot terapiju, līdz slimība progresē.	1b	A

* Nejausināta kontrolēta klīniskā pētījuma post hoc analīze.

Antiandrogēnie līdzekļi			
Īslaicīga lietošana	Lai samazinātu "uzliesmošanas" fenomenu pacientiem ar progresējušu metastātisku slimību, kuri lieto <i>LHRH</i> agonistu (91,92).	2a	A
	Lietošana vienlaikus ar antiandrogēno līdzekli dažas nedēļas var būt pietiekama, tā lietošanu sākot vienā dienā ar <i>LHRH</i> analogu vai līdz 7 dienām pirms pirmās <i>LHRH</i> analoga injekcijas.	4	B
Ilgstoša lietošana monoterapijā	Tā ir izvēles iespēja ļoti atlasītiem un motivētiem pacientiem ar zemu PSA līmeni.	3	B
Intermitējoša terapija			
Robežlīmenis, kad sākt un kad pārtraukt ADT lietošanu	Robežlīmenis ir izvēlēts empīriski. Taču ir jāreproducē klīniskos pētījumos izmantotās vērtības. Klīniskos pētījumos terapija parasti tiek pārtraukta, tiklīdz PSA līmenis ir < 4 ng/ml (M1 stadija) un < 0,5–4 ng/ml (recidīvs). Terapija parasti tiek atsākta, kad PSA līmenis ir > 4–10 (recidivējošs) un > 10–20 ng/ml (M1).	4	C
Līdzeklis	Kombinēta terapija ar <i>LHRH</i> agonistiem un NSAA.	1b	A
	Antagonisti var būt izvēles iespēja.	4	B
Populācija	Pacienti ar metastātisku slimību: asimptomātiski, ļoti motivēti, ar nopietnu PSA atbildes reakciju pēc indukcijas perioda.	1b	B
	Recidīvs pēc staru terapijas: pacienti ar skaidru atbildes reakciju pēc indukcijas perioda.	1b	A

ADT – androgēnus deprivējoša terapija; *LHRH* – luteinizējošo hormonu atbrīvojošais hormons; *NSAA* – nesteroīdais antiandrogēns; *PSA* – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

13.6. Kontrindikācijas dažāda veida terapijai

Terapija	Kontrindikācijas	PL	IP
Abpusēja orhiektomija	Psiholoģiska nevēlēšanās veikt ķirurģisku kastrāciju.	3	A
Estrogēni	Zināma kardiovaskulāra slimība.	2b	B
<i>LHRH</i> agonisti monoterapijā	Pacienti ar metastātisku slimību un augstu klīniska "uzliesmojuma" fenomena risku.	2b	A
ADT, antiandrogēns līdzeklis	Lokalizēta PV gadījumā kā primāra monoterapija (izņemot dažus augsta riska lokalizētus gadījumus pacientiem, kas nevēlas vai nespēj saņemt nekāda veida lokālu terapiju).	1b	A

ADT – androgēnus deprivējoša terapija; *LHRH* – luteinizējošo hormonu atbrīvojošais hormons.

13.7. Atsauces

1. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):11-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871711>
2. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998 Oct; 339(15):1036-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761805>
3. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003 Jan;169(1):164-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127>
4. Park YH, Hwang IS, Jeong CW, et al. Prostate specific antigen half-time and prostate specific antigen doubling time as predictors of response to androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2520-4;discussion 2525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371894>
5. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/169210515>
6. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int* 2001;66(3):135-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316974>
7. Collette L, Studer UE, Schröder FH, et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001 Jun;48(1):29-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684>
8. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr;355(9214):1491-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>.
9. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):D001526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>
10. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889>
11. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):457-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
12. Boccon-Gibod L, Fournier G, Böttet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412794>
13. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>
14. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>

15. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(14):2927-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
16. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990 Apr;50(8):2275-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
17. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):49-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858>
18. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013 Jun;31(16):2029-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>
19. Sciarra A, Salciccia S. A Novel Therapeutic Option for Castration-resistant Prostate Cancer: After or Before Chemotherapy? *Eur Urol* 2013 Jun 25. pii: S0302-2838(13)00632-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.034. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638>
20. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>
21. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012 Jun;187(6):2074-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498230>
22. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Apr;368(14):1314-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>
23. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep;367(10):895-903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259>
4. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, et al. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013 Jul;31(5):549-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561791>
25. Mottet N, van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012 Nov; 110(9):1262-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502816>
26. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002 Dec;1(3):163-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046691>
27. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al; the FinnProstate Group. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013 Jan;63(1):111-120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22857983>
28. Higano C, Shields A, Wood N, et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004 Dec;64(6):1182-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>

29. Seidenfeld J, Evidence Report/Technology Assessment No. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD
30. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov;92(21):1731-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
31. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
32. Studer U, Whelan P, Wimpissinger F, et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients Receiving Immediate or Deferred Androgen-deprivation Therapy for Prostate Cancer: Final Results of EORTC Randomized Trial 30891 with 12 Years of Follow-up. *Eur Urol* 2013. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.024>
33. Horwich A, Parker C, Bangma C, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May; Suppl 5:v129-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555062>

14. PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA TERAPIJA SENIORIEM

14.1. Ievads

Priekšdziedzera vēzis (PV) ir lielākoties senioru (> 70 gadu vecuma) slimība, un vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir 68 gadi. Demogrāfisko pārmaiņu dēļ pasaulē ir palielinājies vīriešu skaits vecumā pēc 65 gadiem. Tādēļ tiek prognozēts, ka līdz 2030. gadam ASV gadā noteiktas PV diagnozes gadījumu skaits pacientiem vecumā > 65 gadiem palielināsies par 70 % (1). Līdzīga saslimstības palielināšanās sagaidāma arī Eiropā (2).

Apsekošanas epidemioloģijas un galarezultātu datu bāze (*SEER – Surveillance Epidemiology and End Results*) arī liecina, ka 71 % ar PV saistīto nāves gadījumu bijuši vīriešiem vecumā > 75 gadiem (3). Iespējams, ka to izraisījusi lielāka saslimstība ar ļoti progresējušu/metastātisku slimību šajā vecuma grupā (4–6).

Taču, neraugoties uz gados vecāku cilvēku lielo saslimstību un mirstību, pierādījumi liecina, ka gan ASV (7), gan Eiropā (8) seniori nesaņem pietiekamu terapiju. ASV tikai 41 % pacientu vecumā > 75 gadiem ar vidēja un augsta riska PV saņem uz izārstēšanu vērstu terapiju, salīdzinot ar 88 % pacientu vecumā no 65 līdz 74 gadiem (9). Turklāt, lai vērtētu ilgtermiņa galarezultātus pēc PV terapijas, kas nav vērsta uz izārstēšanu, veikti divi lieli pētījumi (10,11). To rezultāti liecināja, ka PV specifiskā mirstība vīriešiem ar lokalizētu zema un vidēja riska PV bija neliela neatkarīgi no vecuma. Savukārt pacientiem ar augsta riska PV ar vēzi saistītā mirstība bija līdz 64 % (10,11).

14.2. Sagaidāmā atlikušā dzīves ilguma, blakusslimību un veselības stāvokļa novērtēšana

Lai pacientam ar lokalizētu slimību lokāla terapija sniegtu ieguvumu, parasti par obligātu priekšnosacījumu tiek uzskatīts sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums > 10 gadiem. Lai arī sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums ir galvenais faktors, kas nosaka, vai pacientam terapija sniegs iespējamu ieguvumu, pacientiem vienā vecuma grupā tas var ievērojami atšķirties. Šo mainību var skaidrot galvenokārt ar blakusslimībām, kas nāvi vīriešiem ar lokalizētu PV paredz labāk nekā bioloģiskais vecums (12).

Tādēļ Starptautiskās Geriatrikās onkoloģijas biedrības (*SIOG – International Society of Geriatric Oncology*) Priekšdziedzera vēža darba grupa iesaka lēmumu par gados vecāku PV slimnieku terapiju balstīt uz sistemātisku veselības stāvokļa novērtēšanu (13). Tādēļ vispirms senioriem ar PV ir jāveic veselības stāvokļa skrīnings, lai veselīgus pacientus atšķirtu no pacientiem ar traucējumiem (14).

Pētījumos ir pierādīts, ka *G8 (Geriatric 8)* veselības stāvokļa skrīninga instrumenti ļauj atšķirt šādus pacientus (skatīt 14.1. tabulu), un tie pacientus ļāva nošķirt labāk nekā "Slimīgu gados vecāku cilvēku aptauja" (*VES-13 – Vulnerable Elders Survey*). Ir arī citi instrumenti, taču tie vēl nav salīdzināti, piemēram, Groningenas Vārguma indekss (*GFI – Groningen Frailty Index*), saīsinātais vispusīgais geriatrikās novērtējums (*aCGA – abbreviated comprehensive geriatric assessment*), *Fried* vārguma kritēriji (*Fried Frailty criteria*) un *Barber* (15,16).

14.1. tabula. *Geriatric 8 (G8)* vārguma skrīninga metode

	Jautājumi	Iespējamās atbildes (punkti)
A	Vai pēdējo 3 mēnešu laikā ēstgribas zuduma, gremošanas traucējumu, košļāšanas vai rīšanas traucējumu dēļ ir samazinājies apēstās pārtikas daudzums?	0 = ievērojami samazinājies pārtikas patēriņš
		1 = vidēji samazinājies pārtikas patēriņš
		2 = nav samazinājies pārtikas patēriņš
B	Ķermeņa masas samazināšanās pēdējo 3 mēnešu laikā?	0 = ķermeņa masa samazinājusies par > 3 kg
		1 = nav zināms
		2 = ķermeņa masa samazinājusies par 1 –3 kg
		3 = ķermeņa masa nav samazinājusies
C	Kustīgums / mobilitāte?	0 = gulošs vai sēdošs krēslā
		1 = spēj izkāpt no gultas / piecelties no krēsla, taču neiziet ārpus mājas
		2 = iziet ārpus mājas
E	Neiropsihiskie traucējumi?	0 = smaga demence vai depresija
		1 = viegla demence
		2 = nav psihisku traucējumu
F	ĶMI? (masa kg)/(augums m ²)	0 = ĶMI < 19
		1 = ĶMI ir no 19 līdz < 21
		2 = ĶMI ir no 21 līdz < 23
		3 = ĶMI ≥ 23
H	Lieto vairāk nekā trīs recepšu zāles dienā?	0 = jā
		1 = nē
P	Kā pacients uztver savu veselības stāvokli, salīdzinot ar citiem tāda paša vecuma cilvēkiem?	0,0 = nav labs
		0,5 = nezina
		1,0 = kā labu
		2,0 = kā labāku
	Vecums	0: > 85
		1: 80–85
		2: < 80
	Kopējais punktu skaits	0–17

ĶMI – ķermeņa masas indekss

Ja *G8* punktu skaits pārsniedz 14, pacienti tiek atzīti par veselīgiem, un šādiem pacientiem jāsaņem tāda pati terapija kā gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem ar traucējumiem (*G8* punktu skaits ≤ 14) jāveic pilnīga geriatrika izmeklēšana, novērtējot blakusslimības, barojuma stāvokli, kognitīvās un

psihiskās funkcijas (17). Šāda vērtējuma mērķis ir noskaidrot, vai "traucējumi" ir atgriezeniski. Pacientiem ar atgriezeniskiem traucējumiem ("slimīgiem pacientiem") terapija jāveic atbilstoši EAU vadlīnijām. Pacientiem ar neatgriezeniskiem traucējumiem ("vārgiem pacientiem") terapija ir jāpielāgo (13).

14.2.1. Blakusslimības

Blakusslimības ir nozīmīgākais mirstības paredzes faktors. Izmantojot Čārlsona (*Charlson*) indeksu *Tewari et al.* pierādīja, ka blakusslimības vīriešiem ar lokalizētu PV, kas ārstēti ar RP, ir nozīmīgākais vēža nespecifiskās mirstības paredzes faktors (18). Šis atklājums nesen tika apstiprināts SEER datu bāzes pacientu kohortā – visiem šiem pacientiem bija pret terapiju rezistents PV. Pēc 10 gadiem vairums vīriešu ar punktu skaitu > 2 Čārlsona skalā bija nomiruši citu cēloņu dēļ neatkarīgi no vecuma un audzēja agresivitātes (12).

Pašlaik Kumulatīvā saslimšanu novērtēšanas skala – Geriatrija (*CISR-G – Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics*) (19) ir labākais pieejamais instruments ar PV nesaistītas nāves riska novērtēšanai. Čārlsona indekss vērtē tikai iespējami letālas blakusslimības, bet *CISR-G* vērtējumā ietverti arī neletāli traucējumi atbilstoši to smaguma pakāpei un kontroles līmenim (21). Skatīt 14.2. tabulu.

14.2. tabula. Kumulatīvā saslimšanu novērtēšanas skala – Geriatrija (*CISR-G*)

KUMULATĪVĀ SASLIMŠANU NOVĒRTĒŠANAS SKALA	
Pacients	Vecums
Vērtētājs	Datums
Norādījumi: Lūdzu, skatīt <i>CISR-G</i> rokasgrāmatu. Līnijā aiz katra novērtējuma punkta ierakstiet īsu aprakstu par medicīniskajiem traucējumiem, kuru dēļ piešķirts punktu skaits. (Vairāk vietas pierakstiem ir lapas otrā pusē).	
Novērtēšanas stratēģija	
0	Nav
1	Viegla (vai iepriekš bijuši nozīmīgi traucējumi)
2	Vidēji smaga (mērena nevarība vai saslimstība, nepieciešama pirmās izvēles terapija)
3	Smaga (pastāvīga smaga nevarība / nekontrolējami hroniski traucējumi)
4	Ārkārtīgi smaga (nekavējoties nepieciešama terapija / galaorgāna mazspēja / smagi funkciju traucējumi)
Punktu skaits	
Sirds	
Asinsvadu sistēma	
Elpošanas sistēma	
Acis, ausis, deguns, rīkle un aizdegune	
Gremošanas trakta augšdaļa	
Gremošanas trakta leļusdaļa	
Aknas	
Nieres	
Uroģenitālā sistēma	
Skeleta un muskuļu sistēma / klājaudu sistēma	
Nervu sistēma	
Endokrīnā sistēma / metabolisms	
Psihiska saslimšana	
Kopējais punktu skaits	

Pacients tiek uzskatīts par veselīgu, ja viņam nav 3. pakāpes punktu

Slimīgs: viens vai divi 3. pakāpes vērtējumi

Vārgs: vairāk nekā divi 3. pakāpes vai 4. pakāpes vērtējumi

Pārāk slim: vairāki 4. pakāpes vērtējumi

14.2.2. Neatkarība ikdienas aktivitātēs

Neatkarības līmenis ikdienas aktivitātēs ir vēl viens faktors, kas ietekmē senioru dzīvildzi (22–24). Atkarību var novērtēt, izmantojot Ikdienas dzīves aktivitāšu (*ADL – Activities of Daily Living*) un Ikdienas dzīves instrumentālo aktivitāšu (*IADL – Instrumental Activities of Daily Living*) skalas. *ADL* skalā tiek novērtēta spēja veikt ikdienas pamatdarbības, bet *IADL* skalā tiek novērtētas darbības, kuru veikšanai nepieciešams augstāks kognitīvo un spriešanas spēju līmenis (piemēram, spēja rīkoties ar naudu vai zālēm, lietot transportlīdzekli vai tālruni).

14.2.3. Nepietiekama uztura uzņemšana

Arī nepietiekama uztura uzņemšana senioriem ir saistīta ar lielāku mirstību (25). Pacienta barojumu var noteikt pēc pacienta ķermeņa masas pārmaiņām pēdējo 3 mēnešu laikā:

- labs barojums – ķermeņa masa samazinājusies par < 5 %;
- nepietiekama barojuma risks – ķermeņa masa samazinājusies par 5–10 %;
- smaga malnutrīcija – ķermeņa masa samazinājusies par > 10 %.

14.2.4. Kognitīvie traucējumi

Pētījumi liecina, ka viegli un vidēji līdz smagi kognitīvi traucējumi senioriem ir saistīti ar paaugstinātu mirstības risku (26). Pacientiem, kuriem tiek veikta nopietna plānveida ķirurģiska operācija, piemēram, RP, pierādīta pacienta kognitīvo traucējumu pakāpes pirms terapijas saistība ar pēcooperācijas sarežģījumiem un mirstību ilgtermiņā (27). Taču maz ticams, ka medicīniska iejaukšanās var novērst kognitīvos traucējumus, izņemot depresiju, kuras ārstēšanai ir veiksmīgas terapijas metodes (13).

14.2.5. Secinājumi

SIOG Priekšdziedzera vēža darba grupa iesaka veikt sistemātisku skrīningu, izmantojot *G8* aptauju (13). Pacientam ar traucējumiem (*G8* punktu skaits < 14) jāveic pilnīga geriatriskā izmeklēšanai, lai noskaidrotu jebkādu traucējumu iespējamo atgriezeniskumu (13).

Seniorus var iedalīt vienā no četrām veselības stāvokļa grupām, pamatojoties uz *G8* skrīninga rezultātu – ja punktu skaits pārsniedz 14, patients tiek atzīts par veselīgu. Ja *G8* punktu skaits nepārsniedz 14, patients tiek atzīts par slimīgu vai vārgu atkarībā no novērtējuma *CISR-G* skalā. Tad terapijas pieeja varētu būt šāda:

1. "Veseliem" vai "veselīgiem" gados vecākiem vīriešiem ir jāsaņem standarta terapija.
2. "Slimīgiem" pacientiem (t. i., ar atgriezeniskiem traucējumiem) pēc visu geriatrisko traucējumu novēršanas, veicot geriatrisku terapiju, jāsaņem standarta terapija.
3. "Vārgiem" pacientiem (t. i., ar neatgriezeniskiem traucējumiem) jāsaņem pielāgota terapija.
4. Pacientiem, kuri ir "pārāk slimi" vai ar "terminālu slimību", jāsaņem tikai simptomātiska paliatīva terapija (13).

Pēc visu atgriezenisko traucējumu novēršanas līdzīga uroloģiska pieeja jāpiemēro veselīgiem vai slimīgiem pacientiem, balstoties uz pastāvošajām rekomendācijām (28,29). Gados vecāki vīrieši ar PV jāārstē atbilstoši individuālajam veselības stāvoklim, un terapija būs atkarīga no vajadzībām, kas saistītas ar blakusslimībām, nevis vecumu gados.

14.3. Terapija

14.3.1. Lokalizēts PV

14.3.1.1. Atliktā terapija (*dinamiska novērošana, nogaidoša novērošana*)

Šis jautājums jau sīkāk aplūkots citā nodaļā (skatīt 8. nodaļu). Jaunākie pierādījumi liecina, ka aktīva terapija lielāko ieguvumu sniegs pacientiem ar vidēja vai augsta riska slimību un lielāko sagaidāmo dzīvildzi.

14.3.1.2. Radikāla prostatektomija

Pierādīts, ka vidēja un īpaši augsta riska slimības gadījumā senioriem ar dažām blakusslimībām RP palielina sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu (4,30).

Īstermiņa pēcoperācijas komplikāciju risks, šķiet, vairāk ir saistīts ar blakusslimības smaguma pakāpi, nevis hronoloģisko vecumu. Savukārt ilgstošas urīna nesaturēšanas risku pēc RP vairāk ietekmē vecums, nevis blakusslimības (31,32).

14.3.1.3. Distances staru terapija

Gan gados vecākiem, gan jaunākiem pacientiem distances staru terapija un RP ļauj panākt līdzīgu vēža kontroles un ar terapiju saistīto blakusslimību galarezultātu, pieņemot, ka intensitātes modulētā staru terapijā (*IMRT*) vai attēlvadītā staru terapijā (*IGRT*) izmantotā deva ir > 72 Gy (33).

ADT un distances staru terapijas kombinēšanas trūkumi gados vecākiem pacientiem aplūkoti jau iepriekš (skatīt 12. nodaļu). Sevišķi svarīgi novērtēt pacienta sirds funkciju, jo ADT pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir sirds slimība, var būt saistīta ar palielinātu komplikāciju sastopamību un mirstību. Blakusslimība vien var būt stāvokli pasliktinošs faktors, kā tas nesen apgalvots par pacientiem ar lokalizētu augsta riska slimību (34).

14.3.1.4. Minimāli invazīva terapija

Minimāli invazīvas terapijas metodes pašlaik tiek izstrādātas, taču vēl arvien nav pierādījumu par to nozīmi.

14.3.1.5. Androgēndepīvas terapija

Pacientiem ar nemetastātisku, lokalizētu PV, kuri nav piemēroti uz izārstēšanu vērstai terapijai, tūlītēju ADT drīkst izmantot tikai tad, ja pacientam nepieciešama paliatīva simptomu mazināšana. Lokāli progresējuša T3–T4 stadijas PV gadījumā tūlītēja ADT var sniegt ieguvumu pacientiem ar PSA > 50 ng/ml un PSA DL < 12 mēneši (35,36).

14.3.2. Progresējis PV

14.3.2.1. Hormonus iepriekš nelietojuši pacienti ar PV

Pret hormoniem jutīga, metastātiska PV gadījumā pirmās izvēles terapija ir ADT. *SIOG* Priekšdziedzera vēža darba grupa iesaka pārbaudīt sākotnējo kaulu minerālblīvumu un veikt osteoporozes profilaksi ar kalcija un D vitamīna preparātiem (13).

Pacientiem, kuriem tiek veikta ADT, regulāra bifosfonātu vai denosumaba lietošana skeleta komplikāciju profilaksei nav ieteicama, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināts lūzumu risks vai ir kastrācijrezistents PV ar metastāzēm kaulos (37).

14.3.2.2. Metastātisks kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis (*mKRPV*)

Metastātiska, kastrācijrezistenta priekšdziedzera vēža (*KRPV*) gadījumā ķīmijterapija ar docetakselu (pa 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām) ir parastā terapijas shēma veselīgiem un slimīgiem gados

vecākiem vīriešiem (38), un atbildes reakcijas un panesamības biežums ir tāds pats kā gados jaunākiem pacientiem (39). Taču docetaksela panesamība, to lietojot reizi 3 nedēļās, vārgiem gados vecākiem vīriešiem nav īpaši pētīta. Gados vecākiem un vārgiem pacientiem jāapsver profilaktiska *G-CSF* lietošana.

Pierādīts, ka vairāki jaunie līdzekļi (kabazitaksels, abiraterona acetāts, enzalutamīds, sipuleucels-T) palielina dzīvildzi ķīmijterapiju iepriekš saņēmušiem un ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem senioriem ar metastātisku KRPV (40–45).

Paliatīva KRPV terapija ietver paliatīvu ķirurģisku terapiju, radionuklīdu lietošanu, distances staru terapiju un medikamentozu sāpju un simptomu terapiju.

14.4. Secinājumi un rekomendācijas

	PL	IP
<i>Veselības stāvokļa novērtēšana</i>		
Senioriem ar lokalizētu PV sistemātiski jāveic veselības stāvokļa skrīnings.	1b	A
Veselības stāvokļa skrīnings jāveic ar <i>G8</i> skrīninga instrumentu.	2a	A
Pacientiem, kuriem <i>G8</i> punktu skaits ir ≤ 14 , jāveic pilnīga geriatriskā izmeklēšana, un vēlams, lai to veiktu geriatriskā medicīnā specializējusies medicīnu komanda.	2a	A
Pamatojoties uz šo novērtējumu, seniorus var iedalīt vienā no četrām grupām: 1. " Veseliem " vai " veselīgiem " gados vecākiem vīriešiem ir indicēta standarta terapija. 2. " Slimīgiem " pacientiem (t. i., ar atgriezeniskiem traucējumiem) pēc visu geriatrisko traucējumu novēršanas, veicot geriatrisku terapiju, indicēta standarta terapija. 3. " Vārgiem " pacientiem (t. i., ar neatgriezeniskiem traucējumiem) indicēta pielāgota terapija. 4. Pacientiem, kuri ir " pārāk slimi " vai ar " terminālu slimību ", indicēta tikai simptomātiska paliatīva terapija.	3	B
<i>Terapija</i>		
<i>Lokalizēta slimība</i>		
"Veselīgiem" un "slimīgiem" senioriem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu > 10 gadiem, kuriem noteikta augsta riska PV diagnoze, jāpiedāvā standarta terapija.	2b	A
"Vārgiem" pacientiem un pacientiem, kuri ir "pārāk slimi", tūlītēja ADT jāizmanto tikai paliatīvai simptomu mazināšanai.	1b	A
Mīnīmāli invazīvas terapijas metodes senioriem ikdienas praksē nav jāpiemēro. Šīm terapijas metodēm ir nozīme tikai īpaši atlasītiem veselīgiem un slimīgiem senioriem ar vidēja riska slimību.	3	B
<i>Progresējusi slimība</i>		
Pacientiem ar augstu lūzumu risku ieteicama kaulu minerālblīvuma novērtēšana un osteoporozes izraisītu lūzumu profilakse.	2b	A
Jaunos ķīmijterapijas un hormonālos līdzekļus var veiksmīgi izmantot veselīgiem un slimīgiem pieaugušajiem.	1b	B

14.5. Atsauces

1. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(17):2758-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886>
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Registry database. *Eur J Cancer* 2013 Oct. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180>
3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. eds. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda MD: National Cancer Institute, 2008. http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/ [Access date February 2014]
4. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer* 2012 Jun;118(12):3062-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006014>
5. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of preoperative nomogram. *BJU Int* 2008 Mar;101(5):541-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257855>
6. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2242-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616>
7. Bubolz T, Wasson JH, Lu-Yao G, et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. *Urology* 2001 Dec;58(6):977-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744472>
8. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Hendrikx AJ, et al. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Apr;58(1):60-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213153>
9. Hamilton AS, Albertsen PC, Johnson TK, et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int* 2011 Feb;107(4):576-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735387>
10. Rider JR, Sandin F, Andrén O, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013 Jan;63(1): 88-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902040>
11. Akre O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):554-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664039>
12. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357791>
13. Droz J-P, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet Oncology* 2014. In press

14. Kenis C, Brond D, Libert Y, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013 May;24(5):1306-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293115>
15. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):e437-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026829>
16. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr 9001).
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/29/15_suppl/9001?rss=1
17. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012 Aug;23(8):2166-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250183>
18. Tewari A, Johnson CC, Divine G, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1513-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210> 119. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995 Feb;43(2):130-137.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836636>
20. Groome PA, Rohland SL, Siemens DR et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer* 2011 Sep;117(17):3943-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858801>
21. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000 Mar;36(4):453-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717521>
22. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 Sep;185:914-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222>
23. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969 Autumn;9(3):179-86. 1[No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>
24. Stineman MG, Xie D, Pan Q, et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc* 2012 Mar;60(3):485-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352414>
25. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Sep;67(3):243-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554922>
26. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011 Sep;155(5):300-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893623>
27. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, et al. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012 Jul;215(1):12-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626912>
28. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt PJ, et al; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer In: *EAU Guidelines*, edition presented

at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.

http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/?no_cache=1

29. Thompson I, Trasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007 Jun;177(6):2106-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/175092971>
30. Alibhai SM, Naglie G, Nam R, et al. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? *J Clin Oncol* 2003 Sep;21(17):3318-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947068>
31. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 Apr;346(15):1138-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>
32. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000 Jan;283(3): 354-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647798>
33. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(16):3376-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177097>
34. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008 Jan;299(3):289-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
35. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24(12):1868-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
36. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008 May;53(5):941-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>
37. Aapro M, Saad F. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol* 2012 Apr;4(2):85-101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/224967112>
38. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>
39. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55: 1368-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755>
40. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct;376(9747):1147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>

41. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2402-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295>
42. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(21):1995-2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>
43. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):983-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>
44. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep;367(13):1187-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>
45. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Jul;363(5):411-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>

15. DZĪVES KVALITĀTE PACIENTIEM AR LOKALIZĒTU PV

15.1. Ievads

Sagaidāmā atlikušā dzīves ilguma palielināšanās pacientiem ar lokalizētu PV padarījusi dzīves kvalitāti pēc terapijas par galveno jautājumu PV pārdzīvojušiem cilvēkiem. Terminu “ar veselību saistītā dzīves kvalitāte” parasti lieto, lai raksturotu slimības un ārstēšanas ietekmi uz cilvēka pašsajūtu un fizisko, emocionālo un sociālo dzīvi, tai skaitā ikdienas darbībām (1). Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte ir uz pacientu vērsts galarezultāts, ko novērtē pats pacients; tas ir svarīgi, jo ārsti parasti slimības un ārstēšanas ietekmi uz savu pacientu dzīvi novērtē pārāk zemu (2).

PV gadījumā ar veselību saistīto dzīves kvalitāti parasti iedala PV specifiskajā un vispārējā. PV specifiskā ar dzīves veselību saistītā dzīves kvalitāte saistīta ar slimībai specifiskajiem PV galarezultātiem, piemēram, urīnceļu, zarnu un seksuālo funkciju. Vispārējā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte saistīta ar vispārējiem labsajūtas, tai skaitā fiziskās, sociālās, emocionālās un kognitīvās funkcionēšanas aspektiem, vitalitāti/nespēku, sāpēm, vispārējo veselības stāvokli, kopējo dzīves kvalitāti un apmierinātību ar dzīvi (3).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte tiek noteikta ar standartizētām aptaujām, kas apkopo datus par pacientu un sniedz objektīvu gan vispārējo, gan slimībai specifisko jomu novērtējumu un uztveri (4,5).

