



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN肿瘤临床实践指南（NCCN指南®）

前列腺癌

2016年第2版

NCCN.org

患者版NCCN指南®可在www.nccn.org/patients获得

继续

* James L. Mohler, MD/Chair ω
Roswell Park Cancer Institute

* Andrew J. Armstrong, MD †
Duke Cancer Institute

Robert R. Bahnson, MD ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Anthony Victor D'Amico, MD, PhD §
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Brian J. Davis, MD, PhD §
Mayo Clinic Cancer Center

James A. Eastham, MD ω
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Charles A. Enke, MD §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Thomas A. Farrington ‡
Prostate Health Education Network (PHEN)

* Celestia S. Higano, MD ω †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Eric Mark Horwitz, MD §
Fox Chase Cancer Center

Michael Hurwitz, MD, PhD ω †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Christopher J. Kane, MD ω
UC San Diego Moores Cancer Center

Mark H. Kawachi, MD ω ¶
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Michael Kuettel, MD, MBA, PhD §
Roswell Park Cancer Institute

Richard J. Lee, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Joshua J. Meeks, MD, PhD ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

David F. Penson, MD, MPH ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Elizabeth R. Plimack, MD, MS †
Fox Chase Cancer Center

Julio M. Pow-Sang, MD ω
Moffitt Cancer Center

David Raben, MD §
University of Colorado Cancer Center

Sylvia Richey, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Mack Roach, III, MD §
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Stan Rosenfeld ‡
University of California San Francisco
Patient Services Committee Chair

* Edward Schaeffer, MD, PhD ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

* Ted A. Skolarus, MD ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Eric J. Small, MD † ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Guru Sonpavde, MD †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Sandy Srinivas, MD †
Stanford Cancer Institute

Seth A. Strope, MD, MPH ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Jonathan Tward, MD, PhD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Dorothy A. Shead, MS

继续

NCCN指南专家组公开信息

¥ 诊断/介入放射科
† 肿瘤内科
□ 病理科
‡ 患者权益
‡ 放射治疗/放射肿瘤科
§ 支持治疗, 包括姑息治疗、疼痛治疗、牧师关怀和肿瘤相关的社会支持
¶ 外科/肿瘤外科
ω 泌尿科
* 讨论部分编委会

[NCCN前列腺癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

[前列腺癌的初步诊断 \(PROS-1\)](#)

[极低风险：初始治疗，辅助治疗 \(PROS-2\)](#)

[低风险：初始治疗，辅助治疗 \(PROS-3\)](#)

[中度风险：初始治疗，辅助治疗 \(PROS-4\)](#)

[高风险，极高风险和转移性疾病：初始治疗，辅助治疗 \(PROS-5\)](#)

[监测、复发 \(PROS-6\)](#)

[根治性前列腺切除术后生化失败 \(PROS-7\)](#)

[放疗复发 \(PROS-8\)](#)

[进展去势初治疾病的全身治疗 \(PROS-9\)](#)

[M0期CRPC的全身治疗 \(PROS-10\)](#)

[M1期CRPC的全身治疗 \(PROS-11\)](#)

[M1期CRPC随后的全身治疗：无内脏转移 \(PROS-12\)](#)

[M1期CRPC的后续全身治疗：内脏转移 \(PROS-13\)](#)

[预期寿命估计原则 \(PROS-A\)](#)

[影像学技术原则 \(PROS-B\)](#)

[动态监测和观察原则 \(PROS-C\)](#)

[放疗原则 \(PROS-D\)](#)

[手术原则 \(PROS-E\)](#)

[雄激素去势治疗原则 \(PROS-F\) 的原则](#)

[免疫治疗和化疗原则 \(PROS-G\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验： NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗。因此特别鼓励参加临床试验。

若想在线查找NCCN成员机构的临床试验，请点击此处：[点击这里：
\[nccn.org/clinical_trials/physician.html\]\(http://nccn.org/clinical_trials/physician.html\)](#)

NCCN对证据和共识的分类： 除非另有说明，所有推荐均为2A类。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)。

NCCN指南®是作者依据他们对当前认可的治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用《NCCN指南》的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络®（NCCN®）对于指南的内容、使用或应用不作任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南的版权归美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network®）所有。保留所有权利。未得到NCCN明确书面许可，不得以任何形式对《NCCN指南》及其插图进行复制。2016年©。

《NCCN前列腺癌指南》从2016年第1版更新至2016年第2版的更新内容包括：

[PROS-2、-3](#)

- 动态监测，新增以下条目：“如果PSA的增加和系统前列腺活检阴性时怀疑前位和/或侵袭性癌，可考虑mpMRI。”

[讨论](#)

- 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN前列腺癌指南》从2015年第1版更新至2016年第1版的更新内容包括：

[PROS-1](#)

- 脚注“b”修改为：“临床局限性前列腺癌患者可以考虑使用肿瘤为基础的分子检测。回顾性病例队列研究表明，在活检或前列腺切除标本进行的分子检测提供独立于NCCN风险组的预后信息。其中包括但不限于保守治疗的死亡可能性、根治性前列腺切除或外放疗后生化进展的可能性以及手术或补救放疗后发生转移的可能性。[见讨论部分](#)。”
- 在脚注“d”新增 [PROS-5](#) 的链接并列入“极高风险”。

[PROS-2、-3](#)

- 在动态监测后新增“进展性疾病”。
- 新增脚注m“判断进展的标准没有明确定义，需要医生自行判断，但是风险分组的变化强烈提示疾病的进展。” [见讨论部分](#)。”

[PROS-4](#)

- 新增脚注：“预后良好的中度风险前列腺癌患者（即主要的Gleason 3级[即Gleason评分3+4 = 7]，活检阳性针数百分比<50，有≤ 1个NCCN中度风险因素）可考虑动态监测。[见讨论部分](#)。”
- 修改了脚注“o”：对于预期寿命>10年、有不良中度和高度风险临床局限性前列腺癌的患者，不建议进行动态监测（1类推荐）。

[PROS-5](#)

- 新增“EBRT + ADT (2-3年) + 多西他赛”作为高风险和极高风险组的初始治疗选择，并包含以下脚注：“加用6个周期每3周一次的多西他赛，放疗完成后不给予强的松。”
- 转移（任何T，N1）更改为“区域”并新增“M0”。
- 转移被加到“任何T、任何N，M1。”上方
- 改变“区域”的初始治疗顺序：“EBRT + ADT（1类推荐）”被放在“ADT”之上。

将“盆腔”从EBRT中删除以保持一致。

[PROS-7](#)

- 加入了“± CT/MRI和TRUS”的“和”。
- 脚注中新增：“观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时开始ADT治疗。”
- 用“考虑”替换“±”以使检查内容更清楚。

[PROS-8](#)

- 用“考虑”替换“±”以使检查内容更清楚。
- 局部治疗候选者、TRUS活检阳性、远处转移检测结果为阴性：“+ PLND”被加入“RP”
- 局部治疗候选者；TRUS活检阴性、远处转移检测结果为阴性：删除“或对局部复发者进行更积极的检查（如重复活检、磁共振波谱、前列腺MRI）。”

[PROS-9](#)

- 将页面标题从“晚期病变：全身治疗”更改为“进展性去势初治疾病的全身治疗”。
- 在M0下，删除“或小体积M1”
- 将“大体积”从M1删除
- 将M0和M1期疾病的治疗选择分开。
- 新的脚注：“M0或M1期疾病患者可考虑间歇性ADT以减少毒性。[见雄激素去势治疗原则（PROS-F）](#)”
- M1，将最后一条治疗选择修改为：“连续ADT和多西他赛75 mg/m² ± 强的松6个周期”。
- 修改了脚注“v”，新增“小体积病变患者从早期使用多西他赛联合ADT治疗获益的确定性更低。”
- 在小细胞后，将“以多西他赛为基础的治疗方案”改为“多西他赛/卡铂。”

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

《NCCN前列腺癌指南》从2015年第1版更新至2016年第1版的更新内容包括：

PROS-10

- 将页面标题从“晚期病变：CRPC一线全身治疗”更改为“M0 CRPC全身治疗”。
- 在“酮康唑”加入“± 氢化可的松”。
- 新增脚注：“DES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用，但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始，并在必要时增量，以实现血清睾酮的去势水平50 ng/dL。其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低，但数据有限。”

PROS-11

- 将页面标题从“晚期病变：CRPC一线全身治疗”改为“M1 CRPC全身治疗”。
- 维持血清睾酮去势水平，新增“(<50 ng/dL)。”
- 1类推荐的治疗选择按字母顺序排列
- 与PROS-10上一样新增二线激素治疗作为有内脏转移患者的治疗选择。
- 在“酮康唑”加入“± 氢化可的松”。
- 二线激素治疗新增“DES或其他雌激素”，含以下脚注：“DES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用，但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始，并在必要时增量，以实现血清睾酮的去势水平50 ng/dL。其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低，但数据有限。”
- “内脏转移”新增脚注c，“见影像学技术原则”。

PROS-12和PROS-13

- 将页面标题从“晚期病变：CRPC后续治疗”改为“M1 CRPC后续全身治疗”。
- 镭-223（1类推荐），将“如果是以骨转移为主的疾病”改为“用于有症状的骨转移”。
- 将“内脏转移”和“无内脏转移”拆分为2页。
- 新增一个脚注：“患者可继续完成所有所列治疗选择。但是最佳支持治疗始终是一个合适的选择。”
- 在“酮康唑”加入“± 氢化可的松”。
- 阿比特龙，加入“+ 强的松”。

PROS-A

- 新增了一个世卫组织按国家的生命统计表链接。

PROS-B (2/3)

- 修改了下列条目：“使用18F-NaF作为PET扫描示踪剂的最新技术或混合成像骨扫描可作为诊断分期检查使用。这种检查的灵敏性似乎超过骨扫描。然而，由于当前所有三期临床试验均采用骨扫描的进展标准，对于如何针对18F-NaF PET骨扫描的结果采取措施还存在争论。”
- 删除以下子条目：“PET和混合成像骨扫描似乎比常规99-锝骨扫描更为灵敏。”

PROS-B (3/3)

修改了以下条目：“RP后患者PSA没有降到不可检出水平以下，或RP后检测不到PSA水平但随后检出PSA并在以后两次或更多次测定中上升时，以及患者适合附加局部治疗并且放疗后PSA水平升高或DRE阳性，可以考虑进行MRI检查。”，加入了“MRI-US融合活检可改进更高级别（Gleason评分 ≥7）癌症的检测”。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

《NCCN前列腺癌指南》从2015年第1版更新至2016年第1版的更新内容包括：

PROS-C (1/2)

- 新增条目：“预后良好的中度风险前列腺癌患者（即主要的Gleason 3级[即Gleason评分3+4 = 7]，活检阳性针数百分比<50，有≤ 1个NCCN中度风险因素）可考虑动态监测。见讨论部分。Zumsteg Z, Spratt D, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 64:895;2013.”
- 新增以下条目：“MRI-US融合活检可改进更高级别（Gleason评分 ≥7）癌症的检测。”
- 修改了以下条目：“如果前列腺检查出现变化，若MRI提示更具侵袭性的病变或PSA升高，但并没有参数非常可靠地检测前列腺癌进展，应当考虑重复进行前列腺活检。”

PROS-C (2/2)

- 动态监测的优点：增加了一个新条目“大约2/3符合动态监测的患者将避免治疗。”
- 动态监测的缺点：
 - ▶ 加入“尽管这种可能非常低”，修改了以下陈述“可能错过治愈机会”。
 - ▶ 增加了两个新条目：
 - ◇ “大约1/3的患者将需要治疗，但是延迟看来并未对治愈率产生影响。”
 - ◇ “定期随访前列腺活检可能是必要的。”
 - ▶ 删除以下条目：
 - ◇ 进展和/或转移的风险。
 - ◇ 后续治疗可能更复杂，副作用更多。
 - ◇ 可能更难以保留神经，会减少术后保留性能力的机会。
 - ◇ 焦虑增加。
 - ◇ 需要频繁进行医学检查和定期活检，也可能出现并发症。
 - ◇ 前列腺癌的长期自然史不确定。

PROS-D (1/2)

- 主要外照射放疗；修改语句“如果伴发病允许，高风险和极高风险的癌症患者应接受共2-3年的新辅助/联合/辅助ADT（1类推荐）。可考虑盆腔淋巴结照射。”
- 主要/补救近距离放疗；将类别分开。
- 主要近距离放疗；修改语句“存在极大或极小前列腺、膀胱出口梗阻症状（IPSS较高）或之前接受过TRUS的患者，植入更为困难，可能承受更高副作用。新辅助ADT可被用来将前列腺缩小到可接受的大小，但可能引起毒性增加以及某些患者尽管接受新辅助ADT前列腺也不出现缩小。ADT潜在更高的毒性风险必须对照靶区减小可能的益处进行权衡。”

PROS-D (2/2)

- “补救放疗的指征包括出现可检测的PSA水平并且在随后两次测定时增加。当治疗前PSA水平较低且PSADT较长时，治疗更有效。”

PROS-F (2/4)

- ADT用于转移性病变，第二个条目从“在统计学上没有做出非劣效性的定论”改为“不能证明生存方面的非劣效性”
- 增加了一个新条目，“此外，三项对随机对照试验的荟萃分析未显示出间歇性ADT和连续ADT的生存率之间的差异。”

PROS-F (3/4)

将非转移性改为“M0 CRPC”，将转移性改为“M1 CRPC”。

PROS-G (2/2)

- 新增了2个新条目：
 - ▶ “对于在之前的多西他赛治疗中未表现出明确进展证据的患者，可尝试再度采用多西他赛进行治疗。”
 - ▶ “到目前为止，没有证实任何化疗方案可在卡巴他赛治疗后改善生存期或生活质量，应当鼓励患者参与临床试验。”

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

初始前列腺癌
诊断

初始临床评估

分期检查^c

风险组^e

临床局限性:

极低:

- T1c
- Gleason评分 ≤6
- PSA <10 ng/mL
- 前列腺活检阳性少于3针, 每针中癌症 ≤50%
- PSA密度 <0.15 ng/mL/g

见初始
治疗
(PROS-2)

低:

- T1-T2a
- Gleason评分 ≤6
- PSA <10 ng/mL

见初始
治疗
(PROS-3)

中:^e

- T2b-T2c或
- Gleason评分7或
- PSA 10 - 20 ng/mL

见初始
治疗
(PROS-4)

高:^e

- T3a或
- Gleason评分8 - 10分或
- PSA >20 ng/mL

局部晚期:

极高:

- T3b-T4或
- 主要Gleason分级是5或
- >4针, Gleason评分8 - 10

见初始
治疗
(PROS-5)

转移:

- 任何T、N1或
- 任何T、N、M1

预期寿命^a ≤5年
且没有症状

除了高风险患者外在出现症状之前无需进一步检查或治疗^d

有以下任何一项因素时进行骨扫描:

- T1且PSA >20 ng/mL
- T2且PSA >10 ng/mL
- Gleason评分 ≥8
- T3, T4
- 有症状

有以下任何一项时行骨
盆CT或MRI检查:

- T3, T4
- T1-T2及列线图显示淋
巴结受累几率 >10%

可疑淋巴结 → 考虑活检 →

所有其他患者: 不需
额外影像学检查

- DRE
- PSA
- 主要和次要Gleason
分级

预期寿命^a >5年
或者出现症状^b

参加经批准的临床试验为首选治疗
方案。

^a见预期寿命估计原则 (PROS-A)。

^b临床局限性前列腺癌患者可以考虑使用肿瘤为基础的分子检测。回顾性病例队列研究表明, 在活检或前列腺切除标本进行的分子检测提供独立于NCCN风险组的预后信息。其中包括但不限于保守治疗的死亡可能性、根治性前列腺切除或外放疗后生化进展的可能性以及手术或补救放疗后发生转移的可能性。见讨论部分。

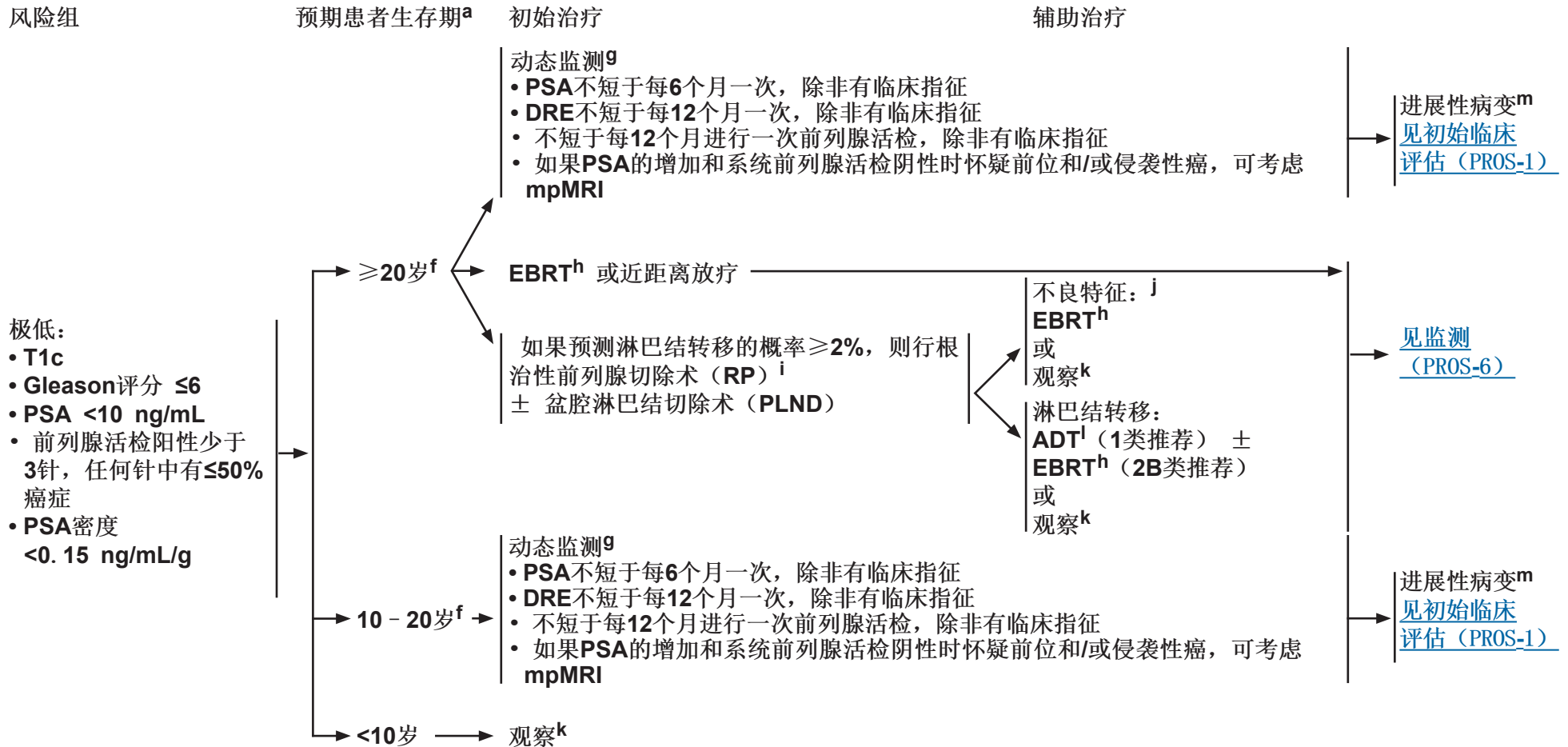
^c见影像学技术原则 (PROS-B)。

^d在预期5年内将发生肾盂积水或转移的某些患者中, 可以考虑采用雄激素去势治疗 (ADT) 或放疗 (RT) (见PROS-5)。高风险或极高风险因素包括巨块型T3-T4期癌症或Gleason评分8-10分。

^e有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。



^a见[预期寿命估计原则 \(PROS-A\)](#)。

^fNCCN指南专家组仍在关注对于通过PSA检查而诊断出的更多早期前列腺癌患者的过度治疗的问题。见[《NCCN前列腺癌早期检测指南》](#)。建议对这些患者亚组进行动态监测。

^g动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。见[动态监测和观察原则 \(PROS-C\)](#)。

^h见[放疗原则 \(PROS-D\)](#)。

ⁱ见[手术原则 \(PROS-E\)](#)。

^j不良化验结果/病理学特征包括: 切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或可检出PSA。

^k观察包括病程监测, 动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示

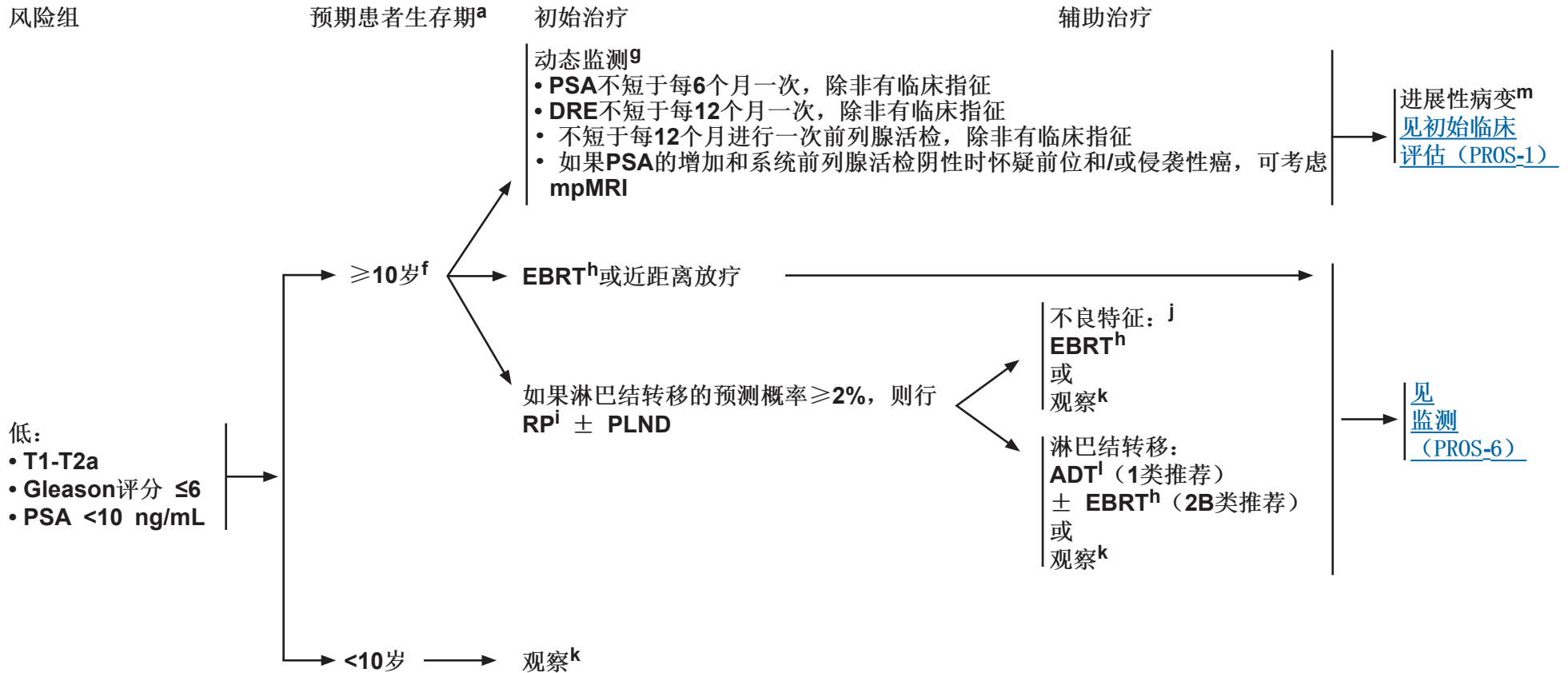
即将出现症状时能及前提供姑息治疗。见[动态监测和观察原则 \(PROS-C\)](#)。

^l见[雄激素去势治疗原则 \(PROS-F\)](#)。

^m判断进展的标准没有明确定义, 需要医生自行判断, 但是风险分组的变化强烈提示疾病的进展。见[讨论部分](#)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。



^a见预期寿命估计原则 (PROS-A)。

^fNCCN指南专家组仍在关注对于通过PSA检查而诊断出的更多早期前列腺癌患者的过度治疗的问题。见《NCCN前列腺癌早期检测指南》。建议对这些患者亚组进行动态监测。

^g动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

^h见放疗原则 (PROS-D)。

ⁱ见手术原则 (PROS-E)。

^j不良化验结果/病理学特征包括: 切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或可检出PSA。

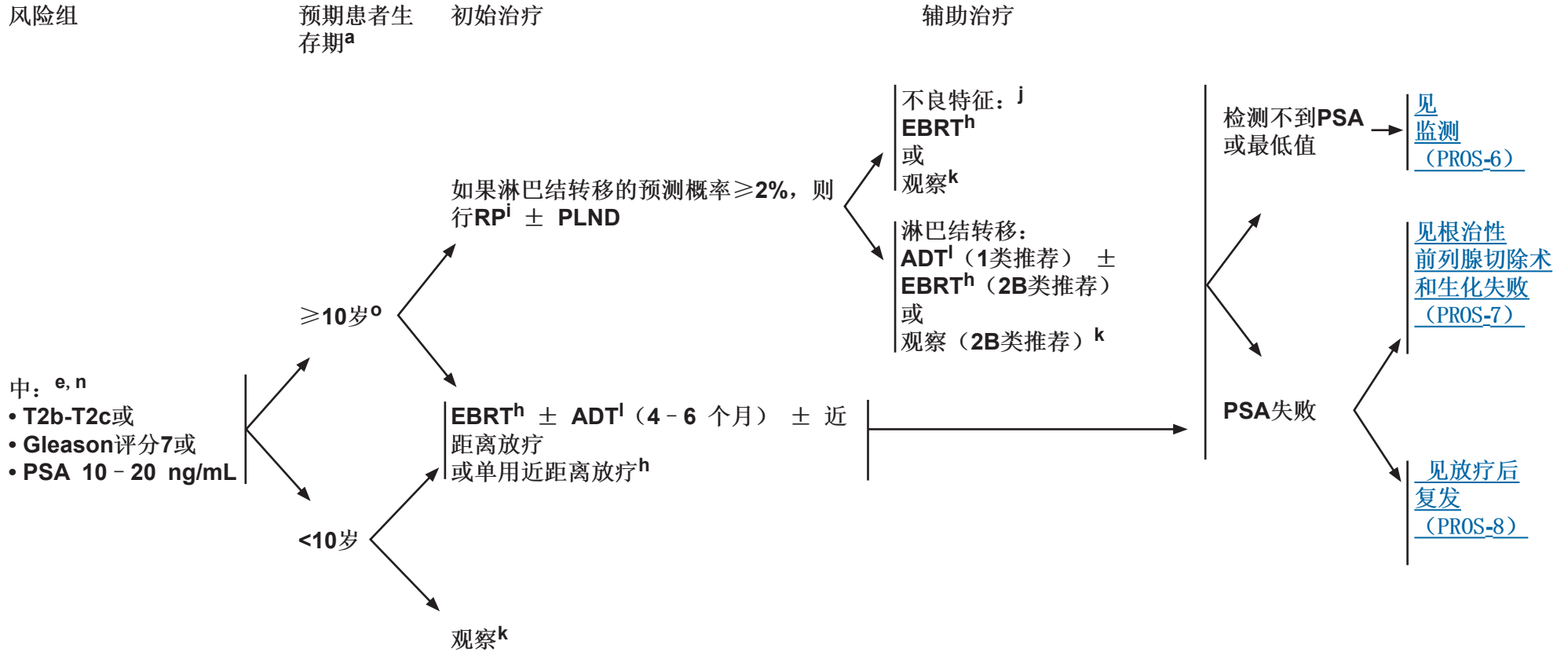
^k观察包括病程监测, 动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时能及时提供姑息治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^m判断进展的标准没有明确定义, 需要医生自行判断, 但是风险分组的变化强烈提示疾病的进展。见讨论部分。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。



^a见预期寿命估计原则 (PROS-A)。

^e有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

^h见放疗原则 (PROS-D)。

ⁱ见手术原则 (PROS-E)。

^j不良化验结果/病理学特征包括: 切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或可检出PSA。

^k观察包括病程监测, 动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时能及前提供姑息治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