Dažādiem terapijas veidiem ir atšķirīga ietekme uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Lai informētu pacientus par terapijas iespējām un ņemtu vērā katram pacientam pieņemamākos dažādos iespējamajos galarezultātos, ir jāsalīdzina mūsdienās biežāk lietotie lokalizēta PV terapijas veidi. Joprojām ir ļoti maz objektīvu datu par PV terapiju un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, galvenokārt prospektīvu pētījumu trūkuma dēļ.

15.2. Dinamiska novērošana

Lai arī dinamiskas novērošanas laikā nerodas terapijas izraisītas blakusparādības, tā ir saistīta ar paaugstinātu psiholoģiska distresa risku, kam var būt nozīmīga ietekme uz pacienta ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Pacientiem, kuri var nejusties labi dinamiskās novērošanas laikā, ir noteikti riska faktori. Tie ir pacienta uzskats, ka lēmumus pieņem pārsvarā ārsts, slikts fiziskās veselības novērtējums, augsts neirotisma (trauksmes) līmenis, augsts PSA līmenis, partneres/partnera trūkums, garīgās veselības

traucējumi, nesēn noteikta diagnoze un mazāks diagnostiskā biopsijā iegūts punkcijas biopsijas audu paraugu skaits. Daudzfaktoru analizē atklāts, ka visiem šiem faktoriem ir nozīmīga pozitīva saistība ar zemāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes līmeni (6,7). *PRIAS* dinamiskās novērošanas pētījumā pirmajos 9 novērošanas mēnešos vīriešiem trauksme un distress nepastiprinājās un saglabājās zemā līmenī (8) (PL: 1b).

Ilgtermiņa dati no nejausinātiem kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros tika salīdzināta nogaidošā novērošana un RP (9), liecināja, ka depresija, labsajūta un psiholoģiskais stāvoklis 8 gadu laikā terapijas grupās nozīmīgi neatšķīrās, savukārt fizisko simptomu gaita atšķīrās. Visā novērošanas periodā vīrieši RP grupā biežāk ziņoja par simptomiem, kas bija saistīti ar urīna noplūdi, erekciju un dzimumdzīvi, salīdzinot ar pētījuma sākumu (PL: 1b).

Bez psiholoģiskā distresa vīriešiem, kuriem netiek veikta pretvēža ārstēšana, pēc 12–36 novērošanas mēnešiem kairinoši obstruktīvi urīnceļu simptomi var būt biežāk nekā pacientiem pēc RP vai ST (10) (PL: 2b).

15.3. Radikāla prostatektomija

Vairākos klīniskos pētījumos pierādīts, ka RP ir nozīmīga negatīva ietekme uz daudzām dzīves kvalitātes jomām, tai skaitā zemāks seksuālās funkcijas novērtējums, zemāks urīnceļu funkcijas un nesaturēšanas novērtējums un sliktāka fiziskā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (11–13).

Priekšdziedzera vēža galarezultātu pētījumā (*PCOS – Prostate Cancer Outcomes Study*) 8,7 % vīriešu pēc 24 mēnešiem raizējās par urīnceļu kontroles trūkumu, bet 41,9 % pacientu ziņoja, ka seksuālā funkcija ikdienā rada mērenus un lielus sarežģījumus (14). Seksuālā funkcija un seksuālā interese ir divas priekšdziedzerim specifiskas jomas, kas pēc ķirurģiskas terapijas samazinās visvairāk un pēc 1 gada vēl arvien ir visvairāk ietekmētās jomas. Seksuālā disfunkcija un urīna nesaturēšana izzūd 2–3 gadu laikā (15,16), un urīna nesaturēšana visizteiktākā ir 2 mēnešus pēc operācijas (11) (PL: 2a).

Lai gan ir noteikti sasniegumi, kas palīdz samazināt šīs blakusparādības, piemēram, nervus saudzējoša RP un robotasistēta radikāla prostatektomija (*Sex Med*), to ietekme uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti joprojām ir pretrunīga. Neirovaskulāro kūlīšu saglabāšana samazina erektilās disfunkcijas sastopamību (11,17) un var palīdzēt uzlabot urīnceļu funkciju (18). Pierādīts, ka *Sex Med* un atklātas RP funkcionālie galarezultāti ir salīdzināmi, tāpēc teorētiski to gadījumā vajadzētu būt līdzīgam arī ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējumam (19). *Sex Med* nepanāca arī laparoskopiskas RP funkcionālā galarezultāta uzlabošanu, un pēc 36 mēnešu novērošanas prospektīvā nerandomizētā salīdzinājumā urīnceļu funkcijas/raižu novērtējums un dzimumfunkcijas/raižu novērtējums neatšķīrās (17). Savukārt divos nelielos prospektīvos, nejausinātos salīdzinošos pētījumos *Sex Med* grupā bija labāks urīna saturēšanas un erektilās funkcijas galarezultāts nekā laparoskopiskas prostatektomijas grupā (20,21). Turklāt *Novara* publicētā sistemātiskā pārskatā (22) pierādīts, ka, pamatojoties uz pieejamo datu kvalitāti, nav iespējams secināt, ka kāda no pieejām ir pārāka, vērtējot pēc dzīvildzes. Vispārīgās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes jomas, kas varēja mainīties pēc operācijas, bija sāpes un enerģija (14). Vairākos pētījumos pierādīts, ka uzreiz pēc RP sāpes pastiprinās un enerģija samazinās, taču 12 mēnešu laikā šie rādītāji parasti uzlabojas (15,23).

Nesēn ieteikta jauna metodika galarezultātu ziņošanai pēc RP – tā dēvētā "trifekta" (24) un "pentafekta" (25). Jaunā metode apvieno galvenos galarezultātus, tai skaitā urīna saturēšanu, seksuālo spēju un vēža kontroli (trifekta) un perioperatīvās komplikācijas, un pozitīvas atrades biežumu rezekcijas līnijā (pentafekta). Pentafekta atspoguļo pacienta gaidas un apmierinātību pēc operācijas precīzāk, un to var izmantot, konsultējot pacientus ar klīniski lokalizētu PV. Trifekta un pentafekta galarezultātu izmantošana ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtēšanai pēc operācijas vēl ir jāpamato.

15.4. Distances staru terapija un zemu devu jaudas brahiterapija

Pacientiem, kuriem tiek veikta distances staru terapija un zemu devu jaudas brahiterapija ar jodu-125, pēc ārstēšanas var būt urīnceļu, seksuālā un zarnu disfunkcija. Abas metodes var izraisīt kairinājuma neatliekamas urinēšanas simptomus, piemēram, neatliekamu vajadzību, biežu urinēšanu un nesaturēšanu neatliekamas vajadzības gadījumā, kas negatīvi ietekmē kopējo urīnceļu funkciju un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (11).

Prospektīvā, daudzcentru pētījumā pierādīts, ka distances staru terapijas ietekme uz urīnceļu simptomiem izzuda pēc 12 mēnešiem, un pēc 24 mēnešiem tie bija mazāki nekā sākotnēji (11). Tajā pašā pētījumā pacienti zemu devu jaudas brahiterapijas grupā ziņoja par nozīmīgu urīnceļu kairinājuma vai obstrukcijas un urīna nesaturēšanas pastiprināšanos, salīdzinot ar sākumstāvokli. Par urīna nesaturēšanu pēc zemu devu jaudas brahiterapijas 1–2 gadus pēc terapijas ziņoja 4–6 % pacientu. Astoņpadsmit procenti pacientu zemu devu jaudas brahiterapijas grupā un 11 % pacientu distances staru terapijas grupā pēc 1 gada ziņoja par mērenu vai stiprāku distresu vispārējo urīnceļu simptomu dēļ (11) (PL: 3).

Pierādīts, ka gan distances staru terapijai, gan zemu devu jaudas brahiterapijai ir nozīmīga ietekme uz zarnas un taisnās zarnas ar veselību saistītām dzīves kvalitātes jomām (11). Zarnas/taisnās zarnas problēmu vispārējā ietekme ir gandrīz tikpat svarīga, kā urīnceļu jomai (26,27). Simptomi sākās terapijas laikā vai neilgi pēc tās, un dažkārt turpinājās novērošanas laikā. Par rektālu neatliekamu vajadzību, biežu vēdera izeju, sāpēm, fēču nesaturēšanu vai hematohezijas izraisītu distresu, kas saistīts ar zarnas darbību, tika ziņots 9 % pacientu 1 gadu pēc distances staru terapijas vai zemu devu jaudas brahiterapijas (11). Divus gadus pēc mūsdienīgas palielinātas devas distances staru terapijas līdz 11 % pacientu bija mērenas/lielas zarnas ar veselību saistītās dzīves kvalitātes problēmas. Zarnas ar veselību saistītā dzīves kvalitāte bija saistīta ar sākotnējām funkcijām, < 25 % taisnās zarnas tilpuma, kas saņēma devu līdz 70 Gy (V70), un aspirīna lietošanu (28). Daudzfaktoru analīze liecināja, ka zarnas un taisnās zarnas simptomi pēc zemu devu jaudas brahiterapijas bija mazāk izteikti nekā pēc distances staru terapijas (4) (PL: 2a).

Par statistiski nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes samazināšanos pēc 6 gadiem pacientiem, kuriem tika veikta zemu devu jaudas brahiterapija ar jodu-125, tika ziņots saistībā ar urīnceļu simptomiem, zarnas simptomiem, sāpēm, fizisko aktivitāti un seksuālo aktivitāti (29). Tomēr vairums šo pārmaiņu nebija klīniski būtiskas. Pēc 1 gada ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējums atjaunojās līdz aptuveni sākotnējam līmenim un saglabājās stabils līdz 6 gadiem pēc ārstēšanas. Vienīgās klīniski būtiskās pārmaiņas tika novērotas emocionālā jomā un seksuālā aktivitātē. Pacientiem, kuriem veikta ST, uztura korekcijai nebija statistiski nozīmīgas pozitīvas ietekmes uz gastrointestinālām blakusparādībām vai citiem ar veselību saistītās dzīves kvalitātes aspektiem (30) (PL: 1b).

Adjuvanta androgēnus deprivējoša terapija var pastiprināt distances staru terapijas un zemu devu jaudas brahiterapijas nevēlamo ietekmi uz seksualitāti, vitalitāti (11) un ilgstošām zarnas funkcijām (31).

No vispārīgām jomām pēc distances staru terapijas bieži ziņots par nogurumu. Nespēks laika gaitā pastiprinājās, un lielākā nespēka pakāpe tika novērota distances staru terapijas beigās. Par stipru nogurumu 5 gadus pēc terapijas ziņoja 4 % pacientu, un tas nevēlami ietekmēja dzīves kvalitāti (32).

Vīriešiem, kuriem tika veikta intersticiāla zemu devu jaudas brahiterapija, vispārējā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte pazeminājās tikai nedaudz. Par fiziskā un funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos ziņots pirmajos pāris mēnešos pēc implanta ievietošanas, taču pirmsārstēšanas funkcionālais līmenis vairumam vīriešu atjaunojās viena gada laikā pēc implanta ievietošanas (29).

15.5. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes salīdzinājums starp terapijas metodēm

Trūkums visos publicētos pētījumos, kuros novērtēta dzīves kvalitāte, ir nerandomizēta iedalīšana grupās noteiktai terapijai, tāpēc iespējama pacientu atlases sistēmātiska kļūda, kas var ietekmēt galarezultātu. Tādēļ informācija par salīdzinošajiem galarezultātiem ir balstīta galvenokārt uz rezultātiem, kas iegūti nerandomizētās novērojuma kohortās. Terapijas salīdzināšanai nepieciešama ilgstoša

novērošana, jo dzīves kvalitāte ar laiku var mainīties. Veikts ļoti maz klīnisko pētījumu, kuros tieši salīdzinātas dažādas terapijas metodes.

Pētījumos par vispārējās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes aspektiem atklāts ļoti maz atšķirību starp klīniski lokalizētas slimības gadījumā lietotajām terapijas metodēm (3,33). Longitudinālos pētījumos gan ķirurģiski, gan ar staru terapiju ārstētie vīrieši ziņojuši par nelielu samazinājumu seksualitātē un vitalitātē/enerģijā neilgi pēc ārstēšanas, un ķirurģisku terapiju saņēmušie vīrieši ziņoja par lielākiem funkcionāliem traucējumiem (23). Tomēr vairumam vīriešu funkcija atjaunojās viena gada laikā pēc ārstēšanas.

PCOS bija pirmais ziņotais prospektīvais pētījums, kurā raksturoti terapijai specifiski dzīves kvalitātes galarezultāti pacientiem ar PV 5 gadus pēc sākotnējās diagnozes noteikšanas (14). Kohortu veidoja vīrieši ar pirmreizēji diagnosticētu lokalizētu PV, kuru terapijā tika izmantota RP (n = 901) vai distances staru terapija (n = 286). Piecus gadus pēc diagnozes noteikšanas vispārējā seksuālā funkcija abās grupās bija samazinājusies līdz aptuveni vienādam līmenim, galvenokārt tāpēc, ka pacientiem distances staru terapijas grupā laikā no 2. līdz 5. gadam turpinājās erektilās funkcijas samazināšanās. Taču erektilā disfunkcija bija izplatītāka RP grupā (attiecīgi 79,3 % un 63,5 %). Aptuveni 14–16 % pacientu RP grupā un 4 % pacientu distances staru terapijas grupā pēc 5 gadiem bija urīna nesaturēšana. Neatliekama vajadzība iztukšot zarnas saturu un sāpīgi hemoroīdi biežāk bija distances staru terapijas grupā (PL: 2a). Taču pēc 15 gadiem vīriešiem, kuriem bija veikta terapija ar RP vai distances staru terapiju, netika novērotas nozīmīgas slimībai specifiskas atšķirības (34). RP un distances staru terapijas blakusparādības 6 un 12 mēnešus pēc terapijas tika vērtētas 278 pacientiem *ERSPC* pētījumā (26). Pacientiem pēc RP nozīmīgi biežāk tika ziņots par urīna nesaturēšanu (39–49 %) un erektilo disfunkciju (80–91 %) nekā pacientiem staru terapijas grupā (attiecīgi 6–7 % un 41–55 %). Zarnas darbības traucējumi (neatliekama vajadzība) bija 30–35 % pacientu distances staru terapijas grupā salīdzinājumā ar 6–7 % pacientu RP grupā (PL: 2a).

Downs et al. noteica tikai zemu devu jaudas brahiterapijas ietekmi uz vispārējo ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un slimībai specifisko ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tika veikta RP (35). Pacientiem zemu devu jaudas brahiterapijas grupā bija nozīmīgi augstāks urīnceļu funkcijas novērtējums 0–6 mēnešus pēc terapijas (84,5 %) nekā pacientiem, kuriem bija veikta RP (63,3 %). Urīnceļu bažu novērtējums nebija nozīmīgi atšķirīgs (attiecīgi 67,7 % un 67,4 %). Abās terapijas grupās novēroja seksuālās funkcijas pavājināšanos, kas neatjaunojās līdz līmenim pirms terapijas (PL: 2a).

Daudzcentru longitudinālā, prospektīvā pētījumā urīnceļu, zarnas un seksuālā funkcija tika salīdzināta pirms RP, distances staru terapijas un zemu devu jaudas brahiterapijas un 24 mēnešus pēc terapijas. Urīna nesaturēšana krasi pastiprinājās pēc RP, savukārt zarnas darbības traucējumi un urīnceļu kairinājums-obstrukcija radās pēc distances staru terapijas un zemu devu jaudas brahiterapijas. Seksuālā funkcija stipri pazeminājās uzreiz pēc ķirurģiskas terapijas, taču vēlāk uzlabojās, bet pēc abu veidu staru terapijas dzimumfunkcija turpināja pavājināties. Pēc 12 mēnešiem nebija urīnceļu funkcijas pārmaiņu un bija maz pārmaiņu kopējā zarnas funkcijā. Dati liecināja, ka pacientam ar zarnu disfunkciju 12 mēnešus pēc distances staru terapijas var būt mērens uzlabojums, taču atsevišķu simptomu tendence atšķīrās. Lai arī caureja turpināja mazināties, tenesmi un rektālā neatliekamā vajadzība mainījās maz, savukārt biežāk radās asiņošanas epizodes no taisnās zarnas (4) (PL: 2a).

Prospektīvā, daudzcentru pētījumā par 435 pacientiem ar ilgāku novērošanu (36 mēneši) tika pierādīts, ka blakusparādības, piemēram, ar urīnceļiem saistītās blakusparādības pēc distances staru terapijas un ar seksuālo funkciju saistītās blakusparādības pēc zemu devu jaudas brahiterapijas, ilgtermiņā mainījās, un ar laiku samazinājās atšķirības dažādu terapijas metožu grupās. Taču šīs pārmaiņas bija nelielas. Saskaņā ar citiem ziņojumiem ar RP ārstētajā grupā urīna nesaturēšana pastiprinājās un seksuālā funkcija pavājinājās lielākā pakāpē, bet urīnceļu kairinājums-obstrukcija samazinājās lielākā pakāpē nekā zemu devu jaudas brahiterapijas grupā. Būtiskas atšķirības starp terapijas grupām saglabājās līdz 3 gadu novērošanas laikā (36) (PL: 2a).

Amerikas Ķirurgu koledžas Onkoloģijas grupas 3. fāzes Ķirurģiskas prostatektomijas un intersticiālas staru terapijas salīdzinājuma klīniskā pētījumā (*American College of Surgeons Oncology group phase III Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial*) tika salīdzināta RP un zemu devu jaudas brahiterapija, taču pētījums pēc 2 gadiem tika slēgts neliela pacientu skaita palielinājuma dēļ, jo pēc vidēji 5,3 gadiem bija 168 pētījumam piemēroti vīrieši, kuri vai nu izvēlējās, vai nejausināti tika iedalīti RP vai brahiterapijas grupā (37). Nebija nekādu atšķirību zarnas funkcijas vai hormonālā jomā. Taču vīriešiem zemu devu jaudas brahiterapijas grupā bija nedaudz labāks dzīves kvalitātes urīnceļu jomas (91,8 un 88,1; $p = 0,02$) un seksuālo funkciju jomas (52,5 un 39,2; $p = 0,001$) novērtējums, kā arī pacientu apmierinātība (93,6 un 76,9 %; $p < 0,001$). Jāatzīmē, ka ārstēšanas izvēle nejausināta bija tikai 19 % gadījumu (PL: 2a).

Populācijas pētījumā PV pārdzīvojušiem pacientiem Norvēģijā, tai skaitā vīriešiem, kuriem netika veikta nekāda aktīva terapija, tika pētīta urīnceļu, zarnas un seksuālās disfunkcijas saistība ar kopējo dzīves kvalitāti. Vīrieši, kuriem bija veikta RP, biežāk ziņoja par urīna nesaturēšanu (24 %) nekā vīrieši citās terapijas grupās, taču viņiem bija zemākais mērenu vai stipru urīnceļu kairinājuma-obstrukcijas simptomu līmenis. Vīriešiem "nekādas terapijas" grupā bija augstākais mērenu vai stipru urīnceļu kairinājuma-obstrukcijas simptomu līmenis. Vīrieši, kuriem bija veikta ST, biežāk ziņoja par kairinātas zarnas simptomiem un izkārnījumu noplūdi, salīdzinot ar RP grupu un nekādu terapiju nesāņēmušo pacientu grupu. Visās terapijas grupās bieži bija vāja dzimumtieksme un erektilā funkcija, un vairāk vīriešu RP grupā ziņoja par vāju erektilo funkciju (89 %). Kairinājuma-obstrukcijas urīnceļu simptomi un vāja dzimumtieksme daudzfaktoru analizē bija neatkarīgi saistītas ar zemu kopējo dzīves kvalitāti (10) (PL: 2b).

Vienā institūcijā veiktā pētījumā tika salīdzināti ķirurģiskas ārstēšanas (RP, RALP), zemu devu jaudas brahiterapijas un krioķirurģiskas priekšdziedzera ablācijas galarezultāti (38). Pacientiem zemu devu jaudas brahiterapijas un krioķirurģiskas priekšdziedzera ablācijas grupās ar veselību saistītā dzīves kvalitāte bija saistīta ar labāku urīnceļu funkciju un augstāku traucējumu novērtējumu nekā atklātas RP un RALP grupā. Zemu devu jaudas brahiterapija bija saistīta ar lielāku seksuālās funkcijas un augstāku traucējumu novērtējumu nekā visas citas terapijas metodes. Diemžēl pētījumā tika izmantota *UCLA-PCI* aptauja, kurā nav jautājumu par urīnceļu kairinājuma simptomiem, ko bieži novēro pacientiem pēc zemu devu jaudas brahiterapijas (35). Tas varētu nozīmīgi pazemināt ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējuma rezultātus (PL: 3).

Visu rezumējot, daudziem vīriešiem, kas saņēmuši terapiju klīniski lokalizēta PV ārstēšanai, būs daži sarežģījumi pēc terapijas, kas var ietekmēt viņu ikdienas dzīvi. Tāpēc katram pacientam, pieņemot lēmumu par ārstēšanu, jāizlemj, kurš blakusparādību kopums viņam ir vispieņemamākais.

15.6. Rekomendācijas dzīves kvalitātei PV ārstēšanā

	PL	IP
Pacienti ar zema riska priekšdziedzera vēzi jāinformē par faktu, ka dinamiskas novērošanas funkcionālie rezultāti ir labāki nekā lokālas aktīvas terapijas funkcionālie rezultāti.	2	B
Pacienti jāinformē, ka funkcionālais galarezultāts pēc <i>Sex Med</i> un pēc atklātas prostatektomijas būs līdzīgs.	2	B
Pacienti jāinformē, ka ilgtermiņa (15 gadu) dzīves kvalitātes galarezultāts pēc distances staru terapijas un pēc RP būs līdzīgs.	2	B

RP – radikāla prostatektomija.

15.7. Atsauces

1. Leplège A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* 1997 Jul;278(1):47-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207338>
2. Litwin M, Lubeck D, Henning J, et al. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. *J Urol* 1998 Jun;159(6):1988-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598504>
3. Eton DT, Lepore SJ. Prostate cancer and health-related quality of life: a review of the literature. *Psychooncology* 2002 Jul-Aug;11(4):307-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203744>
4. Talcott JA, Manola J, Clark JA, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003 Nov;21(21):3979-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581420>
5. Clark JA, Talcott JA. Symptom indexes to assess outcomes of treatment for early prostate cancer. *Med Care* 2001 Oct;39(10):1118-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567174>
6. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol* 2010 May;183(5):1786-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299064>
7. Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol* 2013 Jul;64(1):30-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357351>
8. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide; the PRIAS study. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):597-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159452>
9. Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term Distress After Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Prostate Cancer: A Longitudinal Study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2013 Dec;64(6):920-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465517>
10. Kyrдалen AE, Dahl AA, Hernes E, et al. A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):221.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672151>
11. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate- cancer survivors. *N Engl J Med* 2008 Mar;358(12):1250-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>
12. Gacci M, Simonato A, Masieri L, et al. Urinary and sexual outcomes in long-term (5+ years) prostate cancer disease free survivors after radical prostatectomy. *Health Qual Life Outcomes* 2009 Nov;7:94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912640>
13. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009 Aug;27(24):3916-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620493>
14. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000 Oct;92(19):1582-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018094>

15. Litwin MS, Melmed GY, Nakazon T. Life after radical prostatectomy: a longitudinal study. *J Urol* 2001 Aug;166(2):587-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458073>
16. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000 Jan;283(3): 354-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647798>
17. Berge V, Berg RE, Hoff JR, et al. 2A prospective study of transition from laparoscopic to robot-assisted radical prostatectomy: quality of life outcomes after 36-month follow-up. *Urology* 2013 Apr;81(4): 781-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465150>
18. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, et al. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology* 2007 Dec;70(6):1127-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158032>
19. Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int* 2009 Nov;104(10):1428-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804427>
20. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, et al. Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011 May;8(5): 1503-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324093>
21. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):606-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22840353>
22. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):431-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749853>
23. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, et al. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology* 1999 Jan;53(1):180-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886609>
24. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
25. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011 May;59(5):702-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296482>
26. Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1619-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250990>
27. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2772-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837992>
28. Hamstra DA, Conlon AS, Daignault S, et al; PROSTQA Consortium Study Group. Multi-institutional prospective evaluation of bowel quality of life after prostate external beam radiation

- therapy identifies patient and treatment factors associated with patient-reported outcomes: the PROSTQA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Jul;86(3):546-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561651>
29. Roeloffzen EM, Lips IM, van Gellekom MP, et al. Health-related quality of life up to six years after (125)I brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Mar;76(4):1054-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097486>
 30. Petterson A, Johansson B, Persson C, et al. Effects of a dietary intervention on acute gastrointestinal side effects and other aspects of health-related quality of life: a randomized controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012 Jun;103(3):333-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633817>
 31. Brassel SA, Elsamanoudi SI, Cullen J, et al. Health-related quality of life for men with prostate cancer- an evaluation of outcomes 12-24 months after treatment. *Urol Oncol* 2012 May 17. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608541>
 32. Fransson P. Fatigue in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy: a prospective 54-year long-term patient-reported evaluation. *J Cancer Res Ther* 2010 Oct-Dec;6(4):516-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358092>
 33. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995 Jan;273(2):129-35.
 34. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *4N Engl J Med* 2013 Jan 31;368(5):436-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497>
 35. Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer-data from CaPSURE. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1822-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532784>
 36. Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* 2010 Nov;28(31):4687-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921463>
 37. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):362-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149658>
 38. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 2010 May;183(5):1822-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303100>

16. VADLĪNIJU KOPSAVILKUMS PAR PRIMĀRU PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA TERAPIJU

Stadija	Terapijas veids	Komentāri	IP
T1a	Nogaidoša novērošana	Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu < 10 gadiem standartterapija, ja adenokarcinomas malignitāte ≤ 6 un 7 pēc Glīsona.	B
	Dinamiska novērošana	Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu > 10 gadiem ieteicama atkārtota stadijas noteikšana ar TRUS un biopsiju.	B
	Radikāla prostatektomija	Izvēles iespēja jaunākiem pacientiem ar lielu sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu, īpaši adenokarcinomām ar malignitāti ≥ 7 pēc Glīsona.	B
	Staru terapija	Izvēles iespēja jaunākiem pacientiem ar lielu sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu, īpaši mazdiferencēta audzēja gadījumā. Augstāks komplikāciju risks pēc TURP, īpaši intersticiālas apstarošanas gadījumā.	B
	Hormonterapija	Nav izvēles iespēja.	A
	Kombinēta terapija	Nav izvēles iespēja.	B
T1b-T2b	Nogaidoša novērošana	Pacientiem, kuriem sagaidāmais atlikušais dzīves ilgums < 10 gadiem.	B
	Dinamiska novērošana	Terapijas izvēles iespēja pacientiem ar PV kT1c–kT2a stadijā, PSA < 10 ng/ml, biopsijā malignitāte < 6 pēc Glīsona, pozitīva atrade ≤ 2 biopsijās, katrā biopsijā ļaundabīgi audi ≤ 50 %.	B
		Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu > 10 gadiem, tiklīdz viņi ir informēti par dzīvildzes datu trūkumu virs 10 gadiem.	
	Pacientiem, kuriem nav pieņemamas ar terapiju saistītās komplikācijas.		
T1a-T2c	Nogaidoša novērošana	Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu < 10 gadiem un malignitāti < 7 pēc Glīsona.	A
		Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu < 10 gadiem un malignitāti = 7 pēc Glīsona.	B
	Radikāla prostatektomija	Izvēles iespēja pacientiem ar PV pT1a stadijā.	A
		Standartterapija pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu > 10 gadiem, kuri pieņem ar terapiju saistītās komplikācijas.	
Staru terapija	Pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu > 10 gadiem, kuri pieņem ar ārstēšanu saistītās komplikācijas.	B	
	Pacientiem, kuriem ķirurģiska terapija ir kontrindicēta.		
	Nepiemēroti ir pacienti ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu 5–10 gadi un mazdiferencētu audzēju (ieteicama kombinēta terapija; skatīt turpmāk).		

Stadija	Terapijas veids	Komentāri	IP
	Brahiterapija	Zemas devas intensitātes brahiterapiju var apsvērt pacientiem ar zema riska PV, kuriem priekšdziedzera tilpums ≤ 50 ml un <i>IPSS</i> ≤ 12 .	B
	Hormonterapija	Simptomātiskiem pacientiem, kuriem nepieciešama paliatīva simptomu mazināšana un kuri nav piemēroti uz izārstēšanu vērstai terapijai.	C
		Antiandrogēnu lietošana ir saistīta ar sliktāku galarezultātu nekā nogaidoša novērošana, tāpēc nav ieteicama.	A
	Kombinēta terapija	Pacientiem ar augsta riska PV neoadjuvanta hormonterapija un hormonterapijas un staru terapijas kombinācija palielina kopējo dzīvildzi.	A
T3-T4	Nogaidoša novērošana	Izvēles iespēja asimptomātiskiem pacientiem ar PV T3 stadijā, malignitāti ≤ 7 pēc Glīsona un sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu < 10 gadiem, kuriem nav piemērota lokāla ārstēšana.	C
	Radikāla prostatektomija	Izvēles iespēja pacientiem ar PV T3a stadijā, PSA < 20 ng/ml, biopsijā malignitāte ≤ 8 pēc Glīsona un sagaidāmais atlikušais dzīves ilgumi > 10 gadiem.	C
		Pacienti jāinformē, ka RP ir saistīta ar paaugstinātu pozitīvas atrades risku rezekcijas līnijā, nevēlamas histoloģiskas atrades un pozitīvu atrades risku limfmezglos, tāpēc var būt indicēta adjuvanta vai sekundāra terapija, piemēram, staru terapija vai androgēnus deprivējoša terapija.	
	Staru terapija	PV T3 stadijā ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu $> 5-10$ gadiem. Iespējams ieguvums no devas palielināšanas > 74 Gy. Var ieteikt kombināciju ar hormonterapiju.	A
	Hormonterapija	Simptomātiski pacienti, plašs PV T3–T4 stadijā, augsts PSA līmenis ($> 25-50$ ng/ml), PSA DL (DL) < 1 gads.	A
		Pacienta izvēle, nepiemēroti pacienti.	
		Tikai hormonterapija nav piemērota pacientiem, kuri ir pietiekami veseli, lai saņemtu staru terapiju.	
	Kombinēta terapija	Kopējo dzīvildzi palielina vienlaicīga un adjuvanta hormonterapija (3 gadus) kombinācijā ar distances staru terapiju.	A
NHT plus radikāla prostatektomija: nav indikāciju.		B	
N+, M0	Nogaidoša novērošana	Asimptomātiski pacienti. Pacienta izvēlēta (PSA $< 20-50$ ng/ml), PSA DL > 12 mēnešiem. Nepieciešama ļoti stingra novērošana.	B
	Radikāla prostatektomija	Izvēles iespēja multimodālas terapijas ietvaros īpaši izvēlētiem pacientiem ar paredzamo dzīves ilgumu > 10 gadiem.	C
	Staru terapija	Izvēles iespēja īpaši izvēlētiem pacientiem ar paredzamo dzīves ilgumu > 10 gadiem, obligāta ir kombinēta terapija ar adjuvantu androgēnus deprivējošu terapiju 3 gadus.	C

Stadija	Terapijas veids	Komentāri	IP
	Hormonterapija	Standarta terapija pēc paplašinātas limfadenektomijas, ja pozitīva atrade > 2 limfmezglos (neatkarīgi no lokālās terapijas: ķirurģiska terapija vai staru terapija). Hormonterapiju nedrīkst izmantot par vienīgo terapiju pacientiem, kuriem nav piemērota nekāda veida lokālā terapija.	A
	Kombinēta terapija	Nav standarta izvēles iespēja. Pacienta izvēle.	B
M+	Nogaidoša novērošana	Nav standarta izvēles iespēja. Var būt mazāka dzīvildze/vairāk komplikāciju nekā tūlītējas hormonterapijas gadījumā. Nepieciešama ļoti stingra novērošana.	B
	Radikāla prostatektomija	Nav standarta izvēles iespēja.	C
	Staru terapija	Nav izvēles iespēja izārstēšanas nolūkam; terapijas izvēles iespēja kombinācijā ar androgēnu deprivāciju vietēju, vēža izraisītu simptomu ārstēšanai.	C
	Hormonterapija	Standartterapija. Obligāta simptomātiskiem pacientiem.	A

DL – divkārtīgās laiks; NHT – neoadjuvanta hormonterapija; IPSS – Starptautiskā Priekšdziedzera simptomu skala; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; TRUS – transrektāla ultrasonogrāfija; TURP – transuretrāla priekšdziedzera rezekcija

17. NOVĒROŠANA PĒC UZ IZĀRSTĒŠANU VĒRSTAS TERAPIJAS

17.1. Definīcija

Uz izārstēšanu vērsta terapija tiek definēta kā radikāla prostatektomija (RP) vai staru terapija ar distances staru terapiju vai zemas vai augstas devas brahiterapiju, vai jebkāda šo metožu kombinācija. Alternatīvām terapijas metodēm, kas vēl nav pilnīgi aprobētas, piemēram, AIFU, nav labi definētu, pamatotu PSA robežvērtību, lai definētu bioķīmisko recidīvu, taču parasti to gadījumā ievēro turpmākos norādījumus.

17.2. Kāpēc novērošana?

Būtiskam pacientu skaitam, kuriem iepriekš veikta terapija nolūkā slimību izārstēt, dažādā laikā pēc primārās terapijas radīsies slimības recidīvs.

Novērošanas mērķi var atšķirties atkarībā no veiktās terapijas, pacienta vecuma, blakusslimībām un pacienta paša vēlmēm. Kopumā, pacienti, kuriem tiek veikta uz izārstēšanu vērsta terapija, tiek novēroti, lai diagnosticētu recidīvu vai komplikāciju un lai vērtētu:

- otrās līnijas terapijas iespēju izārstēšanas nolūkā;
- agrīnas hormonterapijas iespēju pēc neveiksmīgas terapijas.

17.3. Kā veikt pacienta novērošanu?

Novērošanas vizītēs veicamās procedūras atšķiras atkarībā no klīniskās situācijas. Turpmāk aprakstītos izmeklējumus rutīnas veidā veic PV progresēšanas vai atlieku audzēja atklāšanai. PSA līmenis un galarezultātā arī DRI ir vienīgie testi, kas veicami parastā izmeklēšanā. Slimībai specifiskā anamnēze ir obligāta katrā novērošanas vizītē, un tai jāietver psiholoģiskie aspekti, slimības progresēšanas

izpaušmes un ar terapiju saistītās komplikācijas. Ar terapiju saistīto komplikāciju novērtēšanai izmantotie izmeklējumi jāizvēlas individuāli, un tie ir ārpus šo vadlīniju tvēruma. Ar vēzi saistītā novērošanā pēc uz izārstēšanu vērstas ķirurģiskas vai staru terapijas visbiežāk izmantotie izmeklējumi izklāstīti turpmāk.

17.3.1. PSA līmeņa kontrole

PSA līmeņa noteikšana ir novērošanas stūrakmens pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas. Pēc RP vai staru terapijas sagaidāmās parādības atšķiras, taču pirms klīniska recidīva pēc jebkāda veida ārstēšanas gandrīz vienmēr rodas PSA recidīvs, dažkārt PSA līmeņa recidīvu un klīnisku recidīvu šķir daudzi gadi (1,2). Vienreizēju paaugstināta PSA seruma līmeņa atradi ieteicams apstiprināt pirms otrās līnijas terapijas sākšanas, pamatojoties tikai uz PSA līmeņa paaugstināšanos.

17.3.2. PSA progresēšanas definīcija

PSA līmenis, kāda sasniegšana tiek izmantota neveiksmīgas terapijas atklāšanai, RP un staru terapijas gadījumā atšķiras. Atbilstoši starptautiskam konsensusam pēc RP vēža recidīvs ir radies tad, ja divas secīgas PSA līmeņa vērtības ir 0,2 ng/ml vai vairāk (3). Taču citi autori ieteikuši augstāku robežlīmeni – 0,4 ng/ml, lai labāk noteiktu pacientus ar augstāku slimības klīniskas progresēšanas risku (2).

Ultrajūtīgās PSA (*US PSA*) metodes lietošana regulārai novērošanai pēc RP vēl arvien nav viennozīmīga. Pierādīts, ka vīriešiem, kuriem ar *US PSA* metodi noteiktais zemākais PSA līmenis ir mazāk par 0,01 ng/ml, ir maza (4 %) agīna bioķīmiska recidīva iespējamība. Lai arī šim izmeklējumam ir prognostiska nozīme, pēc operācijas nosakāms *US PSA* ne vienmēr ļauj paredzēt bioķīmisku recidīvu. Citā pētījumā atklāts, ka 66,8 % vīriešu ar nosakāmu *US PSA* līmeni (> 0,05 ng/ml) pēc 5 gadiem vēl arvien nav bioķīmiska slimības recidīva (5). Ja pašreiz notiekošie randomizētie pētījumi parādīs, ka agrīna adjuvanta terapija pēc RP (pirms PSA sasniedz > 0,2 ng/ml) palielina dzīvildzi, augstāks *US PSA* zemākais līmenis, iespējams, ļaus noskaidrot piemērotus kandidātus.

2006. gada *RTOG-ASTRO* Konsensusa konferencē tika piedāvāta jauna definīcija neveiksmīgai staru terapijai, lai panāktu labāku definīcijas un klīniskā galarezultāta atbilstību. Jaunā neveiksmīgas staru terapijas definīcija ir PSA līmeņa paaugstināšanās par 2 ng/ml virs PSA zemākā līmeņa pēc terapijas (6). Tas attiecas uz pacientiem, kas saņem hormonterapiju vai to nesaņem.

Pēc AIFU vai krioterapijas izmantotas dažādas PSA recidīva definīcijas (7). Vairums šo definīciju balstītas uz PSA līmeņa robežlīmeni ap 1 ng/ml, kas parasti tiek apvienots ar negatīvu atradi biopsijā pēc terapijas. Līdz šim neviens no šiem galarezultātiem klīniskas progresēšanas vai dzīvildzes raksturošanai nav pamatots, tāpēc nevar sniegt stingrus ieteikumus par bioķīmiska recidīva definīciju.

17.3.3. PSA kontrole pēc radikālas prostatektomijas

Sagaidāms, ka 6 nedēļu laikā pēc veiksmīgas RP priekšdziedzera specifiskais antigēns vairs nebūs nosakāms (8). Pastāvīgi paaugstinātu PSA līmeni pacientiem, kuriem veikta RP, parasti izraisa atlieku vēzis, mikrometastāzes vai atlieku slimība mazajā iegurnī.

Strauji pieaugošs PSA līmenis (liels PSA ātrums, mazs PSA DL) liecina par attālām metastāzēm, bet vēlāka un lēnāka PSA koncentrācijas palielināšanās, visticamāk, liecina par slimības lokālu recidīvu. Arī laiks līdz PSA recidīvam un audzēja diferenciācija ir svarīgi paredzes faktori, kas ļauj atšķirt lokālu un vispārēju recidīvu (9). Pierādīts, ka gan lokālās ārstēšanas neveiksme, gan attālas metastāzes var rasties, PSA līmenim paliekot nenosakāmam. Tas notiek ļoti reti un pārsvarā tikai pacientiem ar nediferencētiem audzējiem (10).

Tāpat pacientiem ar relatīvi labvēlīgu patoloģiju (< pT3, pN0, malignitāte < 8 pēc Gleasona) PSA līmeņa noteikšana kopā ar slimības anamnēzi varētu kļūt par vienīgo testu novērošanā pēc RP.

17.3.4. PSA kontrole pēc staru terapijas

PSA līmenis pēc staru terapijas pazeminās lēni, salīdzinot ar RP. Optimālā labvēlīga PSA zemākā līmeņa robežvērtība pēc staru terapijas ir nedaudz pretrunīga. Šķiet, ka par 0,5 ng/ml mazāka PSA zemākā līmeņa sasniegšana ir saistīta ar labvēlīgu galarezultātu (11). Laiks līdz PSA zemākā līmeņa sasniegšanai vai būt ļoti ilgs, reizēm pat līdz 3 gadiem vai vairāk. PSA līmeņa paaugstināšanās par vairāk nekā 2 ng/ml virs PSA zemākā līmeņa ir pašlaik pieņemtā bioķīmiskā recidīva definīcija pēc staru terapijas (6). Turklāt PSA DL pēc staru terapijas ir korelējis ar recidīva lokalizāciju; pacientiem ar lokālu recidīvu DL bija 13 mēneši, salīdzinot ar 3 mēnešiem tiem, kuriem bija attāls recidīvs (12).

17.3.5. Digitāla rektāla izmeklēšana (DRI)

Kā jau minēts iepriekš, lokāls slimības recidīvs pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas iespējams pat tad, ja PSA līmenis vienlaikus nepaaugstinās (10). Taču tas pierādīts tikai pacientiem ar nelabvēlīgu patoloģiju, t. i., pacientiem ar nediferencētu audzēju. Tādēļ PSA līmeņa noteikšana un DRI ir noderīgākā izmeklējumu kombinācija kā pirmās izvēles izmeklējumi novērošanā pēc staru terapijas vai RP, bet PSA līmeņa noteikšana var būt vienīgais izmeklējums gadījumos ar labvēlīgu patoloģiju (13).

17.3.6. Transrektāla ultrasonogrāfija (TRUS), skeleta scintigrāfija, datortomogrāfija (DT), kodolmagnētiskās rezonanses attēldiagnostika (MRI), PET/DT ar ¹¹C-holīnu

Attēldiagnostikas metodēm parastā lokalizēta PV novērošanā nav vietas. To lietošana ir attaisnota tikai pacientiem ar bioķīmisku recidīvu un pacientiem ar simptomiem, kuriem atrade izmeklējumā ietekmēs lēmumu par terapiju. (Stāku diskusiju skatīt 19. nodaļā.)

TRUS/MRI biopsija

Priekšdziedzera ložas un uretrovezikālās anastomozes biopsija ir indicēta tikai tad, ja lokāla recidīva atrade ietekmēs lēmumu par terapiju.

17.4. Kad jāveic novērošana?

Vairumam pacientu, kuriem PV ārstēšana ir neveiksmīga, ārstēšanas neefektivitāti var konstatēt agrīni, pat ja klīniski tā izpaužas tikai pēc gadiem. Tāpēc pacients pirmajos gados pēc ārstēšanas jānovēro rūpīgāk, jo šajā laikā ir augstākais neveiksmes risks. PSA līmeņa pārbaude, slimības anamnēze un DRI ieteicama ar šādiem starplaikiem: 3, 6 un 12 mēnešus pēc operācijas, ik pēc 6 mēnešiem pēc tam līdz 3 gadiem un tad reizi gadā. Pirmās klīniskās vizītes mērķis ir atklāt ar terapiju saistītās komplikācijas un palīdzēt pacientam tikt galā ar jauno situāciju. Audzējs vai pacienta raksturojums var likt mainīt šo shēmu. Piemēram, pacienti ar mazdiferencētu un lokāli progresējušu audzēju, vai ar pozitīvu atradi rezekcijas līnijā var būt jānovēro rūpīgāk nekā pacienti ar labi diferencētu, intrakapsulāru audzēju vai ar audzēju tikai noteiktajā audu paraugā.

Ir skaidrs, ka liela vecuma vai blakusslimības dēļ turpmāka novērošana asimptomātiskiem pacientiem ir lieka.

17.5. Vadlīnijas novērošanai pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas

Rekomendācijas	IL
Asimptomātiskiem pacientiem ieteicami izmeklējumi parastā novērošanā ir slimības anamnēze un PSA līmeņa noteikšana serumā kopā ar DRI. Izmeklējumi jāveic 3, 6 un 12 mēnešus pēc terapijas, turpmāk – ik pēc 6 mēnešiem līdz 3 gadiem, pēc tam – reizi gadā.	B
Pēc radikālas prostatektomijas PSA līmenis serumā, kas pārsniedz 0,2 ng/ml, var būt saistīts ar atlieku vēzi vai slimības recidīvu.	B
Pēc staru terapijas PSA līmeņa paaugstināšanās par vairāk nekā 2 ng/ml virs PSA zemākā līmeņa, nevis noteikta robežvērtība, ir drošākā slimības recidīva pazīme.	B
Gan palpējams mezgls, gan PSA līmeņa paaugstināšanās serumā var būt slimības lokāla recidīva pazīme.	B
Lokāla recidīva atklāšana ar attēldiagnostikas metodēm ieteicama tikai tad, ja tas ietekmēs terapijas plānu. Vairumā gadījumu pirms otrās līnijas terapijas biopsija nav nepieciešama.	B
Asimptomātiskiem pacientiem, kuriem nav slimības bioķīmiska recidīva izpausmju, regulāra skeleta scintigrāfija un citi attēldiagnostikas izmeklējumi nav ieteicami. Ja pacientam ir kaulu sāpes vai citi slimības progresēšanas simptomi, jāapsver atkārtota slimības stadijas noteikšana neatkarīgi no PSA līmeņa serumā.	B

DRI – digitāla rektālā izmeklēšana; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

17.6. Atsauces

1. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005 Mar;173(3):797-802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>
2. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3973-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
3. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004 Apr;58(4):382-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>
4. Shen S, Lepor H, Yaffee R, et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2005 Mar;173(3):777-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711268>
5. Eisenberg ML, Davies BJ, Cooperberg MR, et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4): 622-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375843>
6. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul;65(4):965-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>

7. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer-a review. Eur Urol 2006 Nov;50(5):927-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
8. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 1989 May;141(5):1076-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795>
9. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994 May;43(5):649-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
10. Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol 1995 Dec;154(6):2128-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474>
11. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Mar;64(4):1140-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506>
12. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol 1995 Oct;154(4):1412-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>
13. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. Eur Urol 2005 Aug;48(6):906-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>

18. NOVĒROŠANA HORMONTERAPIJAS LAIKĀ

18.1. Ievads

Lielai ar hormonterapiju ārstēto pacientu daļai diagnosticēšanas brīdī ir vai nu metastātisks, vai lokāli progresējis audzējs. Tas ietekmē novērošanas shēmu, jo bioķīmiska neveiksme bieži ir saistīta ar strauju simptomātisku progresēšanu.

18.2. Novērošanas mērķis

Galvenie novērošanas mērķi šiem pacientiem ir:

- kontrolēt atbildes reakciju pret ārstēšanu;
- nodrošināt līdzestību terapijai;
- atklāt iespējamās endokrīnās terapijas komplikācijas;
- izvēlēties paliatīvās simptomātiskās terapijas metodes KRPV gadījumā.

Ir svarīgi saprast, kādi papildu izmeklējumi ir noderīgi dažādās slimības stadijās, lai izvairītos no nevajadzīgas pacienta izmeklēšanas un pārmērīgām izmaksām. Pamatojoties uz pašlaik pieejamo

informāciju, nav iespējams formulēt 1. līmeņa pierādījumu vadlīnijas par novērošanas procedūrām pēc hormonterapijas.

18.3. Novērošanas metodes

18.3.1. Priekšdziedzera specifiskā antigēna kontrole

Priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA) ir labs marķieris metastātiska PV gaitas novērošanai. Sākotnējais PSA līmenis var atspoguļot metastātiskās slimības apjomu, lai gan daži mazdiferencēti audzēji neizdala PSA.

Pacientiem ar tikko diagnosticētu metastātisku PV pēc hormonterapijas sākšanas atbildes reakciju pret terapiju var novērtēt, par dzīvildzes surogāta galauztādījumu izmantojot PSA līmeņa pārmaiņas serumā. Pacientiem ar zemāko absolūto PSA līmeni serumā (< 0,2 ng/ml) pēc 7 mēnešu terapijas atklāta lielāka dzīvildze nekā pacientiem ar PSA līmeni 0,2–4,0 ng/ml vai > 4,0 ng/ml (1). Līdzīgi rezultāti novēroti citos pētījumos par lokāli progresējušu un metastātisku PV (2,3). Pierādīts, ka PSA atbildes reakcija ir tikpat svarīga pacientiem, kas ārstēti ar hormonterapiju pēc PSA līmeņa paaugstināšanās pēc uz izārstēšanu vērstas terapijas. Pacientiem ar labāko atbildes reakciju bija arī lielākā dzīvildze (4).

Pēc sākotnējās atbildes reakcijas fāzes pret endokrīno terapiju pacienti regulāri jākontrolē, lai atklātu un ārstētu jebkādas šīs terapijas komplikācijas. Pacientiem ar slimību M1 stadijā klīniski slimība progresē vidēji pēc aptuveni 12–18 mēnešu ārstēšanas. Ir labi pierādīts, ka regulāra PSA kontrole asimptomātiskiem pacientiem bioķīmisku slimības progresēšanu ļauj atklāt agrāk, jo vairākus mēnešus pirms klīnisko simptomu parādīšanās parasti paaugstinās PSA līmenis. Taču jāuzsver, ka PSA līmenis nav absolūtais progresēšanas marķieris, un to nedrīkst izmantot par vienīgo novērošanas testu. Ziņots par klīnisku slimības progresēšanu (parasti kaulu sāpēm), ja PSA līmenis ir normāls.

18.3.2. Kreatinīna, hemoglobīna un aknu funkciju kontrole

Kreatinīna līmeņa kontrolei ir zināma nozīme, jo ar tās palīdzību progresējuša vēža gadījumā var atklāt augšējo urīnceļu obstrukciju, kas būtu jānovērš, piemēram, ar perkutānu nefrostomiju vai JJ-stentu. Hemoglobīna līmenis un aknu funkcijas testi var liecināt par slimības progresēšanu un/vai hormonterapijas toksicitāti, kuras dēļ tā var būt jāpārtrauc (t. i., nesteroido antiandrogēnu hepatotoksiskā ietekme). Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās pēc 3 mēnešu ADT ir neatkarīgi saistīta ar mazāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi (5).

Sārmainajai fosfatāzei un tās specifiskiem kaulu izoenzīmiem ir tā priekšrocība, ka, atšķirībā no PSA, hormonterapija tos tieši neietekmē. Šos marķierus var izmantot, lai kontrolētu pacientus ar slimību M1b stadijā. Jāatceras, ka sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos serumā var izraisīt androgēnu ierosinātā osteoporoze (6). Tādēļ noderīgi varētu būt noteikt kauliem specifiskās sārmainās fosfatāzes līmeni.

18.3.3. Skeleta scintigrāfija, ultrasonogrāfija un krūškurvja rentgenogrāfija

Ikdienas praksē asimptomātiskiem pacientiem ar stabilu PSA līmeni skeleta scintigrāfija nav jāveic regulāri, jo slimības progresēšanu drošāk var atklāt ar PSA līmeņa kontroli, kas ir arī lētāka (7).

Reizēm skeleta scintigrāfijas rezultātus ir arī grūti interpretēt. Tādēļ asimptomātiskam pacientam terapijas pieeju neietekmē jaunas radionuklīda saistīšanas vietas parādīšanās vai esošo bojājumu palielināšanās. Nesen Priekšdziedzera vēža klīnisko pētījumu darba grupa 2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) ir precizējusi skeleta scintigrāfijas rezultātu progresēšanu kā vismaz divu jaunu bojājumu parādīšanos (8).

Klīniskas vai laboratoriskas aizdomas par slimības progresēšanu liecina, ka ir jāveic krūškurvja rentgenizmeklējums vai nieru un aknu ultrasonogrāfija. Attēldiagnostikas veids jāizvēlas atkarībā no simptomiem. Tomēr šie izmeklējumi nav ieteicami regulārai lietošanai asimptomātiskiem pacientiem.

KRPV gadījumā novērošanas izmeklējumi jāizvēlas individuāli ar mērķi saglabāt pacienta dzīves kvalitāti.

Ilgstošas ADT laikā var būt nepieciešama regulāra kaulu minerālbūvuma noteikšana (PL: 3), pamatojoties uz sākotnējo T skalas rādītāju (9). Kaulu minerālbūvums jānosaka reizi 2 gados, ja sākotnējais T skalas rādītājs < 1,0, vai katru gadu, ja T skalas rādītājs ir no 1,0 līdz 2,5, un nav saistīto riska faktoru (PL: 4). Citos gadījumos aktīva osteoprotektīva terapija jāsāk ADT sākumā (skatīt 12. nodaļu).

18.4. Testosterona līmeņa kontrole

Vairumam PV slimnieku, kas lieto *LHRH* analogus, testosterona līmenis serumā sasnies kastrācijas līmeni (< 20 ng/dl) vai zemāku līmeni. Taču aptuveni 13–38 % pacientu šo terapijas mērķi nesasniedz, bet 2–17 % pacientu nesasniedz par 50 ng/ml zemāku testosterona līmeni serumā (10,11). Turklāt līdz 24 % vīriešu, kuri lietoja *LHRH* analogus, ilgstošas ārstēšanas laikā, atkārtoti lietojot agonistu, iespējami testosterona "uzliesmojumi" (testosterons > 50 ng/dl), kas raksturoti kā "akūta iedarbība uz hroniskas iedarbības fona" vai "izlaušanās atbildes reakcija" (10).

Ņemot vērā šos faktus, testosterona līmeņa, kā arī PSA līmeņa noteikšana serumā uzskatāma par klīniskās prakses sastāvdaļu vīriešiem, kuri lieto *LHRH*. Testosterona līmeņa noteikšanas norise laikā nav skaidri definēta. Pirmo reizi testosterona līmeni varētu noteikt 1 mēnesi pēc *LHRH* terapijas sākšanas, lai pārbaudītu testosterona zemāko līmeni, kāds sasniegts pirms atkārtotas agonista lietošanas. Testosterona līmeni var noteikt reizi 6 mēnešos, lai novērtētu terapijas efektivitāti un nodrošinātu kastrācijas līmeņa uzturēšanu. Ja kastrācijas līmenis nesaglabājas, iespējamā rīcība ir aizstāšana ar citu *LHRH* līdzekli vai ķirurģiska orhiektomija. Pacientiem, kuriem paaugstinās PSA līmenis un/vai ir klīniskas progresēšanas pazīmes, testosterona līmenis serumā jānosaka visos gadījumos, lai apstiprinātu kastrācijrezistentu stāvokli.

18.5. Metabolo komplikāciju kontrole

Pacientiem ar priekšdziedzera vēzi androgēndepīvas terapija sniedz ieguvumu, taču tai ir plašāks komplikāciju spektrs nekā varētu gaidīt (skatīt 12. nodaļu). Biežākās zema testosterona līmeņa blakusparādības ir karstuma viļņi, dzimumtieksmes trūkums, erektilā disfunkcija, ginekomastija un kaulu minerālbūvuma samazināšanās. Turklāt nesenos pētījumos atklāts, ka vīriešiem ar zemu testosterona līmeni biežāk rodas metabolas komplikācijas (12), piemēram, insulīnrezistence, artēriju sienas elastības zudums, cukura diabēts un metabolais sindroms. Pētījumi liecina, ka metabolais sindroms ir vairāk nekā 50 % vīriešu, kuriem ilgstoši saņem ADT, tādēļ šiem pacientiem rodas nosliece uz kardiovaskulāro risku (13). Vīriešiem ar metabolo sindromu ir gandrīz trīs reizes lielāka iespēja nomirt no koronārās sirds slimības un citām kardiovaskulārām slimībām (14), kas tagad kļuvušas par biežāko nāves cēloni pacientiem ar priekšdziedzera vēzi, pārsniedzot pat priekšdziedzera vēža izraisīto mirstību (15).

Ņemot vērā šos atklājumus, vīriešiem ar kardiovaskulāru slimību anamnēzē un vīriešiem pēc 65 gadu vecuma pirms ADT sākšanas varētu būt ieteicama kardiologa konsultācija. Visiem pacientiem jāpārbauda, vai nav cukura diabēta, nosakot glikozes līmeni tukšā dūšā un HbA1c (pirms terapijas un turpmāk ik pēc 3 mēnešiem [PL: 3]). Atsevišķos gadījumos var būt nepieciešams glikozes slodzes tests. Vīrieši ar glikozes tolerances traucējumiem un/vai cukura diabētu jānosūta pie endokrinologa uz konsultāciju. ADT lietojoši pacienti jākonsultē par dzīvesstila maiņu (piemēram, par diētu, fizisko aktivitāti, smēķēšanas atmešanu u. c.) un jāārstē esošās slimības, piemēram, cukura diabēts, hiperlipidēmija un/vai hipertensija (16,17). Primārās aprūpes vai ģimenes ārsts, iespējams, vairāk jāiesaista kardiovaskulāra riska pacientu ārstēšanā, tai skaitā veicot glikozes līmeņa kontroli tukšā dūšā, lipīdu līmeņa un asinsspiediena kontroli, kas ieteicama visiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ADT. Pacientiem ar augstāku kardiovaskulāru komplikāciju risku jānovērtē arī ADT riska un ieguvuma samērs, īpaši tad, ja ir iespējams atlikt ADT sākšanu (12).

Svarīgi ir kontrolēt arī kaulu veselību, īpaši D vitamīna un kalcija līmeni serumā. Ja nepieciešams, pacientam šie preparāti jālieto papildus, lai dienas patēriņš būtu vismaz 1200 mg kalcija un 1000 SV D vitamīna. Pacientiem, kuriem duālās enerģijas rentgenstarojuma absorbcimetrijā (*DEXA*) sākotnējais T skalas rādītājs ir mazāks par $-2,5$, kas ir osteoporozes diagnozes faktors, jāapsver profilaktiska terapija ar bifosfonātiem vai denosumabu. Lūzuma riska novērtēšanai atsevišķiem pacientiem var izmantot *FRAX* skalu [<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>]. Taču par optimālu kaulu veselības kontroli ar *DEXA* joprojām nav vienprātības, un tā ir jāvērtē prospektīvi. Pašlaik kaulu veselības kontroli iesaka veikt reizi 2 gados pēc kastrācijas sākšanas tad, ja nav citu riska faktoru (18), un reizi gadā tad, ja ir riska faktori (9,19).

18.6. Kad jāveic novērošana

Pēc hormonterapijas sākšanas pacientu ieteicams pārbaudīt pēc 3 un pēc 6 mēnešiem. Šie ieteikumi jāpielāgo katram pacientam individuāli, un katram pacientam jāiesaka sazināties ar savu ārstu, ja rodas traucējoši simptomi.