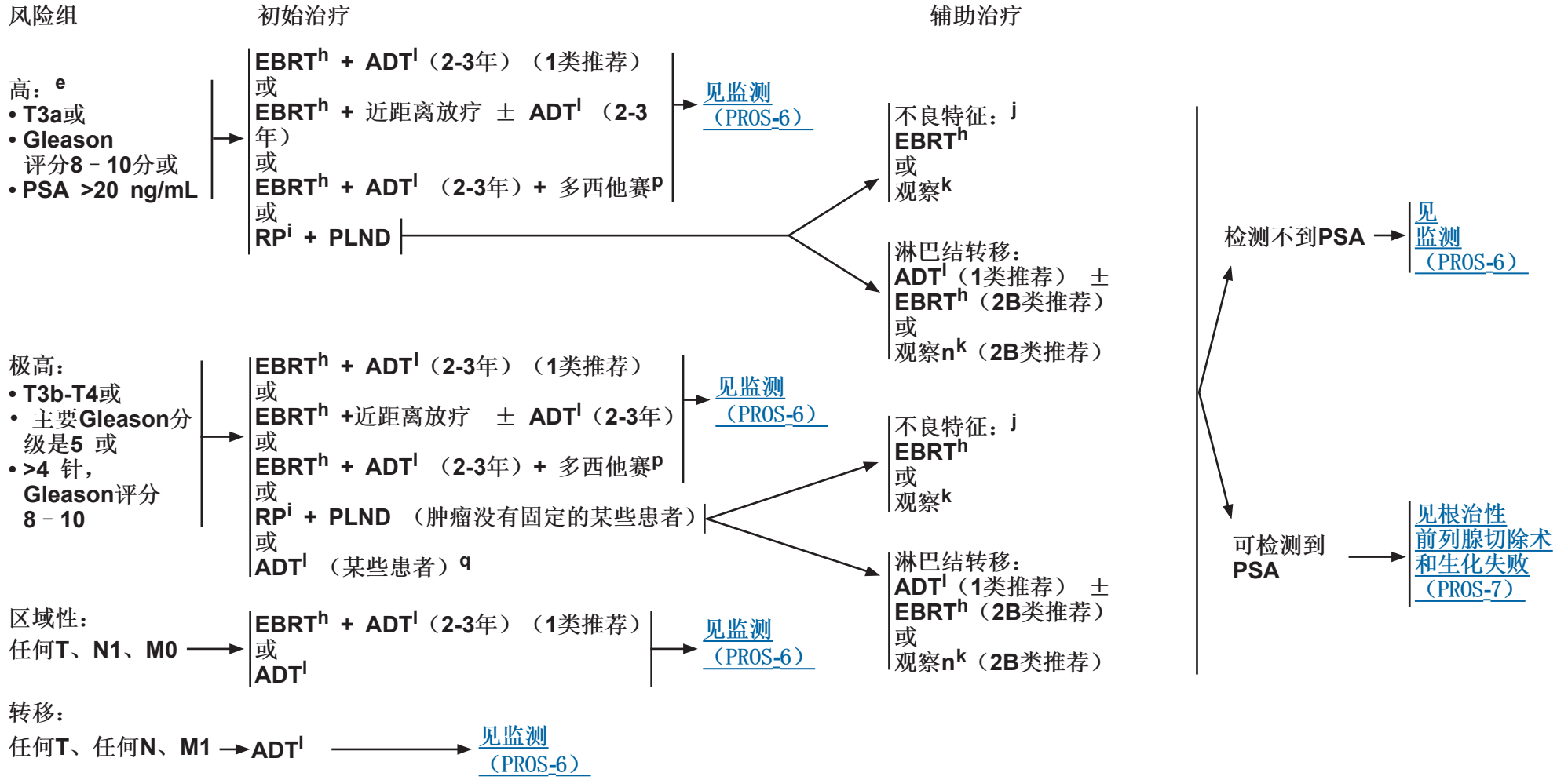
^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

ⁿ预后良好的中度风险前列腺癌患者 (即主要的Gleason 3级 [即Gleason评分3+4 = 7], 活检阳性针数百分比 < 50, 有 ≤ 1个NCCN中度风险因素) 可考虑动态监测。见讨论部分。

^o对于预期寿命 > 10年、有不良中度和高度风险临床局限性前列腺癌的患者, 不建议进行动态监测 (1类推荐)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。



^e有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

^h见放疗原则 (PROS-D)。

ⁱ见手术原则 (PROS-E)。

^j不良化验结果/病理学特征包括: 切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或可检出PSA。

^k观察包括病程监测, 动态监测包括对疾病进程的动态监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时能及早提供姑息治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^p加用6个周期每3周一次的多西他赛, 放疗完成后不给予强的松。

^q使用ADT做为主要治疗应该只用于不适合进行明确治疗的患者。

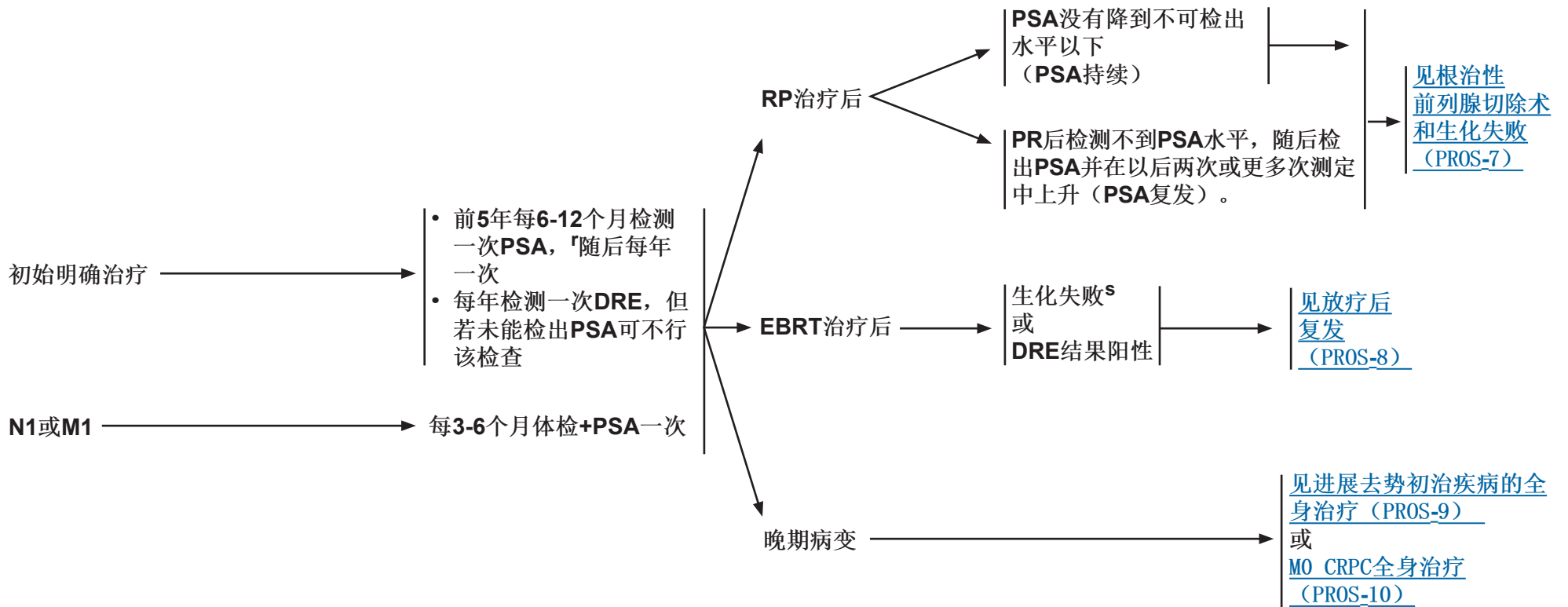
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

初始治疗或病理

监测

复发

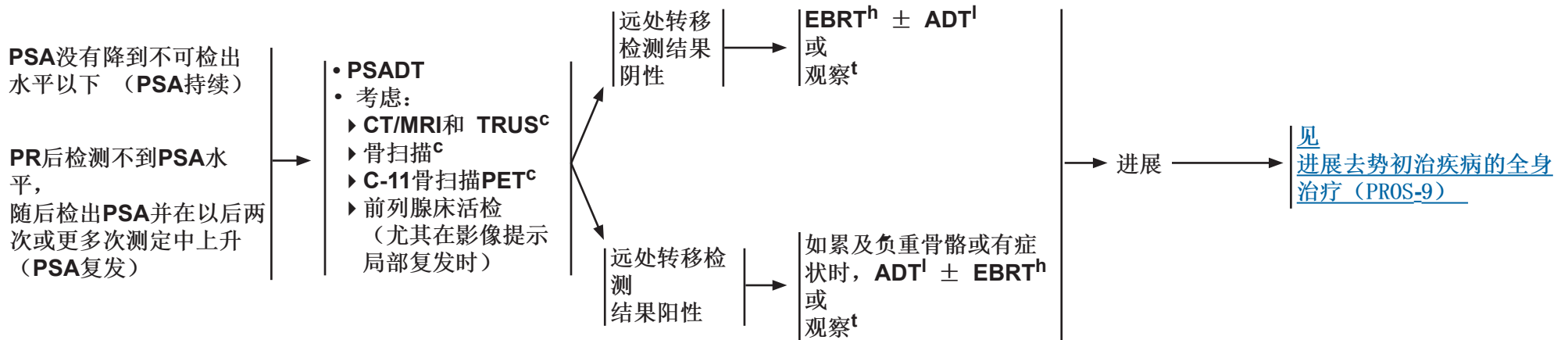


^r能需要每3个月一次PSA，以明确病变状况，尤其在高风险患者中。

^sRTOG-ASTRO（肿瘤放射治疗协作组—美国放射治疗及肿瘤学会）Phoenix共识：1) 接受EBRT单一治疗或加用HT治疗生化失败的标准定义为PSA升高至比最低PSA高2ng/mL或更高是EBRT ± HT治疗后生化失败的标准定义；2) 确认放疗后PSA呈现升高时，即使高于最低点尚未达到2ng/mL，也应考虑进行复发评估，补救局部治疗的候选者为年轻或健康患者时尤其如此。若严格遵守ASTRO定义，便能够与现有的大量文献进行对比。PSA的快速升高可能需要在满足凤凰城定义之前进行评估（前列腺活检），尤其对于较年轻或较健康的患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

前列腺癌根治术生化失败



^c见影像学技术原则 (PROS-B)。

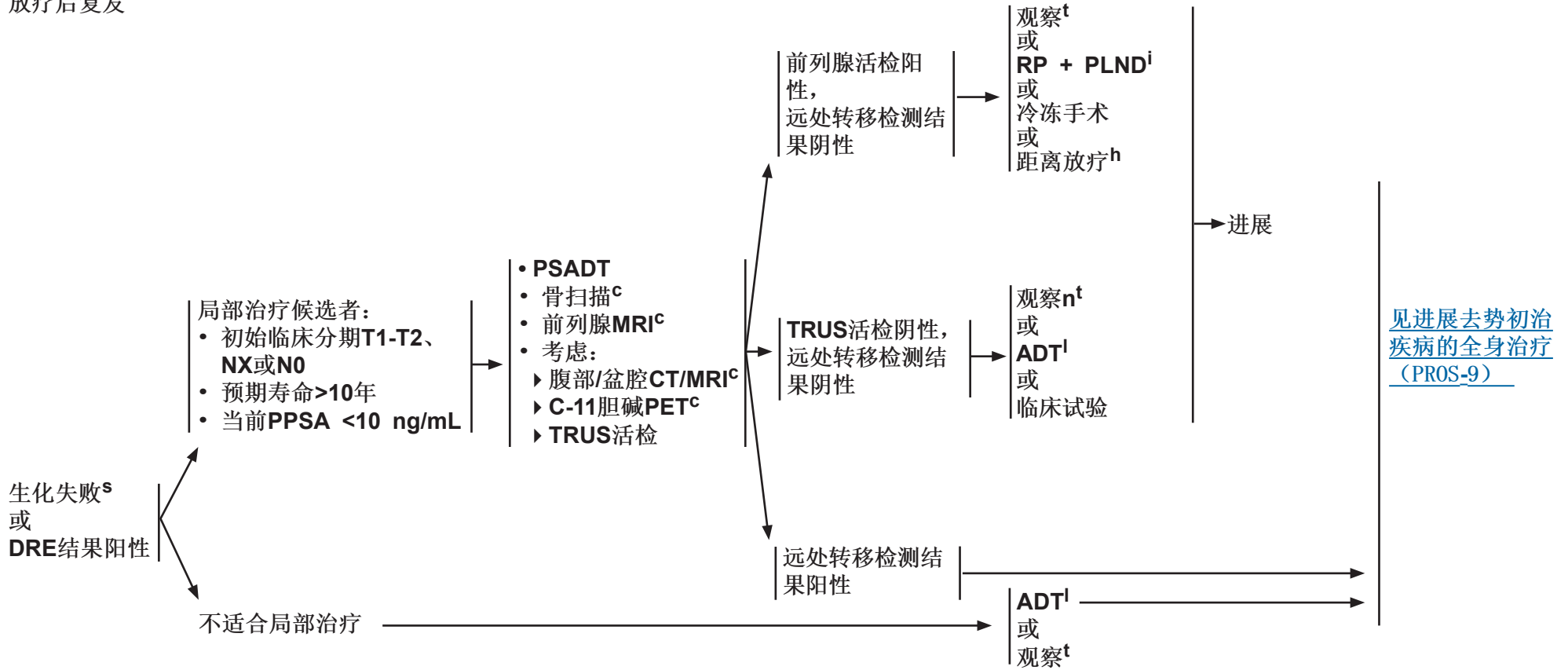
^h见放疗原则 (PROS-D)。

^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^t观察包括病程监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时开始ADT治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

放疗后复发



^c见影像学技术原则 (PROS-B)。

^h见放疗原则 (PROS-D)。

ⁱ见手术原则 (PROS-E)。

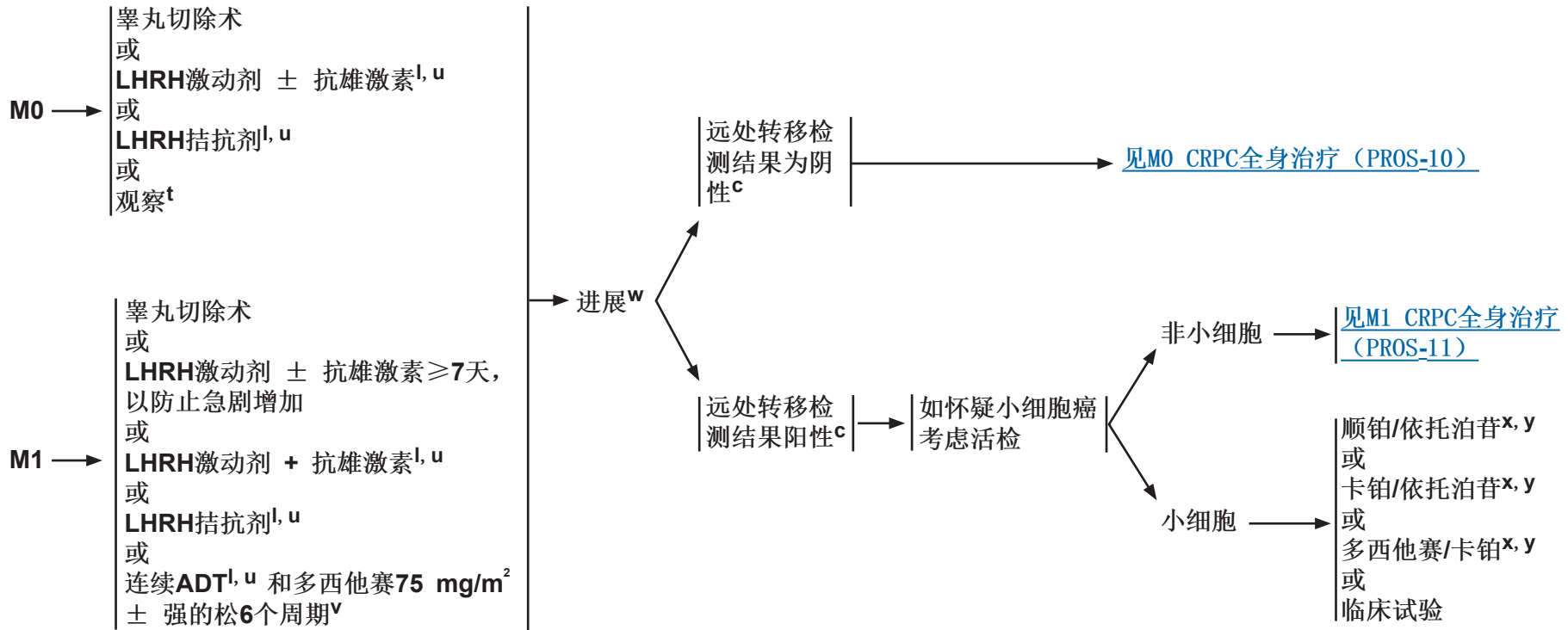
^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^sRTOG-ASTRO (肿瘤放射治疗协作组—美国放射治疗及肿瘤学会) Phoenix共识: 1) 接受EBRT单一治疗或加用HT治疗生化失败的标准定义为PSA升高至比最低PSA高2ng/mL或更高是EBRT ± HT治疗后生化失败的标准定义; 2) 确认放疗后PSA呈现升高时, 即使高于最低点尚未达到2ng/mL, 也应考虑进行复发评估, 补救局部治疗的候选者为年轻或健康患者时尤其如此。若严格遵守ASTRO定义, 便能够与现有的大量文献进行对比。PSA的快速升高可能需要在满足凤凰城定义之前进行评估 (前列腺活检), 尤其对于较年轻或较健康的患者。

^t观察包括病程监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时开始ADT治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

进展去势初治疾病的全身治疗（PROS-9）



^c见影像学技术原则（PROS-B）。

^l见雄激素去势治疗原则（PROS-F）。

^t观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA提示即将出现症状时开始ADT治疗。见动态监测和观察原则（PROS-C）。

^uM0或M1期疾病患者可考虑间歇性ADT以减少毒性。见雄激素去势治疗原则（PROS-F）。

^v大体积疾病与小体积疾病的区别在于内脏转移和/或4处及更多处骨转移，其中至少1处转移到骨盆和脊柱以外。小体积病变患者从早期使用多西他赛联合ADT治疗获益的确性更低。

^w确保睾酮保持在去势水平。

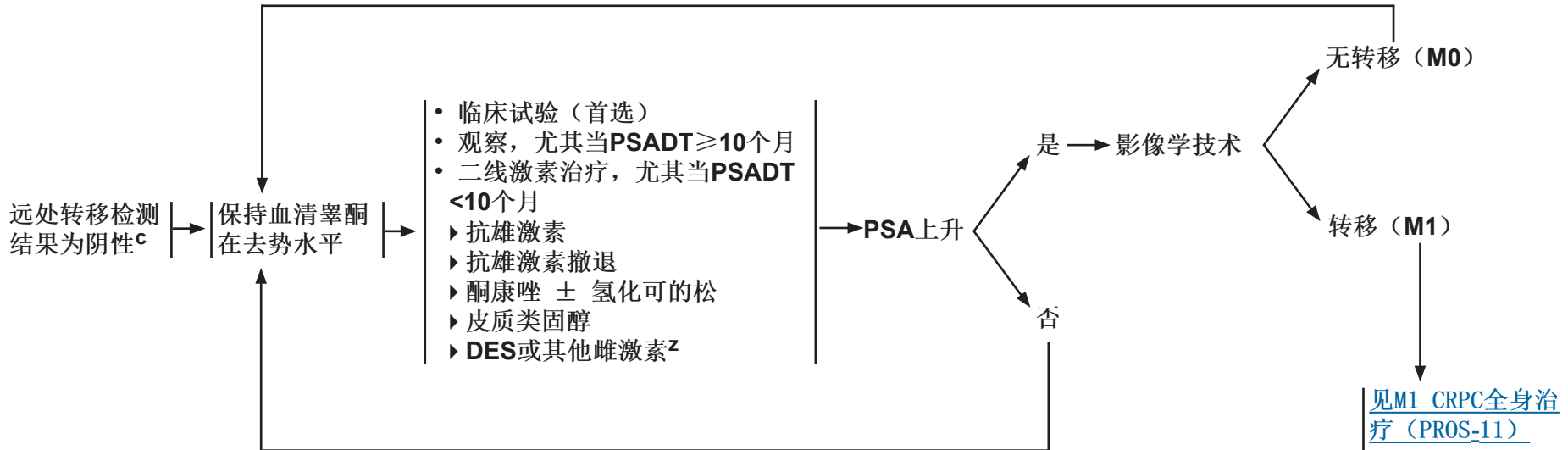
^x见免疫治疗和化疗原则（PROS-G）。

^y见《NCCN小细胞肺癌指南》。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

M0去势后复发前列腺癌全身治疗

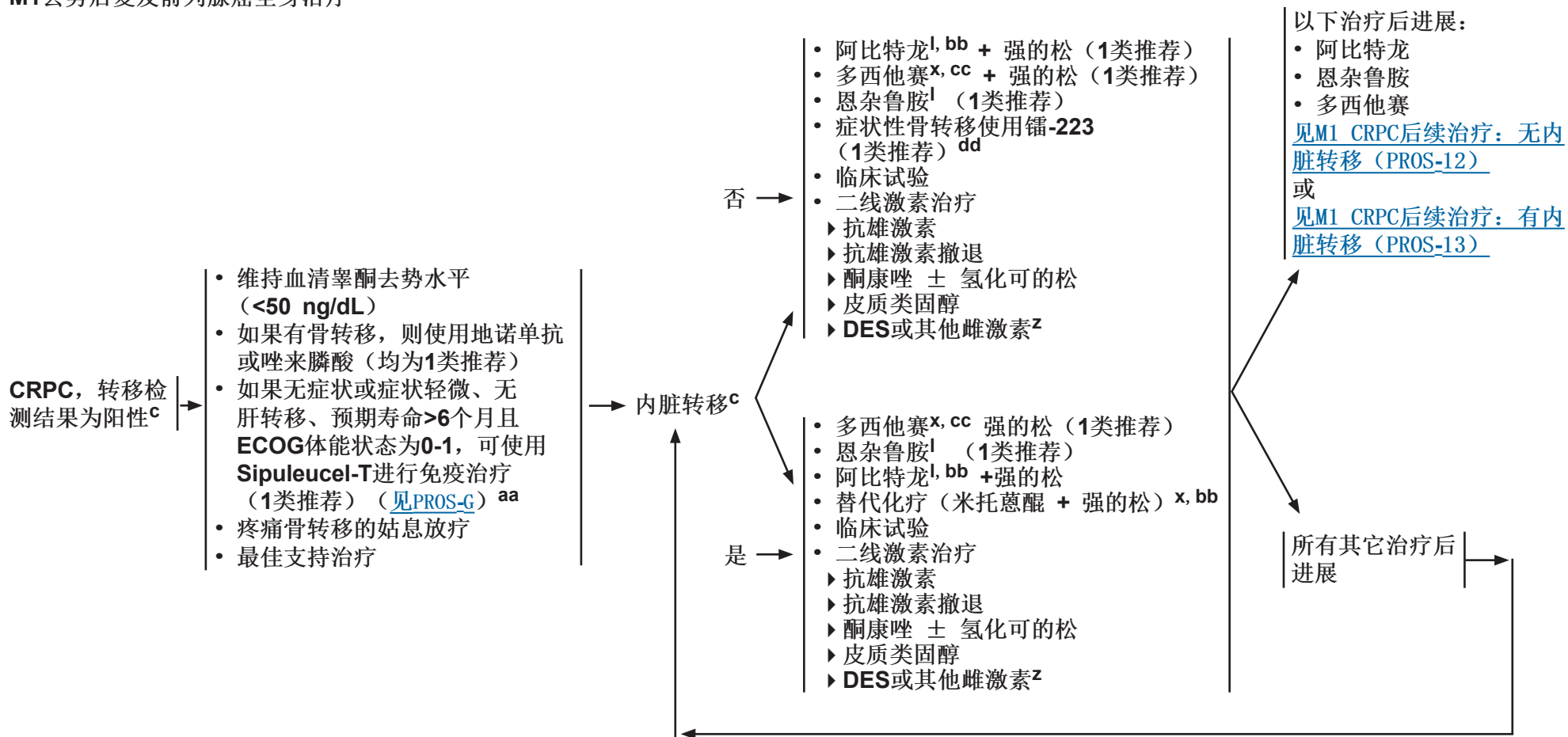


^c见影像学技术原则 (PROS-B)。

^zDES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用, 但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始, 并在必要时增量, 以实现血清睾酮的去势水平50 ng/dL。其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低, 但数据有限。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

M1去势后复发前列腺癌全身治疗



^c见影像学技术原则 (PROS-B)。

^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^x见免疫治疗和化疗原则 (PROS-G)。

^zDES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用, 但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始, 并在必要时增量, 以实现血清睾酮的去势水平 (<50 ng/dL)。其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低, 但数据有限。

^{aa}Sipuleucel-T尚未在内脏转移患者中进行过研究。

^{bb}用于不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案的患者。

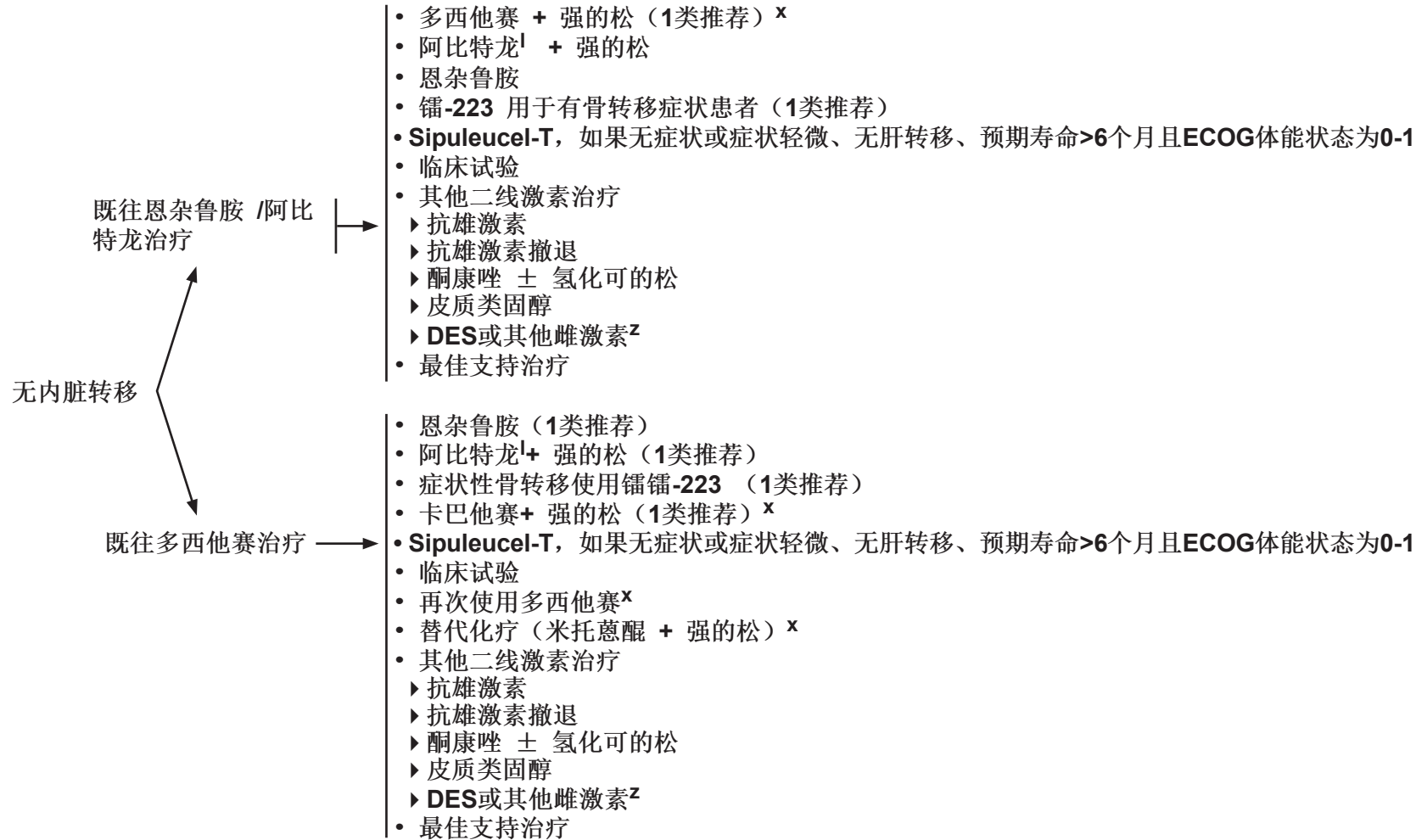
^{cc}尽管大多数无症状患者没有使用化疗, 报告显示伴或不伴症状患者在应用多西他赛后有生存获益。多西他赛可能适用于伴快速进展迹象患者或内脏转移患者, 即便缺乏临床症状。

^{dd}镭-223未被批准与多西他赛或任何其他化疗联合使用。见放疗原则 (PROS-D, 第2/2页)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

M1去势后复发前列腺癌全身治疗^{ee}



^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^x见免疫治疗和化疗原则 (PROS-G)。

^zDES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用，但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始，并在必要时增量，以实现血清睾酮的去势水平 (<50 ng/dL)。

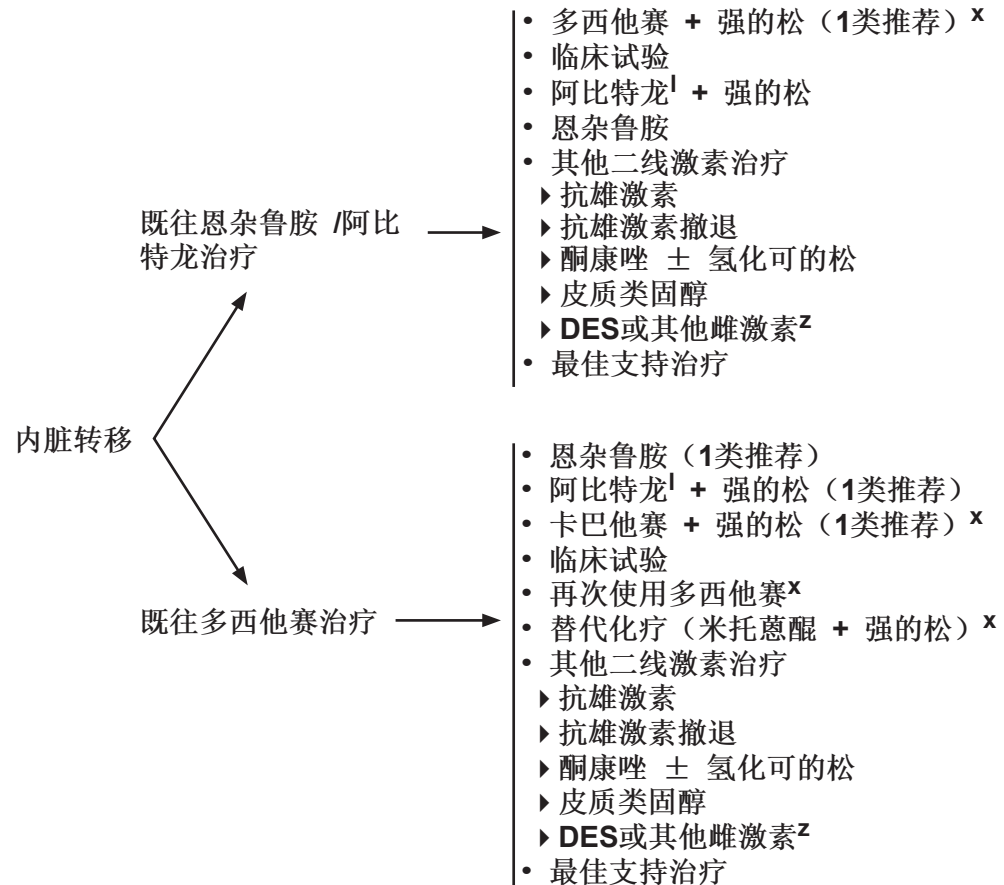
其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低，但数据有限。

^{ee}患者可继续完成所有所列治疗选择。最佳支持治疗始终是一个合适的选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

M1去势后复发前列腺癌全身治疗^{ee}



^l见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^x见免疫治疗和化疗原则 (PROS-G)。

^zDES在任何剂量都有心血管和栓塞性副作用，但发生频率有剂量和药物依赖性。DES应当从1 mg/天开始，并在必要时增量，以实现血清睾酮的去势水平 (<50 ng/dL)。

其他经皮或注射用药的雌激素的副作用发生可能更低，但数据有限。

^{ee}患者可继续完成所有所列治疗选择。最佳支持治疗始终是一个合适的选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

预期寿命估计原则

- 预期寿命的估计是前列腺癌早期诊断和治疗的知情决策的关键。
- 对整个男性患者组进行预期寿命估计是可能的，对于单个人却有很大挑战性。
- 估计预期寿命时可使用社会保障局表 (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html) 或世卫组织按国家的生命统计表 (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.692?lang=en>)。
- 预期寿命可以利用整体健康状况的临床评估进行调整如下：
 - ▶ 健康最佳四分位 - 加**50%**
 - ▶ 健康最差四分位 - 减**50%**
 - ▶ 健康中间两个四分位 - 不作调整
- 用于预期寿命计算的年龄以**5岁**递增的例子转载自 [《NCCN老年人肿瘤学指南》](#)。¹

¹Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. J Health Econ 2005;24:891-906.

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。
临床试验：**NCCN**认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

影像学原则

影像学目标

- 进行影像学检查来检测和表征疾病，以选择治疗方案或指导治疗改变。
- 影像学检查的进行应基于所能获得的最佳临床证据，不应被医疗服务人员的机构或个人利益影响。
- 影像学技术可以评估解剖或功能参数。
 - ▶ 解剖影像学技术包括放射照片平片、超声、CT和MRI。
 - ▶ 功能性影像学技术包括放射性核素骨扫描、PET和先进MRI检查，如磁共振波谱和弥散加权成像（DWI）。

影像学功效

- 对于RP后早期生化复发患者，影像学检查的使用取决于术前的病变风险组、Gleason分期和分级、PSA、以及复发后的PSA倍增时间（PSADT）。术前较低血清PSA水平的低风险和中度风险组具有阳性骨扫描或CT扫描的风险非常低。
- 影像学检查的频率应根据个体风险、年龄、PSADT、Gleason评分和总体健康状况进行确定。
- 在PSA<10ng/mL的无症状患者中，传统骨扫描阳性较罕见。随PSADT下降，骨转移或死亡的相对风险增加。当PSADT ≤8 个月时，看起来似乎是一个转折点，应更频繁地进行骨显像检查。

放射照相平片

- 放射照相平片可以用于评估骨骼中有症状的区域。但是，常规的X线平片不能检测骨病灶，除非骨矿物质含量的丢失或增加达50%。
- CT或MRI检查可能更有助于评估骨折风险，因为相比X线平片下成骨细胞病变可能掩盖皮质受累，这些方法允许更准确地评估皮质受累。

超声检查

- 超声检查使用高频声波对身体的小区域进行成像。
 - ▶ 标准的超声成像提供解剖信息。
 - ▶ 可以使用多普勒超声技术评估血管流量。
- 使用直肠内超声引导经直肠的前列腺穿刺活检。
- 疑似RP后复发的患者可以考虑直肠内超声检查。
- 可用于前列腺成像以及区分前列腺癌和前列腺炎的先进超声技术正在评估中。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

影像学原则

骨扫描

- 术语“骨扫描”指的是传统的锝-99m-MDP骨扫描，其中锝在被骨摄取后，骨发生转换，然后用单光子发射CT（SPECT）平面成像或3-D成像技术的 γ 照相机对骨进行成像。
 - ▶ 摄取增加的部位暗示骨转换加快，有可能指示转移性疾病。
 - ▶ 骨转移性疾病可基于活动的总体模式或结合解剖成像进行诊断。
- 使用**18F-NaF**作为PET扫描示踪剂的最新技术或混合成像骨扫描可作为诊断分期检查使用。这种检查的灵敏性似乎超过骨扫描。然而，由于当前所有三期临床试验均采用骨扫描的进展标准，对于如何针对**18F-NaF** PET骨扫描的结果采取措施还存在争论s。
- 骨扫描适用于高危骨转移患者的初始评估。
 - ▶ **T1**病变且**PSA** ≥ 20 、**T2**病变且**PSA** \geq 、**Gleason**评分 ≥ 8 或**T3/T4**病变
 - ▶ 任何分期的有症状病变均提示骨转移病变
- 当**PSA**没有降到不可检出水平以下，或**RP**后检测不到**PSA**水平但随后检出**PSA**并在以后两次或更多次测定中上升时，可考虑使用骨扫描评估前列腺切除术后患者。
- 如果患者适合附加局部治疗或全身治疗，放疗后**PSA**水平升高或**DRE**阳性，可考虑进行骨扫描。

计算机断层扫描

- **CT**提供高水平的解剖细节，可检测大体囊外病变、淋巴结转移性疾病、和/或内脏转移性病变。
 - ▶ **CT**本身通常不足以评估前列腺。
- **CT**可以使用或不使用口服和静脉造影剂，应优化**CT**技术，以最大限度地提高诊断实用程序，同时尽量减少患者受到的辐射剂量。
- **CT**被用于对某些患者进行初始分期（[PROS-1](#)）
 - ▶ **T3**或**T4**病变
 - ▶ **T1-T2**及列线图显示淋巴结受累几率 $>10\%$ 的患者可能适合盆腔成像，但是证据水平较低。
- **RP**后患者**PSA**没有降到不可检出水平以下，或**RP**后检测不到**PSA**水平但随后检出**PSA**并在以后两次或更多次测定中上升时，或患者适合附加局部治疗或全身治疗并且放疗后**PSA**水平升高或**DRE**阳性，可以考虑进行**CT**检查。

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

影像学原则

核磁共振成像

- **MRI**检查的优势包括高软组织对比度和表征、多参数图像采集、多平面成像能力、评估功能的先进计算方法。
 - ▶ **MRI**检查可以使用或不使用静脉造影剂给药。
 - ▶ 可以使用直肠内线圈增强骨盆**MR**图像的分辨率。
- 高危患者的初始评估可以考虑标准**MRI**技术。
 - ▶ **T3**或**T4**病变
 - ▶ **T1-T2**及列线图显示淋巴结受累几率>10%的患者可能适合盆腔成像，但是证据水平较低。
- **RP**后患者**PSA**没有降到不可检出水平以下，或**RP**后检测不到**PSA**水平但随后检出**PSA**并在以后两次或更多次测定中上升时，或患者适合附加局部治疗并且放疗后**PSA**水平升高或**DRE**阳性，可以考虑进行**MRI**检查。**MRI-US**融合活检可改进更高级别（**Gleason**评分 ≥ 7 ）癌症的检测。
- 多参数**MRI**（**mpMRI**）可用于前列腺癌的分期和表征。**mpMRI**影像指的是除解剖**T2**加权像，以外，如弥散或动态对比增强（**DCE**）像，至少一个以上序列取得的影像。
- **mpMRI**可被用于更好地进行动态监测下患者的风险分层。
此外，**mpMRI**可以检测大型和低分化前列腺癌（即**Gleason**评分 ≥ 7 ）和包膜外扩展（**T**分期）。研究证实 **mpMRI**在盆腔淋巴结评估方面与 **CT**扫描相当。

正电子发射断层扫描/计算机断层扫描

- **PET/CT**使用**C-11**胆碱示踪剂后，可能确定主要治疗失败后生化复发患者转移性病变的部位。
 - ▶ 其他胆碱放射性示踪剂正在评估中。
 - ▶ 需要进一步研究，以确定胆碱**PET/CT**成像在前列腺癌患者中的最佳使用。
- 肿瘤方面的**PET/CT**检查通常使用**8F-氟脱氧葡萄糖（FDG）**，这是一种葡萄糖的放射性类似物。
 - ▶ 在某些临床情况中，**FDG-PET/CT**的使用可提供有用的信息，但是当前不建议将其作为常规使用，关于**FDG-PET/CT**在前列腺癌患者中使用的数据有限。

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

动态监测和观察原则

• NCCN前列腺癌指南专家组和NCCN前列腺癌早期检测专家组

（见《NCCN前列腺癌早期检测指南》）仍在关注前列腺癌的过度诊断和过度治疗。专家组建议患者及其所有医生（如泌尿科医生、放射肿瘤科医生、肿瘤科医生、初级保健医生）应审慎地根据患者前列腺癌风险状况、年龄及健康状况，考虑是否进行动态监测。

- 《NCCN前列腺癌指南》区分了动态监测和观察。两者均包括至少每6个月监测1次，但是动态监测可包括监测性前列腺活检。动态监测的患者中，病变进展的证据将提示转换为潜在治愈的治疗，而观察的患者持续监测直到出现症状或即将出现时（如PSA >100 ng/mL），然后可以开始姑息性ADT治疗。
- 对于极低风险前列腺癌以及预期寿命≤20年的患者，首选动态监测。对于低风险前列腺癌以及预期寿命<10年的患者，首选观察。见[风险组标准（PROS-2）](#)。
- 预后良好的中度风险前列腺癌患者（即主要的Gleason 3级[即Gleason评分3+4 = 7]，活检阳性针数百分比<50，有≤ 1个NCCN中度风险因素）可考虑动态监测。见[讨论部分](#)。Zumsteg Z, Spratt D, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 64:895;2013.
- 动态监测包括对疾病进程的动态监测，以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。

• 下列情况下可能发生癌症进展：

- ▶ 重复前列腺活检时发现为Gleason 4级或5级癌症
- 大量前列腺活检样本或较大范围的前列腺活检显示为癌症。
- 观察包括病程监测，动态监测包括对疾病进程的动态监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA水平提示即将出现症状时能及时提供姑息治疗。
- 对适合明确治疗、且选择动态监测的临床局限性前列腺癌患者应当定期随访。对年轻人的随访要比对老年人更为严格。随访应当包括：
 - ▶ PSA不短于每6个月一次，除非有临床指征
 - ▶ DRE不短于每12个月一次，除非有临床指征
 - ▶ 如果初次活检的针数<10针或评估结果不一致（例如阳性活检侧的对侧面可触及肿瘤），应在确诊后6个月内重复前列腺针吸活检
 - ▶ MRI-US融合活检可改进更高级别（Gleason评分 ≥7）癌症的检测。
 - ▶ 如果前列腺检查出现变化，若MRI提示更具侵袭性的病变或PSA升高，但并没有参数非常可靠地检测前列腺癌进展，应当考虑重复进行前列腺活检。
 - ▶ 由于PSA的动态变化可能并非像检测参数一样能可靠地确定疾病进展，应当每年进行前列腺活检复查，以对疾病进展进行评估。
 - ▶ 当患者的预期寿命少于10年或或适合观察时，不适合进行活检复查。
 - ▶ PSADT似乎不能可靠地确定进展性前列腺癌是否仍可治愈。尽管mpMRI不被推荐进行常规使用，但是如果PSA水平升高和系统的前列腺活检为阴性，可以考虑使用多参数MRI排除前位癌。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

动态监测和观察原则

- 动态监测的优点：
 - ▶ 大约**2/3**符合动态监测的患者将避免治疗
 - ▶ 避免明确治疗中可能出现的一些不必要的副作用
 - ▶ 较少影响到生活质量/正常活动
 - ▶ 减少对于小的惰性癌症进行不必要治疗的风险
- 动态监测的缺点：
 - ▶ 可能错过治愈机会，尽管这种可能非常低
 - ▶ 大约**1/3**的患者将需要治疗，但是延迟看来并未对治愈率产生影响
 - ▶ 定期随访前列腺活检可能是必要的
- 观察的优点：
 - ▶ 避免不必要的明确治疗以及早期开始和/或持续**ADT**治疗所引起的可能副作用
- 观察的缺点：
 - ▶ 存在不出现症状、或**PSA**水平不升高的情况下发生尿潴留或病理性骨折的风险

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

放疗原则

主要外照射放疗

- 高度适形放疗技术应被用于治疗前列腺癌。
- 对于低风险癌症患者，适合采用**75.6-79.2 Gy**的剂量用传统分割放疗法对前列腺（±精囊）进行照射。对于中等风险和高风险疾病患者，增至**81.0 Gy**的剂量可更好地控制病情（以PSA为评估指标）。
- 多项随机研究已对中度大分割影像引导IMRT方案（每次**2.4-4 Gy**，共**4-6**周）进行过测试，结果显示其疗效和毒性与常规分割IMRT相似。出现临床指征时，可以考虑使用它们代替常规分割方案。
- 极高分割影像引导IMRT/SBRT方案（每次**6.5 Gy**或更大剂量）是新出现的治疗方式，单机构和汇总报告显示具有与常规分割方案相似的疗效和毒性。在具有合适的技术、医师和临床经验的情况下，可以谨慎考虑在诊所使用它们代替常规分割方案。
- 如果伴发病允许，高风险和极高风险的癌症患者应接受共**2-3**年的新辅助/联合/辅助ADT（1类推荐）。可考虑盆腔淋巴结照射。
- 对中度风险癌症患者可考虑给予盆腔淋巴结照射和**4-6**个月的新辅助/联合/辅助ADT。
- 低风险癌症患者不应接受淋巴结照射或ADT。
- 应每日进行前列腺定位检查以增强治疗的精确性，以便改善肿瘤治愈率并减少副作用，定位检查可采用的技术包括使用CT的IGRT、超声、植入金属标记、电磁定位/跟踪或直肠内气囊。

主要近距离放疗

- 低剂量率（LDR）近距离放疗作为一种单一疗法，适用于低风险癌症和某些小体积中度风险患者。对于中度风险癌症，可采用LDR近距离放疗结合EBRT（**40-50 Gy**）± **4-6**个月的新辅助/联合/辅助ADT治疗。对于高风险癌症患者，可采用近距离放疗结合EBRT（**40-50 Gy**）± **2-3**年的新辅助/联合/辅助ADT治疗。
- 存在极大或极小前列腺、膀胱出口梗阻症状（IPSS较高）或之前接受过TRUS的患者，植入更为困难，可能承受更高副作用。新辅助ADT可被用来将前列腺缩小到可接受的大小，但可能引起毒性增加以及某些患者尽管接受新辅助ADT前列腺也不出现缩小。ADT潜在更高的毒性风险必须对照靶区减小可能的益处进行权衡。
- 植入后应必须进行剂量测定，以记录植入物质量。
- LDR单一治疗的推荐处方剂量是碘-125为**145 Gy**，钷-103为**125 Gy**。经过**40-50 Gy**的EBRT治疗后，对应的补量分别为**110 Gy**和**90-100 Gy**。
- 高剂量率（HDR）近距离放疗可单用也可联用EBRT（**40-50 Gy**），而不是LDR。常用的增强方案包括**9.5-11.5 Gy**分2次、**5.5-7.5 Gy**分3次以及**4.0-6.0 Gy**分4次。单独HDR治疗的一个常用方案是**13.5 Gy x 2次**。

补救近距离放疗

- 永久性LDR或临时HDR近距离放疗可以被用来治疗EBRT或主要近距离放疗后局部复发的患者。照射剂量取决于原始主要外照射剂量，其中LDR的范围为**100-110 Gy**，HDR的范围为**9-12 Gy**分2次。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

放疗原则

前列腺切除术后放疗

- 专家组建议使用列线图 and 考虑年龄和合并症、临床和病理信息、PSA 水平和PSA 倍增时间，以个体化治疗讨论。专家组还建议参考美国放射治疗及肿瘤学会（ASTRO）的AUA指南。Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. **Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline.** J Urol 2013;190:441-449. 对于存在不良病理学特征或可检出PSA，并且没有出现癌症扩散的多数患者，证据支持采用辅助性/补救性放疗。
- 辅助RT的指征包括pT3期、切缘阳性、Gleason评分8-10、或精囊受累。通常在RP后1年内并且任何手术副作用均已得到改善/稳定时进行辅助RT。切缘阳性的患者可能获益最大。
- 补救放疗的指征包括出现可检测的PSA水平并且在随后两次测定时增加。当治疗前PSA水平较低且PSADT较长时，治疗更有效。
- 前列腺切除术后辅助/补救性放疗按标准分次的推荐处方剂量为**64-72 Gy**。经活检证实的大体复发可能需要更高的剂量。
- 定义的靶区包括前列腺床，在某些患者中可能包括整个盆腔。

放射性药物治疗

- 镭-223是一种发射 α 射线的放射性药物，已被证明能够延长有骨转移症状但没有内脏转移的去势后复发前列腺癌（CRPC）患者的生存期。单用镭-223尚未显示能够延长内脏转移或大于**3-4cm**大块型淋巴结病变患者的生存期。镭-223不同于 β 粒子发射药物，如钐-153和锶-89，后者仅被用于姑息治疗，没有生存优势。镭-223导致双链DNA断裂，具有短半径的活性。**3-4级血液学毒性**（2%出现中性白细胞减少，3%出现血小板减少，6%出现贫血）的发生频率较低。
- 镭-223由获得适当授权机构（通常为核医学或放射治疗部门）进行静脉给药，每月一次，连续**6个月**。
- 给予初始剂量前，患者必须满足中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 10g/dL$ 。
- 给予后续剂量前，患者必须满足中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ （按标签，尽管这在实践中可能过低）。如果延迟**6-8周**给药后，患者的血细胞计数仍没有恢复至上述这些水平，镭-223治疗应当中断。
- 导致的非血液学副作用通常较温和，包括恶心、腹泻和呕吐。这些症状很可能与镭-223主要通过粪便排泄途径进行清除相关。
- 因为有可能增加骨髓抑制的风险，目前镭-223除用于临床试验外，不适宜与化疗药物联合使用。
- 与地诺单抗或唑来膦酸的联用不影响镭-223对于生存期的有益作用。

姑息性放疗

- 对于无椎体转移患者，应当采用**8 Gy**单次照射而不是**30 Gy**分**10次**照射。
- 可采用锶-89和钐-153（加或不加局部外照射治疗）来缓解广泛性骨转移症状。

注：除非另有说明，所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

手术原则

盆腔淋巴结切除术:

- 扩大PLND发现转移的可能性大约是局限PLND的两倍。扩大PLND能够给出更为完整的分期,可能治愈一些存在微小转移病变的患者,因此在实施PLND时首选扩大PLND。
- 扩大PLND手术包括切除所有带淋巴结的组织,其区域边界前为髂外静脉,侧为盆腔侧壁,中为膀胱壁,后为盆腔底部,远侧为库柏氏韧带,近侧为髂内动脉。
- 列线图显示的淋巴结转移可能性<2%的患者可不实施PLND,虽然这样会遗漏一些存在淋巴结转移的患者。
- PLND可安全地采用开放手术、腹腔镜、或机器人技术来完成。

根治性前列腺切除术:

- 对于存在可完全手术切除的临床局限性前列腺癌、预期寿命 ≥ 10 年,且不存在可能禁忌采取择期手术的严重合并症的患者都适合采用根治性前列腺切除术(RP)。
- 患者流量大的医学中心内经验丰富的外科医生通常可提供更好的手术治疗。
- 腹腔镜和机器人辅助PR是经常采用的方法。对于经验丰富的医生,这些方法可取得与开放式手术相当的效果。
- RP常出现大量失血,但小心处置背静脉丛和前列腺周边血管可减少出血。
- 通过保留超出前列腺尖部的尿道以及避免伤及远端括约肌结构控尿功能,可以减少尿失禁的发生。保留膀胱颈可减少尿失禁风险。吻合口狭窄造成长期尿失禁风险增加。
- 术后勃起功能的恢复与RP时年龄、术前勃起功能、以及海绵体神经的保留程度直接相关。利用神经移植来替代切除的神经并未显示出未来受益。早期恢复勃起功能可能会改善后期恢复。
- 补救性RP是EBRT、近距离放疗或冷冻疗法后局部复发但无转移的合适患者的治疗方案;但其并发症发生率(如尿失禁、勃起功能丧失、吻合口狭窄)很高,手术应由在补救性RP方面具有丰富经验的外科医生进行。

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

雄激素去势治疗原则

用于临床局限性疾病的ADT

- 强烈反对在临床试验外用新辅助ADT来替代RP。
- ADT不应作为单一疗法用于临床局限性前列腺癌。
- 放疗前、放疗期间以及放疗后实施ADT治疗可延长适合放疗患者的生存期。
- 短期(4-6个月)和长期(2-3年)新辅助ADT研究均采用完全雄激素阻断。是否有必要加入抗雄激素仍需要进一步研究。
- 到目前为止,在单纯采用高剂量(150mg)抗雄激素比卡鲁胺进行的最大规模的随机临床试验中,疾病的复发时间推迟但生存期没有改善。需要更长期的随访。
- 在一项随机临床试验中,PR后淋巴结阳性的患者立即并持续使用ADT比推迟接受ADT更能显著改善总体生存期。因此,这类患者应当考虑立即使用ADT。
- 很多连续ADT的副作用随ADT用药时间的推移增加。

用于生化失败但无转移的ADT

- 对于PSA水平升高作为唯一癌症证据的患者,其使用ADT的时机受到PSA变化速度、患者焦虑程度、ADT的短期和长期副作用、以及患者潜在并发症的影响。
- 这些患者中多数有很好的15年预后,但绝对PSA水平、PSA水平变化速率(PSADT)、以及明确治疗时的初始分期、分级和PSA水平为估计预后的最佳指标。
- 较早使用ADT可能优于延迟使用ADT,虽然早期和晚期的定义(即PSA水平为多少)仍存在争议。由于早期使用ADT的益处尚不明确,治疗应个体化直至完成确定的研究。对于PSADT较短(或PSA快速变化)但预期寿命长的患者,应当鼓励其尽早接受ADT治疗。
- 一些患者在生化失败后适合补救治疗,包括手术失败后的放疗、根治性前列腺切除术、或放疗失败后的冷冻手术。
- PSA倍增时间较长(>12个月)和年龄较大的患者完全适合进行观察。
- 选择ADT的患者应考虑间歇性ADT。一项比较间歇性ADT和连续性ADT的三期试验显示,间歇性ADT在生存期上不逊于连续性ADT,而间歇性ADT组具有较好的生活质量。间歇性ADT组中死于前列腺癌的患者比连续性ADT组多7%,但是这被连续性ADT组中更多非前列腺癌死亡所抵消。一项无计划亚组分析显示,连续组中Gleason总分8-10的前列腺癌患者中位总体生存期为8年,比间歇组(6.8年)长14个月。

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

临床试验:NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗,因此特别鼓励参加临床试验。

雄激素去势治疗原则

ADT用于转移性病变

- **ADT**是转移性前列腺癌患者的金标准。
- 一项三期试验对间歇性**ADT**和连续性**ADT**进行了比较，但该研究不能证明生存方面的非劣效性。然而，停止**ADT**治疗后3个月，间歇性**ADT**组中对于勃起功能和心理健康的生活质量测量均优于连续性**ADT**组。
- 此外，三项对随机对照试验的荟萃分析未显示出间歇性**ADT**和连续**ADT**的生存率之间的差异。
- 使用间歇性**ADT**时，要求密切监测**PSA**和睾酮水平以及进行影像学检查，尤其是在停止治疗期间，并且患者可能需要在出现疾病进展征兆时转为连续性**ADT**治疗。

优化ADT

- **LHRH**激动剂或拮抗剂（药物去势）和双侧睾丸切除术（手术去势）两者同样有效。
- 对于存在转移性病变的患者，未证实联合雄激素阻断（药物或手术去势联合一种抗雄激素药物）更优于单纯去势药物。
- 对于明显转移且有可能因初期单纯使用 **LHRH** 激动剂治疗引起睾酮急剧增加而出现相关症状的患者，抗雄激素治疗应当与初始 **LHRH** 治疗同时开始，或者提前开始，并应当持续这种联合治疗至少 7 天。
- 抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势，因此不被推荐。
- 无临床资料支持使用非那雄胺或度他雄胺联合雄激素阻断。
- 对于使用药物或手术去势后没有出现血清睾酮充分抑制（低于**50ng/dL**）的患者，可考虑采用其它激素治疗（采用雄激素、抗雄激素，或甾体激素），但是临床获益不明。血清睾酮实现“去势”的最佳水平尚未确定。

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

雄激素去势治疗原则

二线激素治疗

- 雄激素受体激活和自分泌/旁分泌雄激素合成是前列腺癌在ADT治疗期间复发（CRPC）的潜在机制。因此，应用附加治疗时，应将睾酮维持在去势水平。
- 一旦肿瘤开始对初始ADT治疗耐受，有多种可改善临床获益的治疗方案。根据患者是否具有影像学检查的转移证据，即M0 CRPC（非转移性）对M1 CRPC（转移性），以及是否存在症状，来确定可供患者采用的选择。
- 当患者未接受过多西他赛治疗和没有症状或有轻微症状时，给予二线激素治疗，包括加用或改用不同的抗雄激素（氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、恩杂鲁胺），加用肾上腺/旁分泌雄激素合成抑制剂（酮康唑 ± 氢化可的松，阿比特龙 ± 强的松），或考虑使用雌激素，如DES。
- 在一项在多西他赛化疗前M1 CRPC情况下进行的随机对照试验中，与单用强的松相比，阿比特龙（每日1000mg，空腹服用）联合低剂量强的松（每次5mg，每日2次）能够改善影像学无进展生存期（rPFS）、至开始化疗的时间、至疼痛出现或恶化的时间和至体能状态下降的时间。总体生存率有改善的趋势。这种情况下阿比特龙 + 强的松的使用为1类推荐。使用阿比特龙时需要监测的副作用包括：高血压、低血钾、周围水肿、心房颤动、充血性心力衰竭、肝损伤和疲劳，以及ADT和长期使用皮质类固醇的已知副作用。
- 在一项针对未接受过多西他赛治疗的患者的三期研究中，恩杂鲁胺（160mg/天）治疗得到rPFS和总体生存期的显著改善，恩杂鲁胺在该情况中的使用被列为1类推荐。使用恩杂鲁胺需要长期监测的副作用包括：疲劳、腹泻、潮热、头痛和癫痫（使用恩杂鲁胺的发病率报告为0.9%）。
- 阿比特龙和恩杂鲁胺在未曾接受多西他赛治疗情况下的随机临床试验均在M1 CRPC没有症状或轻微症状的患者中进行。相比多西他赛，这些药物在该类患者中的疼痛缓解作用尚不明确。但是，两种药物均对曾接受多西他赛治疗的患者具有姑息性疗效。这种情况下阿比特龙和恩杂鲁胺均被批准使用，并且为1类推荐，这两种药物都适用于不适合使用多西他赛的患者。
- 对于多西他赛治疗过的CRPC患者，随机对照临床试验发现恩杂鲁胺和阿比特龙+强的松能够延长生存期。因此，每种药物均为1类推荐。
- 但是，对于这些药物在未曾接受或接受过多西他赛治疗的患者中的序贯使用，尚缺乏基于证据的指导。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