18.6.1. Pacienti ar PV M0 stadijā

Ja atbildes reakcija pret terapiju ir laba, t. i., novēro simptomātisku uzlabošanos, ir laba psiholoģiskā adaptācija, laba līdzestība ārstēšanai un PSA līmenis serumā ir zemāks par 4 ng/ml, kontroles vizītes plāno ik pēc 6 mēnešiem.

18.6.2. Pacienti ar PV M1 stadijā

Ja atbildes reakcija pret terapiju ir laba, t. i., novēro simptomātisku uzlabošanos, ir laba psiholoģiskā adaptācija, laba līdzestība ārstēšanai un PSA līmenis serumā ir zemāks par 4 ng/ml, kontroles vizītes plāno ik pēc 3–6 mēnešiem.

18.6.3. Kastrācijrezistents PV

Pacientiem, kuriem slimība progresē vai nav atbildes reakcijas atbilstoši iepriekš minētajiem kritērijiem, nepieciešama individuāla novērošanas shēma.

18.7. Vadlīnijas novērošanai hormonterapijas laikā

Rekomendācijas	IP
Pacienti jāizmeklē 3 un 6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.	A
Izmeklējumiem ir jāietver vismaz PSA līmeņa noteikšana serumā, DRI, testosterona līmeņa noteikšana serumā un rūpīga simptomu novērtēšana, lai novērtētu atbildes reakciju pret ārstēšanu un blakusparādības.	A
Ja pacientam tiek veikta intermitējoša androgēnus deprivējoša terapija, ārstēšanas pauzes laikā PSA un testosterona līmenis jākontrolē ar noteiktu starplaiku (viens vai trīs mēneši).	A
Novērošana jāpielāgo katram pacientam individuāli atkarībā no simptomiem, prognozes faktoriem un veiktās terapijas.	A
Pacientiem ar slimību M0 stadijā un labu atbildes reakciju pret terapiju novērošanu plāno reizi 6 mēnešos, un tajā jāietver slimības anamnēze, DRI un PSA līmeņa noteikšana serumā.	A
Pacientiem ar slimību M1 stadijā un labu atbildes reakciju pret terapiju novērošanu plāno reizi 3–6 mēnešos. Tajā jāietver vismaz slimības anamnēze, DRI un PSA līmeņa noteikšana serumā, taču bieži jāpapildina arī ar hemoglobīna, seruma kreatinīna un sārmainās fosfatāzes līmeņa noteikšanu. Jāpārbauda testosterona līmenis, īpaši pirmajā gadā.	A
Pacienti (īpaši ar PV M1b stadijā) jāinformē par klīniskajām pazīmēm, kas varētu liecināt par mugurkaula kompresiju.	A
Ja slimība progresē vai ja pacientam nav atbildes reakcijas pret veikto terapiju, novērošana jāpielāgo individuāli.	C
Ja rodas aizdomas par slimības progresēšanu, jāpārbauda testosterona līmenis. Pēc definīcijas KRPV pamatojas uz pieņēmumu, ka pacients ir kastrēts (testosterona līmenis ir vismaz < 50 ng/dl).	B
Attēlagnostika stabiliem pacientiem kā rutīnas izmeklējums nav ieteicama.	B

KRPV – kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis; DRI – digitāla rektālā izmeklēšana; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

18.8. Atsauces

- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
- Collette L, de Reijke TM, Schröder FH, et al; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):182-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
- Robinson D, Sandblom G, Johansson R, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG)-5. Prediction of survival of metastatic prostate cancer based on early serial measurements of prostate specific antigen and alkaline phosphatase. *J Urol* 2008 Jan;179(1):117-22;discussion 122-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997442>
- Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005

- Sep;23(27): 6556-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>
5. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, et al; Southwest Oncology Group Study. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer* 2006 Aug 1;107(3):489-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1680492610>.
 6. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):101-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461>
 7. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>
 8. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar 1;26(7):1148-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
 9. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003 Sep-Oct;21(5):392-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551>
 10. Morote J, Esquena S, Abascal JM, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888418>
 11. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):54-8;discussion 58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314038>
 12. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009 May;181(5):1998-2006;discussion 2007-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>
 13. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3979-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
 14. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007 Oct;99:1516-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>
 15. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2285-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804>
 16. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun;93(6):2042-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349064>
 17. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, et al. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jun;70(3):235-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952456>

18. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003 Sep-Oct;21(5):380-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549>
19. Hamdy RC, Baim S, Broy SB, et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *South Med J* 2010 Oct;103(10):1009-15; quiz 1016.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818296>

19. TIKAI PSA RECIDĪVA TERAPIJA PĒC UZ IZĀRSTĒŠANU VĒRSTAS TERAPIJAS

19.1. Ievads

Primārās uz izārstēšanu vērstās procedūras, piemēram, RP, BT un ST, ir vispārpieņemti terapijas veidi lokalizēta PV terapijā. Neraugoties uz tehniskiem uzlabojumiem, vēl arvien saglabājas nozīmīgs vēža recidīva risks pēc terapijas. No 27 % līdz 53 % visu pacientu, kuriem veikta RP vai RT, rodas PSA recidīvs, un 16–35 % gadījumu ir nepieciešama otrās līnijas ārstēšana (skatīt 9. un 10. nodaļu). Jāuzsver, ka ieteikumus par terapiju šiem pacientiem var sniegt pēc pārrunām multidisciplinārā komandā.

19.2. Definīcijas

19.2.1. Bioķīmiski neveiksmīgas ārstēšanas definīcija

PSA līmenis, pēc kāda konstatē terapijas neveiksmi, vīriešiem, kuriem veikta RP, un vīriešiem, kuriem veikta ST, ir atšķirīgs. Ir starptautiska vienošanās, ka pēc RP par vēža recidīvu uzskata gadījumus, kad divas secīgas PSA līmeņa vērtības ir $> 0,2$ ng/ml (1). Retrospektīva analīze par 2782 vīriešiem, kuriem bija veikta RP klīniska lokalizēta PV ārstēšanai (2), tika izmantota, lai noteiktu labāko PSA robežvērtību, bioķīmiska recidīva (*BCR – biochemical recurrence*) noteikšanai. Tiklīdz PSA recidīvs tika atklāts, 49 %, 62 % un 72 % pacientu, kuriem PSA līmenis bija attiecīgi 0,2, 0,3 un 0,4 ng/ml, tika konstatēta turpmāka PSA līmeņa paaugstināšanās (2).

Pēc primāras ST ar īslaika hormonterapiju vai bez tās *RTOG-ASTRO Phoenix Consensus* konferences PSA neveiksmes definīcija (ar precizitāti > 80 %) ir jebkāda PSA līmeņa vērtība, kas ir par > 2 ng/ml augstāka nekā PSA zemākais līmenis, neatkarīgi no tā, kāds bija zemākais līmenis (3).

19.3. Bioķīmiska recidīva dabiskā norise

Pēc PSA recidīva diagnosticēšanas ir svarīgi noteikt, vai recidīvs ir radies lokāli vai attāli.

19.3.1. Bioķīmiskais recidīvs pēc RP

Saskaņā ar *Pound et al.* datiem (4), ne visiem pacientiem ar *BCF* pēc RP rodas klīnisks recidīvs. Autori vērtēja novērojuma datus par 1997 pacientiem pēc RP, un tikai 34 % pacientu ar *BCF* turpmāk radās klīnisks recidīvs. Šie dati apstiprināti *Boorjian et al.* pētījumā, kurā piedalījās aptuveni 2400 pacientu; klīniski konstatējams recidīvs radās mazākajai daļai (22,9 %) pacientu, kuriem pēc RP bija *BCF*, un tikai daži (5,8 %) mira no PV (5).

Lai lokālu recidīvu atšķirtu no attāla recidīva, ieteikti vairāki būtiski rādītāji:

- PSA vērtības pieauguma laiks pēc ķirurģiskās terapijas. PSA līmeņa pieaugums pirmajos 2 gados pēc ķirurģiskas terapijas biežāk ir saistīta ar attālu recidīvu (3–4).

- PSA DL. Pierādīts, ka vidējais PSA DL 4,3 mēneši var būt vairāk saistīts ar attālu recidīvu, savukārt vidējais PSA DL 11,9 mēneši spēj labāk paredzēt lokālu terapijas neveiksmi (6).
- Histopatoloģiskā stadija – audzējs pT2–3a N0 stadijā ir vairāk saistīts ar lokālu recidīvu, īpaši tad, ja rezekcijas līnijā atrade ir negatīva (preparātā norobežota slimība). Savukārt PV pT3b–4 un/vai pN1 stadijā ir labāks sistēmiska recidīva un ar PV saistītas nāves paredzes faktors (7).
- Malignitāte pēc Glīsona prostatektomijas preparātā – malignitāte < 8 ir vairāk saistīta ar lokālu recidīvu, savukārt malignitāte ≥ 8 pēc Glīsona – ar sistēmisku recidīvu un ar PV saistītu nāvi (1,5).

19.3.2. Bioķīmiskais recidīvs pēc ST

Atbilstoši *ASTRO* konsensusam par bioķīmisku slimības progresēšanu pacientiem pēc ST tiek uzskatīta PSA līmeņa paaugstināšanās par vismaz 2 ng/ml, salīdzinot ar PSA zemāko līmeni pēc terapijas (3). Vēlīna un lēna PSA līmeņa paaugstināšanās var būtī tikai lokāla recidīva izpausme.

19.4. Metastāžu noteikšana

19.4.1. Skeleta scintigrāfija un vēdera dobuma un mazā iegurņa DT

Standartizmeklējumi PV metastāžu atklāšanai parasti ir skeleta scintigrāfija (lai atklātu metastāzes kaulos) un vēdera dobuma un mazā iegurņa DT (lai atklātu invāziju limfmezglos). Taču, tā kā bioķīmiskais recidīvs pēc RP vai ST rodas vidēji 7–8 gadus pirms klīniskām metastāzēm, asimptomātiskiem pacientiem parasto attēldiagnostikas metožu gadījumā diagnostiska atrade ir reta (8). Vīriešiem, kuriem pēc RP ir tikai PSA recidīvs, pozitīvas atrades varbūtība skeleta scintigrāfijā ir < 5 %, ja PSA līmenis ir < 7 ng/ml (9,10). Pozitīvas atrades paredzes faktori skeleta scintigrāfijā ir PSA DL < 6 mēneši vai PSA pieauguma ātrums > 0,5 ng/ml/mēnesī (9,11).

DT jutība lokāla recidīva vai metastāžu atklāšanā limfmezglos ir zema. Tikai 11–14 % pacientu ar bioķīmisku recidīvu pēc RP ir pozitīva atrade DT (9). Sērijveida pētījumā par 132 vīriešiem ar bioķīmisku recidīvu pēc RP ar pozitīvu atradi DT saistītais vidējais PSA līmenis un PSA ātrums bija attiecīgi 27,4 ng/ml un 1,8 ng/ml/mēnesī (11). Tādēļ skeleta scintigrāfiju un vēdera dobuma-mazā iegurņa DT ir apsverama tikai tādiem pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc RP, kuriem ir augsts sākotnējais PSA (> 10 ng/ml) vai liels PSA pieauguma ātrums (> 0,5 ng/ml/mēnesī), kā arī pacientiem ar kaulu metastāžu simptomiem (9). Ja bioķīmisks recidīvs radies pēc ST, pozitīvas atrades biežums skeleta scintigrāfijā un DT arī ir atkarīgs no PSA līmeņa un kinētikas (9). Slēptu metastāžu atklāšana asimptomātiskiem pacientiem ir noderīga tikai tad, ja tiek apsvērta sekundāra lokāla terapija.

19.4.2. PET/DT ar holīnu un acetātu

Tradicionālajai onkoloģijā izmantotajai iezīmei (¹⁸F-fluorodezoksiglikoze (FDG)) ir ierobežota nozīme, jo PV tā saistās maz. Toties daudzsološi rezultāti bijuši ¹¹C- vai ¹⁸F-holīna un ¹¹C-acetāta izmantošanai (12). PET/DT precizitāti lokālu un attālu PV recidīvu atklāšanā vēl arvien ir grūti vērtēt, jo vairums publicēto pētījumu ir retrospektīvi, tajos vērtēta neviendabīga populācija (bieži vien apvienojot pacientus ar recidīvu pēc dažāda veida primārās terapijas), tajos nav izmantotas standartizētas bioķīmiskā recidīva definīcijas vai izmantotas nestandarta definīcijas, un tos ierobežo droša histoloģijas "zelta standarta" trūkums. Turklāt ziņotie rezultāti iespējami par pacientu vai par bojājumu un var apvienot lokāla recidīva un attālu metastāžu atklāšanu (12).

Nesen publicētos pētījumos ziņotā kopējā jutība un specifiskums ir 55–96 % un 57–100 % (12), taču šos rezultātus, visticamāk, ļoti ietekmējis pētījuma populācijas īpašības. Patiesi, holīna vai acetāta PET/DT jutība ir stipri atkarīga no PSA līmeņa un tā pieauguma ātruma (13–21) (19.1. tabula). Pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc RP, kuriem PSA līmenis ir < 1 ng/ml, ar PET/DT metastāzes tiek atklātas tikai 5–24 % gadījumu. Tas ievērojami ierobežo šo metožu klīnisko lietderību, jo sekundāru ST ir ieteicams veikt, pirms PSA līmenis sasniedz 0,5 ng/ml (skatīt turpmāk). PET/DT jutība ir lieliska, ja PSA līmenis

ir augstāks, un atklāšanas biežums ir 67–100 %, ja PSA līmenis ir > 5 ng/ml. PET/DT jutība ir šķietami daudz lielāka, ja PSA pieauguma ātrums ir > 2 ng/ml/gadā vai PSA DL ir < 3 mēneši (19,20,22) (19.1. tabula).

Trīs pētījumos vērtēta ¹¹C-holīna PET/DT limfmezglu stadijas noteikšanai pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc primārās terapijas, par "zelta standartu" izmantojot limfadenektomiju. *Scattoni et al.* pētījumā metodes jutība bija 64 %, specifiskums 90 %, pozitīvās paredzes vērtība 86 %, bet negatīvās paredzes vērtība 72 % (23). Galvenais izskaidrojums, kādēļ PET/DT jutība bija zema, bija neatklātas mikrometastāzes limfmezglos. *Rinnab et al.* noteiktā ¹¹C-holīna PET/DT jutība bija 100 %. Taču tās pozitīvās paredzes vērtība bija tikai 53 % (24). Satraucoši bieži viltus pozitīvs rezultāts tika iegūts arī citā pētījumā, kur trīs pacientiem no desmit, kuriem PET/DT tika atklātas metastāzes mazā iegurnā limfmezglos, patoloģiskā izmeklēšanā audzējs netika apstiprināts (25).

¹¹C-holīna PET/DT var atklāt daudzas kaulu metastāzes pacientiem, kuriem skeleta scintigrāfijā atklāta tikai viena metastāze (26), un ar šo metodi iespējama kaula metastāžu atrade 15 % pacientu ar bioķīmisku recidīvu pēc RP un negatīvu atradi skeleta scintigrāfijā (15). Citi darbi liecina, ka ¹¹C-holīna PET/DT jutība bija līdzīga vai nedaudz zemāka par skeleta scintigrāfijas vai ¹⁸F-fluorīda PET jutību, īpaši sklerotisku bojājumu gadījumā. Taču vairums pētnieku ir vienprātīgi, ka šīs metodes specifiskums ir daudz lielāks, un, to izmantojot, ir mazāk viltus pozitīvu un neskaidru atražu (27,28).

Kopumā PET/DT rezultāti ar holīnu vai acetātu maina medicīniskās terapijas izvēli 28–48 % pacientu ar bioķīmisku recidīvu pēc primārās terapijas (16,17,21) (19.1. tabula).

19.4.3. Citas radionuklīdu metodes

Pētījumos par ¹¹¹In-kapromaba pendetīda scintigrāfiju (*ProstaScintTM*) iegūtie rezultāti pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc RP vai ST ir radījuši vilšanos (8,9). Tādēļ šīs metodes lietošana nav ieteicama.

¹⁸F-fluorīda PET un PET/DT ir labāka jutība kaulu metastāžu atklāšanā nekā skeleta scintigrāfijai (27).

Taču ¹⁸F-fluorīds nav specifisks audzējam un uzkrājas arī labdabīgās kaulu patoloģijās. Pētījumā, kurā piedalījās 38 pacienti ar PV (tai skaitā 21 pacients ar slimības progresēšanu pēc terapijas), kaulu metastāžu atklāšanā ¹⁸F-fluorīda PET/DT bija lielāka jutība (81 % un 74 %; p=0,12), bet nozīmīgi mazāks specifiskums (93 % un 99 %; p=0,01) nekā ¹⁸F-holīna PET/DT (28). Jāuzsver, ka ¹⁸F-fluorīda attēldiagnostiku ierobežo fakts, ka tā neļauj novērtēt metastāzes mīkstajos audos.

19.4.4. Visa ķermeņa un rumpja skeleta MRI

Difūzijas uzsvērtai visa ķermeņa MRI un tā saucamai rumpja skeleta MRI (tikai mugurkaulāja un mazā iegurnā-gūžas apgabala izmeklēšanai) kaulu metastāžu atklāšanā pacientiem ar augsta riska PV ir lielāka jutība nekā skeleta scintigrāfijai un mērķētai radiogrāfijai (29–31) un šķietami tikpat efektīva kā ¹¹C-holīna PET/DT (32). Tās jutība metastāžu atklāšanā limfmezglos vēl arvien ir zema, lai arī augsta riska pacientiem tā ir nedaudz lielāka nekā ¹¹C-holīna PET/DT (33).

Taču maz ir zināms par visa ķermeņa vai rumpja skeleta MRI precizitāti pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc RP vai ST (34). Tādēļ šo metožu nozīme slēptu metastāžu atklāšanā kaulos vai limfmezglos pacientiem ar bioķīmisku recidīvu vēl ir jāvērtē.

19.5. Lokāla recidīva izmeklēšana

19.5.1. Lokāls recidīvs pēc RP

Precīza lokālā recidīva lokalizācijas noteikšana ar attēldiagnostiku ir nepieciešama tikai tad, ja pirms sekundāras terapijas sākšanas obligāti nepieciešams histoloģisks apstiprinājums un/vai šī lokalizācija varētu mainīt terapijas plānošanu (piemēram, ST kopējo devu un/vai mērķtilpumu).

Lokāla recidīva atklāšanā pēc RP transrektāla US nav ne jutīga, ne specifiska. Pat izmantojot TRUS vadību, anastomožu biopsiju jutība ir zema: 40–71 %, ja PSA līmenis > 1 ng/ml, 14–45 %, ja PSA līmenis < 1 ng/ml (8). Tā kā negatīva atrade biopsijā neizslēdz lokālu recidīvu, bet pozitīva atrade biopsijā neizslēdz attālas metastāzes, lēmums par sekundāru ST parasti tiek pieņemts, pamatojoties uz bioķīmisku recidīvu un bez jebkāda histoloģiskā pierādījuma par lokālu recidīvu. Arī priekšdziedzera ložai pievadītā deva lielākoties ir viendabīga, jo līdz šim nav pierādīts, ka fokāla devas palielināšana recidīva vietā uzlabo galarezultātu. Tādēļ vairumam pacientu sekundāra ST tiek veikta bez lokālas attēldiagnostikas.

Taču vairākos pētījumos ziņots par daudzsološiem rezultātiem lokāla recidīva atklāšanā ar *MRI*, īpaši dinamiskās *MRI* ar kontrastvielas ievadīšanu, palīdzību, un šo metožu jutība un specifiskums ir bijis attiecīgi 84–88 % un 89–100 % (35–37). Taču vidējais PSA līmenis šajos pētījumos bija 0,8–1,9 ng/ml, kas ir vairāk nekā sekundārai terapijai parasti izmantotais 0,5 ng/ml sliekšnis. Nesenā pētījumā par daudzparametriskās *MRI* (mMRI) izmantošanu 88 pacientiem lokāla recidīva atklāšanas biežums bija 37 % vīriešiem ar PSA līmeni > 0,3 ng/ml un tikai 13 % vīriešiem ar PSA līmeni < 0,3 ng/ml (38). Tādēļ vēl ir jānoskaidro, vai *MRI* spēj pareizi atklāt lokālu recidīvu pacientiem ar PSA līmeni < 0,5 ng/ml, lai sekundārās ST laikā būtu iespējams stereotaktisks pastiprinājums recidīva vietai. Arī PET/DT ar holīnu vai acetātu var atklāt lokālu recidīvu, taču to jutība ir šķietami mazāka nekā *MRI* jutība, ja PSA līmenis ir < 1 ng/ml (39).

19.5.2. Lokāls recidīvs pēc staru terapijas

Pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc ST galvenais galarezultāta paredzes faktors ir biopsijas statuss, ja biopsijas tiek iegūtas 18–24 mēnešus pēc terapijas. Ievērojot iespējamo sekundārās terapijas metožu radītās komplikācijas, pirms terapijas sākšanas jāiegūst histoloģisks pierādījums par lokālu recidīvu (8).

Nosakot lokālu recidīvu pēc ST, TRUS nav droša metode. Toties lieliski rezultāti iegūti ar daudzparametrisko *MRI* (mMRI) (8,40–42) (19.2. tabula), un to var izmantot gan biopsijas kontrolei, gan sekundārās terapijas vadīšanai. Recidivējuša vēža atklāšana ir ērta arī ar PET/DT, izmantojot holīnu vai acetātu, taču PET/DT metodei raksturīga mazāka telpiskā izšķirtspēja nekā *MRI* (16,17,19).

19.1. tabula. Lokāla un metastātiska priekšdziedzera vēža recidīvu atklāšanas biežums pacientiem ar bioķīmisku recidīvu pēc primārās terapijas*

Atsauce	Iezīme	Populācija	n	PSA intervāls	Atklāšanas biežums ⁽¹⁾	Atklāšanas biežums atkarībā no PSA un malignitātes
<i>Castellucci et al., 2009 (20)</i>	¹¹ C holīns	RP	190	4,2 (0,2–25,4)	38,9 %	PSA ≤ 1 ng/ml: 19 %; 1–2: 25 %; 2–5: 41 %; > 5: 67 % PSA ātrums < 1 ng/ml/g: 12 %; 1–2: 34 %; 2–5: 42 %; > 5: 70 % PSA DL > 6 mēn.: 20 %; 4–6: 40 %; 2–4: 48 %; < 2: 60 %
<i>Giovacchini, et al. 2010 (13)</i>	¹¹ C holīns	RP	109	0,81 ⁽²⁾ (0,22–16,8)	11 %	PSA 0,2–1 ng/ml: 5 %; 1–2: 15 %; > 2: 28 % GS < 7: 10,9 %; GS > 7: 11,8 %
<i>Giovacchini, et al. 2010 (14)</i>	¹¹ C holīns	RP	358	3,77 (0,23–45,2)	45 %	PSA 0,2–0,4 ng/ml: 8 %; 0,4–0,6: 21 %; 0,6–0,8: 30 %; 0,8–1: 26 %; 1–2: 46 %; 2–3: 47 %; 3–5: 80 %; > 5: 83 %
<i>Fuccio, et al. 2012 (15)</i>	¹¹ C holīns	RP	123	3,3 (0,2–25,5)	34 %	
<i>Soyka, et al. 2012 (17)</i>	¹¹ F holīns	RP / ST	156	9,5	79 %	
<i>Mitchell, et al. 2013 (16)</i>	¹¹ C holīns	SP / ST / HT/ Krioterapija	176	9,7 (0–189)	75 %	PSA ≤ 1 ng/ml: 44 %; 1–2: 68 %; > 2: 86 %
<i>Ceci, et al. 2013 (18)</i>	¹¹ C holīns	RP	157	8,3	66 %	PSA < 2 ng/ml: 31 %
<i>Rybalov, et al. 2013 (19)</i>	¹¹ C holīns	RP / ST	185	-	65 %	PSA 0–1 ng/ml: 24 %; 1–2: 33 %; 2–3: 75 %; 3–4: 78 %; > 4: 78 % PSA ātrums < 1 ng/ml/g: 40 %; 1–2 : 71 %; 2–4: 84 %; > 4 : 83 % PSA DL 0–3 mēn.: 79 %; 3–6: 69 % ; 6–9: 70 %; 9–12: 61 %; 12–24: 68 %; > 24: 60 %

* Tikai pētījumi, kuros iekļauts vairāk nekā 100 pacientu

AIFU – augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa; GS – Glīsona skaitlis; HT – hormonterapija; mēn. – mēneši; n – pacientu skaits; PSA DL – PSA divkārtšošānās laiks; RP – radikāla prostatektomija; ST – staru terapija

⁽¹⁾ Uz pacientu balstīts; ⁽²⁾ Vidējā vērtība (mediāna)

19.2. tabula. Priekšdziedzera daudzparametriskās MRI (T2 uzsvērta, difūzijas uzsvērta un dinamiskā MRI ar kontrastvielas ievadišanu) veikspēja lokāla recidīva atklāšanā un lokalizēšanā pēc staru terapijas

Atsauce	n	Vidējais PSA diagnostikas laikā	"Zelta standarts"	Analīze	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
Arumainayagam, et al. 2010 (40)	13	7,1 (0,83-27,9)	Šablona biopsija	Uz kvadrantu	78–83 ⁽¹⁾	62–86 ⁽¹⁾	-	-	0,77–0,89
Akin, et al. 2011 (41)	24	1,63 ⁽²⁾ (0,43-6,3)	Biopsija (12-16 audu paraugi)	Uz pacientu	81–94 ⁽¹⁾	75 ⁽¹⁾	-	-	0,86–0,95
				Uz daivu	64–82 ⁽¹⁾	88 ⁽¹⁾	-	-	0,79–0,90
Donati, et al. 2013 (42)	53	2,5 (0,4-33,3)	Biopsija (12-20 audu paraugi)	Uz pacientu	49–71 ⁽³⁾	94 ⁽³⁾	94–96 ⁽³⁾	49–63 ⁽³⁾	0,72–0,88
				Uz sekstantu	27–45 ⁽³⁾	94–96 ⁽³⁾	75–77 ⁽³⁾	78–82 ⁽³⁾	0,67–0,75

NPV – negatīvās paredzes vērtība; n – pacientu skaits; Se – jutība; Spe – specifiskums; PPV – pozitīvās paredzes vērtība.

⁽¹⁾ Aizdomu skalai $\geq 3/5$; ⁽²⁾ Vidējā vērtība (mediāna); ⁽³⁾ Aizdomu skalai $\geq 4/5$

19.6. Tikai PSA recidīva terapija

Uzskati par tikai PSA recidīva ārstēšanas laiku un veidu pēc RP vai RT joprojām ir pretrunīgi. Terapijas iespējas pēc RP ir šādas:

- staru terapija vismaz priekšdziedzera ložai;
- (pilnīga) androgēnu deprivācija (CAD, AD);
- intermitējoša androgēnu deprivācija (IAD);
- "nogaidīšana un novērošana".

Pēc RT pacientiem ar PSA recidīvu var izmantot tādas pašas terapijas iespējas, izņemot atkārtotu perkutānu ST. Rūpīgi izvēlētiem pacientiem var būt indicēta arī SRP, krioterapija vai brahiterapija.

19.6.1. Staru terapija (sekundāra staru terapija – SST) bez androgēnu deprivācijas vai ar to tikai PSA recidīva ārstēšanai pēc RP

Agrīna SST nodrošina izārstēšanās iespēju pacientiem ar pieaugošu vai nemainīgu PSA pēc RP. Vairāk nekā 60 % pacientu, kuriem terapija tiek veikta, pirms PSA līmenis paaugstinās līdz $> 0,5$ ng/ml, tika atkal panākts nenosakāms PSA līmenis (43–46) un būs ~ 80 % varbūtība, ka pēc 5 gadiem pacientam slimība nebūs progresējusi (47). Tika veikta retrospektīva analīze par 635 pacientiem, kuriem 1982.–2004. gadā tika veikta RP un kurus novēroja līdz 2007. gada decembrim, un šiem pacientiem bija bioķīmisks un/vai lokāls recidīvs, kura dēļ viņi nesaņēma sekundāru terapiju (n = 397) vai saņēma tikai sekundāro staru terapiju (n = 160) 2 gadu laikā pēc bioķīmiskā recidīva. Analīze liecināja, ka SST bija saistīta ar PV specifiskās dzīvildzes palielināšanos trīs reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem sekundārā terapija netika veikta (p < 0,001). Sekundārā staru terapija ir bijusi efektīva arī pacientiem ar strauju PSA DL (48). Neraugoties uz indikāciju SST veikšanai, pacientiem ar lielu PSA DL – vairāk nekā 12 mēneši – izvēles iespēja ir arī "nogaidīšanas un novērošanas" stratēģija (5). Pārskatu skatīt 19.3. tabulā.

19.3. tabula. Atsevišķi pētījumi par sekundāru staru terapiju (SST) atkarībā no PSA līmeņa pirms SST.

Hormonu nomākšanas terapija (HT) var ietekmēt šādus galarezultātus: "nav bioķīmisku pierādījumu par slimību (*bNED*)" vai "dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*)". Tādēļ akcentēti dati bez HT. Lai atvieglotu salīdzinājumu, iekļauts 5 gadu *bNED/PFS* nolasījums no Kaplāna-Meiera līknēm.

Atsauce	Gads	n	HT %	PSA pirms SST (ng/ml) mediāna	Vidējā deva (Gy)	<i>bNED / PFS</i>	5 gadu rezultāti
<i>Siegmann, et al. (49)</i>	2011.	301	0	0,28	66,6 / 70,2	78 % (2 g.)	55 % un 88 % @ 66,6 un 70,2 Gy
<i>Wiegel, et al. (47)</i>	2009.	162	0	0,33	66,6	54 % (3,5 g.)	60 % un 33 % @ PSA ≤ 0,5 un > 0,5
<i>Goenka, et al. (50)</i>	2011.	285	31	0,4	> 70 (72 %)	37 % (7 g.)	39 %
<i>Cremers, et al. (51)</i>	2010.	197	0	0,59	63 / 2,25 frakcijas (88 %)	59 % (5 g.)	
<i>Bernard, et al. (52)</i>	2010.	364	0	0,6	64,8	50 % (5 g.)	
<i>Buskirk, et al. (53)</i>	2006.	368	15	0,7	64,8	46 % (5 g.)	63 % un 51 % @ PSA < 0,5 un 0,5–1,0
<i>Pazona, et al. (54)</i>	2005.	223	4,5	0,8	63	40/25 % (5/10 g.)	42 % un 30 % @ < 1,3 un ≥ 1,3
<i>Pisansky, et al. (55)</i>	2000.	166	4	0,9	64	46 % (5 g.)	61 % un 36 % @ PSA ≤ 1 un > 1
<i>Soto, et al. (56)</i>	2012.	441	24	< 1 (58 %)	68	63/55 % (3 g.) HT/bez HT	44/40 % HT / bez HT
<i>Stephenson, et al. (43)</i>	2007.	1540	14	1,1	64,8	32 % (6 g.)	37 %

bNED/PFS – nav bioķīmisku pierādījumu par slimību / dzīvildze bez slimības progresēšanas; *HT* – hormonu nomākšanas terapijas; *n* – pacientu skaits; *SST* – sekundāra staru terapija.

HT pievienošana SST (*n* = 78) nebija saistīta ne ar kādu papildu vēža specifiskās dzīvildzes palielināšanos, salīdzinot ar tikai SST (48). Pagaidām ADT pievienošana SST ir tikai palielinājusi dzīvildzi bez slimības bioķīmiskas progresēšanas pēc 5 gadiem retrospektīvos gadījumu aprakstos (50,57) un dzīvildzi bez slimības progresēšanas "augsta riska" audzēju gadījumā (56), taču nav datu no prospektīviem nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem. Tiek gaidīti rezultāti no neseno pabeigta Staru Terapijas onkoloģijas grupas nejaušināta kontrolēta 3. fāzes pētījuma (*RTOG-9061*) rezultāti, kurā ST kombinācijā ar placebo tika salīdzināta ar RT un bicalutamīda (pa 150 mg dienā) kombināciju pēcooperācijas apstākļos.

Pagaidām nav rekomendāciju par SST un papildu ADT kombināciju pacientiem ar primāru PV pN0 stadijā pēc RP.

19.6.1.1. Deva, mērķa tilpums, toksicitāte

Pagaidām optimālā SST deva vēl nav noteikta. Tai ir jābūt vismaz 66 Gy uz priekšdziedzera ložu (plus/mīnus sēklas pūslīšu loža atkarībā no patoloģiskās stadijas pēc RP) (44). Arī ASV vadlīniju grupa atzinusi 64–65 Gy par minimālo devu pēc RP (58). Taču jaunāki dati liecina, ka lielāka kopējā deva var panākt lielāku bioķīmiskās kontroles īpatsvaru pēc 3–5 gadiem (52). Sistemātiskā pārskatā PSA līmenis pirms SST un SST deva korelēja ar bioķīmisko recidīvu, liecinot, ka dzīvildze bez slimības recidīva samazinājās par 2,6 % uz katrēm PSA līmeņa 0,1 ng/ml un palielinājās par 2 % uz katru Gy, kas liecina, ka zemākā iespējamā PSA gadījumā būtu jāizmanto terapijas deva, kas pārsniedz 70 Gy (44,59,60).

Veikti vairāki mēģinājumi definēt kopējās PV "klīniskā mērķa tilpuma" aprises (61–63), kā arī aprises orgāniem, kuriem ir normālu audu komplikāciju risks (64). Taču atkarībā no izmantotajām metodēm un pieņemtajiem ierobežojumiem apmierinošs konsensuss par šo jautājumu vēl nav panākts. RTOG konsensuss tika panākts, apsverot divus PV gadījumus – vienu gadījumu T2c stadijā ar pozitīvu atradi rezekcijas līnijās abās virsotnes pusēs un otru gadījumu T3b stadijā ar ekstrakapsulāru invāziju dziedzera pamatnes labajā pusē un labajā sēklas pūslīti, bet ar negatīvu atradi rezekcijas līnijā (61).

Vienā ziņojumā par SST ar 66,5–70,2 Gy kopējo devu 1,8 Gy frakcijās tikai 2,7 % pacientu bija radies vidējās smaguma pakāpes proktīts vai 2. pakāpes cistīts. Četriem pacientiem (1,3 %) bija 3. pakāpes cistīts. Sešiem pacientiem no 301 (2 %) radās urīnizvadkanāla striktūra, kas nebija saistīta tikai ar SST, bet arī ar RP rezultātiem (45). Retrospektīvā kohortā no 285 vīriešiem, kuriem tika veikta 3D-CRT (38 %) vai IMRT (62 %) ar 66 Gy kopējo devu 95 % gadījumu, lielākās devas apakšgrupā netika novērota nozīmīga toksicitātes pastiprināšanās (50). Analizējot 30 dalības centrus, kvalitātes nodrošināšanas programmā, kuras ietvaros tika vērtēti mērķa tilpumi, ST metodes (3D-CRT, IMRT, VMAT) un ST devas (64 Gy vai 70 Gy), tika atklāts, ka gandrīz pusē centru tika izmantota 3D-CRT un ka, salīdzinot ar IMRT, tā nebija saistīta ar nozīmīgi sliktākiem taisnās zarnas un urīnpūšļa VDH raksturlielumiem, ja sekundārā ST tika izmantota 70 Gy kopējā deva (65).

Taču devas palielināšanas (72 Gy) gadījumā vai devā līdz vidēji 76 Gy smagu blakusparādību, īpaši uroģenitālā sistēmā, biežums nepārprotami palielinās pat tad, ja ir izmantotas jaunākas plānošanas un terapijas metodes (66,67). Jāpiezīmē, ka, salīdzinot ar 3D-CRT, IMRT bija saistīta ar 2. pakāpes gastrointestinālās toksicitātes samazināšanos no 10,2 % līdz 1,9 % ($p=0,02$), savukārt ST metodei nebija atšķirīgas ietekmes uz relatīvi augsto toksicitāti uroģenitālā sistēmā (5 gadi: 3D-CRT 15,8 % un IMRT 16,8 %) (66). Pēc vidējās devas 76 Gy sekundārās IMRT 2.–3. pakāpes toksicitātes 5 gadu risks paaugstinājās līdz 22 % uroģenitālajiem un 8 % gastrointestinālajiem simptomiem (67).

19.6.1.2. ART un SST salīdzinājums

Gadījumu-kontroles analizē 361 patients, kuram bija veikta ART, tika salīdzināts ar 722 pacientiem, kuriem ART nebija veikta un kuri pēc terapijas perioda, vecuma, PSA līmeņa pirms RP, audzēja stadijas, malignitātes pēc Glīsona un atrades rezekcijas līnijā bija atbilstoši gadījumiem. Lai arī 10 gadu bNED pēc ART bija nozīmīgi labāka nekā ne-ART grupā (63 % un 45 %), kopējā dzīvildze abās grupās neatšķīrās. Tajā pašā pētījumā SST kohorta no 856 pacientiem, kuri saņēma terapiju pēc bioķīmiskā recidīva (vidējais PSA līmenis 0,8 ng/ml), tika novērota vidēji 5,9 gadus. Nenosakāms PSA līmenis pēc SST bija 63 % pacientu SST grupā, un riska attiecība lokālam recidīvam pēc SST bija 0,13. Taču tieši tāpat kā pēc ART, arī pēc SST netika novērota kopējās dzīvildzes palielināšanās (68).

Lielākajā retrospektīvā gadījumu-saskaņošanas pētījumā, kurā ART tika salīdzināta ar agrīnu SST, tika iekļauti dati tikai par pacientiem ar PV pT3N0 R0/R1 stadijā (HT tika izslēgta), 390 no 500 pacientiem novērojuma un agrīnas SST grupā (vidējais PSA līmenis pirms SST bija 0,2 ng/ml) bija pēc tendences saskaņoti ar 390 pacientiem ART grupā. Divus un piecus gadus pēc ķirurģiskās terapijas bNED īpatsvars bija attiecīgi 91 % un 78 % ART grupā un attiecīgi 93 % un 82 % pēc SST. Taču apakšgrupu analizē

netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp abām pieejām. Tika secināts, ka agrīna SST nesamazina PV kontroli, taču nepārprotami palīdz samazināt pārmērīgu terapiju, kas ir nopietna problēma ART gadījumā (69).

Abas pieejas (ART un SST) kopā ar neoadjuvantas hormonterapijas efektivitāti pašlaik tiek salīdzinātas trīs prospektīvos nejaušinātos klīniskos pētījumos: Medicīniskās izpētes padomes (MRC – *Medical Research Council*) pētījumā "Staru terapijas un androgēnu deprivācijas kombinācija pēc lokālas ķirurģiskas terapijas" (*RADICALS - Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery*) Lielbritānijā, *Trans-Tasman* onkoloģijas grupas (TROG) pētījumā "Staru terapija – adjuvantas terapijas salīdzinājums ar agrīnu sekundāro terapiju" (*RAVES - Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage*) un *Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales* (GETUG) pētījumā.

Vēl arvien ir grūti pieņemt lēmumu, vai augsta riska PV gadījumā – pT3–4 pN0 M0 ar nenosakāmu PSA līmeni – pēc radikālas prostatektomijas ārstēšana jāturpina ar adjuvantu ST, vai arī ST jāatliek un jāizmanto par agrīnu sekundāro procedūru bioķīmiska recidīva gadījumā. Ikdienas praksē urologam pirms radikālas prostatektomijas pacientam ir jāizskaidro, ka ārstēšanā adjuvanto staru terapiju var izmantot, ja pacientam ir negatīvas prognozes riska faktori. Taču jebkurā gadījumā lēmumam par terapiju nepieciešama multidisciplināra pieeja, kurā ņemta vērā optimāla staru terapijas norise laikā, ja tā tiek lietota, un sniegts pamatojums, ja tā netiek veikta, un tas palīdzēs ārsta un pacienta diskusijā.

19.6.2. Hormonterapija

19.6.2.1. Pēcoperācijas hormonterapija tikai PSA recidīva gadījumā

Androgēndeprivācijas terapija

Lai gan pacientiem ar PSA recidīvu pēc operācijas ADT bieži veic pirms jebkādiem pierādījumiem par metastātisku slimību, šādas pieejas sniegtais ieguvums nav skaidrs. Retrospektīvā pētījumā par 1352 pacientiem ar PSA recidīvu pēc operācijas tika konstatēts, ka agrīnas ADT (pēc PSA recidīva, bet pirms klīnisku metastāžu rašanās) grupā un vēlīnas ADT (klīnisku metastāžu atklāšanas laikā) grupā laiks līdz klīnisku metastāžu rašanās brīdim statistiski nozīmīgi neatšķirās. Tomēr pēc riska stratificēšanas tika konstatēts, ka pacientiem ar augsta riska PV, kuriem malignitāte bija > 7 pēc Glīsona un/vai PSA DL bija <12 mēneši, laiku līdz klīniskām metastāzēm bija iespējams palielināt ar agrīnu ADT. ADT kopumā neietekmēja specifisko ar PV saistīto mirstību (70).

Pierādīts (71), ka adjuvanta ADT (90 dienu laikā pēc operācijas) nedaudz uzlaboja vēža specifiskās dzīvildzes un sistēmiskās dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) rādītājus pēc RP lielā grupā ar augsta riska PV pacientiem. Ja ADT lietoja vēlākā slimības posmā, PSA recidīva vai sistēmiskas progresēšanas gadījumā, dzīvildzes uzlabojuma vairs nebija. Jāuzsver, ka netika novērota kopējās dzīvildzes uzlabošanās (83 % abās grupās) un ka vēža specifiskā dzīvildze un sistēmiskā dzīvildze bez slimības progresēšanas atšķirās par tikai 3 % un 5 %. Retrospektīvā pētījumā par 422 pacientiem ar PSA recidīvu pēc operācijas 123 pacientiem radās attālas metastāzes, un no šiem pacientiem 91 pacientam, par kuriem iegūti pilnīgi dati, tika veikta atlikta ADT dokumentētu metastāžu rašanās laikā pēc RP. Tika secināts, ka tad, ja pēc PSA recidīva tiek veikta rūpīga novērošana, pacientiem var būt lieliska atbildes reakcija pret atliktu ADT un laba dzīvildze ar vidēji 169 mēnešiem no RP līdz nāves iestāšanās brīdim (72). Ierobežojoši faktori šiem trim pētījumiem ir to retrospektīvais plānojums un ilgstošas ADT blakusparādību novērtējums. Tie neļauj izdarīt viennozīmīgus secinājumus par agrīnas HT izmantošanu klīniskajā praksē.

Tomēr par gadījumiem, kad ir tikai PSA recidīvs, nav datu no prospektīviem, nejaušinātiem pētījumiem vai klīniskajiem pētījumiem ar pietiekamu datu apjomu par ilgtermiņa efektivitāti, kas

pamatotu *IAD* regulāru izmantošanu klīniskajā praksē, neraugoties uz iespējamiem ieguvumiem. Virknē gadījumu, kad tikai *PSA* recidīva gadījumā veikta terapija ar *IAD* (73–76), *PSA* līmeņa robežvērtība pētījuma sākumā statistiski nozīmīgi atšķīrās, un tāpat atšķīrās arī *PSA* līmenis HT pārtraukšanas laikā. *Crook et al.* nejaušināti iedalīja 690 pacientus *IAD* grupā un 696 pacientus – *CAD* grupā. Starp grupām nebija būtisku atšķirību attiecībā uz blakusparādībām; *IAD* grupā pilnīga testosterona atjaunošanās tika novērota 35 % pacientu, bet testosterona atjaunošanās līdz pētījuma sākuma sliekšnim – 79 % pacientu. Intermitējoša androgēnu deprivācija nodrošina iespējamus ieguvumus attiecībā uz fiziskajām funkcijām, nogurumu, urīnceļu traucējumiem, karstuma viļņiem, dzimumtieksmi un erektilo funkciju (77).

19.6.3. "Nogaidīšana un novērošana"

Novērošana, līdz rodas klīniski pierādāma metastātiska slimība, var būt piemērota iespēja fiziski nepiemērotiem pacientiem ar sagaidāmo atlikušo dzīves ilgumu < 10 gadiem un/vai nevēlēšanos veikt sekundāro terapiju. Šādiem pacientiem reālā laika mediāna līdz metastāžu rašanās brīdim būs 8 gadi un laika mediāna no metastāzēm līdz nāvei būs vēl 5 gadi (4).

19.7. Terapija, ja *PSA* recidīvs radies pēc staru terapijas

Terapijas iespējas šādiem pacientiem ir ADT vai lokālas procedūras, piemēram, SRP (sekundārā RP), krioterapija, intersticiāla brahiterapija un augstas intensitātes fokusēta US (78–87). Kā likums, stingras rekomendācijas par minēto metožu izvēli nav iespējams sniegt, jo pieejamie pierādījumi par šīm terapijas izvēlēm ir ar (ļoti) zemu kvalitāti. Turpmāk sniegts pārskats par svarīgākajiem atklājumiem par katru no šīm metodēm, kā arī piedāvājumi to indikācijām.

19.7.1. Sekundāra radikālā prostatektomija (SRP)

Sekundārai radikālai prostatektomijai pēc ST ir senāka vēsture un lielāka iespēja panākt lokālu kontroli nekā citām sekundārās terapijas metodēm. Taču tas jānovērtē pret iespējamām nevēlamām blakusparādībām, kas, salīdzinot ar primāru ķirurģisku terapiju, rodas biežāk, jo apstarojuma dēļ ir fibrozes un sliktas brūču dzīšanas risks.

19.7.1.1. Onkoloģiskie galarezultāti

Nesen publicētā sistemātiskā literatūras pārskatā *Chade et al.* pierādīja, ka SRP rezultātā 5 gadu un 10 gadu dzīvildze bez bioķīmiska recidīva (*BCR-FS*) bija attiecīgi 47–82 % un 28–53 %. 10 gadu vēža specifiskā dzīvildze un vispārējā dzīvildze bija attiecīgi 70–83 % un 54–89 %. Stiprākie orgānā norobežotas slimības, slimības progresēšanas un vēža specifiskās dzīvildzes paredzes faktori bija *PSA* vērtība pirms SRP un malignitāte pēc Glīsona priekšdziedzera biopsijā (88).

Vairumā mūsdienu pētījumu orgānā norobežota slimība, negatīva atrade rezekcijas līnijās un metastāžu neesamība sēklas pūslīšos un/vai limfmezglos bija labvēlīgi paredzes faktori, kuri bija saistīti ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm, proti, aptuveni 70–80 %, salīdzinot ar 40–60 % pacientiem, kuriem bija lokāli progresējis PV (87).

19.4. tabula. Onkoloģiskie rezultāti atsevišķos SRP gadījumu aprakstos par vismaz 30 pacientiem

Atsauce	Gads	n	Vidējais novērošanas ilgums (mēneši)	PV, norobežots orgānā, %	PSM, %	Invāzija l/m, %	Varbūtība bez BCR, %	CSS, %	Laika varbūtība, gadi
<i>Sanderson, et al. (89)</i>	2006.	51	-	25	36	28	47	-	5
<i>Leonardo, et al. (90)</i>	2009.	32	35	53	34	0	75	-	3
<i>Heidenreich, et al. (86)</i>	2010.	55	23 (2–56)	73	11	20	87	-	2
<i>Chade, et al. (91)</i>	2011.	404	55	55	25	16	37	83	10

BCR – bioķīmisks recidīvs; n – pacientu skaits; PSM – pozitīva atrade rezekcijas līnijā; CSS – vēžspecifiskā dzīvildze; l/m – limfmezgli.

19.7.1.2. Komplikācijas

Salīdzinot ar primāru atklātu RP, SRP ir saistīta augstāku laterālas anastomozes striktūras (47 % un 5,8 %), urīna aiztures (25,3 % un 3,5 %), urīnceļu fistulas (4,1 % un 0,06 %), abscesa (3,2 % un 0,7 %) un taisnās zarnas bojājuma (9,2 % un 0,6 %) risku (92). Jaunākos gadījumu aprakstos šīs komplikācijas, šķiet, novērota retāk (85,88). Arī funkcionālie galarezultāti ir sliktāki nekā primāras ķirurģiskas ārstēšanas gadījumā – urīna nesaturēšana (UI) ir no 21 % līdz 90 % un erektilā disfunkcija ir gandrīz visiem pacientiem (88).

19.5. tabula. Perioperatīvās komplikācijas atsevišķos SRP gadījumu aprakstos par vismaz 30 pacientiem

Atsauce	Gads	n	Taisnās zarnas bojājums (%)	Anastomozes striktūra (%)	Clavien 3-5 (%)	Asins zudums, ml vidēji, intervāls
<i>Stephenson, et al. (85)</i>	2004.	100	15, sal.ar 2*	30	33, sal. ar 13*	-
<i>Ward, et al. (93)</i>	2005.	138	5	22	-	-
<i>Sanderson, et al. (89)</i>	2006.	51	2	41	6	-
<i>Gotto, et al. (92)</i>	2010.	98	9	41	25	-
<i>Heidenreich, et al. (86)</i>	2010.	55	2	11	3,6	360 (150–1450)

* SRP veikta pirms 1993. gada, salīdzinot ar laiku pēc 1993. gada.

n – pacientu skaits; SRP – sekundāra radikāla prostatektomija

19.7.1.3. Kopsavilkums par sekundāru radikālu prostatektomiju

Kopumā SRP apsverama tikai pacientiem ar nebūtiskām blakusslimībām, sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu vismaz 10 gadi un orgānā norobežotu PV, < T2b, malignitāti < 7 pēc Glīsona un PSA līmeni pirms operācijas < 10 ng/ml.

19.7.2. Sekundāra priekšdziedzera krioablācija

19.7.2.1. Onkoloģiskie galarezultāti

Gadījumos, kad ST ir nesekmīga, kā alternatīva SRP tikusi piedāvāta sekundāra priekšdziedzera krioablācija, jo tās gadījumā, iespējams, ir zemāks komplikāciju risks un tās efektivitāte ir ekvivalenta. Tomēr ļoti nelielā skaitā pieejamo pētījumu rezultāti nav iepriecinoši. Pārskatā par sekundāras krioķirurģijas izmantošanu vēža recidīva ārstēšanai pēc ST 5 gadu *BDFS* bija 50–70 %. Ilgstošu atbildes reakciju iespējams panākt ~ 50 % pacientu, kuriem pirms sekundāras krioķirurģijas PSA < 10 ng/ml (94). Daudzcentru pētījumā, kurā ziņots par aktuāliem sekundāras krioķirurģijas galarezultātiem 279 pacientiem, prognozētā 5 gadu *BCR-FS* atbilstoši Fēniksas kritērijiem bija $54,5 \pm 4,9$ %. Pozitīva atrade biopsijā tika novērota 15/46 pacientiem (32,6 %), kuriem pēc *SCAP* tika veikta priekšdziedzera biopsija (95).

Pēc gadījuma salāgotas kontroles pētījumā SRP tika salīdzināta ar sekundāru krioķirurģiju vīriešiem ar PV recidīvu pēc ST. Autori salīdzināja abu sekundārās terapijas veidu onkoloģisko galarezultātu pēc vidēji 7,8 gadu (SRP grupa) un 5,5 gadu (*SCAP* grupa) novērošanas. Piecu gadu *BCR-FS* biežums pēc SRP bija 61 %, un tas bija nozīmīgi labāks rādītājs nekā 21 %, kas tika konstatēts pēc sekundāras krioķirurģijas. SRP grupā bija arī nozīmīgi lielāka 5 gadu kopējā dzīvildze (95 %, salīdzinot ar 85 %) (96).

19.6. tabula. Onkoloģiskie rezultāti atsevišķos sekundāras krioķirurģijas gadījumu aprakstos par vismaz 50 pacientiem

Atsauce	Gads	n	Vidējais novērošanas ilgums (mēneši)	Varbūtība bez <i>BCR</i> , %	Laika varbūtība, gadi	Recidīva definīcija
<i>Pisters, et al.</i> (97)	1997.	150	17	44	-	Zemākais līmenis +0,2
<i>Bahn, et al.</i> (98)	2003.	59	82	59	7	PSA > 0,5
<i>Ismail, et al.</i> (94)	2007.	100	33	73 (zems risks)	5	<i>ASTRO</i>
<i>Pisters, et al.</i> (95)	2008.	279	22	58	5	<i>ASTRO</i> un Fēniksas
<i>Williams, et al.</i> (99)	2011.	187	7,46 gadi	39	10	Zemākais līmenis +2
<i>Spiess, et al.</i> (100)	2010.	450	40,8	34	-	PSA >0,5

BCR – slimības bioķīmisks recidīvs; *n* – pacientu skaits.

19.7.2.2. Komplikācijas

Atbilstoši *Cespedes et al.* datiem (101) UI un erektilās disfunkcijas risks vismaz 12 mēnešus pēc *SCAP* bija pat attiecīgi 28 % un 90 %. Turklāt 8–40 % pacientu ziņoja par pastāvīgām sāpēm taisnā zarnā,

bet vēl 4 % pacientu tika veiktas ķirurģiskas procedūras ar terapiju saistītu komplikāciju ārstēšanai. UI rašanās biežums bija 4,4 %. Rektāla fistula bija 1,2 % pacientu, un 3,2 % pacientu bija jāveic transuretrāla priekšdziedzera rezekcija (*TURP*), lai izgrieztu nekrotiskos audus (95). Izmantojot trešās paaudzes tehnoloģiju, smagas komplikācijas, piemēram, rektouretrālas fistulas, pēdējās desmitgades laikā sastopamas nozīmīgi retāk nekā iepriekš (102).

19.7. tabula. Perioperatīvās komplikācijas, erektilā funkcija un urīna nesaturēšana atsevišķos SCAP gadījumumu aprakstos par vismaz 50 pacientiem

Atsauce	Gads	n	Nesaturēšana, %	Obstrukcija/retence, %	Rektouretrāla fistula, %	ED, %
<i>Pisters</i> (97)	1997.	150	73	67	1	72
<i>Bahn</i> (98)	2003.	59	8	-	3,4	-
<i>Ismail</i> (94)	2007.	100	13	4	1	-
<i>Pisters</i> (95)	2008.	279	4,4	3,2	1,2	-
<i>Ahmad</i> (103)	2013.	283	12	7	1,8	83

ED – erektilā disfunkcija; n – pacientu skaits.

19.7.2.3. Kopsavilkums par sekundāru priekšdziedzera krioablāciju

Kopumā SCAP var apsvērt tikai pacientiem ar mazu blakusslimību skaitu, sagaidāmo atlikušās dzīves ilgumu vismaz 10 gadi, orgānā norobežotu PV kT1c līdz kT2 stadijā, malignitāti < 7 pēc Glīsona, PSA DT pirms sekundārās terapijas > 16 mēneši un PSA līmeni pirms sekundārās terapijas < 10 ng/ml.

19.7.3. Sekundāra brahiterapija pēc neveiksmīgas staru terapijas

Ja pēc iepriekšējās radikālas ST radies lokāls recidīvs, nav indikāciju sekundārai distances staru terapijai, jo kopējā deva ir ierobežota, tādēļ izārstēšanas izredzes ir mazas. Rūpīgi izvēlētiem pacientiem ar primāri lokalizētu PV un histoloģiski pierādītu lokālu recidīvu efektīva terapijas iespēja ar pieņemamu toksicitāti vēl arvien ir augstu un zemu devu jaudas brahiterapija (104–106). Taču publicētie gadījumu apraksti ir salīdzinoši nelieli, tādēļ šo terapijas veidu vajadzētu piedāvāt tikai pieredzējušos centros. *Scripps Clinic* lielas devu jaudas brahiterapiju deviņu gadu laikā saņēma 52 pacienti (104). Vidēji 60 mēnešu novērošanas laikā 5 gadu slimības bioķīmiskā kontrole bija 51 %, un par 3. pakāpes uroģenitālā trakta toksicitāti tika ziņots tikai 2 % pacientu. Šiem datiem līdzīga informācija iegūta par 42 pacientiem, kas 2. fāzes klīniskā pētījumā terapiju saņēma *MSCCC* Ņujorkā (107). Jāpiemin, ka vidējā deva pirms terapijas bija 81 Gy, kas tiek pievadīta ar *IMRT*, un parakstītā augstu devu jaudas brahiterapijas deva 32 Gy tika novadīta četrās frakcijās 30 stundu laikā. Dzīvildze bez bioķīmiska recidīva pēc 5 gadiem bija 69 % (vidējais novērošanas ilgums līdz 36 mēnešiem). Vēlīnas 2. pakāpes blakusparādības tika novērotas 15 % pacientu, un 3. pakāpes nesaturēšana radās tikai vienam pacientam. Taču ziņoti arī senāki dati par lielāku blakusparādību rašanās biežumu (108).

Izmantojot zemu devu jaudas brahiterapiju ar (103)-Pd (pallādiju), par ilgtermiņa galarezultātu ziņots 37 pacientiem pēc vidēji 86 mēnešu novērošanas (105). Bioķīmiskās kontroles biežums pēc 10 gadiem bija 54 %. Taču kopējais ≥ 2. pakāpes toksicitātes biežums bija 46 % un ≥ 3. pakāpes biežums – 11 %. Līdzīgs blakusparādību biežums tika novērota gadījumu aprakstā par 31 pacientu Nīderlandē, kuriem tika veikta sekundāra (125)-I brahiterapija. Tādēļ šajos nelielajos gadījumu aprakstos vēlīnas blakusparādības šķietami retāk rodas augstu devu jaudas brahiterapijas gadījumā (109).

Tādēļ izvairīšanās no *BCR* pēc sekundāras augstu devu jaudas un zemu devu jaudas brahiterapijas ir daudzsološa, un smagu blakusparādību rašanās biežums pieredzējušos centros šķiet pieņemams. Tādēļ tā vēl arvien ir terapijas iespēja izvēlētiem pacientiem ar histoloģiski pierādītu lokālu recidīvu pēc ST.

19.7.4. Sekundāra augstas intensitātes fokusēta ultraskaņa (AIFU)

19.7.4.1. Onkoloģiskie galarezultāti

Sekundāra AIFU nesēn radusies kā alternatīva termoablācijas iespēja PV recidīva gadījumā pēc ST. Dati pārsvarā iegūti vienā lielā centrā. Vidējais novērošanas ilgums ir mazs, un galarezultāta raksturlielumi nav standartizēti.