雄激素去势治疗原则

监护/监测

- **ADT**可产生各种不良影响，包括潮红、性欲减退和勃起功能障碍、阴茎和睾丸萎缩、肌肉萎缩和肌无力、疲劳、抑郁、脱发、骨质疏松、较高的临床骨折发生率、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变以及较高的糖尿病和心血管疾病风险。治疗前应告知患者以及医生这些风险的信息。
- 建议按照美国国家骨质疏松症基金会 (www.nof.org) 对普通人群的指南来筛查和治疗骨质疏松症。国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议：**1)** 所有**50**岁以上的男性补充钙（每日**1200 mg**）和维生素**D3**（每日**800-1000IU**），以及**2)** 当男性髌骨骨折的**10**年可能性 $\geq 3\%$ 或严重骨质疏松症相关性骨折的**10**年可能性 $\geq 20\%$ 时，便应给予额外治疗。可利用世界卫生组织最近发布的名为**FRAX®**的算法来评估骨折风险。按照**FRAX®**算法，**ADT**应视为引起“继发性骨质疏松症”。增加骨密度（骨折风险的一个信号）的治疗方案包括：地诺单抗（每半年**60 mg SQ**）、唑来膦酸（每年**5 mg**静注）和阿屈膦酸盐（每周**70 mg**口服）。
- 对于**FRAX®**筛查结果显示骨折风险增加的患者，开始治疗前应进行基线**DEXA**扫描。国际临床骨密度协会建议治疗一年后进行一次随访**DEXA**扫描，尽管对于监测药物治疗有效性的最佳方法尚未有一致性意见。不推荐使用骨代谢的生化标记物监测疗效。
- **25-羟基维生素D**的血清水平和每日平均膳食摄入维生素**D**的量将有助于营养学家制定针对具体患者的维生素**D**补充方案。当前尚无针对维生素**D**水平监测频率的指南。但对需要**DEXA**扫描进行监测的患者，同时检测血清维生素**D**水平还是有意义的。
- 地诺单抗（每半年**60 mg SQ**）、唑来膦酸（每年**60 mg**静注）和阿屈膦酸盐（每周**70 mg**口服）可在**ADT**治疗前列腺癌期间增加骨矿物质密度（这是骨折风险的指标）。如果绝对骨折风险需要采用药物治疗，建议采用地诺单抗、唑来膦酸或阿屈膦酸盐来治疗。
- 建议对接受**ADT**的男性患者进行筛查和干预，以预防/治疗糖尿病和心血管病。这些疾病常见于老年人中，目前尚不确定接受**ADT**的患者与普通人群在糖尿病和心血管病的筛查、预防和治疗策略上是否应存在差别。

注：除非另有说明，所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

免疫治疗和化疗和原则

- 应当鼓励晚期前列腺癌患者参与临床试验并及早转诊到肿瘤科医生处。
- 基于**ECOG 3805 (CHAARTED)**试验的结果,大体积、未接受过**ADT**和转移性病变患者应考虑**ADT**和多西他赛。在这项研究中,790位患者被随机分配6个周期的多西他赛治疗($75\text{mg}/\text{m}^2$),每3周没有用强的松+**ADT**对比单用**ADT**。在大体积病变患者(定义为4处或更多处骨转移,包括一处轴外骨骼病变或内脏转移)的多数子集中,观察到总体生存期出现17个月的改善(**HR 0.60; $P = 0.0006$**)。使用多西他赛后,PSA反应、至临床进展时间和至复发时间出现改善。6个周期多西他赛不加强的松的毒性包括疲劳、神经病变、口腔炎、腹泻和有或无发热的中性粒细胞减少。白色细胞生长因子的使用应遵循基于中性粒细胞减少发热的**NCCN**指南。多西他赛不应提供给无转移前列腺癌或小体积转移性前列腺癌患者,因为在**ECOG**研究或类似欧洲(**GETUG-AFU 15**)试验中,该亚组的生存期均未出现改善。
- 无症状或症状轻微**mCRPC**患者可以考虑免疫治疗。
 - ▶ 一项3期临床试验表明, **Sipuleucel-T**可使平均生存期从对照组的21.7个月延长到治疗组的25.8个月,使死亡风险下降22%。
 - ▶ **Sipuleucel-T**的耐受性良好,常见的并发症包括畏寒、发热、头痛。
 - ▶ 对于符合以下条件的**CRPC**患者,可以考虑使用**Sipuleucel-T**: 1类推荐)
 - ◇ 良好的体能状态 (**ECOG0-1**)
 - ◇ 估计预期寿命>6个月
 - ◇ 无肝转移
 - ◇ 没有症状或有轻微症状
- 除了参与临床试验的患者外, **mCRPC**患者,尤其是具有症状的患者,应继续接受全身性化疗。某些具有更多间变性特征的**mCRPC**患者亚组可能从较早的化疗中获益,但是这尚未在前瞻性临床试验中得到充分研究。
- 根据在有症状**mCRPC**患者中进行的3期临床试验的数据,将每3周一次的多西他赛+强的松治疗作为优先考虑的一线化疗选择。在不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案的有症状患者中对**镭-223**进行了研究,结果显示改善患者的总体生存期。研究发现阿比特龙和恩杂鲁胺能够延长多西他赛治疗后进展患者的生存期。米托蒽醌和强的松有可能提供姑息治疗,但还没有被证明能够延长存活期。(见**PROS-F, 3/4**)。
- 只有每3周用药一次的多西他赛方案能对改善生存期有益。应当根据对受益和毒性的评估来决定治疗的持续时间。在确定多西他赛化疗方案生存优势的枢纽临床试验中,如果没有出现疾病进展以及禁忌用药的毒性,患者可接受最多10个疗程的治疗。
- **PSA**升高不应当用作疾病进展的唯一标准。有效性评估应当结合临床和影像学标准。

注:除非另有说明,所有建议均为**2A**类。

临床试验:**NCCN**认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗,因此特别鼓励参加临床试验。

免疫治疗和化疗和原则

- 多西他赛为基础的化疗方案失败时，应鼓励mCRPC患者参与临床试验。然而，一项随机三期临床研究显示，与米托蒽醌加强的松相比，卡巴他赛与强的松一起使用能够延长总体生存期、无进展生存期以及PSA的反应和放疗的有效性，并被FDA批准用于多西他赛治疗后的二线治疗。考虑到该人群中中性粒细胞减少和其它副作用的高风险性，必须选择没有中性粒细胞减少且有足够肝、肾和骨髓功能的患者，同时要考虑预防性注射粒细胞生长因子。
- 对于在之前的多西他赛治疗中未表现出明确进展证据的患者，可尝试再度采用多西他赛进行治疗。
- 到目前为止，没有证实任何化疗方案可在卡巴他赛治疗后改善生存期或生活质量，应当鼓励患者参与临床试验。
- 对于以前用过多西他赛治疗的患者，米托蒽醌没有表现出生存期改善，但仍是一个姑息治疗方案，尤其是对于那些不适合卡巴他赛或镭-223治疗的患者。到目前为止，没有证实任何化疗方案可在卡巴他赛治疗后改善生存期或生活质量，应当强烈鼓励患者参与临床试验。除了一项临床试验，一些单组临床试验显示有多种全身作用药物具有姑息治疗作用。应当根据合并症和功能状况实现治疗决策的个体化。最后，对于在之前的多西他赛治疗中未表现出明确进展证据的患者，可尝试再度采用这种药物进行治疗。
- 在有骨转移的去势后复发前列腺癌患者中，地诺单抗和唑来膦酸已被证明可以防止疾病相关的骨骼并发症，其中包括骨折、脊髓压迫或骨需要手术或放疗。
 - ▶ 与唑来膦酸相比，地诺单抗被证明在预防骨骼相关事件上有优势。
 - ▶ 药物的选择可能取决于潜在的合并症、患者以前是否用过唑来膦酸、治疗逻辑、和/或费用的考虑。
 - ◇ 唑来膦酸静脉滴注，每3-4周一次。剂量取决于每次给药前测定的血清肌酐浓度，剂量必须根据肾功能受损程度调整。肌酐清除率<30mL/min则不建议使用唑来膦酸。
 - ◇ 地诺单抗是皮下注射给药，每4周一次。虽然不需要肾功能监测，但不建议将地诺单抗用于肌酐清除率<30mL/min的患者。若肌酐清除率<60mL/min，则严重低血钙的风险增加。即使对于肾功能正常的患者，使用地诺单抗者低血钙的发生率是使用唑来膦酸者的两倍，使用地诺单抗的所有患者应定期监测血钙水平，并用维生素D和钙剂治疗。
 - ▶ 两种药物的使用者中均出现颌骨坏死，拔牙、口腔卫生不佳或使用牙科器械的患者的颌骨坏死风险更大。在开始唑来膦酸或地诺单抗治疗前，应推荐患者进行牙科评估。如果需要进行侵入性牙科手术，骨骼靶向的治疗应延迟，直到牙科医师表明患者已从该牙科手术中完全恢复。
 - ▶ 地诺单抗或唑来膦酸治疗的最佳持续时间仍不明。
 - ▶ 地诺单抗用于以前采用唑来膦酸治疗患者的毒性谱不明。
 - ▶ 评估唑来膦酸或地诺单抗在开始ADT的骨转移患者中的作用的临床试验正在进行中。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

表1.
前列腺癌TNM分级系统

原发肿瘤 (T)

临床

TX	原发肿瘤无法评估
T0	没有原发肿瘤证据
T1	不能被扪及和影像无法发现的临床 隐匿性肿瘤
T1a	在5%或更少的切除组织中偶然的肿瘤 病理发现
T1b	在5%以上的切除组织中偶然的肿瘤 病理发现
T1c	穿刺活检证实的肿瘤 (如由于PSA升高)
T2	局限于前列腺内的肿瘤*
T2a	肿瘤限于单叶的二分之一或更少
T2b	肿瘤侵犯超过一叶的二分之一, 但仅 限于一叶
T2c	肿瘤侵犯两叶
T3	肿瘤突破前列腺包膜
**	
T3a	包膜外扩展 (单侧或双侧)
T3b	肿瘤侵犯精囊
T4	肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它邻近 组织结构: 膀胱、肛提肌和/或 盆壁。

*注: 穿刺活检在一叶或双叶前列腺中发现肿瘤, 但不能被扪及或影像无法发现, 此类定义为 T1c。

**注: 侵犯前列腺尖部或侵入 (但不超过) 前列腺包膜不归类为T3, 而是T2。

病理 (pT) *

pT2	局限于器官内
pT2a	单侧, 侵犯前列腺的一叶的二分之一或更少
pT2b	单侧, 侵犯前列腺一叶的二分之一以上, 但不是双侧
pT2c	侵犯前列腺的两叶
pT3	前列腺外扩展
pT3a	前列腺外扩展或显微镜下可见侵及膀胱颈**
pT3b	侵犯精囊
pT4	侵犯膀胱、直肠

*注: 没有病理学T1分类。

**注: 切缘阳性, 应由R1描述符注明 (残留微小疾病)。

区域淋巴结 (N)

临床

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移

病理

PNX	未获取区域淋巴结样本
pN0	无阳性区域淋巴结
pN1	区域淋巴结转移

远处转移 (M) *

M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	非区域淋巴结的转移
M1b	骨转移
M1c	有或无骨病变的其他部位转移

*注: 如果存在一处以上的转移, 则按最晚期分类。pM1c为最晚期。

经伊利诺伊州芝加哥市美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC 癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) 第七版 (2010年), 该书由Springer Science+Business Media, LLC (SBM) 出版。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览www.springer.com网站) 所有对这些材料的引证和引用, 必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Springer SBM的明确书面许可, 此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

解剖分期/预后分组 *

组	T	N	M	PSA	Gleason评分
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason评分 ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason评分 ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason评分 X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason评分 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason评分 ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason评分 ≤7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason评分 ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason评分 X
IIB	T2c	N0	M0	任何PSA	任何Gleason评分
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	任何Gleason评分
	T1-2	N0	M0	任何PSA	Gleason评分 ≥8
III	T3a-b	N0	M0	任何PSA	任何Gleason评分
IV	T4	N0	M0	任何PSA	任何Gleason评分
	任何T	N1	M0	任何PSA	任何Gleason评分
	任何T	任何N	M1	任何PSA	任何Gleason评分

*注：当缺少PSA或Gleason评分其中一个时，分组应当按T分期和/或PSA或Gleason评分中可测定的那个来确定。

组织病理学分型

这种分类适用于腺癌和鳞状细胞癌，不适用于前列腺肉瘤或移行细胞癌。

用于描述前列腺腺癌变异型的形容词包括粘液性、印戒细胞、导管、腺鳞和神经内分泌小细胞癌。

前列腺移行细胞（泌尿道上皮）癌归类为尿道肿瘤。应当以组织学方法确认。

经伊利诺伊州芝加哥市美国癌症联合委员会（AJCC）许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC癌症分期手册》（AJCC Cancer Staging Manual）第七版（2010年），该书由Springer Science+Business Media, LLC（SBM）出版。（关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览www.springer.com网站）所有对这些材料的引证和引用，必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Springer SBM的明确书面许可，此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

病理组织学分级（G）

建议采用Gleason评分，因为做为精选出的分级系统，它考虑到了前列腺癌固有的形态学异质性，而且几项研究证实了它对预后的价值。该方法分一种主要分级和一种次要分级（评分范围均为 1-5），然后相加得到总评分。因此理论上的可能分数为 2-10 分。通过针吸活检新确诊的前列腺癌中，绝大部分的 Gleason评分为6分或6分以上。（如果仅见单一病变形式，则应当以两种分级进行报告。例如，如果见到的是 Gleason分级为3的单个病灶，则应报告为 Gleason 评分 3+3=6。）在根治性前列腺切除术中，如果存在第三种分级，就要给出意见，但不要反映在 Gleason评分中。建议以有序的方式处理前列腺根治切除后的标本，这样可根据优势结节或单独的肿瘤结节来做出判断。如果存在优势结节（单个或多个），应当单独给出该结节的Gleason评分，因为此结节常常是具有最高分级和/或分期的病灶。

Gleason X	无法进行Gleason评分
Gleason评分 ≤6	分化良好（轻度间变）
Gleason评分为7	中度分化（中度间变）
Gleason评分为8-10	分化不良/未分化（显著间变）

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

讨论

NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类:** 基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2A 类:** 基于低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2B 类:** 基于低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
- 3 类:** 基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。
- 所有推荐均为 **2A 类**, 除非另有说明。

目录

概述	MS-2
文献检索标准和指南更新方法	MS-2
预期寿命评估	MS-2
风险分层	MS-2
列线图	MS-3
分子检测	MS-3
影像学技术	MS-4
影像学技术的风险	MS-5
观察	MS-6
动态监测	MS-6
基本原理	MS-6
应用	MS-7
监测方案和再分类标准	MS-7
根治性前列腺切除术	MS-9
手术技术和不良影响	MS-9
盆腔淋巴结切除术	MS-10
放射治疗	MS-10
外照射放疗	MS-10
立体定向放疗	MS-11
近距离放疗	MS-12
质子治疗	MS-13
远处转移的放射性治疗	MS-14
其他局部治疗	MS-15
雄激素去势治疗	MS-15

ADT 类型	MS-15
ADT 治疗低风险疾病患者	MS-16
ADT 治疗中度风险疾病患者	MS-16
ADT 治疗高风险或极高风险疾病患者	MS-16
根治性前列腺切除术后的辅助 ADT	MS-16
ADT 治疗生化复发	MS-16
ADT 治疗淋巴结或转移性疾病	MS-17
传统 ADT 的不良反应	MS-18
CRPC 的激素治疗	MS-19
化疗和免疫治疗	MS-21
多西他赛	MS-21
卡巴他赛	MS-21
Sipuleucel-T	MS-22
CRPC 患者的骨骼健康相关药物	MS-22
NCCN 建议	MS-22
初始前列腺癌诊断	MS-22
初始临床评估和分期评估	MS-22
极低风险	MS-23
低风险	MS-23
中度风险	MS-23
高风险	MS-24
极高风险	MS-24
淋巴结或转移性疾病	MS-24
疾病监测	MS-24
根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗	MS-25
放疗后复发	MS-27
去势初治疾病进展	MS-27
进展为 CRPC	MS-28
无转移征象 CRPC	MS-28
前列腺小细胞癌	MS-28
转移性 CRPC	MS-29
总结	MS-31
表 1. 用于前列腺癌预后的可用基于组织的测试	MS-32
表 2. 北美动态监测经验选编	MS-33
参考文献	MS-34

概述

2015 年估计有 220,800 例新确诊的前列腺癌病例，占新发男性癌症病例的 26%。¹ 然而，前列腺癌的年龄调整死亡率呈下降趋势（1994 年到 2004 年间每年降低 3.8%）。研究人员估计 2015 年前列腺癌造成 27,540 例死亡。¹ 这种不断降低并且相对较低的死亡率说明，公众对于早期检查和治疗的认知提高已经影响到这种常见癌症的死亡率。另一种假设是前列腺癌的生物学恶性变弱，但是这种假设缺乏证据。早期检查可能造成对于不会危及预期寿命的前列腺癌过度治疗，产生不必要的副作用，降低生活质量并增加医疗开支。在过去的几年里，前列腺癌发生率有所下降，有可能部分是前列腺特异性抗原（PSA）筛查率降低的结果。^{2,3} 更好利用 PSA 进行潜在致命性前列腺癌的早期检测（见《NCCN 前列腺癌早期检测指南》，可在 www.NCCN.org 获得）应该降低过度检测和过度治疗的风险，同时保持前列腺癌死亡率的下降。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版本的《NCCN®前列腺癌指南》之前，使用的术语 prostate cancer 对 Pubmed 数据库进行电子搜索，获取 2014 年 9 月 4 日至 2015 年 4 月 15 日之间发表的前列腺癌领域的关键文献。选择 PubMed 数据库，是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed 检索获得 97 条引文，并检查其潜在的相关性。核心 PubMed 文献以及其他来源文献的数据在被视作与本《指南》相关并经过专家组讨论，这些文献的数据被纳入本版本更新的“讨论”章节。对于缺乏高水

平证据的内容，相关建议均基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

预期寿命评估

预期寿命评估已经成为主要治疗的一项关键性决定因素，尤其是在考虑进行动态监测或观察时。虽然有可能估计各组男性的预期寿命，但具体到单个患者则很困难。估计预期寿命可以使用明尼苏达州大都会人寿保险表、社会保障局寿险表⁴ 或世界卫生组织按国家的生命统计表，⁵ 并基于认为患者是否在最健康的 25% 组还是最不健康的 25% 组分别加上或减去 50% 进行个体患者的调整。⁶ 举例来说，一位 65 岁美国男子的社会保障局预期寿命为 17.7 年。若判断为处于最健康 25% 组内，其预期寿命为 26.5 年。若判断为处于最不健康的 25% 组内，其预期寿命为 8.8 年。因此，若一位 65 岁男子的健康状况判断为很差或极佳，《NCCN 指南》的治疗建议可能有着极大的变化。

风险分层

确定前列腺癌的最佳治疗方法需进行风险评估：判断癌症局限于前列腺或已经蔓延到区域淋巴结的可能性分别有多大？治疗后癌症进展或转移的可能性有多大？根治性前列腺切除术治疗失败后采用辅助或补救放疗控制肿瘤的可能性如何？采用直肠指检（DRE）和放射影像学确定的临床 T 分期、活检标本的 Gleason 评分和癌变范围以及血清 PSA 水平可以最好地描述前列腺癌特征。影像学检查（超声、MRI）已得到深入研究，但尚未成为分期的主要辅助手段。

《NCCN 指南》纳入了风险分层策略，采用最小分期、分级和 PSA 水平将患者指定到某一风险组。这些风险分组被用来选择应考虑的各项，并且预测明确局部治疗后生化失败的可能性。⁷ 风险组分层方法已被

广泛发表并获得验证，相比起单纯临床分期，能为治疗建议提供更好的基础。^{8,9}

NCCN 指南专家组认识到每个风险组中都存在异质性。例如，一项对 12,821 位患者进行的分析报告显示，相比按照 Gleason 评分（7）或 PSA 水平（10-20 ng/mL）分类的患者，通过临床分期（T2b–T2c）分配到中危组的患者具有较低的复发风险。¹⁰ 与通过 Gleason 评分（8-10）或 PSA 水平（>20 ng/mL）分配的患者相比，在通过临床分期（T3a）分配到高危组的患者中同样观察到优越的无复发生存期的类似趋势，尽管没有达到统计学显著性。其他研究报告了高风险组中根据风险因素在结局上的差异。¹¹ 证据还表明了低风险组中的异质性，其中 PSA 水平和空芯针阳性百分比影响前列腺癌根治术后病理结果。^{12,13}

在一项回顾性研究中，1024 例中度风险前列腺癌的患者通过放疗 ± 新辅助和同步 ADT 治疗。¹⁴ 多因素分析显示，Gleason 分级为 4、阳性空芯针活检百分比 ≥50 和存在一个以上中度风险因素（即 T2-c、PSA 10-20ng/mL、Gleason 评分 7）是更高远处转移发生率的重要预测指标。作者使用这些因素将患者分为不良和良好的中度风险组，并确定不良的中度风险组与良好的中度风险组相比，PSA 无复发生存期、远处转移和前列腺癌特异性死亡率更差。

列线图

计算至 PSA 异常时间所用的临床相关资料越多，结果也就越精确。帕丁（Partin）表¹⁵⁻¹⁷是首个广泛应用于临床局限性前列腺癌患者的预测方法。根据该表格可得出处于一定临床分期、Gleason 分级以及 PSA 水平的患者患有每个病理分期癌症的概率（95%的置信区间）。列线图作为一种预测工具，通过输入一系列数据（变量）得出一个特定的结果。列线图要比风险分组更能精确预测个体患者，因为这些列线图将相关预后变量结合在一起，而无论输入什么数值。对考虑行动态监测^{18,19}、根治

性前列腺切除术²⁰⁻²³、根治性前列腺切除术中神经血管束保留²⁴⁻²⁶或者遗漏盆腔淋巴结清扫术^{27,28}、近距离放射疗法^{20,29-31}或者外照射放射治疗（EBRT）的患者，可以用列线图来告知治疗决策。^{20,32} 可以用年龄、诊断性血清 PSA、以及病理分级和分期，在术后重新评估生化无进展生存率。^{20,33} 在根治性前列腺癌切除术失败后，是否存在辅助放疗和补救放疗（RT）成功的可能性，也可以用列线图来评估。^{20,34}

目前为止尚没有模型可以进行完美预测，仅有部分模型可以预测癌症的转移率^{19,20,33,35,36}和特定癌症的死亡率。^{21,23,37,38} 因为有其它一些竞争性原因引起死亡，很多一直维持 PSA 失败状态的男性在出现远处转移的临床证据或死于前列腺癌之前就已经因其他原因死亡。短时间 PSA 倍增患者的死亡风险最大。并非所有 PSA 失败都具有临床相关性；因此，PSA 倍增时间可能是一项更有用的死亡风险测量指标。³⁹ NCCN 指南专家组建议使用风险分组来开始讨论临床局限性前列腺癌的治疗选择，并使用列线图来提供更多和更个体化的信息。

分子检测

个性化和精准医学是许多转化医学和临床研究人员的目标。美国国家医学科学院描述了一些教训，应加快有用生物标志物发展，⁴⁰ 以告诉患者和他们的医生治疗临床局限性前列腺癌的正确选择。Hayes 医生告诫我们：“坏的肿瘤标志物和坏的药品一样坏。”^{41,42} 让《NCCN 前列腺癌指南》专家组引以为荣的，是其在预期寿命评估的需要、线图的使用以及将动态监测作为预期寿命不足 10 年的低危前列腺癌患者或预期寿命不足 20 年的极低危前列腺患者唯一选择的建议等方面的主导作用。尽管风险分组、预期寿命评估和列线图有助于为决策提供信息，但是疾病进展风险的不确定性仍然存在。美国患者选择动态监测一直偏少，他们的医生对其推荐可能也偏少，看来就是这种不确定性造成的结果。⁴³

为了改善考虑动态监测的新诊断患者以及考虑辅助治疗或复发治疗的经治患者中的决策，人们已开发出多种以组织为基础的分子检测。如果这样的分子检测可以提供 NCCN 风险分组和当前可用预期寿命和列线图之外的准确并且可重复的预后或预测信息，就可以降低与疾病进展风险相关的不确定性。回顾性病例队列研究表明，这些检测提供独立于 NCCN 风险组的预后信息，其中包括保守治疗的死亡可能性、根治性前列腺切除或放疗后生化复发的可能性以及手术或补救放疗后发生转移的可能性。⁴⁴⁻⁴⁸ 尚没有随机对照试验研究这些检测方法的效用。其中一些检测技术可供使用，有 3 种已经得到分子诊断服务计划 (MolDX) 的积极评价，并有可能得到 CMS (医疗保障与医疗救助中心) 的覆盖。其他几种检测方法也在开发当中，这些检测技术的使用有可能在未来几年有所增加。

表 1 按字母顺序列出这些检测方法，并提供各检测的概述、各检测独立预测结果的人群和支持的参考文献。列出的这些分子标记物检测在广泛的行业支持、指导和参与下得到开发，并且已在 FDA 对标记物较为宽松的监管途径下上市。虽然不太可能完成全面评估其临床效用所需的前瞻性随机临床试验，专家组仍认为临床局限性前列腺癌患者目前可考虑使用基于肿瘤分子检测技术。未来的比较效果研究可能会让这些检测和其他类似方法取得另外的证据，证明其为前列腺癌患者提供更好的风险分层。

影像学技术

影像学技术有助于检测转移和肿瘤复发。解剖影像学技术包括 X 线片、超声、CT 和 MRI。功能性影像学技术包括放射性核素骨扫描 (常规 Tc EDTMP 扫描)、PET 和先进 MRI，如磁共振波谱和弥散加权成像 (DWI)。

各技术的更多详细信息列于《影像学技术原理》中。

对于对于 T3 或 T4 期癌症或列线图预测淋巴结受累概率 > 10% 者，指南推荐将 CT 或 MRI 影像学技术作为预期寿命较长患者分期检查的一部分。对接受过分期 CT 的 643 名新诊断前列腺癌患者的回顾性资料进行多因素分析，结果发现 PSA、Gleason 评分和临床 T 分期与阳性结果有独立的关联性 (全部均 $P < 0.05$)。⁴⁹ 对于预期寿命更长和 Gleason 分级更高、T 分期更高或算法中所述 PSA 值更高的患者，推荐将骨扫描作为分期的一部分。回顾性证据表明，Gleason 评分和 PSA 水平与骨扫描结果阳性具有相关性。⁵⁰

经直肠超声检查 (TRUS) 是最常用的前列腺解剖可视化技术。TRUS 被用于引导经直肠活检，也可以考虑用于检查手术或放疗后生化复发的患者。

对于根治性前列腺切除术后早期后生化复发患者，影像学检查的使用取决于术前和病理分期前的病变风险、Gleason 分级、PSA 以及复发后的 PSA 倍增时间。低中度风险疾病和术后低血清 PSA 水平患者具有的骨扫描或 CT 扫描阳性风险非常低。^{51,52} 在对 230 位根治性前列腺切除术后生化复发患者进行的 414 次骨扫描中，PSA > 10ng/mL 患者的骨扫描阳性率仅为 4%。⁵³ 连续 PSA 测量可能有助于进展和转移风险最高患者的分层。一些患者由于前列腺窝中存在良性前列腺组织，可能在根治性前列腺切除术后具有可检测的 PSA。这些患者具有稳定的低水平 PSA，并且前列腺癌进展的风险非常低。^{54,55}

过去几年里，多参数 MRI (mpMRI) 在分期和前列腺癌表征中的使用有所增加。要被认为是“多参数”，MRI 影像就必须是除解剖 T2 加权像以外至少一个序列所取得的影像，如 DWI 或动态对比增强 (DCE) 像。此外，高质量 mpMRI 需要 3.0 T 磁体；是否需要直肠内线圈仍存在争议。

有证据支持在前列腺癌治疗的多个方面使用 mpMRI。首先，mpMRI 有助于检测大型和低分化癌（即 Gleason 评分 ≥ 7 ）。⁵⁶ MpMRI 已被纳入 MRI-TRUS 融合靶向活检方案，这种方案实现了用更少的活检空芯针穿刺诊断出更多高级别癌高级别癌，同时减少检出低级别和无意义癌。⁵⁷⁻⁵⁹ 其次，mpMRI 在包膜外扩展的检测（T 分期）方面提供帮助，在低风险患者中有较高的阴性预测值。⁶⁰ MpMRI 结果可为保留神经手术方面的决策提供信息。⁶¹ 再次，mpMRI 已显示出在盆腔淋巴结评估方面与 CT 扫描相当。^{62,63} 最后，对于骨转移的检测，mpMRI 优于骨扫描和靶向 X 线，具有 98% 至 100% 的灵敏度和 98% 到 100% 的特异性（相对于骨扫描加靶向 X 线的 98%-100% 灵敏度和 86% 特异性）。⁶⁴

C-11 胆碱 PET/CT 已被用于检测和区分前列腺癌和良性组织。^{65,66} 这项技术在生化失败再分期患者中的灵敏度和特异性分别为 85% 和 88%。⁶⁷ C-11 胆碱 PET/CT 可能有助于检测这些患者中的远处转移。与此相反，由于数据仍然不足，并不推荐将 FDG-PET/CT 常规用于前列腺癌治疗。

影像学技术的风险

与任何医疗程序一样，影像学技术并非没有任何风险。有些是具体、有形的风险，而另一些则不那么明确。与影像学技术相关的风险包括电离辐射暴露、造影剂的不良反应、扫描假阳性和过度检测。

暴露于 X 射线、CT 或 PET/CT 的电离辐射造成的效应有两种类型：确定性和随机性。确定性效应是发生在一定剂量水平的效应，包括白内障和辐射烧伤等事件。低于剂量阈值时看不到存在效应。医学影像技术始终在接近确定性效应阈值以下进行。随机性效应倾向于在后期出现，随着剂量的增大时可能性也会增大，并且没有已知的“安全”下限。医学影像技术中的主要随机性效应是辐射诱导的恶性肿瘤。遗憾的是，没有直接的量度可被用来确定一种或多种医学影像事件引起癌症的风险，因此只能使用其他模型（如来自原子弹爆炸幸存者）计算风险。在接受医学影

像程序的患者中继发性恶性肿瘤确切风险方面，文献存在相互矛盾的地方。作为医学影像程序的结果，继发性恶性肿瘤的发生存在较小而又限定的风险，并且年轻患者的风险最大。然而，医学影像程序产生致命恶性肿瘤的绝对风险非常低，并且由于癌症在人群中的患病率以及造成肿瘤生成的多重因素，而很难得到检测。⁶⁸ 应努力降低这些程序的剂量，这要从根据临床情况有理由时才审慎使用影像学技术开始。因为病变未检测或错误分期，未对患者进行影像学检查可能会而造成危害。

许多影像学检查通过口服、静脉或直肠途径给药使用造影剂。造影剂的使用可提高检查效果，但可能出现对造影剂的反应，因此应仅在在有正当理由时才使用造影剂。有些患者出现对静脉注射碘造影剂的不良反应。大多数反应是轻微的皮肤反应（如荨麻疹、瘙痒），但偶尔出现的严重反应可能危及生命（支气管痉挛或类过敏反应）。使用非离子型造影剂发生严重反应的风险较低，约是 1:170000 次注射。⁶⁹ 碘 CT 造影剂和钆基 MR 造影剂均可影响肾功能，尤其是在肾功能受损时。MR 造影剂还与肾功能受损患者的全身性肾硬化症有关。使用造影剂进行影像学检查的中心应该有针对在这些患者中使用造影剂的政策。

每种影像学检查都有灵敏度、特异性和准确性的限制，由解释医师的专业知识对其进行进一步的调整。未能检测到肿瘤或肿瘤复发（即假阴性）可能造成损害，但是假阳性扫描也可能造成患者损害以及增加医疗系统的费用。良性结果被错误地解释为恶性肿瘤可能会造成患者出现明显焦虑，进行额外和不必要的影像学检查以及自身具有造成不良后果风险的侵入性程序。

对影像学检查进行准确和医学相关的解释，需要熟悉和掌握成像方式，注重影像学图像的细节，了解肿瘤生物学知识，以及熟悉治疗选项和算法。最好通过直接沟通解决疑难病例，应在医生和医生之间或多学科肿瘤委员会的背景下进行。

医学影像技术是恶性肿瘤患者评估和治疗中的重要工具。然而，与任何医疗程序一样，影像学技术并非对患者没有任何风险。影像学技术的不当使用已在美国和世界各地被确定为医疗保健费用过高的的重要因素。因此，应仅在医学上适合的情况下、以降低风险的方式（如尽量减少辐射剂量）进行影像学检查。使用影像学技术的算法方式（如 NCCN 采用的算法和美国放射学会制订的适宜性标准）⁷⁰ 可为医疗决策提供协助。

观察

观察包括前列腺癌病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或 PSA 提示即将出现症状时能及时提供姑息治疗。因此，观察不同于动态监测。观察的目的是在前列腺癌不太可能导致死亡或显著发病时，通过避免非治愈性治疗保持患者的生活质量。观察的主要优势是避免不必要的确切治疗或 ADT 可能引起的副作用。但是，患者可能发生尿潴留或病理性骨折，而事先没有症状或 PSA 水平升高。

观察适用于合并症可能比前列腺癌更严重的老年或体弱患者。

Johansson 及其同事⁷¹ 观察到仅有 13% 的 T0-T2 期前列腺癌确诊患者在 15 年内发生转移，且仅有 11% 最终死于前列腺癌。既然预期寿命较短患者的前列腺癌没有治愈的可能，那么根据医生的判断而在尽可能长的时间内进行观察就是一种合理的选择。监测应包括不多于每 6 个月一次的 PSA 和 DRE，但不包括监测活检。当出现或即将出现症状时，患者可以开始姑息性 ADT 治疗。

动态监测

动态监测（也称为观察等待、期待治疗或延迟治疗）包括对疾病进程的动态监测，以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。主动监测不同于观察，主要适用于患有看似惰性癌症的较年轻男性，目的则是为了推迟治疗以及治疗可能引起的副作用。由于这些患者

有着更长的预期寿命，因此应当对他们进行密切随访，一旦癌症进展，应立即开始治疗以免错过治愈机会。

在一项研究中，大约三分之二符合条件的患者在 5 年的动态监测后避免了治疗以及因此可能与治疗相关的副作用。⁷² 在另一项研究中，人群的 55% 在 15 年内一直未进行治疗。⁷³ 虽然有一部分患者最终将接受治疗，但是延迟看来并未对治愈率产生影响，并且有多项研究表明动态监测是安全的。⁷²⁻⁷⁶ 事实上，2015 年对 26 项动态监测队列研究的一次包括 7627 名患者的荟萃分析仅识别出 8 例前列腺癌死亡和 5 例转移。⁷⁷ 此外，研究表明动态监测不会对心理健康或生活质量产生负面影响。⁷⁸⁻⁸¹ 动态监测可能的缺点中列在本指南的原则部分，包括可能存在的随访前列腺活检的必要性。

基本原理

由于全球范围内广泛采用 PSA 进行早期发现或筛查导致前列腺癌确诊率增加，NCCN 指南专家组仍在关注与这种增加相关的过度治疗问题（见 [《NCCN 前列腺癌早期检测指南》](#)）。

以下促使对是否需要诊断以及治疗每一位前列腺癌患者的争论更为激烈：前列腺解剖时前列腺癌的高发生率⁸²；直肠指检和血清 PSA 检测正常的男性中前列腺活检阳性的高发生率⁸³；前列腺癌发生率和死亡率之间的反差，以及预计需要治疗 37 位筛查检出前列腺癌的男性患者^{84,85} 或 100 位存在低风险前列腺癌的男性⁸⁶ 方可预防一位患者死于前列腺癌。Goteborg 研究的发表进一步明朗前列腺癌过度治疗和前列腺癌早期检测价值⁸⁴⁻⁹⁰ 之间的争议，这项研究属于欧洲前列腺癌随机筛查研究（ERSPC）的子研究。⁹¹ 很多人认为，这项研究最接近使用 PSA 进行早期检测的实际，因为这是一项基于人群的研究，20,000 名男性以 1:1 比例随机分组，每 2 年接受一次 PSA 检查并从 2005 年开始使用 PSA > 3 和 > 2.5 的前列腺活检阈值。14 年的随访期比整体欧洲研究的随访期（9

年)以及前列腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌(PLCO)研究(11.5年)更长。筛查组中前列腺癌的确诊率为12.7%，与之相比，对照组为8.2%。筛查组中前列腺癌的死亡率为0.5%，而对照组为0.9%，即前列腺癌死亡绝对累积风险降低40%（与之相比，ERSPC降低20%而PLCO降低0%）。最使人印象深刻的是，40%的患者在开始时采取动态监测，而在分析这些结果时仍有28%坚持动态监测。为防止一例前列腺癌患者死亡，需要诊断和治疗12位男性，而ERSPC研究总体上则需要治疗37位患者。因此，如果应用得当，早期发现可以降低前列腺癌死亡率。然而，这种降低死亡率的代价是过度治疗，在因PSA查出前列腺癌而接受治疗的患者中，可能高达50%会受到过度治疗。⁹²

前列腺癌检测和进展的最佳模型估计，全美筛查检出前列腺癌的患者中有23%到42%接受过度治疗⁹³，而PSA检测造成最高达12.3年的领先时间偏倚。⁹⁴ NCCN指南专家组对这些不断涌现的数据慎重考虑后作出的回应是，建议这些男性接受动态监测。然而，NCCN指南专家组承认，对其他竞争性原因引起死亡几率的估计、极低或低风险前列腺癌的定义、发现疾病进展而不会影响治愈机会的能力以及治疗产生副作用的几率和后果等因素都具有不确定性。

应用

Epstein 和其同事⁹⁵提出一些临床标准，来预测病理上“无意义”的前列腺癌。“无意义”前列腺癌根据以下标准鉴别：临床分期T1c期、活检 Gleason 评分≤6、不到3针穿刺活检存在病变、任何一针内含前列腺癌组织≤50%，且PSA浓度<0.15ng/mL/g。尽管这些标准有实用性，但医生应该注意不要单独使用这些标准作出决策。研究表明，按 Epstein 标准定性的无意义癌症中，有高达8%基于术后结果并非局限于器官内。

^{96,97}新的列线图可能会更好。⁹⁸虽然对这一定义提出了很多变型（Bastian 及其同事综述⁹⁹），NCCN指南专家组达成的共识是，非显著

性前列腺癌对于预期寿命少于20年的患者的威胁很低，特别是使用血清PSA查到的早期前列腺癌。PSA早期检测导致的领先时间偏倚范围在55岁老年人中估计为12.3年，在75岁老人中为6年，这一点进一步增强了患极低风险前列腺癌美国人出现前列腺癌死亡的风险极小的可信度。⁹⁴

PSA检查的应用使得早期诊断更为提前，因此动态监测的作用也更为重要。然而，对比延期策略和即刻治疗的随机或队列研究的结果不统一，一部分是由于患者人群的异质性引起（Sanda 和 Kaplan 综述¹⁰⁰）。最终，动态监测的建议必须建立在对于下列众多因素的个体化谨慎衡量基础之上：预期寿命、一般健康状况、疾病特征、潜在的治疗副作用以及患者偏好。

种族逐渐成为另一个需要考虑的重要因素，尤其是对于非洲裔美国人。多项研究已表明，具有非常低前列腺癌风险的非裔美国人可能隐匿存在治疗前活检未检出的高级别（Gleason总分≥7）癌。据报告，与临床参数匹配的美国白人相比，非裔美国人有高1.7-2.3倍的病理升级变化。^{101,102}一些研究报告显示，在动态监测计划招募的低风险前列腺癌患者中，非裔美国人疾病进展到更高 Gleason 分级或大体积癌的风险比美国白人更高。¹⁰³⁻¹⁰⁵低到中等风险类别中的非裔美国人看来也有更高的治疗后生化复发风险。¹⁰⁶这些临床差异的原因正在研究当中，可能包括前列腺内肿瘤部位上的不同，这种不同可能反映了与基因表达差异相关的不同前列腺癌亚型。¹⁰⁷⁻¹¹⁰考虑动态监测的非裔美国人风险分层改进策略可包括与靶向影像学引导的活检相一致的mpMRI，据报告其改善了某些患者中临床显著性肿瘤的检测。¹¹¹

监测方案和再分类标准

主要观察系列研究中每一个都采用了不同的再分类标准。^{73,75,112-116}多伦多经验中，¹¹⁴中位随访时间7年时有23%的男性符合再分类标准，

Johns Hopkins 经验中，⁷⁵ 中位随访时间 3 年的患者中有 33% 符合再分类标准，而加州大学旧金山分校（UCSF）经验中，¹¹³ 中位随访时间 3.5 年的患者中有 16% 符合再分类标准（表 2）。再分类标准的不确定性以及希望避免错过治愈的机会在过去几年推动了对常用再分类标准进行验证的多篇文章的发表。多伦多研究组证实，采用 10 或 20 的 PSA 阈值、以各种方式计算的 PSA 倍增时间、或 PSA 升高速度 $>2\text{ng/ml/年}$ 等并不会增强 PSA 倍增时间小于 3 年这一 PSA 触发点¹¹⁷。而 Johns Hopkins 研究组使用活检证实再分类为 Gleason 分级 4 或 5、或活检时肿瘤体积增加做为其再分类的唯一标准。290 例每年行前列腺穿刺活检的患者中，35% 的患者在中位随访 2.9 年时进行了再分类。¹¹⁸ PSA 倍增时间（曲线下面积[AUC] 0.59）和 PSA 升高速度（AUC 0.61）均与前列腺穿刺活检再分类不存在相关性。两组的结论均认为 PSA 的动态变化不能替代常规前列腺活检。然而大部分前列腺活检证实为再分类的患者都接受了治疗，这就使得活检再分类做为治疗标准或生存期减少的标准无法得到评估。早期的经验支持在活检方案中利用 mpMRI 来更好地进行动态检测下患者的风险分层。^{119,120}

如果前列腺检查出现变化，mpMRI（若进行过）提示更具侵袭性的病变或 PSA 升高，但并没有参数非常可靠地检测前列腺癌进展，应当考虑重复进行前列腺活检。虽然风险似乎较小，但建议通过再次活检来确定是否涉及到一些较高 Gleason 分级的因素，因为可能会影响到预后，且会因此影响到是选择继续进行动态监测还是选择明确的局部治疗。¹²¹ 在 Johns Hopkins 研究中，对每年前列腺活检时出现 Gleason 分级 4 的所有患者进行治疗，迄今为止在 1298 位患者中仅造成两例（0.15%）前列腺癌死亡。⁷⁵ 然而，仍不确定是否有必要对所有进展到 Gleason 分级 4 的患者进行治疗。目前仍在研究如何找出以治愈为目的的干预有可能成功的最佳触发点。

多伦多组公布在 450 位男子中有 3 位患者死于前列腺癌。¹¹⁴ 这 3 例死亡促使他们修改了标准，因为这 3 名男子中任何一个在参加动态监测时都有可能已发生转移性病变。450 位患者经过中位时间 6.8 年后，总体生存率为 78.6%，而前列腺癌特异性生存率为 97.2%。¹¹⁴ 在 30%（ $n=145$ ）出现进展的患者中，8% 的患者有 Gleason 分级增加，14% 的 PSA 倍增时间 <3 年，1% 出现前列腺结节，3% 因为焦虑而进行了治疗。这 145 位患者中有 135 位接受了治疗；35 位接受了根治性前列腺切除术，90 位接受了 EBRT ± 雄激素去势治疗（ADT），另有 10 位单纯采用 ADT。其中有 110 位患者完成了随访，在接受根治性前列腺切除术的受试者中，5 年生化无进展生存率为 62%，而接受放疗的受试者为 43%。这个队列的长期随访在 2015 年进行了报告。⁷³ 整个队列的 10 年和 15 年精算病因特异性生存率分别为 98.1% 和 94.3%。993 位患者中只有 15 位（1.5%）死于前列腺癌，另外有 13 位（1.3%）患者出现转移性病变，只有 36.5% 的队列在 10 年后接受了治疗。

比较而言，根据 Johns Hopkins 经验，192 位在确诊后接受动态监测延迟治疗中位数 2 年的患者中，接受根治性前列腺切除术者的 5 年生化无进展生存率为 96%，而接受放疗者的相应生存率为 75%。¹¹⁶ 这两组有着相似的病理学 Gleason 分级、病理分期和切缘阳性率。所有接受动态监测并在进展后接受根治性前列腺切除术的患者都在中位随访时间 37.5 个月内保持生化无进展，与之相比，一开始就接受根治性前列腺切除术的患者中有 97% 在中位随访时间 35.5 个月内保持生化无进展。后来从该组发表的文章表明，287 位在动态监测后接受治疗的患者中有 23 位（8%）出现生化复发，并且这个比例与治疗类型无关。⁷⁵ 多项研究已表明，延迟前根治性前列腺切除术并不增加不良病理的比例。¹²²⁻¹²⁵

专家组认为，目前迫切需要对推荐的动态监测方法标准、动态监测时再分类的标准以及动态监测的时间安排做进一步临床研究，尤其是因为其

与前列腺活检有关时，而这会增加医疗负担。文献显示，接受前列腺活检的患者中多达 7% 会出现不良事件⁸⁸，而出现尿路感染不良事件的患者常常为氟喹诺酮类抗生素耐药。¹²⁶ 多组活检后根治性前列腺切除术在技术方面会变得困难，尤其是当其与性功能保留相关时。¹²⁷

根治性前列腺切除术

根治性前列腺切除术适用于治疗任何临床上看来局限于前列腺内的肿瘤。然而，由于有发生围手术期并发症的可能，根治性前列腺切除术应用于预期寿命 10 年或 10 年以上的患者。Stephenson 及其同事²³ 报告，接受根治性前列腺切除术患者的 15 年前列腺癌特异性死亡率低至 12%（而低风险患者为 5%），但尚不清楚这种良好预后是因为手术效果好还是因为 PSA 普及的时代所检出癌症的低致死性。

一项在 695 位早期前列腺癌患者（大多数为 T2 期）中实施的随机临床试验对比了根治性前列腺切除术和观察等待。^{128,129} 经过 12.8 年的中位随访时间后，分入到根治性前列腺切除术组的患者的疾病特异性生存率、总生存率以及转移和局部进展风险出现显著性改善。¹²⁸ 在 23 年的随访中确认了死亡率的降低，绝对差异为 11%。¹²⁹ 总体上需要治疗 8 位患者以防止一例死亡；该数值对于少于 65 岁的患者降低至 4 位。这项试验的结果提供了支持根治性前列腺切除术作为临床局限性前列腺癌治疗选择的高水平证据。

一些高风险或极高风险患者可能获益于根治性前列腺切除术。在一项对活检时评分为 Gleason 8-10 的接受根治性前列腺切除术的 842 位患者进行的分析中，不良结局的预测因素包括 PSA 水平大于 10ng/mL、临床 T2b 期或更高分期、Gleason 9 或 10、高分级癌针芯活检样本的更高数量、以及超过 50% 的针芯受累。¹³⁰ 不具有这些特征的患者在接受根治性前列腺切除术后显示的 10 年生化无进展生存率和疾病特异性生存率高于

存在不良发现的患者（分别为 31% 对 4% 和 75% 对 52%）。根治性前列腺切除术是高风险疾病患者和某些极高风险疾病患者的一种治疗选择。

根治性前列腺切除术是主要 EBRT 后生化复发患者的一种补救治疗，但是与根治性前列腺切除术做为初始治疗相比，并发症发生率（包括尿失禁、勃起功能障碍和膀胱颈挛缩）仍显著较高。^{131,132} 总体和癌症特异性 10 年生存率的范围分别是 54% 到 89% 和 70% 到 83%。¹³¹ 患者的选择非常重要，补救切除术应仅由经验十分丰富的外科医生进行。

手术技术和不良影响

大部分采用耻骨后和会阴径路手术的患者都取得了相比根治性前列腺切除术的长期癌症控制；患者流量大的医学中心内经验丰富的外科医生通常可以实现一流的手术治疗效果。^{133,134} 腹腔镜和机器人辅助根治性前列腺切除术是经常采用的方法，如果由经验丰富的医生操作，这些方法可取得与常规手术相当的效果。^{135,136} 在采用美国监测、流行病学和最终结果数据库（SEER）Medicare 相关联数据对 8837 位患者所进行的一个队列研究中，微创手术与开放手术相比，住院天数较短、输血需求较少、手术并发症少，但尿失禁和勃起功能障碍发生率较高。¹³⁷ 第二个大型研究报告了开放和机器人辅助根治性前列腺切除之间在总体并发症、再入院和附加癌症治疗方面没有什么区别，但是机器人方法与更高的泌尿生殖并发症发生率和更低的输血率相关联。¹³⁸ 当用其他疗法¹³⁷ 或切缘阳性风险评估时¹³⁹，机器人辅助与开放手术具有相似的肿瘤学结局，尽管需要更长的随访时间。对 19 项观察性研究汇总的荟萃分析

（n=3893）报告称，微创手术与开放手术相比，失血量较少，输血率较低。¹³⁹ 切缘阳性风险一样。两项最新荟萃分析显示，与开放手术相比，机器人辅助在 12 个月控尿功能¹⁴⁰ 和性功能恢复¹⁴¹ 均具有统计学上的显著优势。

一项“前列腺癌结局研究”对 1655 位局限性前列腺癌患者的分析比较了根治性前列腺切除术和放疗后的长期功能性结局。¹⁴² 在 2 年和 5 年时，接受根治性前列腺切除术患者报告尿潴留和勃起功能障碍发病率，但是排便紧迫感的发病率较低。然而，在 15 年时未观察到显著差异。在一项包括了 32,465 位患者的大型回顾性队列研究中，相比接受根治性前列腺切除术的患者，接受 EBRT 的患者具有较低的 5 年泌尿外科手术率，但是住院治疗、直肠或肛门手术、开放式手术和继发恶性肿瘤的发生率较高。¹⁴³

通过保留超出前列腺尖部的尿道以及避免伤及末端括约肌结构，控尿功能在根治性前列腺切除术后恢复可能会获得改善。保留膀胱颈可使控尿功能更快恢复。¹⁴⁴ 利用现代手术技术，造成长期尿失禁风险增加的吻合口狭窄已较少发生。术后勃起功能的恢复与海绵体神经的保留、手术时年龄以及术前勃起功能直接相关。使用保留神经的技术对排尿功能的改善也有报告。¹⁴⁵ 对于实施神经血管束广泛切除的患者，通过神经移植来替代切除的神经并没有疗效。¹⁴⁶ MpMRI 检测包膜外扩展的能力可为保留神经手术方面的决策提供帮助。⁶¹

盆腔淋巴结切除术

是否实施 PLND 应按淋巴结转移的概率来决定。NCCN 指南专家组选择 2% 做为 PLND 的临界点，因为这以遗漏 12.1% 的阳性盆腔淋巴结的代价避免 47.7% 的 PLND。²⁸ 专家组建议使用在纪念斯隆-凯特琳癌症中心开发的列线图，其使用治疗前 PSA、临床分期和 Gleason 总评分来预测盆腔淋巴结转移的风险。²⁸

应当采用扩大技术来实施 PLND。^{147,148} 扩大 PLND 手术包括切除所有带淋巴结的组织，其区域边界前为髂外静脉，侧为盆腔侧壁，中为膀胱壁，后为盆腔底部，远侧为库柏氏韧带，近侧为髂内动脉。使用扩大技术清除更多淋巴结与发现淋巴结转移的可能性增加有相关性，因此可给

出更为完整的分期。¹⁴⁹⁻¹⁵¹ 几项研究提示更为广泛的淋巴结切除术具有生存优势，这可能是由于扫除了微小转移病变。^{150,152-154} PLND 可安全地采用腹腔镜、机器人技术或开放手术来完成，而且三种手术方式的并发症发生率应当相似。

放射治疗

外照射放疗

在过去的几十年间随着 RT 技术的发展，已能够安全地采用较高的照射剂量进行治疗。三维适形放疗（3D-CRT）使用计算机软件结合治疗部位内部解剖 CT 图像，能够以较低的迟发性反应风险施加更高的累积剂量。^{35,155-157} 第二代三维技术—调强放疗（IMRT），在实际应用中越来越多¹⁵⁸，因为在部分而非所有研究中，IMRT 与 3D-CRT 相比降低了胃肠道毒性风险和补救治疗率，尽管增加了治疗费用。¹⁵⁹⁻¹⁶²

对于 3D-CRT 或 IMRT，必须每日采用影像引导放疗技术（IGRT）进行前列腺定位，以达到靶区边界缩小和治疗精确的目的。超声、植入基准标记物、电磁定位和跟踪或直肠内气囊等成像技术都可提高治愈率并减少并发症。

这些技术允许更安全的剂量提升，且临床随机试验的结果已表明，剂量提升与生化结果的改善具有相关性。¹⁶³⁻¹⁶⁸ Kuban 和同事¹⁶⁶ 发表了一项对其 301 名 T1b 到 T3 期的前列腺癌患者进行剂量递增临床试验的分析。经过 8.7 年的中位随访时间，随机分入 78 Gy 组的患者有着比 70 Gy 组更优的无生化失败率或临床失败率（78%对 59%， $P=0.004$ ）。而在诊断时 PSA>10ng/mL 的患者中，这种差别甚至更大（78%对 39%， $P=0.001$ ）。对美国国家癌症数据库的分析发现，剂量递增（75.6-90 Gy）在中度或高风险前列腺癌患者中带来剂量依赖性的改善。¹⁶⁹ 基于这些发现，常规采用的 70Gy 剂量被认为已经不够。对低风险癌症患者适

合采用 75.6-79.2 Gy 的总剂量，常规分次照射前列腺（包括或不包括精囊）。中度风险和高风险患者应当接受最高达 81.0 Gy 的剂量。^{159,170,171}

多项随机试验已对中度大分割影像引导 IMRT 方案（每次 2.4-4 Gy，共 4-6 周）进行过测试，其疗效和毒性在大部分^{172,173}但非全部试验中与常规分割 IMRT 相似。¹⁷⁴ 出现临床指征时，可以考虑使用这些放疗技术代替常规分割方案。

数据提示 EBRT 和根治性前列腺切除术对于局限性前列腺癌的治疗有效。¹⁷⁵ 原发性前列腺癌的 EBRT 治疗显示出几项超越根治性前列腺切除术的明显优势。EBRT 避免了与根治性前列腺切除术有关的并发症，例如出血和输血相关的影响以及心肌梗死和肺栓塞等与麻醉有关的风险。3D-CRT 和 IMRT 技术得到广泛采用，有可能用于广泛年龄范围内的患者。EBRT 发生尿失禁和尿道狭窄的风险低，并有很大机会短期保留勃起功能。¹⁷⁶

EBRT 的缺点之一为疗程需要 8 到 9 周。高达 50% 的患者在治疗期间出现一些暂时性的膀胱或肠道症状。放射治疗会产生较低但却是明确的长期直肠症状风险，且勃起功能障碍的风险随时间的推移而增加。^{176,177} 此外，如果癌症复发，补救性根治性前列腺切除术比一开始就接受根治性前列腺切除术的并发症风险高。¹⁷⁸ EBRT 的禁忌症包括先前曾实施盆腔放疗、直肠活动性炎症性疾病或长期留置 Foley 导尿管。相对禁忌症包括极低膀胱容量、慢性中度或重度腹泻、膀胱出口梗阻需要置入耻骨上导尿管、以及非活动性溃疡性结肠炎。

EBRT 治疗早期病变

EBRT 是临床局限性前列腺癌的一种主要治疗方案。NCCN 指南专家组的共识是，现代 EBRT 和手术系列研究显示低风险患者进行根治性前列腺切除术或 EBRT 的无进展生存期类似。在一项对接受近距离放疗 +

EBRT 治疗的 3546 位患者进行的研究中，随访 15 年至 25 年间，无病生存率保持稳定在 73%。¹⁷⁹

EBRT 治疗高风险或极高风险疾病患者

EBRT 已被证明在高风险或极高风险患者中具有疗效。一项临床研究将 415 位患者随机分为单纯 EBRT 组或 EBRT + 3 年 ADT 组。¹⁸⁰ 在另一项研究（RTOG 8531）中，977 位接受过 EBRT 的 T3 患者复发后被随机分为辅助 ADT 或 ADT。¹⁸¹ 另外两项三期随机临床试验在主要为 T3 疾病的患者中评估了长期 ADT ± 化疗的疗效。¹⁸²⁻¹⁸⁴ 在所有四项临床研究中，联合治疗组的疾病特异性和总体生存期均优于单一方式治疗组。

EBRT 用于淋巴结阳性疾病

请参阅 NCCN 建议下的根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗。

立体定向放疗

前列腺癌相对缓慢的增殖率反映为低 α/β 率¹⁸⁵，最常报告位于 1 和 4 之间。这些值与直肠粘膜的值相似。由于前列腺癌的 α/β 率类似或低于造成放疗报告中大部分毒性的周围组织，因此适当设计放射治疗野和定期使用大分割方案应得到相似的癌症控制率，而不会增加晚期毒性的风险。

立体定向体部放疗（SBRT）是一种新兴的治疗技术，在 5 次或更少次数分割治疗中提供高适形、高剂量辐射，只有精确、影像引导下提供时，这种治疗才是安全的。¹⁸⁶ 中位随访时间长达 6 年的单一机构系列研究报告，相比标准放射技术，SBRT 具有优异的生化无进展生存率和相似的早期毒性（膀胱、直肠和生活质量）。¹⁸⁵⁻¹⁹¹ 根据一项二期试验的汇总分析，低风险、中度风险和高风险患者的 5 年无生化复发生存率分别为 95%、84% 和 81%。¹⁹² 在具有合适的技术、医师和临床经验的情况下，可以谨慎考虑在诊所使用 SBRT 代替常规分割方案。评估长期结果需要