19.8. tabula. Onkoloģiskie rezultāti atsevišķos AIFU gadījumu aprakstos par vismaz 20 pacientiem

Atsauce	Gads	n	Vidējais novērošanas ilgums (mēneši)	Varbūtība bez <i>BCR</i> , %	Negatīvas atrades biežums biopsijā
<i>Colombel, et al.</i> (110)	2006.	224	15–18	-	80
<i>Gelet, et al.</i> (111)	2000.				
<i>Gelet, et al.</i> (112)	2004.				
<i>Uchida, et al.</i> (113)	2011.	22	24	59 (Fēniksas) (24 mēn.)	92 (biopsija veikta tikai 12)
<i>Berge, et al.</i> (114)	2011.	46	9	60,9 (9 mēn.)	

n – pacientu skaits.

19.7.4.2. Komplikācijas

Arī par komplikācijām dati iegūti vienā lielā AIFU centrā. Bija minēts svarīgāko komplikāciju biežums, un tas ir vismaz salīdzināms ar citām sekundāras terapijas iespējām.

19.7.4.3. Kopsavilkums par sekundāru AIFU

Ir ārkārtīgi maz datu, tādēļ nekādas rekomendācijas par sekundāru AIFU nav iespējams sniegt.

19.7.5. Novērošana

Pacientus, kuriem ir tikai lokāla recidīva pazīmes (t. i., zema riska grupas pacientiem ar vēlīnu recidīvu un lēnu PSA pieaugumu) un kuri nevēlas piedzīvot otrās līnijas uz izārstēšanu vērsta terapijas iespējas, vislabāk aprūpēt tikai ar novērošanu. Retrospektīvā kohortu analīzē par HT un nogaidošas novērošanas salīdzinājumu 248 vīriešiem ar PSA recidīvu pēc ST HT grupā nebija priekšrocību vīriešiem, kuriem pēc ST PSA DL bija >12 mēneši. Piecu gadu dzīvildze bez metastāzēm bija 88 % hormonterapijas grupā un 92 % nogaidošas novērošanas grupā ($p = 0,74$) (115).

19.8. Vadlīnijas attēldiagnostikai un otrās līnijas terapijai pēc uz izārstēšanu vērsta terapijas

Rekomendācijas	PL	IP
Bioķīmiska neveiksme (BCF) pēc RP		
BCF gadījumā skeleta scintigrāfija un vēdera dobuma-iegurņa DT jāveic tikai pacientiem ar PSA līmeni > 10 ng/ml vai pacientiem ar augstu PSA kinētiku (PSA DL < 6 mēneši vai PSA ātrums > 0,5 ng/ml/mēnesī), vai pacientiem ar kaulu slimības simptomiem.	3	A
Pacientiem ar BCF un PSA līmeni < 1 ng/ml holīna PET/DT nav ieteicama.	3	A
Pacientiem, kuriem PSA līmenis sāk paaugstināties no nenosakāma līmeņa un kuriem ir labvēlīgi prognozes faktori (malignitāte < 7 pēc Glīsona), var piedāvāt novērošanu un iespējami aizkavētu sekundāru ST (SST).	3	B
Pacientiem, kuriem PSA līmenis sāk paaugstināties no nenosakāma līmeņa, jāveic terapija ar SST vismaz priekšdziedzera ložai. Kopējai SST devai ir jābūt vismaz 66 Gy, un tā jāsāk agri (PSA < 0,5 ng/ml).	2	A
Pacientiem ar pastāvīgu PSA jāveic terapija ar SST vismaz priekšdziedzera ložai. Kopējai SST devai ir jābūt vismaz 66 Gy, un tā jāsāk agri (PSA < 0,5 ng/ml).	3	C

Rekomendācijas	PL	IP
Bioķīmiska neveiksme pēc ST		
Pacientiem ar BCF, kuri ir kandidāti lokālai sekundārai terapijai, biopsijas vadībai var izmantot priekšdziedzera daudzparametrisko MRI.	3	C
Izvēlēti pacienti ar lokalizētu PV primārās terapijas laikā un histoloģiski pierādītu recidīvu bez pierādījumiem par attālām metastāzēm jāārstē ar sekundāru RP (SRP).	3	B
Tā kā ir palielināts ar terapiju saistītu komplikāciju un blakusparādību biežums, SRP un sekundāra brahiterapija jāveic tikai pieredzējušos centros.	3	A
Rūpīgi izvēlētiem pacientiem bez pierādījumiem par metastāzēm un ar histoloģiski pierādītu lokālu recidīvu terapijas iespējas ir pastāvīga avota implantācija, augstas intensitātes fokusētas ultraskaņas (AIFU) terapija un kriokirurģiska ablācija.	3	B

19.9. Atsauces

1. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163(6):1632-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
2. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 2001;165(4):1146-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
3. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:965-74.
<http://www.mdconsult.com/das/citation/body/1206748702/jorg=journal&source=MI&sp=16362265&si>

4. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
5. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):893-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388736>
6. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
7. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):584-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153925>
8. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010 May;20(5):1254-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921202>
9. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(1): 46-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948393>
10. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94(3):299-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>
11. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>
12. Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 013 Jul;40 Suppl 1: S18-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579863>
13. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol* 2010;184(3):938-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643445>
14. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):301-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756592>
15. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol* 2012 Aug;81(8):e893-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621862>
16. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence

- after initial treatment. *J Urol* 2013;189(4):1308-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123372>
17. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(6):936-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415598>
 18. Ceci F, Castellucci P, Mamede M, et al. (11)C-Choline PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer showing biochemical relapse after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(2):149-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151910>
 19. Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, et al. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013 Apr;31(2):319-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814886>
 20. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009 Sep;50(9):1394-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969002320>
 21. Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, et al. 11C-acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2513-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636343>
 22. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(6):1106-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20306038>
 23. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C] choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):423-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>
 24. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>
 25. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008 Aug;102(4):446-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410442>
 26. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2010;24(6):485-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544323>
 27. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol* 2011 Feb;12(2):181-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599424>
 28. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging 2008 Oct;35(10):1766-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465129>
29. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010 Apr;39(4):333-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205350>
 30. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):68-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187>
 31. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25(22):3281-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664475>
 32. Luboldt W, Kufer R, Blumstein N, et al. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology* 2008 Dec;249(3):1017-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849502>
 33. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):125-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292388>
 34. Holzapfel K, Ganter C, Eiber M, et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging* 2011 May;33(5):1160-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509875>
 35. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19(3):761-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825386>
 36. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance (MR) Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging in the Detection of Local Recurrence after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):589-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/182264414>
 37. Casciani E, Poletini E, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008 May; 190(5):1187-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430830>
 38. Liauw SL, Pitroda SP, Eggner SE, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Feb;85(2):378-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717242>
 39. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific

- antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1415-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428249>
40. Arumainayagam N, Kumaar S, Ahmed HU, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int* 2010 Oct 106(7):991-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230392>
 41. Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol* 2011 Sep;21(9):1970-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21533634>
 42. Donati OF, Jung SI, Vargas HA, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology* 2013 Aug;268(2):440-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481164>
 43. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25:2035-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
 44. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2013 Aug 15. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/239725245>
 45. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - What is the best time to treat? *Radiother Oncol* 2012 May;103(2):239-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119375>
 46. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 2012 Apr;48(6):837-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945099>
 47. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol 5Biol Phys* 2009 Mar;73(4):1009-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
 48. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun; 299:2760-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
 49. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2011 Aug;187(8):467-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786112>
 50. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep;84(1):112-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300563>
 51. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy.

- Radiother Oncol 2010 Dec;97(3):467-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817287>
52. Bernard JR Jr, Buskirk SJ, Heckman MG, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Mar;76(3):735-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464818>
53. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006 Sep;176(3):985-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890677>
54. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005 Oct;174 (4 Pt 1):1282-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145393>
55. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000 Mar;163(3):845-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687990>
56. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Mar;82(3):1227-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549519>
57. Choo R, Danjoux C, Gardner S, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Nov;75(4):983-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409726>
58. Valicenti RK, Thompson I Jr, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Aug;86(5):822-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845839>
59. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep;84(1):104-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795730>
60. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):346-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234451>
61. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Feb;76(2):361-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158>
62. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84:121-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307>
63. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov;69(4):1090-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303>

64. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul;83(3):e353-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>
65. Sassowsky M, Gut P, Hölscher T, et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Nov;87(3):534-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972722>
66. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1142-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855208>
67. Ost6 P, Lumen N, Goessaert AS, et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):842-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514039>
88. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2708-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836762>
69. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):472-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633803>
70. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004 Mar;171:1141-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>
71. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008 May;179:1830-7;discussion 1837.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378>
72. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008 Jan;179:156-61;discussion 161-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001801>
73. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, et al. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3(3):287-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851335>
74. Higano CS, Ellis W, Russell K, et al. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996 Nov;48(5):800-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911533>
75. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):22-5,discussion 38-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8977986>

76. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998 Jan;51(1):137-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457309>
77. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep;367(10):895-903.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259>
78. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, et al. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov;47(11):1441-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>
79. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):900-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492>
80. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):894-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491>
81. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995 Sep;154(3):1103-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608>
82. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995 Jan;153(1):104-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>
83. Garzotto M, Wajsman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998 Mar;159(3):950-4;discussion 954-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190>
84. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1998-2001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
85. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004 Dec;172 (6 Pt 1):2239-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239>
86. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, et al. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006 Apr; 45(4):474-81. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521>
87. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010 Mar;57(3):437-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
88. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012 May;61(5):961-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280856>
89. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006 Nov;176(5): 2025-31;discussion 2031-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070244>

90. Leonardo C, Simone G, Papalia, R, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Int J Urol* 2009 Jun;16(6):584-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762>
91. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation- recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011 Aug;60(2):205-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420229>
92. Gotto GT, Yunis, LH, Vora K, et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol* 2010 Jul;184(1):136-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478594>
93. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173(4):1156-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758726>
94. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):760-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081>
95. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008 Aug;180(2):559-63;discussion 563-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664>
96. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009 Aug;182(2):517-25; discussion 525-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524984>
97. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997 Mar;157(3):921-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/90726001>
98. Bahn DK, Lee F, Silverman P, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003 Sep;2(2):111-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040872>
99. Williams AK, Martinez CH, Lu C, et al. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy- proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):405-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185115>
100. Spiess PE, Katz AE, Chin JL, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):194-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922545>
101. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997 Jan;157(1):237-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261>
102. Mouraviev V, Speiss PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1204-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421081>
103. Ahmad I, Kalna G, Ismail M, et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One* 2013 Aug;8(8):e69243.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23950886>

104. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Jun 1;86(2):324-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474112>
105. Burri RJ, Stone NN, Unger P, et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Aug;77(5): 1338-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442>
106. Gomez-Veiga F, Mariño A, Alvarez L, et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2012 Feb;109 Suppl 1:17-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239225>
107. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014 Mar-Apr;13(2):111-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762>
108. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Mar;67(4):1106-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197119>
109. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, et al. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2010 Apr-Jun;9(2):119-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850536>
110. Colombel M, Poissonnier L, Martin X, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. *Eur Urol Suppl* 2006;5:491-4.
[http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(06\)00023-6/abstract/clinical-results-of-the-prostate-hifu-project](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00023-6/abstract/clinical-results-of-the-prostate-hifu-project)
111. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000 Aug;14:519-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954310>
112. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004 Apr;63(4):625-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072864>
113. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):378-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21265984>
114. Berge V, Baco E, Dahl AA, et al. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol* 2011 Sep;18(9): 646-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771102>
115. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003 Feb;97(4):1127-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>

20. KASTRĀCIJREZISTENTS PV (KRPV)

20.1. Ievads

Mūsu zināšanas par mehānismiem, kādi iesaistīti kastrācijrezistenta priekšdziedzera vēža (KRPV) izcelsmē, vēl arvien nav pilnīgas, taču šis jautājums sāk kļūt skaidrāks (1,2). Uzskata, ka galvenā loma KRPV patoģenēzē ir pārmaiņām normālajā androgēnu signālkaskādē (3). To pastarpina divi galvenie mehānismi, kuri savstarpēji pārklājas, proti, no androgēnreceptoriem (AR) neatkarīgie mehānismi un no AR atkarīgie mehānismi.

20.1.1. No androgēnreceptoriem neatkarīgie mehānismi

No androgēnreceptoriem neatkarīgie mehānismi varētu būt saistīti ar apoptozes deregulāciju, jo tiek samazinās onkogēnu regulācija. PV progresējot, arvien biežāk konstatē augstu bcl-2 ekspresiju. Mehānisms, ar kura starpniecību bcl-2 ierosina savu antiapoptotisko iedarbību, varētu būt mikrocaurulišu integritātes regulēšana (4,5). Patiešām — vairums zāļu, kuras ir iedarbīgas KRPV gadījumā, darbojas, nomācot mikrocaurulišu veidošanos. KRPV gadījumā daudz biežāk ir notikušas mutācijas audzēju supresorgēnā p53. Pierādīts, ka pārmērīga bcl-2 un p53 ekspresija prostatektomijas preparātos ļauj paredzēt agresīvu slimības klīnisko norisi (6,7). Veikti klīniskie pētījumi par iedarbību uz bcl-2 signālceļu (8) un MDM2 (*mouse double minute 2*) onkogēnu (9). Nozīme varētu būt arī supresorgēnam PTEN (fosfatāzes un tensīna homologs) (10).

20.1.2. No androgēnreceptoriem atkarīgie mehānismi

Tiešs no AR atkarīgs mehānisms ir galvenais mehānisms. Ir aizdomas par ligandneatkarīgu androgēnreceptoru (AR) aktivāciju tāpat kā tas ir tirozīnkināzes aktivētā signālceļa gadījumā [insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1, keratinocītu augšanas faktors un epidermālais augšanas faktors (*EGF* – *epidermal growth factor*)]. Epidermālais augšanas faktors ir spēcīgs priekšdziedzera stromas un epitēlija šūnu mitogēns. Tas lielā daudzumā veidojas vietēji un darbojas kā parakrīns stimulators. AR neatkarīgos audzējos autokrīna stimulācija varētu būt vēl svarīgāka, jo tā varētu pieļaut neregulētu augšanu.

Vienā trešdaļā KRPV audu novērota androgēnreceptoru amplifikācija un pārmērīga ekspresija (11,12), un tas var izraisīt paaugstināta AR jutību. Androgēnreceptoru mutācijas var izraisīt receptoru funkcijas maiņu (13). Vienlaikus šūnā ir palielināts androgēnu daudzums *in situ* konversijas dēļ (14,15). Šis daudzuma pieaugums varētu rasties, jo palielinājies to enzīmu daudzums, kas iesaistīti intracelulārajā androgēnu sintēzē (16). Androgēnreceptoru mutācijas atrastas tikai vienā audzēja šūnu apakšpopulācijā, tādēļ maz ticams, ka tās varētu būt atbildīgas par visiem no AR neatkarīgas slimības gadījumiem (17). AR mutācijas varētu būt saistītas ar selektīvu antiandrogēnu izlases spiedienu (17) un ir iesaistītas rezistences veidošanā pret jaunajiem antiandrogēniem (18). Nesen atklātā androgēnu veicinātā TMPRSS2 un EGR-ETS onkogēnu saimes gēnu saplūšana (19) rada jautājumu par onkogēnu regulāciju ar androgēnu regulācijas signālceļu starpniecību. Gēnu saplūšanas gadījumā androgēna regulētā gēna androgēnu atbildes reakcijas elements saistās ar gēniem, kurus androgēns parasti neregulē, tādēļ turpmāk arī to regulē androgēni. Pašlaik to ietekme uz KRPV ir hipotētiska. Augstu androgēnu līmeni metastātiskos audos atkārtoti konstatē pat pacientiem, kuriem veikta kastrācija, un tas liecina par augstu intrakrīnās sintēzes pakāpi (16,20). Iespējams, ka noteiktus androgēnu signālceļus var aktivizēt augsts holesterīna līmenis priekšdziedzērī (21).

20.2. Pēc kastrācijas recidivējoša priekšdziedzera vēža definīcija

Precīza recidivējoša vai recidivējuša PV definīcija vēl arvien ir pretrunīga, un vairākas grupas ir publicējušas praktiskus ieteikumus KRPV definēšanai (20,21). 20.1. tabulā norādīti galvenie KRPV noteicošie faktori.

20.1. tabula. KRPV definīcija

Kastrāta testosterona līmenis serumā 50 ng/ml vai 1,7 nmol/l un viens no turpmāk minētajiem:

bioķīmiska progresēšana: trīs secīgi paaugstināti PSA līmeņi ar 1 nedēļas starplaiku, kuru rezultātā līmenis ir divas reizes par 50 % palielinājies virs zemākā līmeņa, un PSA > 2 ng/ml,

VAI

radioloģiska progresēšana: skeleta scintigrāfijā konstatēta divu vai vairāku perēkļu rašanās kaulos vai mīksto audu perēkļa palielināšanās atbilstoši *RECIST* (Atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji solidos audzējos – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (22).

20.3. Terapijas galarezultāta novērtēšana KRPV gadījumā

Precīzi kvantitatīvi novērtēt terapijas ietekmi uz metastātisku slimību ir grūti, tādēļ klīniskā praksē šāda novērtēšana tiek izmantota reti. Izmantotie raksturlielumi ir dzīves kvalitātes uzlabošanās, dzīvildze bez slimības progresēšanas un priekšdziedzera vēža specifiskā dzīvildze, taču "zelta standarts" vēl arvien ir kopējā dzīvildze (23).

20.3.1. PSA līmenis kā atbildes reakcijas marķieris

Daudzos mūsdienu pētījumos par atbildes reakcijas marķieri izmantots PSA, lai arī nav vienprātības par PSA līmeņa pazemināšanās apjomu un ilgumu. Lai gan PSA tiek izmantots par ātra skrīninga instrumentu, lai pārbaudītu jaunu līdzekļu aktivitāti, pierādījumi par PSA kā surogātmarķiera nozīmi ir pretrunīgi. Vācīņu sipuleucela-T (*Provenge*) (24) un TRICOM (*PROSTVAC*) (25) pētījumos pierādīta nozīmīga labvēlīga ietekme uz kopējo dzīvildzi, lai arī PSA nemainījās, un tas rada jautājumus par PSA atbildes reakcijas nozīmi ne hormonālu, necitotoksisku zāļu gadījumā (26).

Novērotas arī plašas PSA vērtības svārstības, jo zāļu ietekme uz PSA veidošanos ir pārejoša. Zāļu ietekme uz PSA ekspresiju būtu jāņem vērā, interpretējot datus par PSA atbildes reakciju, kas jāvērtē kopā ar citiem klīniskajiem datiem (27–34).

Tomēr atkārtoti ir pierādīts, ka PSA līmeņa pazemināšanās par > 50 % ir saistīta ar statistiski nozīmīgi labāku dzīvildzi (35,36). Labāka PSA atbildes reakcija bija saistīta ar labākiem dzīvildzes rādītājiem arī pētījumā *TAX 327*, kurā vidējā dzīvildze bija 33 mēneši PSA līmeņa normalizēšanās (< 4 ng/ml) gadījumā un 15,8 mēneši – patoloģiska PSA līmeņa gadījumā. Atbilstoši pēdējo pētījumu *TAX 327* un *SWOG 99-16* novērtējumam PSA pazemināšanās par > 30 % ir saistīta ar nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz dzīvildzi (37,38), taču citos pētījumos tas nav novērots.

20.3.2. Citi rādītāji

Cirkulējošo audzēja šūnu (*CTC – circulating tumour cell*) skaits bija saistīts ar dzīvildzi vairākos pētījumos (39-41), un tas varētu kļūt par dzīvildzes surogātmarķieri, ja prospektīvos klīniskos pētījumos tiks apstiprināta tā vērtība. ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*FDA*) nesēn ir reģistrējusi diagnostisku *CTC* testu.

Pacientiem ar simptomātiskiem kaulu bojājumiem atbildes reakcijas vērtēšanai pret paliatīvo terapiju var izmantot sāpju samazinājumu vai sāpju pilnīgu izzušanu (42). *TAX 327* analīzē ar dzīvildzi neatkarīgi bija saistīta PSA atbildes reakcija un sāpju atbildes reakcija, bet ne dzīves kvalitātes atbildes reakcija (43).

20.4. Androgēndepprivācija kastrācijrezistentā PV gadījumā

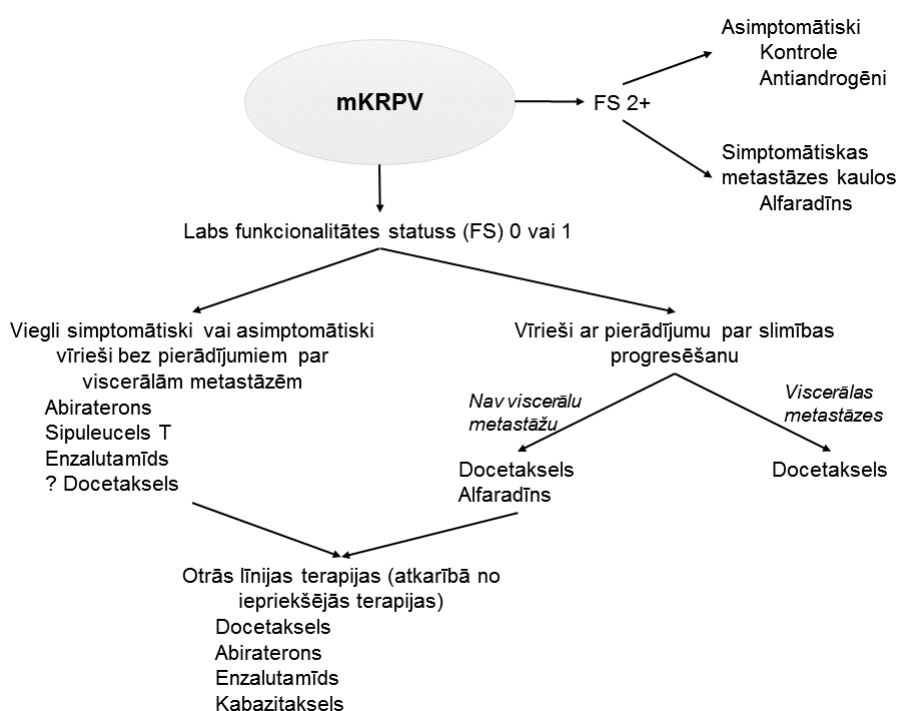
Agrāk vai vēlāk vīriešiem ar PV rodas izpausmes, kas liecina par slimības progresēšanu, neraugoties uz kastrāciju. Šādā gadījumā sēklinieku androgēnu nomākuma turpināšana KRPV gadījumā nav viennozīmīga, kā to norādījis *Manni et al.* (44).

Šos datus apšaubījuši divi klīniskie pētījumi, kuros novērots tikai minimāls dzīvildzes ieguvums pacientiem, kuri turpina *LHRH* analogu lietošanu otrās un trešās līnijas terapijas laikā (45,46). Taču, tā kā prospektīvi dati nav pieejami, pieticīgs iespējama ieguvums, ko sniedz kastrācijas turpināšana, atsver minimālo ar terapiju saistīto risku. Turklāt gandrīz visas turpmākās terapijas metodes pētītas vīriešiem, kuriem turpināta androgēnu deprivācija, tādēļ šiem pacientiem tā jāturpina nenoteiktu laika periodu.

20.5. Sekundāra hormonterapija

Pacientam ar progresējošu slimību pēc ADT ir daudz terapijas iespēju. Tās ir antiandrogēnu pievienošana, antiandrogēnu lietošanas pārtraukšana, estrogēnie savienojumi, adrenolītiski līdzekļi un inovatīvas pieejas (47). 20.1. attēlā sniegts kopsavilkums par terapijas metodēm un sagaidāmo atbildes reakciju.

20.1. attēls. Blokhēma ar iespējamām terapijas metodēm, ja PSA progresējis pēc sākotnējās hormonterapijas



20.6. Klasiskās hormonterapijas alternatīvas pēc KRPV rašanās

Vēl arvien tiek lietotas vairākas otrās un trešās līnijas hormonterapijas, lai arī saistībā ar tām nekad nav ziņots par jebkādu dzīvildzes uzlabojumu.

20.6.1. Bicalutamīds

Atbildes reakcija pret bicalutamīdu ir atkarīga no devas – lielāka deva panāk lielāku PSA līmeņa pazeminājumu (48). Līdz šim vislielāko kohortu ir veidojuši 52 pacienti ar KRPV, kuri tika ārstēti ar 150 mg bicalutamīda (49). Bija nepārprotams paliatīvais efekts, un 20 % gadījumu tika novērota PSA atbildes reakcija (samazinājums par vismaz 50 %), taču tas nekādi nebija saistīts ar paliatīvo iedarbību.

Nesteroīda antiandrogēna pievienošana gonādu darbības nomākšanai PSA recidīva laikā PSA līmeņa pazemināšanos panāk tikai dažiem pacientiem (50,51).

20.6.2. Antiandrogēna lietošanas pārtraukšana

Aptuveni viena trešdaļa pacientu, kuriem bijusi PSA atbildes reakcija pret maksimālu androgēnu blokādi, reaģēs pret antiandrogēna lietošanas pārtraukšanu, kā par to liecina PSA līmeņa pazemināšanās par > 50 % vidēji aptuveni 4 mēnešus. Par atbildes reakcijām pret antiandrogēnu lietošanas pārtraukšanu ziņots arī bikalutamīda un megestrola acetāta lietotājiem (52–57). SWOG 9426 klīniskajā pētījumā par PSA progresēšanu, neraugoties uz MAB, tika ziņots 210 pacientu apakšgrupā ar audzēju M0 vai M1 stadijā (58). Atbildes reakcija tika novērota 21 % pacientu, lai arī radioloģiskas atbildes reakcijas nebija. Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 3 mēneši, un 19 % pacientu (visi ar PV M0 stadijā) dzīvildze bez slimības progresēšanas bija > 12 mēneši. Lielāka dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze bija saistīta ar ilgāku nesteroīdo līdzekļu lietošanu, zemāku sākotnējo PSA līmeni un M0 stadiju. Šie rezultāti tika iegūti pacientiem ar MAB pēc androgēna lietošanas pārtraukšanas. Nav datu par lietošanas pārtraukšanas ietekmi pēc otrās līnijas antiandrogēnu terapijas.

20.6.3. Estrogēni

Priekšdziedzera vēzis parasti ekspresē estrogēnreceptorus, kuru daudzums pēc androgēnu ablācijas dzīvnieku modeļos palielinās. Dietilstilbestrols (DES) (59-61) panāca pozitīvu PSA atbildes reakciju 24 % un 80 % pacientu, un kopējā prognozētā dzīvildze bija 63 % pēc 2 gadiem. Taču pat mazās DES devās aptuveni vienai trešdaļai (31 %) pacientu radās dziļo vēnu tromboze, bet 7 % pacientu – miokarda infarkts.

20.7. Jaunie hormonterapijas līdzekļi, kas iedarbojas uz endokrīnajiem signālceļiem

Pēdējo 3 gadu laikā pēc agrīniem 1./2. fāzes pētījumiem par KRPV ir parādījušies jauni savienojumi KRPV ārstēšanai (19.4. nodaļa). Vairums šo līdzekļu izstrādāti lietošanai pēc docetaksela, taču abiraterona acetāts un enzalutamīds lietoti pirms ķīmijterapijas. Pirms neilga laika publicēti sākotnējie rezultāti par abiraterona lietošanu pirms docetaksela liela mēroga 3. fāzes pētījumā COU-AA-302, kurā 1088 ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti ar KRPV tika nejaušināti iedalīti grupās abiraterona acetāta vai placebo lietošanai, abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar prednizonu (62). KRPV diagnoze pacientiem bija noteikta atbilstoši PCWG2 kritērijiem, un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fiziskās aktivitātes statuss viņiem bija 0 vai 1, un slimība bija asimptomātiska vai viegli simptomātiska. Pētījumā vienlaikus bija divi primārie mērķa kritēriji: kopējā dzīvildze un dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas. Paziņoti rezultāti pēc otrās iepriekš ieplānotās starpanalīzes. Pēc vidēji 22 mēnešu novērošanas bija vērojama nozīmīga dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (vidēji 16,5 mēneši, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem, RA: 0,53; $p < 0,001$). Attiecībā uz kopējo dzīvildzi tika novērota tendence (mediāna nav sasniegta pret 27,2 mēnešiem, RA: 0,75, $p = 0,01$). Tomēr šī vērtība bija augstāka par iepriekš noteikto p vērtību otrajai starpanalīzei ($p < 0,001$), tādēļ atšķirība starp grupām nav atzīstama par statistiski nozīmīgu. Visas apakšgrupu analīzes un sekundārie mērķa kritēriji konsekventi liecināja par labu abiraterona grupai. Abiraterona lietotājiem biežāk radās ar minerālkortikoidiem un aknu funkcijām saistītās blakusparādības, taču lielākoties tās bija 1./2. pakāpes blakusparādības. Šo pozitīvo rezultātu dēļ zāles tika reģistrētas Eiropas Zāļu aģentūrā (EMA).