更长期的随访和多机构数据，特别是因为大分割方案与常规分割（每次 1.8-2.0 Gy）相比，理论上晚期毒性可能会更严重。一项 4005 位患者的回顾性研究报告，在 24 个月后，SBRT 具有比 IMRT 更高的泌尿生殖毒性（44%对 36%； $P = 0.001$ ）。¹⁹³

近距离放疗

近距离放疗传统上用于低风险病例，因为早期研究发现对于高风险患者，近距离放疗的疗效低于 EBRT。^{9,194} 但是，越来越多的证据表明，近距离放疗的技术进步可能在高风险局限性和局部晚期前列腺癌的当代近距离放疗中发挥作用。¹⁹⁵ 近距离放疗是将放射源置入前列腺组织内。当前有 2 种前列腺近距离放疗方法：低剂量率（LDR）和高剂量率（HDR）。

LDR 近距离放疗

LDR 近距离放疗包括在前列腺中放置永久性粒源植入物。从这些低能量场源发射的小范围辐射允许将足够的剂量水平送至前列腺内的癌变，避免了膀胱和直肠的过度照射。当前的近距离放疗技术试图改善放射性粒源放置的位置和放射剂量的分布。

近距离放疗的优点是这种治疗在 1 天完成，不会耽误太多正常活动时间。对于合适患者的低风险肿瘤，在中期随访中近距离放疗的癌症控制率（超过 90%）与根治性前列腺切除术相当。¹⁹⁶ 此外，在之前未接受经尿道前列腺切除术（TURP）的患者中，失禁的风险极低，且短期内可保留勃起功能。¹⁷⁷ 近距离放疗的缺点包括需要全麻以及有急性尿潴留的风险。植入后刺激性排尿症状可持续 1 年。由于急性尿潴留和膀胱颈挛缩 TURP 术后近距离放疗发生尿失禁的风险要更高，而且很多患者在几年内出现进行性勃起功能障碍。与碘-125 或钷-103 永久性粒源植入相比，IMRT 较少引起急性和迟发性泌尿生殖毒性，且有着类似的无生化失败率。^{197,198}

永久性低剂量率近距离放疗作为一种单一疗法，适合治疗低风险癌症患者（cT1c-T2a、Gleason 分级为 2-6、PSA < 10ng/mL）。对于中度风险癌症，近距离放疗可结合 EBRT（45 Gy），以及加用或不加用新辅助 ADT，但是并发症发生率增加。^{199,200} 高风险癌症患者通常被认为不适合单纯使用永久性近距离放疗。

前列腺很大或很小、有膀胱出口梗阻症状（国际前列腺症状评分高）、或之前接受过 TURP 的患者并非近距离放疗的理想候选者。对于这些患者，植入可能会更困难，且发生副作用的风险增加。新辅助 ADT 可用于将前列腺缩小到可接受的大小；但是，有的患者的前列腺大小可能不会缩小，ADT 潜在更高的毒性风险必须对照靶区减小可能的益处进行权衡。

植入后应当进行剂量测定，以记录植入物质量。²⁰¹ LDR 单一治疗的推荐处方剂量是碘-125 为 145 Gy，钷-103 为 125 Gy。

HDR 近距离放疗

HDR 近距离放疗涉及临时插入放射源，是一种除 EBRT 以外的向高复发风险患者提供“增强”剂量的新途径。联用 EBRT（40-50Gy）和 HDR 近距离放疗便可在高风险局限性或局部晚期前列腺癌患者中递增加射剂量，同时最大限度地减少急性或晚期毒性。²⁰²⁻²⁰⁵ 研究证实 EBRT 加入近距离放疗减少复发风险。²⁰⁶⁻²⁰⁸ 一项有 12,745 位高风险疾病患者参加的队列分析发现与单纯 EBRT 相比，近距离放疗（HR, 0.66; 95% CI, 0.49-0.86）或近距离放疗 + EBRT（HR, 0.77; 95% CI, 0.66-0.90）降低疾病特异性死亡率。²⁰⁹ 常用的增强剂量方案包括 9.51-1.5 Gy x 2 次、5.5-7.5 Gy x 3 次以及 4.0-6.0 Gy x 4 次。单独 HDR 治疗的一个常用方案是 13.5 Gy x 2 次。

近距离放疗和 EBRT 加入 ADT（2 或 3 年）是治疗高复发风险患者的常见方案。三联治疗的结局极佳，9 年无进展生存率和疾病特异性生存率分别达 87% 和 91%。^{210,211} 但是，尚不清楚使用 ADT 的成分是否会有助于结局改善。D'Amico 及其同事研究了 1,342 位 PSA 超过 20ng/mL 且临床分期为 T3/T4 和/或 Gleason 评分 8-10 的患者的队列。²¹² 近距离放疗联合 EBRT 或 ADT 后并不比单独使用近距离放疗优越。与单独使用近距离放疗相比，三者联用降低了前列腺癌特异性死亡率（调整后 HR，0.32；95% CI，0.14-0.73）。对于近距离放疗和 EBRT 加入 ADT，其他分析并没有发现失败率的改善。^{213,214}

与 LDR 近距离放疗（永久性粒源植入物）相比，观察到采用高剂量率近距离放疗的两组发生尿频、尿急和直肠疼痛的风险更低。^{215,216} Vargas 及其同事²¹⁷ 报告，HDR 近距离放疗的勃起功能障碍风险低于 LDR 近距离放疗。

补救近距离放疗

EBRT 后生化复发的患者可考虑近距离放疗。在一项对 24 位患者的回顾性研究中，患者一开始接受 EBRT 治疗，在生化失败后接受永久性近距离放疗，中位随访 30 个月后的无癌和无生化复发生存率分别为 96% 和 88%。²¹⁸ EBRT 后补救 HDR 近距离放疗的二期研究结果包括 5 年时无复发生存率、无远处转移生存率和病因特异性生存率分别为 68.5%、81.5% 和 90.3%。²¹⁹ 毒性多为 1 级和 2 级，包括包括胃肠道毒性和尿道狭窄，有一例 3 级尿失禁。

永久性近距离放疗后使用近距离放疗的数据有限，但专家组同意可供严格挑选的患者考虑。对于在复发性疾病情况下的使用近距离放疗的决定，应考虑合并症、病变范围和潜在的并发症。这种情况下的近距离放疗最好在患者流量大的医学中心进行。

质子治疗

质子束放疗在 1950 年代开始就被用于治疗癌症患者。质子治疗的支持者认为，这种形式的放疗在某些临床情况下可能优于 X 射线（光子）为基础的照射。质子治疗和类似 IMRT 的基于 X 射线的治疗可以将高度适形的剂量送到前列腺。以质子为基础的治疗在并不紧邻前列腺的肌肉、骨骼、血管和脂肪等一些周围正常组织照射到剂量更低。这些组织并不是前列腺照射的常规致病因素，对于辐射损伤相对来说更有弹性，所以降低对这些类型正常、非关键组织的剂量，益处并不明显。可能造成前列腺癌治疗并发症的前列腺邻近关键正常结构包括膀胱、直肠、血管神经束和偶尔会涉及到的小肠。

关于前列腺癌治疗并发症的当前证据权重支持一个概念，即相对于更大体积、更低剂量的暴露，接受处方照射剂量附近的高生物辐射剂量的直肠和膀胱部分造成了长期治疗并发症的可能性。已进行过大量剂量学研究，尝试对比基于 X 射线的 IMRT 计划与质子治疗计划，来说明可以如何使用一种或其他类型的治疗使膀胱或直肠免于更高的剂量暴露分数。这些研究受研究者的偏见和才能的影响，要由他们为一种治疗或其他治疗规划和建立剂量沉积的计算机模型。²²⁰ 虽然电脑模拟的剂量学研究表明正确的治疗计划可以使 IMRT 计划优于质子治疗计划，反之亦然，但是这些研究并不准确预测有临床意义的终点。

已经有比较效益研究发表，试图在质子和光子治疗的毒性和肿瘤学结局之间进行比较。两项质子或 EBRT 治疗患者之间的比较报告了类似的早期毒性反应率。^{221,222} 使用 EPIC 工具进行的一项 IMRT（204 位患者）和质子治疗（1234 位患者）之间前瞻性生活质量比较在 2 年随访后得出的结论是，“总体来说，2 个队列在尿失禁、尿道刺激/梗阻和性功能领域没有总分上的差异”。²²³ 一项对接受质子治疗的 421 位患者对应 842 位接受 IMRT 治疗的患者队列进行的 Medicare 分析显示，质子治疗在 6 个月时

显示较轻的泌尿生殖毒性，但是这种差异在 1 年后消失。²²² 两组间没有其他显著性差异。与此相反，一项前瞻性地收集治疗后 3 个月、12 个月和 >2 年生活质量数据的单中心报道显示接受质子治疗后出现大小便失禁、肠道功能障碍和阳痿等显著问题。²²¹ 在该报告中，有正常勃起功能的患者在治疗后仅有 28% 保持正常勃起。目前 IMRT 和质子治疗最大的回顾性比较效益分析是使用 SEER-Medicare 索赔数据进行的，数据针对了下列长期终点：胃肠并发症、尿失禁、非失禁泌尿道并发症、性功能障碍和髌骨骨折。²²⁴ 通过长达 80 个月的随访，并使用倾向评分和工具变量分析，作者得出的结论是，接受 IMRT 治疗的患者下消化道发病率低于接受质子治疗的患者，结果具有统计学显著性，而尿失禁、非失禁泌尿道并发症、性功能障碍、髌骨骨折和附加癌症治疗在两个队列之间没有统计学差异。但是，因为回顾性/观测性研究的固有局限性，在质子和光子治疗之间毒性和效益方面无法得出严格的结论。

质子束设施建设和质子束治疗的相关费用高于建设和使用更常见光子直线加速器的费用。²²² 美国放射肿瘤协会 (ASTRO) 评估了质子治疗并创造了一个模式政策来支持该协会在质子治疗费用保障上的地位。ASTRO 当前的政策指出：“质子束治疗用于前列腺癌主要治疗仅应在前瞻性临床试验或注册的环境中执行。”^{225,226}

一项进行当中的前瞻性随机试验正在招募患者来比较前列腺质子治疗和前列腺 IMRT。NCCN 专家组认为，并无明确的证据支持或否定质子治疗在疗效或长期毒性方面优于 IMRT。在在具有合适的技术、医师和临床经验的诊所，可将常规分割的前列腺质子治疗视为基于 X 线的治疗方案的合理替代。

远处转移的放射性治疗

对于前列腺癌的骨转移，放疗是一种有效的姑息疗法。孤立的症状性骨转移可通过 EBRT 治疗。最近的研究已证实加拿大和欧洲用短疗程照射

治疗伴骨转移前列腺癌的常见做法。与分 10 次共照射 30 Gy 相比，短期 8 Gy x 1 照射同样有效且成本较低。²²⁷ 在 898 位骨转移患者中进行的一项随机临床试验中，8 Gy 组 (10%) 中 2-4 级急性毒性的出现率少于 30 Gy 组 (17%) ($P=0.002$)；然而，8 Gy 组 (18%) 中的再次治疗率要高于 30 Gy 组 (9%) ($P<0.001$)。²²⁸ 在 425 位痛苦性骨转移的患者参加的另一项研究中，8 Gy 的单剂量在整体治疗疼痛缓解率方面不劣于多次分割的 20 Gy。²²⁹ 对于非椎体转移的患者，根据美国放射学会的治疗指南，大部分都应当采用单次 8 Gy 治疗。²³⁰

2013 年 5 月，美国食品和药品监督管理局 (FDA) 批准了二氯化镭 (镭-223) 的使用，这是一种能发出 α 粒子的放射剂。这个首创的放射性药物被批准用来治疗伴症状性骨转移但没有已知内脏转移病变患者的转移性去势后复发前列腺癌 (CRPC)。这个批准的依据是一项多中心三期随机试验 (ALSYMPCA) 的数据，该试验有 921 名伴症状性 CRPC、2 或多处骨转移、但没有已知内脏病变的男性患者参加。²³¹ 57% 患者以前接受过多西他赛治疗，所有患者都获得了最好的支持性治疗。患者按 2:1 比例随机分组接受 6 个月静脉注射镭-223 或安慰剂。相比安慰剂，镭-223 显著改进整体生存率 (中位 14.9 月对 11.3 月；HR, 0.70; 95% CI, 0.058–0.83; $P<0.001$) 并延长了至首次骨骼相关事件 (SRE) 时间 (中位 15.6 月对 9.8 个月)。预先计划的亚组分析表明，镭-223 的生存获益得以保持，无论以前是否使用过多西他赛。²³² ALSYMPCA 的意向性治疗分析表明，镭-223 还可降低症状性骨骼相关事件 (SRES) 的风险。²³³ 3/4 级血液毒性也较少 (3% 出现中性白细胞减少，6% 出现血小板减少，13% 出现贫血)，可能是放射范围小造成的。²³¹ 这种药物经大便排出，通常导致温和的非血液学副作用，包括恶心、腹泻和呕吐。

对于广泛转移的患者，采用发射 β 粒子的放射性药物治疗是有效而且适当的治疗方案，尤其是当他们不适合进行有效化疗时。²³⁰ 由于很多患者

存在多灶性骨痛，骨转移的全身性靶向治疗可缓解疼痛，而且副作用最小。不像发射 α 粒子的镭-223， β 粒子发射剂没有生存优势，只能用作姑息治疗。最常用于治疗前列腺癌骨转移疼痛的放疗药物包括锶-89（ ^{89}Sr ）或钐-153（ ^{153}Sm ）。²³⁴

其他局部治疗

冷冻手术，又称为冷冻治疗或冷冻消融，是一种发展中的微创治疗，它通过局部冷冻来破坏肿瘤组织。使用不同的生化失败定义，低风险患者经过冷冻治疗后所报告的 5 年生化无病率范围在 65%到 92%之间。²³⁵ 一份报告显示冷冻治疗和根治性前列腺切除术对于单侧前列腺癌显示类似肿瘤学结果。²³⁶ Donnelly 及其同事²³⁷ 的一项研究随机将 244 位 T2 或 T3 患者分为冷冻治疗或 EBRT。所有患者均接受新辅助 ADT。结果显示在 3 年总体或无病生存期上无差异。接受冷冻治疗的患者被报告具有较差的性功能。²³⁸ 在一项 62 名患者的小型临床试验中，对于局部晚期前列腺癌患者，冷冻消融相比 EBRT 具有更低的 8 年生化无进展生存率，尽管疾病特异性和总体生存期相似。²³⁹

其他新兴局部治疗，如高强度聚焦超声（HIFU）和血管靶向光动力（VTP）还需进一步研究的验证。²⁴⁰

雄激素去势治疗

ADT 作为晚期前列腺癌患者的主要全身性治疗，或者作为新辅助/联合/辅助治疗联合放疗，用于治疗局限性或局部晚期前列腺癌。应达到血清睾酮在去势水平（50 ng/dL），因为在 PR-7 研究中，最低的血清睾酮水平显示与改善的病因特异性生存率具有相关性。²⁴¹

ADT 类型

ADT 可采用双侧睾丸切除术（手术去势）或促黄体素释放素（LHRH，也被称为促性腺激素释放激素或 GnRH）激动剂或拮抗剂（药物去

势），两者具有同等效果。对于明显转移且有可能因初期单纯使用 LHRH 激动剂治疗引起睾酮急剧增加而出现相关症状的患者，抗雄激素治疗应当与初始 LHRH 激动剂同时开始，或者提前开始，并应当持续这种联合治疗至少 7 天的时间，以阻断配体与雄激素受体的结合。^{242,243} 与 LHRH 激动剂先激发 LHRH 受体再引起性腺功能低下不同，该药物开始即迅速并直接地抑制雄激素的释放。因此，使用这些药物没有初始的急剧增加，也不必与抗雄激素一起共同给药。药物去势或外科去势联合一种抗雄激素制剂被称为联合雄激素阻断。未有前瞻性随机研究证实联合雄激素阻断比按顺序使用 LHRH 激动剂和抗雄激素有生存优势。²⁴⁴ 荟萃分析数据提示比卡鲁胺可能会使总体生存率相对于使用 LHRH 激动剂单药治疗改善 5%到 20%，但是需要临床试验对这一假设进行检验。^{245,246} 更完全的雄激素轴阻断（非那雄胺或度他雄胺或者抗雄激素药，外加药物或外科去势）的获益并不优于单纯去势药物，即使存在优势也微乎其微。²⁴⁷ 抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势，因此不被推荐作为主要 ADT。

己烯雌酚（DES）可在很多男性中形成安全的化学去势。男性乳房发育和心血管副作用的发生频率随剂量增加而增加。副作用较为少见，在 1mg 的日剂量下，生存率看来与其他方法的 ADT 相当。DES 的作用机制仍不确定，因为 1mg 剂量并不能让一些男性去势，DES 在 CRPC 中使用产生缓解。²⁴⁸ 透皮雌二醇可提供类似的癌症控制，副作用更少。²⁴⁹ 一项进行中的临床试验证明在 85 位用 LHRH 激动剂治疗的患者和 168 位一周两次使用 100 mcg/24 小时雌激素贴剂的患者有类似的睾酮去势水平、PSA 反应和副作用的比率²⁵⁰，PATCH 试验仍在继续招募，以便评估生存率。

ADT 治疗低风险疾病患者

在社区中，ADT 常常做为主要治疗用于早期阶段、低风险疾病，尤其是对于老年人。这种做法已受到一项包括 66,717 位 T1-T2 肿瘤老年男性患者的大型队列研究的质疑。²⁵¹ 接受 ADT 的患者与单纯采取观察的患者相比，并未出现 15 年生存获益。与此类似，另一项对 15,170 位诊断为临床局限性前列腺癌并且未接受治愈意图治疗的患者进行的队列研究中，报告了主要 ADT 在调整人口和临床变量后并未提供生存获益。²⁵² ADT 不应作为早期前列腺癌患者的常规治疗方法。

ADT 治疗中度风险疾病患者

在包括 20%至 60%中度风险前列腺癌患者的三项随机临床试验中，短期 ADT 加入放疗后改善总体和癌症特异性生存率（Tran Tasman 放射肿瘤组 [TROG]9601、Dana Farber 癌症研究所[DFCI]95096、肿瘤放射治疗协作组[RTOG]9408）。²⁵³⁻²⁵⁵ 在主要招募高危患者的第四项临床研究（RTOG8610）中仅观察到癌症特异性生存率获益。²⁵⁶ RTOG 9910 试验的结果表明，更长的 ADT 疗程（36 周对 16 周）并没有改善结局。²⁵⁷ 中度风险疾病患者的放疗中外加短程 ADT 是一种选择。

ADT 治疗高风险或极高风险疾病患者

如放疗章节中进行过的讨论，ADT 联合 EBRT 是高风险或极高风险患者的一种有效的主要治疗。在多项随机三期研究中，这种联合治疗的疾病特异性和总体生存均始终优于单一方式治疗组。^{180,181,183,184}

对于高和极高风险患者，越来越多的证据倾向于认为长期新辅助/联合/辅助 ADT 优于相应的短期治疗。RTOG9202 试验包括了 1,521 位 T2c-T4 期前列腺癌患者，这些患者在 EBRT 治疗前或 RT 治疗过程中接受了 4 个月的 ADT。²⁵⁸ 他们被随机分为不再接受治疗或再接受 2 年的 ADT。在 10 年中，长期治疗组在除了总体生存率之外的所有终点上均占优势。

对 Gleason 评分 8-10 的患者亚组分析发现，长期 ADT 治疗在总体生存率上存在优势（32%对 45%， $P = 0.0061$ ）。欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）22961 临床试验中，970 位患者接受 EBRT 联合 6 个月 ADT 后进行 2.5 年的 ADT 治疗显示出在生存期方面的优势，这些患者大部分为 T2c-T3，N0 期。²⁵⁹ DART01/05 GICOR 试验也报告了高风险疾病患者中的类似结果。²⁶⁰ 要求终身 ADT 的 RTOG8531 的二次分析显示，坚持治疗方案的患者在生存期上优于 5 年内停止 ADT 的患者。²⁶¹

根治性前列腺切除术后的辅助 ADT

根治性前列腺切除术后辅助 ADT 的作用仅限于发现盆腔淋巴结阳性的病例，尽管在这方面的报告揭示了不同的结果。对于根治性前列腺切除术发现淋巴结阳性的患者，Messing 及其同事将他们随机分组为立即接受 ADT 或观察。²⁶² 中位随访 11.9 年时，立即接受 ADT 治疗的患者的总体生存期有显著改善（HR, 1.84; 95% CI, 1.01-3.35）。然而，一项荟萃分析得出的结果是建议反对 ASCO 指南中的使用 ADT 治疗淋巴结转移性前列腺癌。²⁴⁴ 最近一项对 731 位淋巴结阳性的患者的队列分析中未能证实根治性前列腺切除术后 4 个月内开始使用 ADT 比观察组有生存获益。²⁶³

在局限性或局部晚期前列腺癌患者中还研究了主要治疗完成后做为辅助治疗的抗雄激素单药治疗（比卡鲁安）的效果，但结果并不支持在此情况下使用该药。^{264,265}

ADT 治疗生化复发

明确治疗后 PSA 水平升高但没有癌症症状或临床证据的患者在是否使用 ADT 上处于两难的境地。这些患者中有一些最终因癌症而死亡。对于 PSA 水平升高作为唯一癌症证据的患者，其使用 ADT 的时机受到 PSA 变化速度、患者和医生焦虑程度、ADT 的短期和长期副作用、以及患者

潜在并发症的影响。早期 ADT 是可以接受的，但是一种代替方案是密切观察至癌症进展，届时可考虑采用适当的治疗方案。较早使用 ADT 可能比延迟治疗要好，虽然对早期和晚期的定义（即 PSA 水平）仍存在争议。ADT 的益处尚不明确²⁴⁴；治疗应当个体化，直到完成确定性临床试验。PSA 升高和/或 PSA 倍增时间较短（PSA 变化迅速）、合理治疗可能有很长预期寿命的患者，应当鼓励其考虑尽早接受 ADT 治疗。

间歇性对连续性 ADT（非转移性）

ADT 可能会引起大量的副作用，通常情况下，副作用随着治疗时间的延长而增加。间歇性 ADT 是一种基于以下假设治疗方法，即雄激素去势治疗周期继以再暴露可能延迟“雄激素非依赖性”、减少治疗并发症和改善生活质量。^{266,267}

加拿大主持的 PR.7 试验是一项比较间歇性对连续性 ADT 的三期试验，试验在根治性前列腺切除术后经历生化失败的非转移性前列腺癌患者中进行。²⁶⁸ 随机将 1386 位放疗后 PSA >3ng/mL 的患者分为间歇性 ADT 组和连续性 ADT 组。中位随访 6.9 年时，间歇性 ADT 方法在总体生存期上不逊于连续性 ADT（8.8 对 9.1 年；HR, 1.02；95% CI, 0.86–1.21）。间歇性 ADT 组中死于前列腺癌的患者（690 位中的 120 位）多于连续性 ADT 组（696 位中的 94 位），但是这被连续性 ADT 组中更多非前列腺癌死亡所抵消。在间歇性 ADT 组中，身体功能、疲劳、泌尿问题、潮热、性欲减退和勃起功能障碍均显示中度改善。试验由异质人群组成，因此哪些无症状患者从治疗中受益仍未确定。可能其中很多患者可以延迟 ADT 治疗而无损害。试验人群具有较低的疾病负荷，试验中 59% 的死亡与前列腺癌无关。对于疾病特异性死亡，可能需要长于 6.9 年的随访，以平衡其他原因导致的死亡。

对该试验的一项无计划 Cox 回归分析显示，在连续性 ADT 组中 Gleason 评分总和 >7 的患者的中位生存时间（8 年）比间歇性 ADT 组中具有相同

Gleason 评分总和的患者（6.8 年）长 14 个月。²⁶⁸ 在这种情况下，应向患者提供选择来权衡 ADT 对生活质量的潜在影响与可能对于生存期的影响，尽管没有集中审查病理学数据，并且该研究不足以检测基于 Gleason 评分总和的细微差异。²⁶⁹

多国欧洲冰岛试验将 702 位患有局部晚期或复发性生化前列腺癌的参与者随机分到持续性或间歇性 ADT 组。²⁷⁰ 两组包括至 PSA 进展时间、PSA PFS、OS、随时间的平均 PSA 水平、生活质量和不良事件在内的临床结局相似。一项 2015 年的荟萃分析识别出 6 项随机对照试验，这些试验在局部晚期前列腺癌患者中比较了连续性和间歇性 ADT，发现死亡率和进展方面没有差异，并发现间歇性方法在生活质量和不良反应方面的优势。²⁷¹

ADT 治疗淋巴结或转移性疾病

EORTC 30846 试验中，234 例淋巴结阳性的初治患者被随机分为立即接受或延迟接受 ADT 治疗。²⁷² 在 13 年中，尽管研究无法显示出非劣效性，但是作者报告两组具有相类似的生存率。

ADT 是表现转移性疾病患者初始治疗的金标准。²⁴⁴ 对于新诊断的转移性前列腺癌的患者，经 7 个月 ADT 治疗后，PSA 值等于或少于 4ng/mL 与患者生存期改善相关。²⁷³

间歇性对连续性 ADT（转移性）

Hussain 及其同事²⁷⁴进行了 SWOG（西南肿瘤组）9346 试验，在转移性患者中比较间歇性 ADT 和连续性 ADT。在 7 个月的 ADT 诱导治疗后，1535 位 PSA 水平下降至 4ng/mL 或更低（表明具有雄激素敏感性）的患者被随机分配为间歇性 ADT 组和连续性 ADT 组。中位随访 9.8 年时，间歇性 ADT 组的中位生存期为 5.1 年，连续性 ADT 组为 5.8 年。间歇性 ADT 组的死亡风险比为 1.10，90% 的置信区间位于 0.99-1.23，

超出预先指定的非劣效性上限 1.20。作者指出，生存期结果是非决定性的，不能排除间歇性 ADT 是否具有超过 20% 的死亡风险。研究表明，接受间歇性 ADT 的患者在 3 个月时具有较好的勃起功能和心理健康，但是这种差异此后逐渐变得不再显著，最有可能是因为间歇性组中预先指定时间点已返回 ADT 患者的评估受到污染。

在该试验的一项事后分层分析中，轻微病变患者在接受间歇性 ADT 和连续性 ADT 时，中位生存期分别为 5.4 年和 6.9 年（HR, 1.19; 95% CI, 0.98-1.43）²⁷⁴ 对于广泛病变的患者，间歇性 ADT 和连续性 ADT 的中位生存期分别为 4.9 年和 4.4 年（HR, 1.02; 95% CI, 0.85-1.22）。这些亚组分析均是假设生成型研究。

随机对照试验的几项荟萃分析报告间歇性 ADT 和连续 ADT 的生存率之间无明显差异。²⁷⁵⁻²⁷⁷ 另一项最近分析得出的结论是，在生存期方面，间歇性 ADT 相对于连续性 ADT 的非劣效性尚未被清楚地表明。²⁷⁸ 然而，在大多数研究中，间歇性方法会带来相比连续性方法的明显生活质量改善，专家组认为应重点考虑间歇性 ADT。

更加个性化的方法可以使用 ADT 治疗所有转移性疾病患者。7 个月的 ADT 后，患者可基于该时间点的 PSA 值指定一个风险类别²⁷³：低风险由小于 0.2 ng/mL 的 PSA 定义（75 个月的中位生存期），中度风险由 0.2 和 4.0 ng/mL 之间的 PSA 定义（44 个月的中位生存期），高风险由高于 4.0 ng/mL 的 PSA 定义（13 个月的中位生存期）。7 个月的治疗后很少或没有与 ADT 相关症状的患者将不会从间歇性 ADT 受益，因此连续性治疗在情理之中，因为其更容易用药。²⁶⁹ 然而，对于显著副作用影响到生活质量的患者，应在讨论了对生存的影响后对低或中度风险患者考虑间歇性 ADT。最终的考虑基于 S9346 的亚组分析作出，该分析显示初期表现出疼痛的患者使用连续性治疗要比间歇性治疗有更好的生存期。

传统 ADT 的不良反应

ADT 可产生各种不良反应，包括热潮红、血管舒缩不稳定、骨质疏松、较高的临床骨折发生率、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变、较高的糖尿病、肾脏损伤和心血管疾病风险。²⁷⁹⁻²⁸¹ 最近的证据提示在 ADT 和认知功能减退或未来阿尔茨海默氏病之间可能存在联系，尽管风险较低并且这种联系仍有待证明。^{282,283} 总体而言，持续使用 ADT 的副作用随着治疗时间的延长而增加。治疗前应告知患者以及医生这些风险的信息。

ADT 中的骨骼健康

ADT 与更高的临床骨折风险有关。例如，在大规模人群研究中，ADT 与骨折风险相对增加 21%-54% 相关。²⁸⁴⁻²⁸⁶ 较长的治疗时间使骨折的危险性也更大。年龄和合并症也与较高的骨折发生率相关。在非转移性病变患者中，ADT 加速骨代谢并降低骨矿物质密度²⁸⁷⁻²⁹⁰，这是骨折风险的一个信号。初始治疗期间，髌骨和脊椎骨的骨矿物质密度以每年约 2%-3% 的速度降低。大部分研究都曾报告骨矿物质密度在长期治疗期间持续稳定降低。ADT 显著降低肌肉量²⁹¹，而治疗相关性肌肉减少症似乎会造成老年男性虚弱和跌倒风险增加。