Arī enzalutamīda 3. fāzes klīniskajā pētījumā (PREVAIL) grupu terapija tika atklāta agri, un pētījums tika prezentēts kā ASCO-GU 2014. Līdzīgā ķīmijterapiju iepriekš nelietojušā populācijā enzalutamīds panāca nozīmīgu laika palielināšanos līdz slimības radioloģiskai progresēšanai (RA 0,186 [TI: 0,15-0,23]; $p < 0,0001$) un statistisku kopējās dzīvildzes palielināšanos (RA 0,706 [TI 0,6-0,84]; $p < 0,001$). Šie rezultāti vēl nav publicēti, un pilnīgi rezultāti tiek nepacietīgi gaidīti.

20.8. Nehormonāla terapija

3. fāzes klīniskajos pētījumos ziņots par vairākām ķīmijterapijas iespējām KRPV gadījumā (20.2. tabula). Detalizēts pārskats neietilpst šo vadlīniju tvērumā (1). Pašreiz terapijas standarts ir docetaksels.

20.8.1. Docetaksela shēma

Uz docetakselu balstītas ķīmijterapijas grupā tika konstatēta nozīmīga vidējās dzīvildzes uzlabošanās par 2–2,5 mēnešiem, salīdzinot ar mitoksantrona + prednizona terapiju (63,64). Pētījumā *SWOG 99-16* sāpes abās grupās samazinājās līdzīgi, lai gan blakusparādības docetaksela lietotājiem radās biežāk nekā mitoksantrona grupā, galvenokārt tādēļ, ka vienlaikus tika lietots estramustīns.

Standarta pirmās līnijas citotoksiskā ķīmijterapija ir docetaksels, lietojot tādu pašu shēmu, kāda tika izmantota pētījumā *TAX 327*, proti, pa 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar prednizonu pa 5 mg divreiz dienā, līdz 10 cikliem, un galvenais mērķis ir paliatīvā ārstēšana. Pacientu populācija, kuriem var apsvērt docetaksela lietošanu, ir heterogēna. Raksturoti vairāki faktori, kas liecina par sliktu prognozi, piemēram, PSA koncentrācija >114 ng/ml, PSA DL < 55 dienas vai viscerālas metastāzes (65). Pamatojoties uz pētījuma *TAX 327* kohortu, nesēn izstrādāta labāka riska grupas definīcija. Paredzes faktori bija viscerālas metastāzes, sāpes, anēmija (Hb < 13 g/dl), progresēšana skeleta scintigrāfijā un estramustīna lietošana pirms docetaksela. Pacienti tika iedalīti kādā no trīs riska grupām: zema riska (0 vai 1 faktors), vidēja riska (2 faktori) vai augsta riska grupā (3 vai 4 faktori), un tām atbilstošās vidējā kopējā dzīvildze bija attiecīgi 25,7, 18,7 un 12,8 mēneši (38). Turklāt divi neatkarīgi pētījumi liecina, ka labāku dzīvildzi varētu paredzēt pēc C-reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācijas <8 mg/l (RA 2,96) (66,67,72). Vecums pats par sevi nav kontrindikācija docetaksela lietošanai (68).

20.2. tabula. PSA atbildes reakcijas biežums, vidējā dzīvildze, laiks līdz slimības progresēšanai un sāpju samazinājums lielos, prospektīvos, nejaušinātos 3. fāzes klīniskos pētījumos par ķīmijterapiju pacientiem ar KRPV

Pētījums	PSA vērtības samazinājums par > 50 %	Sāpju samazinājums	Dzīvildze (mēneši)	Laiks līdz slimības progresēšanai
TAX 327 (64)				-
Mitoksantrons ik pēc 3 nedēļām pa 12 mg/m ² , prednizons pa 5 mg divreiz dienā	32 %	22 %	16,5	-
Docetaksels ik pēc 3 nedēļām pa 75 mg/m ² , prednizons pa 5 mg divreiz dienā	45 %	35 %	18,91	-
Docetaksels reizi nedēļā pa 30 mg/m ² , prednizons pa 5 mg divreiz dienā	48 %	31 %	17,4	
SWOG 99-16 (63)				
Mitoksantrons ik pēc 3 nedēļām pa 12 mg/m ² , prednizons pa 5 mg divreiz dienā	50 %	-	15,6	3,2 mēneši
Docetaksels/EMP ik pēc 3 nedēļām pa 60 mg/m ² , EMP 3 x 280 mg dienā	27 %	-	17,52	6,3 mēneši
CALGB 9182 (69)				
Hidrokortizons	38 %	-	12,3	2,3 mēneši
Mitoksantrons/HC ik pēc 3 nedēļām pa 12 mg/m ²	22 %	-	12,6	3,7 mēneši
Tannock et al. (70)				
Prednizons	22 %	12 %	-	18 nedēļas
Mitoksantrons ik pēc 3 nedēļām pa 12 mg/m ² / Pred	33%	29%	-	43 nedēļas

EMP – estramustīns; HC – hidrokortizons; 1p < 0,000, salīdzinot ar mitoksantronu; 2p = 0,001, salīdzinot ar mitoksantronu.

20.8.2. Pārējās klasiskās shēmas

20.8.2.1. Mitoksantrons kombinācijā ar kortikosteroīdiem

Mitoksantrona lietošana kombinācijā ar kortikosteroīdiem (69,70) ir plaši pētīta, galvenokārt pacientiem ar KRPV izraisītiem simptomātiskiem kaulu bojājumiem. Paliatīvā ārstēšana ir efektīva, ar nepārprotamu PSA atbildes reakciju un lielāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas, tādēļ būtiski uzlabojas dzīves kvalitāte, taču dzīvildzes ieguvums nav novērots.

20.8.2.2. Citas ķīmijterapijas shēmas

Sinergija, kāda novērota, estramustīnu lietojot kombinācijā ar citām zālēm, kas ietekmē mikrocaurulīšu darbību, devusi cerīgus rezultātus prospektīvos klīniskos pētījumos. Visbiežāk pētīta kombinācija ar vinblastīnu. Ziņots par nozīmīgu PSA un izmērāmo parametru atbildes reakciju, bet ne

dzīvildzes palielināšanos (71). Nesen veiktā metaanalīzē (72) secināts, ka estramustīna pievienošana ķīmijterapijai palielināja laiku līdz PSA progresēšanai un kopējo dzīvildzi. Taču bija nozīmīgi paaugstināts (līdz pat 7 %) tromboembolisku komplikāciju risks (73), un tā dēļ bija nepieciešama sistemātiska profilakse ar kumadīnu.

20.8.3. Vakcīna

2010. gadā *Sipuleucel T* 3. fāzes klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 512 pacienti ar KRPV, tika novērota labvēlīga ietekme uz dzīvildzi (74). Tā bija pirmā reize, kad PV vakcīnai tika pierādīta labvēlīga ietekme, tādēļ tā tika reģistrēta FDA un EMA. *Sipuleucel T* ir aktīvs šūnu imūnterapijas līdzeklis, ko veido autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas *in vitro* tiek aktivizētas ar rekombinantu fūzijas proteīnu; rekombinantais fūzijas proteīns veidots, sapludinot priekšdziedzera skābo fosfatāzi ar imūnšūnu aktivētāju granulocītu-makrofāgu kolonijstimulējošo faktoru. Iepriekš minētajā klīniskajā pētījumā pacienti ar metastātisku KRPV, PSA > 5 ng/ml, kastrācijas testosterona līmeni un bez viscerālām metastāzēm tika nejaušināti iedalīti grupās, lai ar 2 nedēļu starplaiku saņemtu trīs *Sipuleucel T* vai placebo infūzijas. Pētījuma dalībnieki iepriekš bija saņēmuši ne vairāk par divām ķīmijterapijas shēmām (kas bija efektīvas 19,6 % pacientu *Sipuleucel T* grupā un 15,2 % pacientu placebo grupā). Galvenais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Pēc vidēji 34 mēnešu novērošanas dzīvildzes mediāna *Sipuleucel T* grupā bija 25,8 mēneši, bet placebo grupā – 21,7 mēneši, un tam atbilda statistiski nozīmīga riska attiecība 0,78 ($p = 0,03$). Pārsteidzoši, ka abās grupās netika novērota PSA līmeņa pazemināšanās un bija vienāda dzīvildze bez slimības progresēšanas (14 nedēļas). Kopējā panesamība bija pieņemama, un *Sipuleucel T* grupā bija vairāk ar citokīniem saistītu blakusparādību, taču abās grupās 3.–4. pakāpes blakusparādību daudzums bija vienāds. Ja neņem vērā pieejamību, galvenais ar *Sipuleucel T* saistītais jautājums ir tā izmaksas.

20.9. Kā izvēlēties pirmo "otrās līnijas" terapiju KRPV gadījumā

Joprojām ir neskaidrības par otrās līnijas terapijas laiku metastātiska KRPV gadījumā, lai arī ir skaidrs, ka vīriešiem ar simptomātisku slimību terapiju ieteicams sākt nekavējoties. Tā kā pieejamo efektīvo terapijas metožu skaits palielinās un bez tieša salīdzinājuma klīniskiem pētījumiem vai datiem, kas ļautu vērtēt dažādu terapiju secīgas lietošanas efektivitāti, nav skaidrs, kā izvēlēties "otrās līnijas" terapiju, lai arī ir šķietami skaidrs, ka antiandrogēnu pievienošanas nozīme terapijai samazināsies.

20.10. Sekundāra terapija pēc pirmās izvēles terapijas ar docetakselu

Visiem pacientiem, kuriem KRPV ārstēšanai izmanto ķīmijterapiju uz docetaksela bāzes, slimība progresēs, tādēļ bijis daudz klīnisko pētījumu par sekundāras ķīmijterapijas nozīmi. Vairākas grupas izmantojušas intermitējošu otrās līnijas atkārtotu docetaksela terapiju pacientiem, kuriem bijusi skaidra atbildes reakcija pret pirmās izvēles pirmās līnijas docetaksela terapiju. Kopumā PSA atbildes reakciju var panākt aptuveni 60 % pacientu, un vidējais laiks līdz slimības progresēšanai ir aptuveni 6 mēneši, savukārt ar terapiju saistītā toksicitāte ir minimāla un līdzīga toksicitātei pirmās līnijas docetaksela terapijas gadījumā (80–82). Lai vērtētu LE1 datus par KRPV medicīnisko terapiju, tika veikta strukturēta meklēšana literatūrā. Galvenie atklājumi atspoguļoti 20.3. tabulā.

20.3. tabula. Nejausināti kontrolēti klīniskie pētījumi – KRPV medikamentozā terapija*

Autors	Gads	Terapija (n)	Salīdzinājuma grupa (n)	Atlases kritēriji	Galvenie galarezultāti
ABIRATERONS					
<i>Ryan (62)</i>	2013.	Abiraterons + prednizons (546)	Placebo + prednizons (542)	Nav lietots docetaksels. <i>ECOG</i> 0-1. PSA vai radioloģiska progresēšana. Nav simptomu vai viegli simptomi. Nav viscerālu metastāžu.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : vidējā vērtība nav sasniegta un 27,2 mēn. (p.01). NOV: 22,2 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 16,5 un 8,3 mēn. <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : 3.-4. pakāpes 48 % un 42 %
<i>Fizazi (78)</i>	2012.	Abiraterons + prednizons (797)	Placebo + prednizons (398)	Iepriekš lietots docetaksels. <i>ECOG</i> 0-2. PSA vai radioloģiska progresēšana.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 15,8 un 11,2 mēn (p<.0001). NOV: 20,2 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 5,6 un 3,6 mēn <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : līdzīgi.
<i>de Bono (79)</i>	2011.				<u>Kopējā dzīvildze</u> : 14,8 un 10,9 mēn. (p<.001). NOV: 12,8 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 5,6 un 3,6 mēn. <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : abiraterona grupā vairāk minerālkortikoīdu blakusparādību.
ALFARADĪNS					
<i>Parker (80)</i>	2013.	Alfaradīns (614)	Placebo (307)	Lietots vai nav lietots docetaksels. <i>ECOG</i> 0-2. ≥ 2 metastāzes kaulos. Nav viscerālu metastāžu.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 14,9 un 11,3 mēn. (p.002). NOV: starpanalīze. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 3,6 un 3,4 mēn. (PSA progresēšana) <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : 3.-4. pakāpes 56 % un 62 %

Autors	Gads	Terapija (n)	Salīdzinājuma grupa (n)	Atlases kritēriji	Galvenie galarezultāti
KABAZITAKSELS					
<i>Bahl</i> (81)	2013.	Kabazitaksels + prednizons (378)	Mitoksantrons + prednizons (377)	Iepriekš lietots docetaksels. <i>ECOG</i> 0-2.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 318/378 un 346/377 notikumi (izredžu attiecība 2,11; 95 % TI 1,33-3,33). NOV: 2 gadi. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : - <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : līdzīgi.
<i>de Bono</i> (82)	2010.				<u>Kopējā dzīvildze</u> : 15,1 un 12,7 mēn. (p<.0001). NOV: 12,8 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 2,8 un 1,4 mēn. <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : neitropēnija 82 % un 58 %
ENZALUTAMĪDS					
<i>Scher</i> (83)	2012.	Enzalutamīds (800)	Placebo (399)	Iepriekš lietots docetaksels. <i>ECOG</i> 0-2.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 18,4 un 13,6 mēn. (p<.001). NOV: 14,4 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 8,3 un 2,9 mēn. <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : 3.-4. pakāpes 45,3 % un 53,1 %
SIPULEUCELS T					
<i>Kantoff</i> (74)	2010.	Sipuleucels T (341)	Placebo (171)	Daži iepriekš lietojuši docetakselu. <i>ECOG</i> 0-1. Asimptomātiski vai ar minimāliem simptomiem.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 25,8 un 21,7 mēn. (p.03). NOV: 34,1 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 3,7 un 3,6 mēn <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : 31,7% un 35,1 %

Autors	Gads	Terapija (n)	Salīdzinājuma grupa (n)	Atlases kritēriji	Galvenie galarezultāti
<i>Small</i> (24)	2006.	Sipuleucels T (82)	Placebo (45)	<i>ECOG</i> 0-1. Nav viscerālu metastāžu. Nav kaulu vai vēža sāpju. Nelieta kortikosteroīdus.	<u>Kopējā dzīvildze</u> : 25,9 un 21,4 mēn. (p.01). <u>NOV</u> : 36 mēn. <u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</u> : 11,7 un 10,0 ned. <u>Galvenie blakusparādību galarezultāti</u> : 3. pakāpes 31,1 % un 29,3 %, 4. pakāpes abās grupās 24,45 %.

* Iekļauti tikai pētījumi, kuros ziņots par dzīvildzes galarezultātiem.

20.10.1. Kabazitaksels

Kabazitaksels ir taksāna atvasinājums ar dažām būtiskām atšķirībām no docetaksela. Publicēti pozitīvi rezultāti no liela, prospektīva, nejaušināta 3. fāzes klīniskā pētījuma (pētījums *TROPIC*), kurā kabazitaksels un prednizons salīdzināts ar mitoksantrona un prednizona kombināciju 755 pacientiem ar KRPV, kuriem slimība progresēja pēc ķīmijterapijas uz docetaksela bāzes vai tās laikā (82). Pacienti saņēma maksimāli 10 ciklus kabazitaksela (25 mg/m²) vai mitoksantrona (12 mg/m²) plus prednizonu (10 mg dienā). Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, bet sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, atbildes reakcija pret ārstēšanu un drošums. Kabazitaksela grupā novēroja labāku kopējo dzīvildzi (15,1 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem, $p < 0,0001$). Tika novērota arī nozīmīgi labāka dzīvildze bez slimības progresēšanas (2,8 mēneši, salīdzinot ar 1,4 mēnešiem, $p < 0,0001$), objektīvās atbildes reakcijas biežums atbilstoši *RECIST* kritērijiem (14,4 %, salīdzinot ar 4,4 %, $p < 0,005$) un PSA atbildes reakcijas biežums (39,2 %, salīdzinot ar 17,8 %, $p < 0,0002$). Kabazitaksela grupā nozīmīgi biežāk radās ar terapiju saistītas 3./4. pakāpes blakusparādības pēc PVO klasifikācijas, īpaši hematoloģiska (68,2 %, salīdzinot ar 47,3 %, $p < 0,0002$) un nehematoloģiska toksicitāte (57,4 %, salīdzinot ar 39,8 %, $p < 0,0002$) (82). Šīs zāles jāievada ārstiem, kuriem ir pieredze darbā ar neitropēniju un sepsi, augsta riska pacientiem izmantojot granulocītu kolonijstimulējošo faktoru.

20.10.2. Enzalutamīds

Enzalutamīds ir jauns antiandrogēns līdzeklis, kas bloķē AR piesaistīšanos, translokāciju uz kodolu un transkripciju. Enzalutamīdu lieto perorāli vienreiz dienā. Plānotā pagaidu analīze par pētījumu *AFFIRM* tika publicēta 2012. gadā (83). Pētījumā grupās nejaušināti tika iedalīti 1199 pacienti ar metastātisku KRPV, attiecībā 2:1 iekļaujot enzalutamīda vai placebo grupā. Saskaņā ar *PCWG2* kritērijiem pacientiem bija progresējusi slimība pēc ārstēšanas ar docetakselu. Kortikosteroīdu lietošana nebija obligāta, taču atļauta, un tos lietoja aptuveni 30 % pacientu. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, ar sagaidāmo RA ieguvumu 0,76 par labu enzalutamīdam. Pēc vidēji 14,4 mēnešu novērošanas vidējā dzīvildze enzalutamīda grupā bija 18,4 mēneši, bet placebo grupā – 13,6 mēneši (RA: 0,63, $p < 0,001$). Tādēļ tika ieteikts pētījumu apturēt un padarīt atklātu. Ieguvums tika novērots neatkarīgi no vecuma, sākotnējās sāpju intensitātes un slimības progresēšanas veida. Par labu enzalutamīdam liecināja arī visi sekundārie mērķa kritēriji (PSA, mīksto audu atbildes reakcija, dzīves kvalitāte, laiks līdz PSA vai objektīvai progresēšanai). Starp abām grupām netika novērotas atšķirīgas blakusparādības, un enzalutamīda grupā 3.–4. pakāpes blakusparādības radās retāk. Enzalutamīda grupā krampji radās 0,6 % pacientu, savukārt placebo grupā nebija neviena krampju gadījuma; krampji radās galvenokārt predisponētiem pacientiem.

20.10.3. Abiraterona acetāts

Abiraterona acetāts ir CYP17 inhibitors. To lieto vienreiz dienā kombinācijā ar prednizonu, kuru lieto divreiz dienā (10 mg dienā). Ziņots par pozitīviem pagaidu rezultātiem lielā 3. fāzes klīniskā pētījumā *COU-AA-301* ar vidējo novērošanas ilgumu 12,8 mēneši (79); nesen paziņoti arī galīgie rezultāti (78). 1195 pacienti ar metastātisku KRPV attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti grupās abiraterona acetāta vai placebo lietošanai. Visiem pacientiem atbilstoši *PCWG2* kritērijiem bija progresējoša slimība pēc docetaksela terapijas (ar maksimāli divām iepriekšējām ķīmijterapijas shēmām). Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, paredzot RA 0,8 par labu abirateronam. Pēc vidēji 20,2 mēnešu novērošanas vidējā dzīvildze abiraterona grupā bija 15,8 mēneši, bet placebo grupā – 11,2 mēneši (RA: 0,74, $p < 0,001$). Ieguvums bija neatkarīgi no vecuma, sākotnējās sāpju intensitātes un slimības progresēšanas veida. Par labu abirateronam liecināja arī visi sekundārie mērķa kritēriji (PSA, radioloģiska audu atbildes reakcija, laiks līdz PSA vai objektīvai progresēšanai). Attiecībā uz iepriekš lietoto docetaksela terapiju, abiraterona grupā nebija vērojami labāki rādītāji, ja docetaksels bija lietots < 3 mēnešus, bet pozitīvais efekts nebija atkarīgs no laika kopš pēdējās docetaksela devas lietošanas (mazāk vai vairāk nekā 3 mēneši). Biežāko 3./4. pakāpes blakusparādību biežums abās grupās nozīmīgi neatšķīrās, taču abiraterona grupā biežāk novēroja ar minerālkortikoidiem saistītās blakusparādības, īpaši 1./2. pakāpes blakusparādības (šķidruma aizturi, tūsku un hipokaliēmiju). Novērošanu veicot ilgāk, netika konstatēta negaidīta toksicitātes pastiprināšanās salīdzinājumā ar provizorisko analīzi.

Pašlaik vēl arvien nav skaidra izvēle starp trešās līnijas hormonterapiju (ar enzalutamīdu vai abirateronu) un otrās līnijas ķīmijterapiju (kabazitakselu) un nav publicēti skaidri atklājumi par lēmumu pieņemšanu. Tiek ļoti gaidīti klīniskie/bioloģiskie faktori, kas varētu virzīt terapijas izvēli. Optimālā zāļu secība pašlaik nav zināma. Visu zāļu izmaksas būs liels izaicinājums sabiedrības veselībai.

20.11. Secinājumi un rekomendācijas sekundārai terapijai pēc docetaksela

Secinājums	PL
Nav iespējams izveidot noteiktu stratēģiju par terapijas izvēli (kādas zāles/kādas grupas zāles lietot pirmās).	4

Rekomendācijas	PL	IP
Kabazitaksels, abiraterons un enzalutamīds ir efektīvi progresējoša KRPV ārstēšanā pēc terapijas ar docetakselu.	1b	A
Ra 223 uzlabo dzīvildzi vīriešiem ar kaulos izteiktu slimību bez viscerālām metastāzēm.	1b	A

20.12. Uz kauliem vērsta terapija mKRPV gadījumā

KRPV parasti ir novājinoša slimība, kas bieži ir gados vecākiem vīriešiem. Tādēļ nereti ir nepieciešama multidisciplināra pieeja, ārstēšanā iesaistot ķīmijterapeitus, onkologus-staru terapeitus, urologus, psihologus un sociālos darbiniekus (84).

20.12.1. Biežākās komplikācijas, ko izraisa metastāzes kaulos

Biežākās komplikācijas, ko izraisa metastāzes kaulos, ir kaulu sāpes, mugurkaula skriemeļu kolapss vai deformācijas, patoloģiski kaulu lūzumi un muguras smadzeņu kompresija. Efektīva terapijas metode sāpīga mugurkaulāja lūzuma gadījumā neatkarīgi no tā cēloņa ir cementēšana, kas pārlicinoši uzlabo gan ar sāpēm saistītos rādītājus, gan dzīves kvalitāti (85). Taču joprojām ir svarīgi piedāvāt

standarta paliatīvo ķirurģisko terapiju, kas var būt efektīva osteoplastisku metastāžu gadījumā (86,87). Paredzama muguras smadzeņu kompresija ir ārkārtēja situācija. To ir svarīgi agrīni atpazīt, un pacienti jāapmāca, kā atpazīt brīdinājuma pazīmes. Ja ir aizdomas par muguras smadzeņu kompresiju, jālieto kortikosteroīdi lielā devā un pēc iespējas ātrāk jāveic *MRI*. Jāieplāno sistemātiskas konsultācijas ar neiroķirurgu, lai pārrunātu iespējamo dekompresiju pēc distances staru terapijas (88). Citādi izvēles terapija ir distances staru terapija kopā ar sistēmisku terapiju vai bez tās.

20.12.2. Sāpīgas metastāzes kaulos

20.12.2.1. Ra 223 un citi radionuklīdi

Vairumam pacientu ar KRPV ir sāpīgas metastāzes kaulos. Ļoti efektīva ir distances staru terapija (89), pat ar vienu frakciju (90). Divi radioizotopi, proti, stroncijs-89 un samārijs-153, var daļēji vai pilnīgi samazināt kaulu sāpes līdz 70 % pacientu, taču tos nedrīkst izmantot pārāk vēlu, kad sāpes ir nemazināmas. Agrīna lietošana var izraisīt kaulu smadzeņu nomākumu, kas apgrūtina turpmāku ķīmijterapiju (91), tomēr nesēn veiktā 1. fāzes klīniskā pētījumā pierādīts, ka hematoloģiskā toksicitāte pēc atkārtotas docetaksela un samārija-153 lietošanas pakļaujas ārstēšanai.

Vienīgais kauliem specifiskais farmakoloģiskais līdzeklis, kas saistīts ar labvēlīgu ietekmi uz dzīvildzi, ir alfaradīns, rādija 223 α -emitētājs. Lielā 3. fāzes klīniskā pētījumā (*ALSYMPCA*) 921 pacients ar simptomātisku KRPV, kam docetaksela terapija bija bijusi neveiksmīga vai kas nebija piemēroti docetaksela lietošanai, nejaušināti tika iedalīti grupās sešām alfaradīna pa 50 kBq/kg vai placebo injekcijām. Primārais galauztādījums bija kopējā dzīvildze. Alfaradīns nozīmīgi uzlaboja kopējo dzīvildzi par 3,6 mēnešiem (RA = 0,70; $p < 0,001$) (80). Tas bija saistīts arī ar lielāku laiku līdz pirmajai ar skeleta sistēmu saistītai komplikācijai un dzīves kvalitātes uzlabošanai. Saistītā toksicitāte bija minimāla, īpaši hematoloģiskā toksicitāte, un statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo grupas (80).

20.12.3. Bifosfonāti

Lai inhibētu osteoklastu pastarpināto kaulu resorbciju un osteoklastu prekursorus, KRPV gadījumā ir lietoti bifosfonāti. Līdz šim lielākajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (92) 643 pacienti, kuriem bija KRPV ar metastāzēm kaulos, tika nejaušināti iedalīti grupās, lai 15 mēnešus ik pēc 3 nedēļām saņemtu zoledronskābi 4 mg vai 8 mg devā vai placebo. Pēc 15 un 24 mēnešu novērošanas pacientiem, kurus ārstēja ar 4 mg zoledronskābes, bija mazāk ar skeletu saistīto komplikāciju (*SRE*) nekā placebo grupā (44 % un 33 %, $p = 0,021$), kā arī mazāk patoloģisku lūzumu (13,1 % un 22,1 %, $p = 0,015$). Turklāt zoledronskābes grupā bija lielāks laiks līdz pirmajam *SRE*, tādēļ uzlabojās dzīves kvalitāte. Sākotnēji pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās zoledronskābes lietošanai 4 mg vai 8 mg devā, taču vēlāk toksicitātes dēļ 8 mg devu mainīja uz 4 mg. Nevienā pētījumā par bifosfonātiem nav novērota dzīvildzes uzlabošanās, izņemot *post hoc* analīzi par senu savienojumu bez nozīmīgas ietekmes uz *SRE* (93).

Pašlaik pacientiem ar KRPV un metastāzēm kaulos bifosfonātus var piedāvāt skeleta komplikāciju novēršanai, lai gan nav skaidrības par labāko zāļu lietošanas intervālu. Pašlaik tie jālieto reizi 3 nedēļās vai biežāk. Vienmēr jāatceras par šo zāļu, īpaši aminobifosfonātu, toksicitāti (piemēram, par žokļa nekrozi) (92). Pirms bifosfonātu terapijas sākuma pacientiem jāveic stomatoloģiska izmeklēšana. Žokļa nekrozes risks ir paaugstināts, ja anamnēzē ir trauma, stomatoloģiska ķirurģiska operācija vai dentāla infekcija, kā arī ilgstošas intravenozo bifosfonātu lietošanas gadījumā (94).

Sāpes kaulu metastāžu dēļ ir viena no nepatīkamākajām KRPV komplikācijām. Bifosfonātiem ir pierādīta augsta efektivitāte kaulu sāpju mazināšanā, taču līdz šim tas pētīts tikai nelielos nemaskētos pētījumos. Dati no šiem klīniskajiem pētījumiem liecina, ka bifosfonātiem ir maz blakusparādību (95–97). Bifosfonātu lietošana simptomātiska KRPV terapijā jāapsver jau agri. Apsverot sistēmisku papildu terapiju (piemēram, paliatīvu distances staru terapiju, kortizonu, pretspāpju un pretvemšanas līdzekļus), jāņem vērā nozīmīgākās un biežāk sastopamās paliatīvās aprūpes problēmas, tai skaitā sāpju kontrole, aizcietējums, anoreksija, slikta dūša, nespēks un depresija.

20.12.4. RANK liganda inhibitori

Denosumabs ir pilnīga cilvēka monoklonālā antiiviela, kas vērsta pret *RANKL* (kodola faktora ķB liganda receptoru aktivētājs), kas ir galvenais osteoklastu veidošanās, funkcijas un dzīvildzes mediators. Pacientiem ar KRPV M0 stadijā denosumabs ir saistīts ar lielāku dzīvildzi bez metastāzēm kaulos, salīdzinot ar placebo (vidējais ieguvums: 4,2 mēneši, RA: 0,85, $p = 0,028$) (95). Tomēr šis ieguvums neatspoguļojās dzīvildzes atšķirībā (attiecīgi 43,9 un 44,8 mēneši). Par šīs atrades praktisko nozīmi joprojām tiek diskutēts. Denosumaba ($n = 950$) efektivitāte un drošums, salīdzinot ar zoledronskābi ($n = 951$), pacientiem ar metastātisku KRPV tika vērtēti 3. fāzes klīniskā pētījumā. Denosumabs bija pārāks par zoledronskābi, aizkavējot vai novēršot *SRE*, un par to liecina laiks līdz pirmajam *SRE* pētījumā (patoloģisks lūzums, kaula apstarošana vai kaula operācija, vai muguras smadzeņu kompresija), kas bija attiecīgi 20,7 un 17,1 mēneši (RA 0,82; $p = 0,008$). Denosumaba grupā, salīdzinot ar zoledronskābes grupu, bija statistiski nozīmīgi mazāk urīnceļu *NTX* un *BAP* (abos gadījumos $p < 0,0001$). Tomēr šīs pozitīvās atrades nebija saistītas ne ar kādu dzīvildzes uzlabojumu.