NCCN 指南专家组建议按照美国骨质疏松症基金会对一般人群的指南来筛查和治疗骨质疏松症。²⁹² 国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议：1) 所有 50 岁以上的男性补充钙（每日 1,200mg）和维生素 D3（每日 800-1,000IU），以及 2) 当男性髌骨骨折的 10 年可能性≥3% 或严重骨质疏松症相关性骨折的 10 年可能性≥20% 时，便应给予额外治疗。可利用世界卫生组织最近发布的名为 FRAX® 的算法来评估骨折风险。²⁹³ 按照 FRAX® 算法，ADT 应视为引起“继发性骨质疏松症”。

较早的随机对照临床试验证实了二膦酸盐类药物会增加 ADT 治疗期间的骨矿物质密度，后者是骨折风险信号。²⁹⁴⁻²⁹⁶ 2011 年，FDA 批准地诺单抗来作为 ADT 期间骨质丢失和骨折的治疗。地诺单抗结合并抑制 NF-κB

配体的受体活化剂（RANKL），因此减弱破骨细胞的功能并延迟全身骨吸收和局部骨质破坏。批准是建立在一项三期研究的基础上的，该研究将 1,468 位接受 ADT 的非转移性前列腺癌患者随机分为接受一年两次的地诺单抗或安慰剂。在 24 个月时，地诺单抗组与安慰剂组相比增加 6.7% 的骨矿物质密度，骨折减少（1.5% 对 3.9%）。²⁹⁷ 地诺单抗也被批准用于骨转移患者预防 SRE（见化疗和免疫治疗）。

目前，如果药物治疗会引起绝对骨折风险，便建议采用地诺单抗（每 6 个月 60mg）、唑来膦酸（每年 4mg 静注）或阿屈磷酸盐（每周 70mg 口服）治疗。国际临床骨密度协会建议治疗前进行基线双能 X 射线骨密度仪（DEXA）扫描，以及治疗一年后一次随访 DEXA 扫描，以监测缓解情况。不推荐使用骨代谢的生化标记物。尚无关于维生素 D 测试最佳频率的指南，但是取得 DEXA 扫描后可以测量维生素 D 的水平。

糖尿病和心血管疾病

一项基于人群的具有里程碑意义的研究显示，ADT 与较高的糖尿病和心血管疾病发生率相关。²⁹⁸ 对其他指标（包括年龄和合并症）进行控制后，ADT 与 GnRH 激动剂导致较高的新发糖尿病（HR1.44； $P < 0.001$ ）、冠心病（HR1.16； $P < 0.001$ ）以及心肌梗死（HR1.11； $P = 0.03$ ）风险。一些评估 ADT 与心血管疾病死亡率潜在相关性的研究结果不统一。^{256,298-304} 在一项 31,571 位前列腺癌患者的丹麦队列研究中，药物去势伴有更高的心肌梗死（HR，1.31；95% CI，1.16-1.49）和中风（HR，1.19；95% CI，1.06-1.35）风险，而外科去势则不然。³⁰⁵ 基于 SEER 数据的分析得到类似的结果。³⁰⁶ 有最近心血管病史的患者看来风险更大，³⁰⁷ 更多的体力活动可减少症状和 ADT 治疗患者的心血管副作用。³⁰⁸

ADT 治疗期间较高的糖尿病和心血管病风险可由几种机制进行说明。ADT 增加脂肪量并减少去脂体重。^{291,309,310} ADT 联合 GnRH 激动剂可增

加空腹血浆胰岛素水平^{311,312}并降低胰岛素灵敏度。³¹³ ADT 还增加血清胆固醇和甘油三酯水平。^{311,314}

心血管疾病和糖尿病是一般人群发病率和死亡率的主要原因。根据所观察到的由 ADT 引起的不良代谢反应以及 ADT 与较高糖尿病和心血管疾病发生率间的相关性，建议对接受 ADT 治疗的男性患者进行筛查和干预，以预防/治疗糖尿病和心血管病。尚不确定接受 ADT 治疗的男性患者和一般人群在糖尿病和心血管疾病的筛查、预防和治疗策略上是否存在差别。

CRPC 的激素治疗

多数晚期患者最终停止对传统 ADT 治疗的反应，并被归类为去势后复发（又称为去势抗性）。研究显示，接受 ADT 的患者肿瘤微环境中自分泌和/或旁分泌雄激素的合成受到强化。^{315,316} CRPC 中来自非性腺源的雄激素信号否定了以前认为的 CRPC 对进一步的激素治疗耐药。在转移性 CRPC 情况下显示出疗效的新型激素药物开发极大改变了 CRPC 治疗的模式。

醋酸阿比特龙

2011 年 4 月，FDA 批准了雄激素合成抑制剂醋酸阿比特龙（阿比特龙）联合低剂量强的松用于治疗存在转移性 CRPC 的患者，这些患者之前曾接受含有多西紫杉醇的化疗方案。

FDA 批准用于多西他赛后的情况，基于的是在先前曾接受含多西他赛方案治疗的转移性 CRPC 患者中实施的一项三期随机安慰剂对照临床试验（COU-AA-301）的结果。^{317,318} 患者随机分组接受每日一次口服 1000mg 阿比特龙（ $n=797$ ）或每日一次安慰剂（ $n=398$ ），且两组日均接受强的松。在最后的分析中，阿比特龙和安慰剂组的中位生存期分别为 15.8 个月对 11.2 个月（HR，0.74；95% CI，0.64-0.86； P

<0.0001)。³¹⁸ 至出现影像学进展的时间（5.6 对 3.6 个月）、PSA 降低（29%对 6%）和疼痛缓解（44%对 27%）也在阿比特龙治疗后获得改善。^{318,319}

FDA 对多西他赛前情况的批准是在 2012 年 12 月 10 日，这是基于在无症状性或轻度症状转移性 CRPC 患者中实施阿比特龙和强的松（n=546）对比单纯强的松（n=542）的一项三期随机 COU-AA-302 试验的结果。³²⁰ 这个试验中大部分患者不使用麻醉品缓解癌症疼痛，并且没有患者患有内脏转移性疾病或此前接受过酮康唑治疗。治疗后，共同主要终点影像学无进展生存期由 8.3 个月增加至 16.5 个月(HR, 0.53; $P < 0.001$)。中位随访 49.2 个月时，最后分析的总体生存期得到改善（34.7 个月对 30.3 个月；HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.93; $P = 0.003$ ）。³²¹ 症状恶化的时间、化疗开始的时间、疼痛进展的时间和 PSA 无进展生存期等关键次要终点在阿比特龙治疗后显著改善，PSA 降低（62%对 24%，>50% 降低）和影像学缓解（36% 对 16% RECIST 缓解）更常见。

使用阿比特龙/强的松最常见的不良反应（>5%）是疲劳（39%）；背部或关节不适（28%-32%）；外周性水肿（28%）；腹泻、恶心或便秘（22%）；低血钾（17%）；低血磷（24%）；房颤（4%）；肌肉不适（14%）；热潮红（22%）；尿路感染；咳嗽；高血压（22%，4%出现严重高血压）；尿频和夜尿；消化不良；或上呼吸道感染。导致停药的最常见药物不良反应包括谷草转氨酶和/或谷丙转氨酶水平升高（11%-12%）或心脏疾病（19%，6%为严重）。因此，在阿比特龙/强的松治疗期间，至少初始仍需按月监测肝功能、血钾和血磷水平以及血压。也需对心脏疾病进行对症评估，尤其是对既往存在心血管疾病的患者。

恩杂鲁胺

2012 年 8 月 31 日，FDA 批准恩杂鲁胺（一种抗雄激素）用于治疗转移性 CRPC 患者，这些患者之前曾接受含有多西他赛的化疗方案。该批准是基于一项三期随机安慰剂对照试验（AFFIRM）的结果。^{322,323} AFFIRM 按 2: 1 的比例随机将 1199 位患者分为恩杂鲁胺组和安慰剂组，并且主要终点是总体生存期。恩杂鲁胺治疗后，中位生存期从 13.6 个月增加至 18.4 个月（HR, 0.63; $P < 0.001$ ）。生存期在所有被分析的亚组中均得到改善。次要终点也显著改善，包括 PSA 降低>50%的患者比例（54%对 2%）、影像学缓解（29%对 4%）、影像学无进展生存期（8.3 对 2.9 个月）和至首次 SRE 时间（16.7 月对 13.3 个月）。生活质量使用验证过的调查进行评估，恩杂鲁胺与安慰剂相比在生活质量上出现改善。不良事件为轻度，包括疲劳（34%对 29%）、腹泻（21%对 18%）、潮热（20%对 10%）、头痛（12%对 6%）和癫痫（0.6%对 0%）。两组间的心脏疾病发生率没有差异。恩杂鲁胺的剂量为每日 160 mg。AFFIRM 研究中的患者维持 GnRH 激动剂/拮抗剂治疗，并且可以接受骨骼支持治疗药物。恩杂鲁胺在 FDA 标签和本书中的癫痫风险分别为 0.9%对 0.6%。^{322,324}

另一项三期试验在化疗前情况下研究了恩杂鲁胺。PREVAIL 研究将 1717 位化疗初治的转移性前列腺患者随机分配接受每日恩杂鲁胺或安慰剂。³²⁵ 该研究由于治疗组中显示的获益而提前终止。与安慰剂组相比，恩杂鲁胺组显示出更好的无进展生存率（65%对 14%； $P < 0.001$ ），总体生存率（72%对 63%； $P < 0.001$ ）。同样观察到了所有的次要终点的改善（如直到开始化疗或首次 SRE 的时间）。

因此，恩杂鲁胺成为多西他赛治疗前和治疗后转移 CRPC 患者的一种治疗选择，并且是不适合进行化疗患者的一个合理的选择。

化疗和免疫治疗

最近的研究已将这些治疗方案扩展到转移性 CRPC 患者，而其根据的是是否存在症状。

多西他赛

有 2 项三期随机临床试验在症状性或迅速进展患者中对以多西他赛为基础的治疗方案进行了评估 (TAX327 和 SWOG9916)。³²⁶⁻³²⁸ TAX327 在 1006 位患者中比较多西他赛 (每 3 周或每周用药一次) + 强的松与米托蒽醌 + 强的松。³²⁷ 每 3 周一次多西他赛相比米托蒽醌获得了更高的中位总体生存期 (18.9 对 16.5 个月, $P=0.009$)。这种生存获益在延长随访期中得到维持。³²⁸ SWOG9916 临床研究也显示多西他赛联合雌氮芥相比米托蒽醌 + 强的松改善生存期。³²⁶ 多西他赛被 FDA 批准用于转移性 CRPC 的治疗。标准方案是每三周一剂。每 3 周的多西他赛的一种替代方法是每两周一次 50 mg/m² 的方案。该方案基于的是对 346 位转移性 CRPC 患者的大型 2 期随机试验, 试验将患者随机分配到每 2 周多西他赛组或每 3 周的多西他赛组, 每组维持 ADT 和强的松。³²⁹ 通过每 2 周方案治疗的患者平均生存期为 19.5 个月, 相比之下是使用每 3 周方案的 17.0 个月 ($P=0.015$)。每 2 周的治疗有更好的至进展时间和 PSA 下降率。用每 2 周的多西他赛使耐受性得到改善; 发热性中性粒细胞率为 4%, 其他毒性和整体生活质量相似。

基于 2 项三期试验 (ECOG 3805/CHAARTED 和 STAMPEDE) 的结果, 多西他赛被作为进展性雄激素刺激前列腺癌患者的一线选择被纳入。^{330,331} CHAARTED 将 790 位转移性、雄激素刺激前列腺癌患者随机分配接受多西他赛 + ADT 或单纯 ADT。³³¹ 联合治疗组的患者经历了比 ADT 组患者更长的 OS (57.6 个月对 44.0 个月; HR, 0.61; 95% CI, 0.47-0.80; $P<0.001$)。亚组分析表明, 生存获益在 65% 有大体积病变的参与者中更为显著 (HR, 0.60; 95% CI, 0.45-0.81; $P<0.001$)。

CHAARTED 中的小体积病变患者可能从包含多西他赛而得到生存获益 (HR, 0.60; 95% CI, 0.32-1.13; $P=0.11$), 尽管两组的中位 OS 均未达到, 并且患者人数较少。

STAMPEDE 试验是一项多分组、多阶段的三期试验, M0 和 M1 雄激素刺激前列腺癌患者均被包括。³³⁰ M1 人群中的结果基本证实了在 ADT 加用多西他赛在 CHAARTED 试验中看到的生存优势。在 STAMPEDE, 在 1087 位转移性疾病患者中没有评估病变范围, 但 ADT + 多西他赛组中所有 M1 疾病患者的中位 OS 为 5.4 年, 对比单纯 ADT 组的 3.6 年 (组间 1.8 年的差异, 相比之下在 CHAARTED 中是 1.1 年的差异)。STAMPEDE 试验的结果看来证实了 CHAARTED 试验的结果。

在 2016 年版的指南中, 专家组加入了多西他赛联合 ADT 和 EBRT 在合适的高风险或极高风险局限性病变患者中的使用。该建议基于未发表的数据、专家组共识以及这项策略上的更有力数据有可能在未来出现的预期。

卡巴他赛

2010 年 6 月, FDA 批准卡巴他赛 (一种半合成的紫杉烷衍生物) 用于以前曾使用含多西他赛方案治疗的转移性 CRPC 患者。在一项国际三期随机临床试验³³²中, 755 位进展性转移性 CRPC 患者被随机分组接受卡巴他赛 25mg/m² 或米托蒽醌 12mg/mg², 并且各给予每日口服强的松。与米托蒽醌组相比, 卡巴他赛组的总体生存期提高 2.4 个月 (HR, 0.72; $P<0.0001$)。卡巴他赛组中生存期的改善被较高的毒性死亡率抵消 (4.9%对 1.9%), 这在很大程度上是由于败血症和肾衰发生率上的差别。接受卡巴他赛治疗的患者中有 7.5% 出现发热性中性粒细胞减少, 而米托蒽醌治疗患者中的相应比例为 1.3%。接受卡巴他赛治疗的患者中严重腹泻 (6%)、疲劳 (5%)、恶心/呕吐 (2%)、贫血 (11%) 以及血小板减少 (4%) 的发生率也较高, 这说明在此种情况下需要警惕、治疗

或预防发热性中性粒细胞减少。一项中位随访时间为 25.5 个月的更新分析显示这种生存获益得到维持。³³³

Sipuleucel-T

2010 年 4 月，sipuleucel-T 做为首个新一类癌症免疫治疗药物获得了 FDA 的批准。这种自体癌症“疫苗”涉及采集每一位患者的含有抗原呈递细胞的白细胞部分，将这些细胞暴露于前列腺酸性磷酸酶粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（PAP-GM-CSF 重组融合蛋白），然后将这些细胞重新回输。这项枢纽临床试验是一项三期多中心随机双盲试验（D9902B）。³³⁴ 512 位存在微小症状或无症状性转移性 CRPC 的患者在此研究中以 2:1 的比例随机分组接受 sipuleucel-T 或安慰剂。疫苗组的中位生存期为 25.8 个月，与之相比，对照组为 21.7 个月。Sipuleucel-T 治疗使得死亡风险降低了 22%（HR=0.78；95% CI, 0.61-0.98； $P=0.03$ ）。常见并发症包括轻度到中度畏寒（54.1%）、发热（29.3%）和头疼（16.0%），这些并发症通常都是暂时性的。

CRPC 患者的骨骼健康相关药物

一项多中心研究中，643 位患有 CRPC 和无症状性或轻度症状性骨转移的患者经随机分组接受每 3 周一次的静脉内唑来膦酸或安慰剂。³³⁵ 第 15 个月时，唑来膦酸 4 mg 组中出现 SRE 的患者人数少于安慰剂组（33% 对 44%， $P=0.02$ ）。24 个月时的更新报告显示至首次骨骼相关性事件的中位时间增加（488 天对 321 天； $P=0.01$ ）。³³⁶ 总体生存期未发现显著差异。其它二膦酸盐类尚未显示出可有效预防疾病相关性骨并发症。

一项随机、双盲、安慰剂对照研究在 CRPC 患者中对比了地诺单抗和唑来膦酸的疗效。³³⁷ 两组中 SRE 的绝对发生率相似；然而，与唑来膦酸组相比，地诺单抗组首次 SRE 的中位时间推迟了 3.6 个月（20.7 对 17.1

个月，非劣效性 $P=0.0002$ ，优效性 $P=0.008$ ）。地诺单抗组的重要 SRE 发生率与唑来膦酸组相似，包括脊髓压迫症（3%对 4%）、需要放疗（19%对 21%）和病理性骨折（14%对 15%）。

针对唑来膦酸和地诺单抗所报告的治疗相关性毒性类似，其中包括低钙血症（更常见于地诺单抗，13%对 6%）、关节痛和颌骨坏死（ONJ，发生率 1%-2%）。虽然并非全部，大部分出现 ONJ 的患者之前都先发生牙齿疾病。³³⁸

NCCN 建议

初始前列腺癌诊断

对于前列腺癌的初始怀疑是基于直肠指检（DRE）结果异常或 PSA 水平升高。单独的 NCCN 指南专家组曾针对前列腺癌的早期发现编写了指南（见《[NCCN 前列腺癌早期发现指南](#)》）。确诊需要进行前列腺活检，通常由泌尿外科医生采用 TRUS 引导穿刺完成。然后由一位病理学家为活检标本判定一个 Gleason 主要和次要分级。临床分期是根据 AJCC 分期手册第 7 版制定的 TNM 2010 分类。³³⁹ 然而，NCCN 的治疗建议是根据风险分层而非 AJCC 预后分组。

病理学简报（方案）是有效的外科标本检查结果报告方式；这些报告有助于病理科医生提供临床上有用的相关信息。NCCN 指南专家组赞成美国病理学家学会（CAP）制定的符合癌症委员会要求的病理学简报。³⁴⁰

初始临床评估和分期评估

对于预期寿命为 5 年或更短并且没有临床症状的患者，应推迟进一步检查或治疗直至其出现症状。如果在 5 年内存在发生肾积水或转移的高风险或极高危险因素（巨块型 T3-T4 期癌症或 Gleason 评分 8-10），可考虑 ADT 或放疗 EBRT。如果评判认为治疗的风险和并发症超过了寿命延

长或改善生活质量等治疗收益，晚期癌症患者可做为观察方法的候选者。

对于存在症状和/或预期寿命大于 5 年的患者，可对存在下列任何一项的患者进行骨扫描：1) T1 期且 PSA 超过 20ng/mL 或 T2 期且 PSA 超过 10ng/mL³⁴¹；2) Gleason 评分为 8 分或更高；3) T3 到 T4 期或 4) 有症状。如果为 T3、T4 期或者 T1 或 T2 期，同时列线图显示淋巴结受累概率大于 10%，则进行盆腔 CT 或 MRI 检查，尽管在淋巴结阳性几率达到 45%前实施分期检查可能不经济。³⁴² 根据密歇根州一项质量改进协作研究的数据，已提出了基于阳性检查可能性而非单纯风险分组的影像学替代方法。⁴⁹ 对于盆腔 CT，以下条件将识别出几乎阳性检查结果的患者并减少阴性检查的数量：1) PSA 水平 > 20 ng/mL，或 2) Gleason 评分 ≥ 8，或 3) 临床分期 ≥ T3。对于骨扫描，推荐的标准包括：1) PSA 水平 > 20 ng/mL，或 2) Gleason 评分 ≥ 8。⁵⁰ 这些标准的使用可降低阴性检查结果的数量，而不会错过明显数量的阳性检查。应当考虑通过活检来进一步评估可疑的淋巴结发现。对于所有其它患者，不需要其它图像资料来分期。NCCN 指南专家们对 PET 影像的不合理使用表示关注。不建议将 FDG 或氟化物 PET 用于初始评估。

分期检查按照复发风险或病情进展/复发，将患者分类为极低、低、中、高风险临床局限性前列腺癌、或具有极高复发风险的局部晚期前列腺癌、或存在转移者。

极低风险

具有以下所有肿瘤特征患者被分类为极低复发风险组：临床分期为 T1c、活检 Gleason 评分 ≤ 6、PSA < 10 ng/mL、不到 3 针穿刺活检存在病变、任何一针内含前列腺癌组织 ≤ 50%，且 PSA 浓度 < 0.15ng/mL/g。考虑到明确治疗可能出现的副作用，对所患前列腺癌符合极低风险标准并且估计预期寿命不到 10 年的患者应当采取观察（不短于每 6 个月一

次）。与动态监测不同，观察方案不包括活检。患极低风险癌症且预期寿命为 10-20 年的患者应行动态监测。对于符合极低风险标准且预期寿命在 20 年或以上的患者，NCCN 专家组认为动态监测、EBRT 或根治性前列腺切除术均是可行的方案并应该得到深入讨论。

低风险

NCCN 指南将低风险组定义为临床分期 T1 到 T2a、Gleason 评分为 6 并且血清 PSA 水平 < 10ng/mL 的患者。对于低风险前列腺癌以及预期寿命短于 10 年的男性，建议进行观察。如果患者的预期寿命为 10 年或更长时间，初始治疗方案包括：1) 动态监测；2) EBRT 或近距离放疗；或 3) 根治性前列腺切除术 ± PLND（盆腔淋巴结受累的预测可能性为 2%或更高）。ADT 做为局限性前列腺癌的主要治疗并不会改善生存期，因而不为 NCCN 指南专家组所推荐。

目前，由于缺乏与放疗和根治性前列腺切除术比较的长期研究数据，冷冻治疗和其他局部治疗不被推荐作为局限性前列腺癌的常规主要治疗。

中度风险

NCCN 指南将中度风险组定义为临床分期 T2b 到 T2c、Gleason 评分为 7 或 PSA 值在 10 到 20ng/mL 之间的患者。存在多项不良因素的患者可转入高风险组。

对于预期寿命低于 10 年的患者，选择包括：1) 观察；2) EBRT ± ADT（4 至 6 个月），以及 ± 近距离放疗；3) 对某些小体积病变患者进行单纯近距离放疗。

对于预期生存期 ≥ 10 年的患者，初始治疗选择包括：1) 根治性前列腺切除术，如果淋巴结转移的预测概率为 2%或更高，应包括 PLND；2) EBRT ± 4 至 6 个月的 ADT，以及 ± 近距离放疗；3) 对某些小体积病变

患者进行单纯近距离放疗。此外，专家组定义了一个前列腺癌中度风险患者的良好亚组，该亚组可考虑动态监测（即主要的 Gleason 3 级[即 Gleason 评分 3+4 = 7]、活检阳性针数百分比 < 50、有 ≤ 1 个 NCCN 中度风险因素）。¹⁴ 如果预期寿命超过 10 年的患者落在中度风险不良亚组中，不建议采用动态监测（1 类推荐）。

对于前列腺癌中度风险患者中的动态监测的结局，相关文献有限。在 PIVOT 试验中，患有临床局限性前列腺癌并且预期寿命 ≥ 10 年的患者被随机分配进行根治性前列腺切除术或观察。³⁴³ 在被分到观察组的 120 位中度风险疾病患者中，仅有 13 例死于前列腺癌，与根治性前列腺切除术组的 129 位中度风险参与者中 6 例死亡相比存在非显著性的差异（HR, 0.50; 95% CI, 0.21-1.21; $P=0.12$ ）。PIVOT 研究中的中位数 10 年随访和患者低于平均水平的健康状况提示，仅可向有竞争风险的患者安全给予动态监测。其他纳入中度风险前列腺癌患者的前瞻性研究得到了整个队列 94% 至 100% 的前列腺癌特异性生存率。^{73,74,76} 专家组对这些数据加以解释，来表明可考虑对中度前列腺癌风险的患者亚组进行动态监测，尽管还需要这些研究和其他的研究中的更长期随访来增强有关这部分人群中风险和获益方面的信心。

专家组认为，对于患良好中度风险前列腺癌的男性，可考虑动态监测，但应谨慎对待（包括知情决策），并对进展采取密切监测。

高风险

专家组将临床分期为 T3a、Gleason 评分为 8 到 10 或 PSA 水平超过 20ng/ml 的前列腺癌患者归类为高风险。存在多项不良因素的患者可转为极高风险类别。首选治疗方法是 EBRT 加 2 到 3 年的新辅助/同步/辅助 ADT（1 类推荐）；单纯 ADT 疗效不够。尤其是小体积高级别肿瘤患者，应确保给予积极的局部放疗外加通常为 2-3 年的新辅助/同步/辅助 ADT。高风险组中的适合患者，在 EBRT 已完成以及继续 ADT 时可考虑

6 个周期的多西他赛，不加用强的松。加用或不加用新辅助/同步/辅助 ADT 的 EBRT 和近距离放疗的联合方案是另一种主要的治疗选择。然而，这种情况下 ADT 的最佳持续时间仍未确定。

根治性前列腺切除术 + PLND 仍是一种治疗选择，因为高风险组中较年轻或健康的患者可能会从手术中受益。

极高风险

根据 NCCN 指南的定义，极高风险（局部晚期）的患者是指临床分期为 T3b 到 T4 期、主要 Gleason 分级为 5 级或活检超过 4 针 Gleason 评分为 8 到 10。³⁴⁴ 该组的治疗选择包括：1) EBRT 和长期 ADT（1 类推荐）；2) EBRT + 近距离放疗 ± 长期 ADT；3) EBRT + ADT 和多西他赛；4) 对于某些癌肿未固定于邻近器官的某些患者，根治性前列腺切除术 + PLND；或 5) ADT，仅适用于不适合实施明确治疗的患者。

淋巴结或转移性疾病

对原发肿瘤的 ADT 或 EBRT 加 2 或 3 年的新辅助/联合/辅助 ADT 是 N1 期诊断患者的治疗选择。根治性前列腺切除术过程中发现的阳性淋巴结病变按照根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗处理。

M1 期癌症患者推荐使用 ADT 治疗。

疾病监测

对于选择动态监测的患者，合适的动态监测时间安排包括：除非有临床指征，不短于 6 个月进行一次 PSA 测定；除非有临床指征，不短于 12 个月进行一次 DRE；除非有临床指征，不短于每 12 个月进行一次前列腺活检。如果初始活检少于 10 针，或评估结果显示不一致，要在确诊后 6 个月内重复 1 次前列腺活检。

前列腺癌进展的可靠参数还有待于正在进行中的临床试验的结果。在前列腺检查改变或 PSA 水平升高时，可由医生判断是否考虑实施活检复查。可以考虑每年进行一次前列腺活检复查，以对疾病进展进行评估。当患者的预期寿命少于 10 年或处于观察期，则不适合进行活检复查。如果 PSA 水平升高，系统前列腺活检仍为阴性，可以考虑使用 mpMRI 排除前位癌。³⁴⁵ PSA 倍增时间单独用于检测疾病进展被认为不够可靠。³⁴⁶

如果重复活检显示分级为 Gleason 4 或 5，或者很多次数的活检空芯针穿刺发现肿瘤或给定针芯次数下肿瘤比例更高，那么可能发生了癌症进展。

以治愈为目的的初始治疗患者，应当在治疗后最初 5 年内每 6 到 12 个月测量一次血清 PSA，然后每年复查一次。对于高复发风险患者，每 3 个月进行一次 PSA 检测可能更好。在根治性前列腺切除术后前列腺癌复发时，Pound 及其同事发现 45% 的复发患者出现在最初 2 年内，77% 出现在最初 5 年内，96% 出现在最初 10 年内。³⁴⁷ 局部复发可能导致高发病率，而且在一些罕见病例中，复发时未见 PSA 升高。因此每年一次的 DRE 适于监测前列腺癌复发以及适于监测结直肠癌。同样，EBRT 治疗后，建议在头 5 年内每 6 个月监测一次血清 PSA 水平，然后每年一次，并建议每年至少一次 DRE 检查。如果 PSA 水平始终处于检测不出的水平，临床医生可以选择省略 DRE。

对于存在淋巴结阳性或转移性疾病的患者，临床监测的强度可根据初始 ADT、放疗或两种疗法并用的有效性来决定。这些患者的随访评估应当包括基于临床判断每 3 到 6 个月一次的病史采集和体检、DRE 和 PSA 测定。随 PSADT 下降，骨转移或死亡的相对风险增加；重要的转折点出现在 PSADT 为 8 个月时。对这些患者的应更频繁地进行骨显像检查。

³⁴⁸

接受药物或手术 ADT 的患者发生骨质疏松症的风险更高。对于这些患者，应当考虑对基线骨矿物质密度进行研究。建议采用钙剂（500mg）和维生素 D（400IU）给予补充治疗。存在骨质减少/骨质疏松症的患者应当考虑接受地诺单抗、唑来膦酸或阿仑膦酸盐治疗。