20.13. Rekomendācijas terapijai pēc hormonterapijas (pirmā otrās līnijas terapija) pacientiem ar mKRPV

Rekomendācijas	PL	IP
Pacientiem, kuriem ir tikai PSA līmeņa paaugstināšanās, jādokumentē divi secīgi PSA līmeņa paaugstinājumi serumā virs iepriekšējā atsauces (references) līmeņa.	2b	B
Pacientiem nedrīkst sākt otrās līnijas terapiju, ja testosterona līmenis serumā nav < 50 ng/dl.		A
Pacientiem nedrīkst sākt otrās līnijas terapiju, ja PSA līmenis serumā nav > 2 ng/ml, lai nodrošinātu pareizu terapeitiskās efektivitātes interpretāciju.		B
Vīriešiem, kuriem veikta maksimāla androgēnu blokāde, antiandrogēna lietošana jāpārtrauc, tiklīdz dokumentēta PSA progresēšana. <i>Komentārs: 4–6 nedēļas pēc flutamīda vai bikalutamīda lietošanas pārtraukšanas tiks novērots antiandrogēnu lietošanas pārtraukšanas efekts.</i>	1b	A
Nav iespējams sniegt skaidrus ieteikumus par efektīvāko līdzekli sekundārai terapijai (t. i., hormonterapiju vai ķīmijterapiju), jo nav skaidru paredzes faktoru.	3	A
Otrās līnijas sekundāra hormonterapija ar abiraterona acetātu tiek uzskatīta par pamatotu izvēles iespēju. Taču jāatceras, kas viens no diviem vienlīdz nozīmīgajiem galauztādījumiem reģistrācijas klīniskajos pētījumos tā arī netika panākts.	2b	A
Otrās līnijas sekundāra hormonterapija ar enzalutamīdu varētu kļūt par pamatotu izvēles iespēju. Taču tiek gaidīta pilnīga publikācija.	2b	C
Pacientiem ar nemetastātisku KRPV sekundāru hormonterapiju (AA, Enza) drīkst izmantot tikai klīnisko pētījumu ietvaros.	3	A

KRPV – kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns; MAB – maksimāla androgēnu blokāde.

20.14. Rekomendācijas citotoksiskai terapijai un terapijai pirms/pēc docetaksela pacientiem ar mKRPV

Rekomendācijas	PL	IP
Pacientiem ar mKRPV konsultācija, aprūpe un terapija jāsniedz multidisciplinārai komandai.	3	A
Pacientiem ar nemetastātisku KRPV citotoksisku terapiju drīkst lietot tikai klīnisko pētījumu ietvaros.	3	B
Pirms terapijas ar pacientu jāpārrunā otrās līnijas terapijas iespējamie ieguvumi un sagaidāmās blakusparādības.		C
Pacientiem ar metastātisku KRPV, kas ir kandidāti citotoksiskai terapijai, nozīmīgs dzīvildzes ieguvums panākts ar docetakselu par 75 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām.	1a	A
Ķīmijterapija ar docetakselu uzlabo dzīves kvalitāti un mazina sāpes vīriešiem ar mKRPV izraisītām simptomātiskām metastāzēm kaulos.	1a	A
Pacientiem ar recidīvu pēc pirmās līnijas ķīmijterapijas ar docetakselu par pirmās izvēles iespējām mKRPV otrās līnijas terapijai tiek uzskatīts kabazitaksels, abiraterons un enzalutamīds.	1a	A
Vīriešiem ar mKRPV un simptomātiskām metastāzēm kaulos, kuriem nav piemērota terapija ar docetakselu vai slimība pēc tās progresē, labvēlīga ietekme uz dzīvildzi bijusi terapijai ar Ra 223 (alfaradīnu).	2a	A

mKRPV – metastātisks kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis; PSA – priekšdziedzera specifiskais antigēns.

20.15. Rekomendācijas "nespecifiskai" terapijai pacientiem ar mKRPV

Rekomendācijas	PL	IP
Terapijas mērķim pacientiem ar plašām simptomātiskām metastāzēm kaulos ir jābūt dzīves kvalitātes uzlabošanai un galvenokārt sāpju mazināšanai.	1a	A
Galvenais terapijas mērķis ir efektīva medikamentoza terapija ar lielāko efektivitāti un mazu blakusparādību rašanās biežumu.	1a	A
Osteoprotektīvi līdzekļi jāpiedāvā pacientiem ar metastāzēm kaulos (denosumabs ir pārāks par zoledronskābi), lai novērstu kaulu komplikācijas. Taču šo līdzekļu sniegtais ieguvums jāizsver pret to radīto toksicitāti, sevišķi izvairoties no žokļa nekrozes.	1a	A
Denosumaba vai bifosfonātu lietošanas laikā sistemātiski jāapsver kalcijs un D vitamīna papildu lietošana.	1b	A
Sāpīgu kaula metastāžu terapijā ieteicama agrīna paliatīvu terapijas metožu, piemēram, radionuklīdu, distances staru terapijas, un adekvāta pretsāpju līdzekļu lietošana.	1a	B
Pacientiem ar neiroloģiskiem simptomiem kā neatliekama iejaukšanās var būt indicēta mugurkaulāja ķirurģiska terapija vai dekompresijas staru terapija. Sākotnēji vienmēr jāapsver kortikosteroīdi lielā devā.	1b	A

20.16. Atsauces

1. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):594-605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560857>
2. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec;16(6):458-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962664>
3. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1129-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262723>
4. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan;57(2):229-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>
5. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, et al. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug;3(8):1389-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
6. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, et al. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997 Jul;158(1):131-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186339>
7. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997 Feb;8(1):11-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299577>
8. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005 Feb;23(1):33-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
9. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, et al. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep;100(20):11636-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
10. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr;208(5):699-707.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
11. Hu R, Dunn TA, Wei S, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009 Jan;69(1):16-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117982>
12. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001 May;61(9):3550-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325816>
13. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999 Feb;20(1):22-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10047972>
14. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008 Jun;68(11):4447-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708>

15. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008 Aug;68(15):6407-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676866>
16. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 Mar;66(5):2815-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510604>
17. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003 Jul;21(14):2673-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860943>
18. Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with Abiraterone in castration-resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res* 2011 Sep;17(19):5913-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807635>
19. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005 Oct;310(5748):644-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181>
20. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar;26(7):1148-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
21. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39(2):121-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223670>
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
23. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov;88(22):1623-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606>
24. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3089-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734>
25. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2010 Mar;28(7):1099-105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959>
26. Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Recent progress and pitfalls in testing novel agents in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):606-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635642>
27. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997 Apr;33(4):560-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274435>

28. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
29. Sella A, Kilbourn R, Amato R, et al. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994 Apr;12(4):683-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512126>
30. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994 Oct;12(10):2005-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523606>
31. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992 Nov;10(11):1754-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383436>
32. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996 Jun;14(6):1756-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
33. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin NorthAm* 1999 May;26(2):303-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361553>
34. Scher HI, Curley T, Geller N, et al. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990 Nov;8(11):1830-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700078>
35. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
36. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586898>
37. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. Crawford ED. *J Natl Cancer Inst* 2006 Apr;98(8):516-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622120>
38. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010 Jan;16(1):203-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841>
39. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009 Mar;10(3):233-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213602>
40. Helo P, Cronin AM, Danila DC, et al. Circulating prostate tumor cells detected by reverse transcription-PCR in men with localized or castration-refractory prostate cancer: concordance

- with Cell Search assay and association with bone metastases and with survival. Clin Chem 2009 Apr;55(4):765-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233911>
41. Goodman OB Jr, Fink LM, Symanowski JT, et al. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 Jun;18(6):1904-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505924>
 42. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. J Urol 2001 Jan;165(1):136-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
 43. Berthold DR, Pond GR, Roessner M et al. TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008 May;14(9): 2763-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451243>
 44. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988 Sep;6(9):1456-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>
 45. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993 Nov;11(11):2167-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>
 46. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol 1994 Sep;12(9):1868-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>
 47. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. Urology 2003 Dec;62(Suppl 1):87-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>
 48. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. Cancer 1993 Feb;71(3 Suppl):1046-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428326>
 49. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). Urology 2001 Jul;58(1):538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445479>
 50. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage error appears in Oncology (Huntingt) 1993 Jun;7(6):2). Oncology 1993 May;7(5):17-24, 27; discussion 27-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512779>
 51. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, et al. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. J Urol 1995 Aug;154(2 Pt 1):448-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541862>
 52. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. J Clin Oncol 1997 Aug;15(8):2928-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256137>

53. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998 Jan;159(1):149-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400459>
54. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study(SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245 (abstr).
55. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 Jun;20(3):308-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167760>
56. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996 Jun;73(12):1576-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664133>
57. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000 Feb;88(4):825-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
58. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008 Jun;112(11):2393-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>
59. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, et al. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998 Aug;52(2):257-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697791>
60. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
61. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Oncol* 2004 Sep;22(18):3705-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
62. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 Jan;368(2):138-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>
63. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15):1513-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
64. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15):1502-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
65. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, et al. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5058.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5058

66. Graff J, Lalani AS, Lee S, et al. ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2007;25(18S):abstract #5074.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428198>
67. Prins R, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, et al. C-reactive protein as adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results. Urol Oncol 2012 Jan-Feb;30(1):33-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207556>
68. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (> 75 years) with castration resistant prostate cancer (CRPC): A French National study of 175 patients. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2008;26(15S): #5145.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755>
69. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. J Clin Oncol 1999 Aug;17(8):2506-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>
70. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996 Jun;14(6):1756-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
71. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, et al. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone- escaped metastatic prostate cancer. Br J Cancer 2004 Jan;90(1):100-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710214>
72. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al. Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2007 Nov;8(11):994-1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942366>
73. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, et al. Thromboembolic events with estramustine phosphate- based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta- analysis. Cancer 2004 Dec;101(12):2755-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536625>
74. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010 Jul;363(5):411-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>
75. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. Br J Cancer 2004;91(8):1425-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>
76. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006;5(2):93, abstract #289
77. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, et al. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. Eur Urol Suppl 2006;5(2):93, abstract #281

78. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):983-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>
79. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(21):1995-2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>
80. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul;369(3):213-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>
81. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al; TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2402-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295>
82. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct;376(9747):1147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>
83. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep;367(13):1187-97
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>
84. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997 Feb;15(1):56-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140>
85. Frankel BM, Monroe T, Wang C. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J* 2007 Sep-Oct;7(5):575-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905320>
86. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 Jun;5(3):276-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018>
87. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethyl methacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007 Sep;61(3):531-7;discussion 537-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965>
88. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000 May;82(5):642-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275>
89. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008 Aug;26(23):3879-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056>
90. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jun;97(11):798-804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>

91. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. Nucl Med Commun 2007 Aug;28(8):623-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625384>
92. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002 Oct;94(19):1458-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>
93. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. Lancet Oncol 2009 Sep;10(9):872-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674936>
94. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 2008 Mar;19(3):420-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
95. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? Crit Rev Oncol Hematol 2007 Dec;64(3):198-207.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>
96. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. J Urol 2001 Jan;165(1):136-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
97. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5(3):231-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496987>

21. TEKSTĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

Uzskaitījumā nav ietverti biežāk lietotie saīsinājumi

3D-US	trīsdimensiju ultrasonogrāfija
<i>aCGA</i>	<i>abbreviated comprehensive geriatric assessment</i> saīsināta vispusīgā geriatriskā izmeklēšana
ADT	androgēnus deprivējoša terapija
AR	androgēnreceptors
<i>ART</i>	<i>adjuvant radiotherapy</i> adjuvantā staru terapija
<i>ASAP</i>	<i>atypical small acinar proliferation</i> atipiska maza acināra proliferācija
<i>ASCO</i>	<i>American Society of Clinical Oncology</i> Amerikas Klīniskās onkoloģijas biedrība
<i>ASTRO</i>	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> Amerikas Terapeitiskās radioloģijas un onkoloģijas biedrība

<i>AUA</i>	<i>American Urological Association</i> Amerikas Uroloģijas asociācija
<i>BCF</i>	<i>biochemical failure</i> bioķīmiska terapijas neveiksme
<i>BCF-FS</i>	<i>biochemical recurrence-free survival</i> dzīvildze bez slimības bioķīmiska recidīva
<i>BCR</i>	<i>biochemical recurrence</i> bioķīmisks recidīvs
<i>BDFS</i>	<i>biochemical disease-free survival</i> dzīvildze bez bioķīmiskām slimības pazīmēm
KMB	kaulu minerālbūvums
<i>bNED</i>	<i>biochemically no evidence of disease</i> nav bioķīmisku pierādījumu par slimību
<i>BPSA</i>	<i>benign PSA</i> labdabīgs PSA
<i>CAD</i>	<i>complete androgen deprivation</i> pilnīga androgēndepriācija
CPA	ciproterona acetāts
<i>cPSA</i>	<i>complex PSA</i> kompleksais PSA
<i>CRT</i>	<i>conformal radiotherapy</i> konformāla staru terapija
KRPV	kastrācijrezistents priekšdziedzera vēzis
<i>CSS</i>	<i>cancer-specific survival</i> vēža specifiskā dzīvildze
<i>CTC</i>	<i>circulating tumour cells</i> cirkulējošās audzēja šūnas
DES	dietilstilbestrols
DRI	digitāla rektāla izmeklēšana
DHT	dihidrotestosterons
DL	divkāršošanās jeb dubultošanās laiks
<i>DSS</i>	<i>disease-specific survival</i> slimībspecifiskā dzīvildze
DT	datortomogrāfija
<i>ECOG</i>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupa

<i>EEC</i>	<i>extracapsular extension of carcinoma</i> karcinomas ekstrakapsulāra invāzija
<i>EGF</i>	<i>epidermal growth factor</i> epidermālais augšanas faktors
<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i> Eiropas Zāļu aģentūra
<i>e-MRI</i>	endorektālā <i>MRI</i>
<i>EORTC</i>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācija
<i>EPC</i>	<i>Early Prostate Cancer Trialists' Group</i> Agrīna priekšdziedzera vēža pētnieku grupa
<i>EPE</i>	<i>extraprostatic extension</i> invāzija ārpus priekšdziedzera
<i>ESRPC</i>	<i>European Randomized Screening for Prostate Cancer</i> Eiropas Nejausinātais priekšdziedzera vēža skrīnings
<i>FACT-P</i>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-prostate</i> Funkcionālais vēža terapijas novērtējums-priekšdziedzēris
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i> ASV Pārtikas un zāļu pārvalde
<i>FDG</i>	fluordezoksiglikoze
<i>FNAB</i>	<i>fine-needle aspiration biopsy</i> aspirācijas biopsija ar smalku adatu
<i>FSH</i>	folikulstimulējošais hormons
<i>GETUG</i>	<i>Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales</i>
<i>GFI</i>	<i> groningen frailty index</i> Groningenas vārguma indekss
<i>GI</i>	kuņģa-zarnu trakta
<i>GU</i>	uroģenitāls
<i>AIFU</i>	augstas intensitātes fokusētā ultraskaņa
<i>HT</i>	hormonterapija
<i>IA</i>	izredžu attiecība
<i>IAD</i>	intermitējoša androgēndepriācija
<i>IGRT</i>	<i>image-guided radiotherapy</i> attēlvadītā staru terapija
<i>IMRT</i>	<i>intensity modulated radiotherapy</i> intensitātes modulēta staru terapija
<i>iPSA</i>	neskarts (intakts) PSA

IP	ieteikumu pakāpe
IPSS	<i>International Prostatic Symptom Score</i> Starptautiskā priekšdziedzera simptomu skala
LET	<i>linear energy transfer</i> lineāra enerģijas pārnese
LH	luteinizējošais hormons
LHRH	<i>luteinising hormone-releasing hormone</i> luteinizējošā hormona atbrīvotājhormons
LHRHa	<i>luteinising hormone-releasing hormone analogue</i> luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona analogs
LPH	labdabīga priekšdziedzera hiperplāzija
LRP	laparoskopiska radikāla prostatektomija
MAB	maksimāla (jeb pilnīga, jeb totāla) androgēnu blokāde
MDM2	<i>mouse double minute 2</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i> Medicīniskās izpētes padome
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> magnētiskās rezonanses attēldiagnostika
MRS	magnētiskās rezonanses spektroskopija
NHT	neoadjuvanta hormonterapija
NIH	<i>National Institutes of Health</i> ASV Nacionālais Veselības institūts
NN	nogaidoša novērošana
NVK	neirovaskulārais kūlītis
OS	<i>overall survival</i> kopējā dzīvildze
PAP	<i>prostatic acid phosphatase</i> priekšdziedzera skābā fosfatāze
PV	priekšdziedzera vēzis
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
PFS	<i>progression-free survival</i> dzīvildze bez slimības progresēšanas
PIN	priekšdziedzera intraepiteliāla neoplāzija
PIVOT	<i>Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ sadarbības pētījumu programma nr. 407</i>
PL	pierādījumu līmenis

<i>PLCO</i>	<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovary</i> Priekšdziedzera, plaušu, kolorektālā un olnīcu
PSA	priekšdziedzera specifiskais antigēns
PSA DL	PSA dubultošanās laiks
<i>PSAV</i>	<i>PSA velocity</i> PSA ātrums
PSMA	priekšdziedzera specifiskais iRNS membrānas antigēns
PVO	Pasaules Veselības organizācija
<i>QUALY</i>	<i>quality adjusted life years</i> pēc dzīves kvalitātes standartizētie dzīves gadi
RA	riska attiecība
<i>RALP</i>	<i>robot-assisted radical prostatectomy</i> robotasistēta radikāla prostatektomija
<i>RECIST</i>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> Atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji solīdu audzēju gadījumā
RP	radikāla prostatektomija
RRP	radikāla retropubiska prostatektomija
ST	staru terapija
<i>RTOG</i>	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i> Staru terapijas onkoloģijas grupa
<i>SCAP</i>	<i>salvage cryoablation of the prostate</i> sekundāra priekšdziedzera krioablācija
<i>SEER</i>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> uzraudzība, epidemioloģija un galarezultāti
SLRP	sekundāra laparoskopiska radikāla prostatektomija
<i>SPCG-4</i>	<i>Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4</i> Skandināvijas Priekšdziedzera vēža grupas pētījums nr. 4
<i>SRE</i>	<i>skeletal-related events</i> ar skeletu saistītas komplikācijas
SRP	sekundāra radikāla prostatektomija
SST	sekundāra staru terapija
<i>STAD</i>	<i>short-term androgen deprivation</i> īstermiņa androgēndeprievācija
SPI	invāzija sēklas pūslīšos
<i>SWOG</i>	<i>Southwest Oncology Group</i> Dienvidrietumu Onkoloģijas grupa

TNM	<i>Tumour Node Metastasis</i> audzējs limfmezgli metastāzes
TRUS	transrektāla ultrasonogrāfija
TURP	<i>transurethral resection of the prostate</i> transuretrāla priekšdziedzera rezekcija
UI	urīna nesaturēšana (inkontinence)
US PSA	<i>ultra-sensitive PSA</i> ultrajutīgais PSA
VACURG	<i>Veterans Administration Co-operative Urological Research Group</i> Veterānu administrācijas Uroloģijas pētījumu sadarbības grupa

PAZIŅOJUMS PAR INTEREŠU KONFLIKTU

Visi Priekšdziedzera vēža vadlīniju darba grupas dalībnieki ir paziņojuši par jebkādu saistību, ko varētu uzskatīt par potenciālu interešu konfliktu. Šī informācija ir publiski pieejama Eiropas Urologu asociācijas tīmekļa vietnē. Šīs vadlīnijas izstrādātas ar Eiropas Urologu asociācijas finansiālo atbalstu. Nav iesaistīts nekāds ārējs finansējums vai atbalsts. EAU ir bezpeļņas organizācija, un finansējums aprobežojas ar administratīvo atbalstu un ceļa un sanāksmju izdevumiem. Nav maksāti nekādi honorāri vai cita veida atlīdzības.

TULKOJUMS PAREIZS

*Valdis Pirsko, *****_******

Rīgā, 2015. gada 27. jūlijā

(tulkotāja paraksts)

Vadlīnijās ietvertu Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicnisko-tehnoloiju-datu-bze>

[1.] Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Vispārējo manipulāciju tehnoloģijas:

- [2.] Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.
- [4.] Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
- [5.] Injekcija vēnā.
- [10.] Medikamentu infūzija vēnā:
 - [10.1.] infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli;
 - [10.2.] *v.subclavia* vai *v.jugularis* punkcija infūzijas nodrošinājumam (rentgena kontrole), pārbaude ar kontrastvielas ievadi i/v katetrā;
 - [10.3.] mehāniskas infūzijas ierīces (perfuzora) izmantošana.
- [11.] Punkcijas:
 - [11.5.] limfmezgla punkcija.
- [12.] Vēnas katetrizācija.
- [20.] Operācijas brūces sašūšana.
- [21.] Pēcoperācijas brūces diegu noņemšana.
- [22.] Audu biopsija.

[2.] Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi

• Gastroenteroloģija: Endoskopijas tehnoloģijas gastroenteroloģijā.

Latvijā apstiprinātās endoskopijas tehnoloģijas gastroenteroloģijā:

- [10.] Laparoskopija.

[3.] Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

• [1.1.] imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/ IK 008; La/ IK 153; La/ IK 154; La/ IK 155; La/ IK 156; La/ IK 390; La/ IK 391; La/ IK 420; La/ IK 421; La/ IK 422; La/ IK 423; La/ IK 445; La/ IK 446; La/IK 577; La/IK 578.

• [1.3.] imūnķīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/ Imo 063.

• [1.4.] ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/ Kim 003; La/ Kim 004; La/ Kim 005; La/ Kim 006; La/ Kim 007; La/ Kim 008; La/ Kim 009; La/ Kim 010; La/ Kim 022; La/ Kim 023; La/ Kim 024; La/ Kim 031; La/ Kim 041; La/ Kim 047; La/ Kim 048; La/ Kim 049; La/ Kim 053; La/ Kim 054; La/ Kim 056; La/ Kim 057; La/ Kim 059; La/ Kim 060; La/ Kim 066; La/ Kim 067; La/ Kim 068; La/ Kim 069; La/ Kim 075; La/ Kim 076; La/ Kim 080; La/ Kim 082; La/ Kim 084; La/ Kim 086; La/ Kim 088; La/ Kim 090; La/ Kim 092; La/ Kim 097; La/ Kim 098; La/ Kim 099; La/ Kim 101; La/ Kim 104; La/ Kim 113; La/ Kim 115; La/ Kim 119; La/ Kim 130; La/ Kim 132; La/ Kim 134; La/ Kim

136; La/ Kim 150; La/ Kim 151; La/ Kim 158; La/ Kim 159; La/ Kim 160; La/ Kim 165; La/ Kim 166; La/ Kim 170; La/ Kim 183; La/ Kim 198; La/ Kim 201; La/ Kim 202; La/ Kim 206; La/ Kim 207; La/ Kim 208; La/ Kim 215; La/ Kim 246; La/ Kim 251 (MT 08-034); La/Kim 252 (MT 08-035); La/Kim 254 (MT 08-038); La/Kim 259 (MT 08-043).

- **[1.5.] fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ FiK 050; La/ FiK 091.
- **[1.6.] fizikālās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ Fiz 002.
- **[1.7.] morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ MOR 068; La/ MOR 069; La/ MOR 070.
- **[1.8.] morfoloģiskās bakterioskopiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ MBs 011; La/ MBs 012.

[4.] Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija:

- [4.] Punkciju izdarīšana ultraskaņas kontrolē.
- [7.] Vēdera sonogrāfija.
- [9.] Nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija.
- [25.] Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.
- [26.] Plecu joslas vai iegurņa daļas uzņēmums.
- [27.] Iegurņa vispārējais uzņēmums.
- [28.] Mugurkaula daļas uzņēmums.
- [32.] Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.
- [33.] Krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plaknēs.
- [55.] Augšējo urīnceļu izmeklēšana ar retrogrādu kontrastvielas ievadīšanu.
- [83.] Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [84.] Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [85.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [86.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [91.] Krūšu kurvja datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [92.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [93.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [94.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [95.] Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [96.] Vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu.
- [97.] Vēdera datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [98.] Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [99.] Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [100.] Mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [101.] Mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [102.] Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [103.] Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [104.] Mugurkaula datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [105.] Mugurkaula datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [106.] Mugurkaula datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [112.] Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
- [115.] Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

Radionuklīdā diagnostika un terapija:

- [14.] Visa skeleta scintigrāfiska izmeklēšana.
- [44.] Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT). MT 09-005.

Staru terapijas plānošana:

- [2.] Apstarošanas plānošana ar devas noteikšanu mērķa rajonā, pielietojot stara kūļa modelēšanu, izmantojot datorizētu plānošanas sistēmu.
- [3.] Apstarošanas simulācija ar staru laika ieregulēšanu, atzīmēšanu uz ādas un dokumentēšanu katrai apstarošanas zonai.
- [4.] Audzēja parametru noteikšana ar CT apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī un datu tiešu pārraidi uz plānošanas sistēmu.
- [5.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentģentopometrisko metodi.
- [6.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentģentopometrisko metodi ar sekojošu datu pārraidi uz datorizētu plānošanas sistēmu.
- [7.] Individuālu staru kūļa konfigurējošu bloku izgatavošana, izmantojot speciālus plastiskus veidņus un materiālus.
- [8.] Pacienta imobilizācijas līdzekļa - termoplastiska materiāla maskas sagatavošana, individuāla pielāgošana izmantojot pamatplates un paliktņus.
- [9.] Imobilizācijas līdzekļa - vakuuma maisa sagatavošana, individuāla pielāgošana.
- [10.] Elektronu lauka modulējošo plāksnīšu izgatavošana.

Staru terapija:

- [4.] Apstarošana izmantojot dobuma terapijas aparātu.
- [5.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju.
- [6.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju elektronu režīmā.
- [7.] Intensitātes modulētā staru terapija. MT 09-006.
- [10.] Intrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-001.
- [11.] Ekstrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-002.

[15.] Uroloģijas medicīniskie pakalpojumi

• Uroloģija

Latvijā apstiprinātās uroloģijas tehnoloģijas:

- [5.] Endoskopiska uretras un urīnpūšļa izmeklēšana un operatīva iejaukšanās, lietojot elektrokoagulāciju.
 - [6.] Urīnpūšļa katetrizācija:
 - [6.1.] urīna savākšana:
 - [6.1.1.] ar maisiņu;
 - [6.1.2.] ar vienreizējo kateteri;
 - [6.1.3.] ar pastāvīgo kateteri.
- [17.] Sēklinieka izņemšana, ieskaitot sēklinieka piedēkļa izņemšanu.
- [18.] Abpusēja orhektomija.
- [22.] Prostatas masāža, iegūstot prostatas izspiedšķidrumu.
- [23.] Prostatas un sēklinieku biopsija.
- [26.] Prostatas adenomas operatīva izņemšana.
- [27.] Adenomas transuretrālā rezekcija, incīzija vai urīnpūšļa kakla rezekcija.
- [28.] Apakšējo urīnceļu urodinamiskie izmeklējumi.
- [30.] Optiska uretrotomija.
- [32.] Cistoskopija.
- [35.] Urīna izdalīšanās mērīšana. Urofloumetrija.
- [36.] Urīnpūšļa fistulas perkutāna uzlikšana
- [37.] Operatīva urīnpūšļa fistulas uzlikšana

- [60.] Orhofunikulektomija.
- [61.] Radikāla prostatektomija.
- [74.] Fleksibla uroendoskopija.
- [75.] Cirkšņa limfadenektomija.
- [76.] Retroperitoneāla limfadenektomija.
- [86.] Diagnostiska laparoskopija.
- [89.] Laparoskopiska transperitoneāla limfadenektomija.
- [90.] Ekstraperitoneāla laparoskopiska iegurņa limfmezglu ekstirpācija.

[18.] Vispārējās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

Vispārējā ķirurģija:

- [1.] Brūces primārā apdare.
- [3.] Primāri nedzīstošas brūces apdare.
- [5.] Virspusējo audu biopsija, punkcijas biopsija (ādas, zemādas, kaula viena vai vairāku limfmezglu, muskulatūras).

Abdominālās ķirurģijas tehnoloģijas:

- [1.] Abscesu, cistu, hematomu u.c. šķidruma kolekciju perkutāna drenāža US kontrolē.
- [2.] Transkutāna orgāna punkcija un/vai biopsija ar audu parauga paņemšanu US kontrolē.
- [9.] Proves laparatomija.
- [40.] Saaugumu pārdalīšana:
 - [40.1.] saaugumu pārdalīšana konvencionālā operācijā:
- [54.] Atkārtotas abdominālas operācijas:
 - [54.1.] relaparatomija.

Proktoloģija:

- [1.] Taisnās zarnas un prostatas digitāla izmeklēšana.