进行观察的患者应每隔 6 至 12 个月监测一次是否出现症状。可以对 PSA、肾功能和红细胞的数量进行检测。

根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗

大部分接受根治性前列腺切除术的患者都可获得前列腺癌治愈。然而，一些患者会出现病理或生化学失败。而选择出适于接受辅助或补救放疗的患者比较困难。

辅助治疗

最近发表的一些临床试验给出的高水平证据可为患者提供更适当的咨询建议。Thompson 及其同事报告了 SWOG8794 试验的结果，该临床试验招募了 425 位根治性前列腺切除术中发现前列腺外存在癌变的患者。患者随机分组后接受辅助 EBRT 或一般性治疗，中位随访时间已达 12.6 年。³⁴⁹ 初始研究报告显示，辅助 EBRT 可降低 PSA 再度上升和疾病复发的风险。³⁵⁰ 更新的报告称高风险疾病患者（精囊阳性）中，接受前列腺切除术后辅助化疗者与接受观察者相比，显示出 10 年无生化失败生存率改善（36%对 12%； $P=0.001$ ）。³⁵¹

EORTC³⁵² 实施的另一项随机临床试验在 1,005 位患者中对比了前列腺癌切除后的观察和辅助 EBRT。所有患者均存在前列腺外病变和/或切缘阳性。对于切缘阳性的患者，接受 EBRT 者的 5 年生化无进展生存率显著优于接受观察法的患者（78%对 49%），但对于切缘阴性的患者却未见这种获益。

Wiegel 及其同事实施的一项德国研究报告了对 268 位患者的研究结果。³⁵³ 所有参与者均有前列腺外病变，且在根治性前列腺切除术后检测不到 PSA 水平。与单纯观察相比，术后放疗改善了 5 年生化无进展生存率（72%对 54%；HR, 0.53；95% CI, 0.37-0.79）。总体而言，这些临床试验结果说明这些患者在持续随访时表现出生存率优势。

尽管根治性前列腺切除术后的观察是合适的，但是如美国泌尿学会（AUA）和 ASTRO 所建议的那样，手术恢复后辅助 EBRT 很可能对具有各种不良化验结果或病理学特征（包括切缘阳性、侵犯精囊和/或包膜外扩展）的患者有益。³⁵⁴ 如果出现扩散（切缘受累 > 10mm 或 ≥3 处阳性）或持续检出血清 PSA 水平，则切缘阳性特别不利。定义的目标体积包括前列腺床。³⁵⁵ 因为在 2 项试验（RTOG 9413 和 GETUG 01）³⁵⁶⁻³⁵⁸ 中缺乏无进展生存方面的获益，全盆腔照射的价值并不明确；全盆腔照射可能适用于某些患者。

如果在根治性前列腺切除术中或术后发现阳性淋巴结，应考虑以下几种治疗方案。如以上的讨论，ADT 是 1 类推荐方案（见根治性前列腺切除术后的辅助 ADT）。²⁶² 另一方案是观察，对于极低风险或低风险患者属于 2A 类推荐，对于中度风险、高风险和极高风险患者，属于 2B 类推荐。回顾数据表明，初始观察在根治性前列腺切除术时疾病为 N1 期的患者中可能是安全的，因为 369 位患者队列中 28% 在 10 年中一直未发生生化复发。³⁵⁹ 第三个方案是 ADT 加用盆腔 EBRT（2B 类推荐）。最后一个推荐基于回顾性研究和国家癌症数据库分析，其证实了在淋巴结转移患者中，与单纯辅助 ADT 相比，前列腺癌切除后 EBRT 和 ADT 能改善无生化复发生存期和癌症特异性生存期和全因生存率。³⁶⁰⁻³⁶³

根治性前列腺切除术后的生化复发

几项回顾性研究评估了治疗前 PSA 水平、Gleason 评分、PSA 倍增时间以及存在或不存在手术切缘阳性的各种组合的预后预测价值。³⁶⁴⁻³⁶⁸ 一项

大规模回顾性研究回顾了 501 位因前列腺切除术后出现可检出的和不断增加的 PSA 而接受补救放疗的患者³⁶⁷，结果显示进展的预测因素包括 Gleason 评分 8-10、EBRT 前 PSA 水平 > 2ng/ml、侵犯精囊、切缘阴性以及 PSA 倍增时间 ≤ 10 个月。然而已经证实，采用临床和病理学标准预测局部复发还是存在全身转移以及因此对术后放疗有效与否并不现实。³⁶⁹ 给予辅助或补救 EBRT 同时具有治疗价值和诊断价值—PSA 有反应表明为局部残留/局部复发。延迟生化复发需要重新分期，而列线图^{20,34} 或可用于预测疗效，但尚未获得证实。

根治性前列腺切除术后出现生化复发的患者可分为三组：1) 根治性前列腺切除术后 PSA 水平没有降低到可检出水平以下者（疾病持续存在）；2) 根治性前列腺切除术后 PSA 水平不可检出，而后出现可检测的 PSA 水平并且在以后两次或多次试验室测定时增加（疾病复发）；或 3) 偶有的病例，持续低 PSA 水平，归因于缓慢的 PSA 代谢或残余的良性组织。尚无 PSA 阈值水平共识定义，即 PSA 低到什么程度算真正“没有检出”。⁵⁴ 直到 PSA 升高前，第 3 组不需要进行进一步评估。由于单纯 PSA 升高并不一定会导致临床治疗失败³⁷⁰，针对第 1 组和第 2 组的检查必须包括对远处转移的评估。

这些特异性检测根据的是临床病史，但通常包括与 PSA 倍增时间评估、TRUS 活检、骨扫描和前列腺 MRI 联合。腹部/盆腔 CT/MRI 和 C-11 胆碱 PET 可能有用。

当患者出现症状或当 PSA 水平迅速增加时，则适合进行骨扫描检查。一项研究中，对于根治性前列腺切除术后未接受 ADT 治疗的患者，骨扫描阳性的概率低于 5%，除非是 PSA 增加到 40 到 45ng/mL。³⁷¹ 当影像提示局部复发时，TRUS 活检可能有帮助。

如果生化复发期间不怀疑有远处转移，患者可以进行观察或接受主要补救 EBRT ± ADT。³⁵⁴ 大型回顾性队列研究支持在这种情况下使用 EBRT，因为其与更低的全因及前列腺癌特异性生存率相关。^{369,372} 推荐的根治性前列腺切除术后 EBRT 剂量为 64 至 72Gy，对于由活检证实的大体复发可增加剂量。定义的靶区包括前列腺床，在某些患者中可包括整个盆腔。³⁵⁵ 当治疗前 PSA 水平低于 0.5 ng/mL 时治疗最有效。³⁴ 矛盾的是，在一项有 635 位患者的队列分析中显示补救 EBRT 在 PSA 倍增时间 <6 个月时获益最大³⁶⁹，但是另一项有 635 位患者的另一项研究报告了 PSA 倍增时间 <6 个月和 PSA 倍增时间 ≥6 个月的患者死亡率均下降。³⁷² 大多数 PSA 倍增时间较长的患者可安全地接受观察。³⁷³

如果已证实或高度怀疑存在远处转移，单纯 ADT 就成为补救治疗。虽然不建议采用单纯放疗，但是在承重骨累及等特定病例中可联合 ADT 给予转移或者出现症状的部位。对于某些患者仍可接受观察措施，ADT 延迟到出现症状或 PSA 水平提示症状即将出现。对于所有病例，主要或次要全身性治疗的形式应当根据该患者的激素状况来确定。

放疗后复发

ASTRO 和肿瘤放射治疗协作组在凤凰城修订了 2006 Phoenix 定义³⁷⁴：

1) PSA 升高至比最低 PSA 高 2ng/mL 或更高是 EBRT ± HT 治疗后生化失败的标准定义；2) 确认放疗后 PSA 呈现升高时，即使高于最低点尚未达到 2ng/mL，也应考虑进行复发评估，补救局部治疗的候选者为年轻或健康患者时尤其如此。若严格遵守 ASTRO 定义，便能够与现有的大量文献进行对比。PSA 的快速升高可能需要在满足凤凰城定义之前进行评估（前列腺活检），尤其对于较年轻或较健康的患者。

对于被考虑为局部治疗候选者的患者，仍需进一步的检查。这些患者包括最初临床分期为 T1-2 期、预期寿命 >10 年且当前 PSA <10ng/mL 的患者。³⁷⁵ 针对他们的检查包括 PSA 倍增时间评估、骨扫描以及前列腺

MRI；可考虑腹部/盆腔 CT/MRI、TRUS 活检和/或 C-11 胆碱 PET 等附加检查。治疗时 PSA 水平较低 (<5 ng/mL) 时不久治疗对于局部放疗失败最有疗效。如果分期检查未揭示转移性病变，应鼓励在放疗生化失败时进行活检。化疗后怀疑局部复发的情况下应考虑前列腺活检，包括精囊和前列腺交界处的活检，因为这是一个常见的治疗失败部位。

对于活检阳性但是远处器官转移可能性很低的患者，主要补救治疗的选择包括观察或在某些病例中由经验丰富的医生实施根治性前列腺切除术加 PLND。其他局部干预治疗方案包括冷冻疗法³⁷⁶和近距离放疗（Allen 及其同事³⁷⁷综述，包括在补救性近距离放疗）。然而，需要根据患者的疾病进展风险、治疗成功的可能性以及与补救治疗有关的风险进行个体化治疗。

放疗后生化复发后的 TRUS 活检阴性带来了临床的不确定性。观察、ADT 或进入临床试验都是可行的选择。

存在癌症转移的放射影像学证据的患者，或并非适合初始局部治疗的患者，应当进行接受 ADT 治疗或观察。

去势初治疾病进展

进展性去势初治疾病患者对治疗的选择取决于是否存在远处转移。M0 期疾病患者可接受睾丸切除术或 ADT 加 LHRH 拮抗剂或联合雄激素阻断，患者也可接受观察，直至症状出现或即将出现。M1 期疾病患者的选择包括：1) 睾丸切除术；2) LHRH 激动剂 ± 抗雄激素至少 7 天，以防止急剧增加；3) LHRH 拮抗剂；4) 联合雄激素阻断；或 5) 连续 ADT 和多西他赛 (75 mg/m²) ± 强的松 6 个周期。一线多西他赛和 ADT 的最后一种选择基于的是三期 CHARTED 和 STAMPEDE 试验的结果（如多西他赛中的讨论）。^{330,331}

基于 STAMPEDE 试验预先计划的亚组分析，不应将多西他赛给予 M0 期进展性去势初治前列腺癌患者，该试验未显示出 M0 期疾病参与患者的 OS 获益。³³⁰ 可向有小体积转移病变的患者给予多西他赛联合 ADT 的早期治疗；然而，他们的获益的确定性不及较大体积病变患者，因为该在亚组他们从治疗中比男性具有更高的容量少病一定好处，因为这个亚组在 ECOG CHARTED 研究或类似的欧洲试验（GETUG-AFU 15）中没有生存结局的明确改善。^{331,378,379} 随机对照试验的荟萃分析也得出结论，认为多西他赛在这种情况下提供了一个显著 OS 获益，没有证据表明获益依赖于病变体积。^{380,381}

在局部治疗后生化复发的情况下，应首先确定患者是否适合补救治疗。选择接受 ADT 的患者应考虑间歇性治疗方法。开始进行 ADT 的时机应根据 PSA 的变化速度、患者焦虑程度以及潜在的副作用进行个体化调整。PSA 倍增时间较短或 PSA 变化迅速以及预期寿命较长的患者，应当鼓励其考虑尽早接受 ADT 治疗。PSA 倍增时间较长并且年龄较大的患者非常适合进行观察。

对于转移性患者，应询问其与 ADT 相关的不良影响。经历过显著 ADT 副作用的患者应使用间歇性 ADT。一些没有 ADT 相关发病的患者可能发现不值得承担间歇性 ADT 治疗的不确定性。间歇性 ADT 要求密切监测 PSA 和睾酮水平，尤其是在停止治疗期间，患者可能需要在出现疾病进展征兆时转为连续性 ADT 治疗。

联合雄激素阻断治疗增加了成本和副作用，并且尚缺乏联合雄激素阻断比 ADT 更有效的前瞻性随机证据。

进展为 CRPC

主要 ADT 期间疾病进展为 CRPC 的患者应当接受试验室评估来确定睾酮的去势水平（<50 ng/dL）。影像学检查可被用来监测远处转移征兆。

影响影响学检查频率的因素包括个体风险、年龄、患者总体身体健康状况、PSA 变化速度和 Gleason 分级。

如后节中讨论的那样，应当根据肿瘤转移状况对很多全身性治疗方案加以考虑。

无转移征象 CRPC

对于没有远处转移征象（M0）的患者，首选是参加临床试验。观察是另一种选择，尤其是 PSA 倍增时间 ≥10 个月，因为这些患者将拥有相对惰性的疾病史。³⁸² 二线激素治疗主要是 PSA 倍增时间（<10 个月）较短患者的选择，因为雄激素受体可能保持活性。对于在接受联合雄激素阻断后发生进展的患者，抗雄激素治疗应当中断，从而排除“抗雄激素撤药反应”。^{383,384} 二线激素治疗可以是抗雄激素药（对于初始接受药物或手术去势的患者）、抗雄激素撤退、酮康唑（肾上腺酶抑制剂）± 氢化可的松、皮质类固醇、己烯雌酚（DES）或其它雌激素类药物。^{385,386} 然而，在尚未接受过多西他赛为基础的化疗的患者中进行的随机临床试验中，所有这些策略均未能表现出延长生存期的效果。

前列腺小细胞癌

患者采用 ADT 不再有效以及转移测试呈阳性时应考虑前列腺小细胞癌的可能。初始 Gleason 评分为 9 或 10 分的患者尤其有此风险。这些相对罕见的肿瘤与低 PSA 水平相关，尽管存在大量转移性灶和内脏病变。³⁸⁷ 应考虑取病变活检，以确定病人的小细胞组织形态学。³⁸⁸ 这些病例可以采用细胞毒性化疗（即顺铂/依托泊苷、卡铂/依托泊苷、多西他赛/卡铂）处理。^{389,390} 参与临床试验是另一种选择。由于前列腺小细胞癌的行为与肺小细胞癌相似，医生应当查阅 [《NCCN 小细胞肺癌指南》](#)。前列腺小细胞癌和神经内分泌的前列腺癌是不同的，后者的组织学可能更常见，应该不影响治疗。

转移性 CRPC

所有转移性 CRPC 患者应维持血清睾酮的去势水平 (<50 ng/dL)，并接受最佳支持治疗。具体情况下的治疗选择在下面讨论。

骨转移

对于存在 CRPC 和骨转移的患者，建议采用每 3 至 4 周一次唑来膦酸或每 4 周 120mg 地诺单抗来预防或延迟疾病相关性骨相关事件 (SRE) (1 类推荐)。SRE 包括病理性骨折、脊髓压迫症、骨骼手术或骨 EBRT。唑来膦酸或地诺单抗在 CRPC 和骨转移患者中的最佳治疗时间仍未确定。

因此建议通过对高风险患者的口腔卫生、基线牙科评估以及治疗期间避免侵入性牙科手术来降低 ONJ 风险。³⁹¹ 如果必须进行侵入性牙科手术，治疗应延迟，直到牙科医师确认患者已从该牙科手术中完全恢复。推荐接受地诺单抗或唑来膦酸的患者通过补充钙剂和维生素 D 来预防低钙血症。

需要监测肌酐清除率来指导唑来膦酸用药。对于肾功能损伤 (肌酐清除率估计为 30-60ml/min) 患者，应当降低唑来膦酸剂量，并在肌酐清除率 <30ml/min 时停止用药。³⁹² 地诺单抗可用于肾功能损伤甚至正在接受透析的患者，但出现严重低钙血症和低磷血症的可能性较高，而且地诺单抗的用药剂量、用药时间安排以及安全性均未确定。在肌酐 <30ml/min 或正在接受血液透析的 55 位患者中实施的一项单独研究评估了 60mg 剂量地诺单抗的使用情况。³⁹³ 开始地诺单抗治疗前应纠正低钙血症，而地诺单抗治疗期间需要监测血钙水平，并建议在唑来膦酸治疗期间进行同样监测，需要时进行补充。

临床研究仍处于预防骨骼疾病或推迟其发病的阶段。一项随机三期试验显示地诺单抗与安慰剂相比延迟骨转移达 4 个月，该试验包括 1432 位具

有骨骼受累高风险的非转移性 CRPC 患者。³⁹⁴ 总体生存期并没有改善，地诺单抗这项具体作用没有被 FDA 批准。

镭-223 是治疗症状性骨转移但无内脏转移的 1 类推荐治疗选择。在治疗开始和随后每次注射前都要按照 FDA 标签行血液评估。³⁹⁵ 在临床试验外联合镭-223 和化疗 (如多西他赛) 有可能造成骨髓抑制。³⁹⁵ 镭-223 可与地诺单抗或唑来膦酸联用。

对姑息性化疗或全身性止痛药无效且不适合进行局部 EBRT 的广泛转移性、疼痛、骨骼受累患者，锶-89 (89Sr) 或钐-153 (153Sm) 全身性放疗偶尔会见效。²³⁴ 开始这项治疗前应当考虑骨髓抑制风险，这可能影响接受其它全身性化疗的能力。

无症状或症状轻微

基于三期随机试验的证据，对于无症状或症状轻微、有良好体能状态 (ECOG 0-1)、预期寿命 >6 个月且无肝转移的患者，sipuleucel-T 是 1 类推荐。³³⁴ Sipuleucel-T 尚未在内脏转移患者中进行过研究。临床医生和患者应当意识到，常见的治疗获益标志 (PSA 降低、骨扫描或 CT 扫描改善) 通常不会显现，因此利用现有的检测方法并不能确定个体患者是否获益。Sipuleucel-T 治疗之后的治疗应当根据临床指征进行，尤其是在出现症状时。

无内脏转移

恩杂鲁胺和阿比特龙联合强的松是作为无症状、化疗初治和转移性 CRPC 患者一线治疗得到 1 类推荐的 2 种新治疗方法。阿比特龙应当与每日两次、每次口服 5mg 的强的松一起使用。阿比特龙不应与食物同时服用，以防止治疗产生的盐皮质激素过量症状。这些症状包括高血压、低血钾和周围性水肿。应当在治疗期间密切监测血清电解质和血压。接

受恩杂鲁胺治疗的患者没有饮食限制，并且允许但不是必须联合强的松。³²²

多西他赛 + 强的松是治疗症状性转移的传统主体（1 类推荐）。多西他赛通常不用于无症状患者，但是当患者显示快速进展或内脏转移征兆时，尽管缺乏症状可以考虑。镭-223 是治疗症状性骨转移但无内脏转移的 1 类推荐治疗方案。

其他选择包括参与临床试验和二线激素治疗（抗雄激素、抗雄激素撤退、酮康唑 ± 氢化可的松、皮质类固醇、DES 或其它雌激素）。

内脏转移

对于有内脏转移的症状性 CRPC，每 3 周一次的多西他赛和强的松是首选一线化疗方案（1 类推荐）。单纯 PSA 升高并不能确定多西他赛治疗失败；已经发现在多西他赛中加入雌氮芥会增加副作用，但不会增强疗效，因此不建议采用。³⁹⁶ 恩杂鲁胺是这种情况下的另一个 1 类推荐。阿比特龙尚未在未接受多西他赛治疗的症状性 CRPC 患者中进行正式评估。因此，它在这些患者中的使用为 2A 类推荐。对于不适合多西他赛治疗或拒绝化疗的患者，阿比特龙 + 强的松也是一种合理的治疗方案。

单用镭-223 尚未显示能够延长内脏转移或巨块型淋巴结转移 (>3-4cm) 病变患者的生存期，因此不推荐在这种情况下使用。

米托蒽醌可为无法耐受多西他赛的有症状患者提供姑息益处。^{397,398} 可选择临床试验和二次激素治疗。

恩杂鲁胺或阿比特龙治疗后进展

恩杂鲁胺或阿比特龙治疗后疾病进展的患者有以下选择：多西他赛 + 强的松（1 类）、阿比特龙 + 强的松（如果先前给予恩杂鲁胺治疗）、恩杂鲁胺（如果先前给阿比特龙）、镭-223（针对以骨转移为主无内脏转

移的疾病）（1 类推荐）、sipuleucel-T（如果无症状或症状轻微并且无内脏或肝转移，预期寿命 > 6 个月，ECOG 评分 0-1）、临床试验或二线激素治疗。所有患者可继续完成所有治疗选择，并应接受最佳支持治疗。

多西他赛治疗后进展

对于转移性 CRPC 患者采用多西他赛治疗失败后的其它最佳治疗方案尚未达成共识。选择包括阿比特龙 + 强的松（1 类推荐）、恩杂鲁胺（1 类推荐）、镭-223（针对以骨转移为主无内脏转移的疾病）（1 类推荐）、sipuleucel-T（如果无症状或症状轻微并且无内脏或肝转移，预期寿命 > 6 个月，ECOG 评分 0-1）、临床试验、再次使用多西他赛、替代化疗（米托蒽醌）和二线 ADT。所有患者可继续完成所有治疗选择，并应接受最佳支持治疗。

阿比特龙/强的松和恩杂鲁胺均代表了转移性 CRPC 的多西他赛化疗失败后的一种新治疗标准（1 类推荐），前提是这些药物未在多西他赛之前使用。

NCCN 专家组将卡巴他赛纳入到症状性转移 CRPC 患者经多西他赛治疗失败后的二线治疗方案中。基于三期随机临床研究的数据，该推荐为 1 类；但是，延长生存期相对短暂，并且副作用相对较大。³³² 医生应当遵循当前的预防性使用白细胞生长因子的指南，尤其是对于这一已经过大量治疗的高风险人群。此外，支持性治疗应当包括止吐药（包括预防性抗组胺药物、H2 受体拮抗剂以及预防性使用皮质类固醇）和对症抗腹泻药物。卡巴他赛尚未在肝功能不全患者中进行测试，因此不应用于这些患者。一旦临床疾病进展或出现不能耐受，就应停止使用卡巴他赛。

决定是否应开始对多西他赛治疗过的 CRPC 患者进行治疗，应当基于这些药物在安全性、有效性和耐受性上是否存在高水平证据以及该证据对

于个体患者的适用性。应考虑是否此前接受过这些药物的治疗。尚无数据能预示这些药物在转移性 CRPC 患者中的用药顺序，并且一些数据显示阿比特龙和恩杂鲁胺具有交叉耐药性。³⁹⁹⁻⁴⁰¹ 尚未报告有随机试验对比这些药物，也没有预测性模型或生化标记物能够识别出可能获益于其中任一药物的患者。专家组正在等待有激动人心的数据加以验证，数据提示 AR-V7 可能有助于选择治疗。⁴⁰² 治疗方案的选择在很大程度上是基于包括患者偏好、既往治疗、有无内脏病变、症状以及潜在的副作用在内的临床考虑。NCCN 建议通过影像学（即 CT、骨扫描）、PSA 检测和临床检查对患者进行密切监测，以发现疾病进展证据。如果 PSA 或骨扫描结果变化可能是暂时性急剧加重而非真正的临床疾病进展，则应继续治疗直至疾病进展或对药物不耐受。⁴⁰³ 对于仍可做为全身性治疗候选者的患者，按顺序使用这些药物是合理方案。

NCCN 的专家小组成员一致认为，再次使用多西他赛可能对某些患者（在此情况下是 2A 类推荐，而不是 1 类推荐）有用，尤其是未显示出既往多西他赛治疗时确定性进展证据的患者。一些转移性 CRPC 患者可以视作不适合紫杉烷化疗；这种患者可以考虑镭-223 或二线激素药物。此外，对于不适合基于紫杉烷的治疗方案的患者，米托蒽醌仍可做为姑息治疗方案，其依据是表现出姑息效果的以往随机研究。^{397,398} 没有化疗方案证明在卡巴他赛之后改善生存或的生活质量，尽管米托蒽醌之外的几种全身性药物已在临床试验中显示出姑息和放射影像学缓解效果（即卡

铂、环磷酰胺、多柔比星、长春瑞滨、卡铂/依托泊苷、多西他赛/卡铂、吉西他滨/奥沙利铂、紫杉醇/卡铂⁴⁰⁴⁻⁴¹³）。低剂量的强的松或地塞米松在化疗耐药情况下可提供姑息效果。⁴¹⁴ 尚未证明联合方案比序贯单药治疗方案有更大的生存获益，而采用联合治疗方案的毒性更高。在医生和患者对于治疗目标和风险/副作用以及各种替代方案进行知情讨论后，可以考虑使用这些药物治疗，期间必须包括最佳的支持性治疗。鼓励参与临床试验。

一项三期 sipuleucel-T 临床试验中，18.2% 的患者之前曾接受过化疗（包括多西他赛），因为入选资格要求包括入选前 3 个月内不得接受化疗以及入选前 1 个月内未使用过类固醇。³³⁴ 这些患者无症状或为症状轻微。一项亚组分析中，之前曾接受以及之前未接受化疗的患者均可从 sipuleucel-T 治疗中获益。

总结

本指南的目的是为治疗决策提供一个基础框架。前列腺癌是一种复杂的疾病，在治疗上存在很多争议，并且缺少很好的证据来支持众多治疗建议。医生和患者必须要考虑多个指标（包括调整预期寿命、疾病特征、预测结局和患者偏好）来定制个体患者的前列腺癌治疗方案。

表 1. 用于前列腺癌预后的可用基于组织的测试

测试	平台	被研究人群	报告结局 (测试独立预测)	参考文献	分子诊断服务计划 (MolDX) 建议
Decipher	全转录组 1.4M RNA 表达 (44,000 基因) 寡核苷酸基因芯片, 针对 FFPE 组织进行优化	根治性前列腺切除术 (RP) 后, 不良病理/高风险特征	转移 前列腺癌特异性死亡率	110,415-424	涵盖 RP 后下列情况: 1) 切缘阳性 pT2 期, 2) 任何 pT3 期疾病; 3) PSA 升高 (高于最低点)
		RP 后, 生化复发	转移 生化失败		
		RP 后, 辅助或补救放疗	转移		
Ki-67	IHC	活检, EBRT 治疗的中度到高风险	转移	425-428	未推荐
		活检, 保守治疗 (动态监测)	前列腺癌特异性死亡率		
Oncotype DX	12 个前列腺癌相关基因和 5 个对照管家基因的定量 RT-PCR	活检, 使用 RP 治疗的低到中度风险	RP 时发现非器官局限性 pT3 期或 Gleason 分级为 4 级的疾病	48,429	涵盖诊断时为 NCCN 极低和低风险前列腺癌并且预期寿命为 10-20 年的患者的活检
Prolaris	31 细胞周期相关基因和 15 个对照管家基因的定量 RT-PCR	前列腺经尿道切除 (TURP), 保守治疗 (动态监测)	前列腺癌特异性死亡率	44-47,430,431	涵盖诊断时为 NCCN 极低和低风险前列腺癌并且预期寿命至少为 10 年的患者的活检
		活检, 保守治疗 (动态监测)	前列腺癌特异性死亡率		
		活检, 局限性前列腺癌	生化复发 转移		
		活检, EBRT 治疗的中度风险	生化失败		
		RP, 淋巴结阴性局限性前列腺癌	生化复发		

PROMARK	8 个蛋白质的多重免疫荧光染色	活检, Gleason 分级为 3+3 或 3+4	RP 时发现非器官局限性 pT3 期或 Gleason 分级为 4 级的疾病	432	无评价
PTEN	荧光原位杂交或 IHC	前列腺经尿道切除 (TURP), 保守治疗 (动态监测)	前列腺癌特异性死亡率	433-435	未推荐
		活检, Gleason 分级 3+3	在 RP 时升级到 Gleason 4 级		
		RP, 高风险局限性疾病	生化复发		

表 2. 北美动态监测经验选编

中心	多伦多 ^{73,114}	约翰霍普金斯 75,112,115,116	加州大学旧金山分校 ¹¹³
患者数量	993	1298	321
中位年龄 (岁)	68	66	63
中位随访时间 (月)	77	60	43
10 年总体生存率	80%	93%	98%
癌症特异性生存率	98% (10 年)	99.9% (10 年)	100% (5 年)
治疗转换	36.5% (10 年)	50% (10 年)	24% (3 年)
治疗原因 (整个队列%)			
Gleason 分级变化	9.5%	15.1%	38%
PSA 上升	11.7%*	-	26%†
阳性淋巴结	-	0.4%	-
个人选择	-1.6%	8%	8%
*PSA 倍增时间 < 3 年 †PSA 速度 > 0.75 ng/mL/年			

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
2. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer Med 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628287>.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>.
4. Social Security Administration. Period Life Table. 2009. Available at: <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed February 8, 2016.
5. Life Tables By Country. World Health Organization; Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.692?lang=en>. Accessed February 8, 2016.
6. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. J Health Econ 2005;24:891-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129128>.
7. 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;17:168-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer 2002;95:281-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124827>.
9. 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;280:969-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
10. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. Urology 2012;80:1075-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995570>.
11. Muralidhar V, Chen MH, Reznor G, et al. Definition and validation of "favorable high-risk prostate cancer": implications for personalizing treatment of radiation-managed patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:828-835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530751>.

12. Dinh KT, Muralidhar V, Mahal BA, et al. Occult high-risk disease in clinically low-risk prostate cancer with $\geq 50\%$ positive biopsy cores: should national guidelines stop calling them low-risk? *Urology* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391387>.
13. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, et al. Incidence and predictors of upgrading and up staging among 10,000 contemporary patients with low risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194:343-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681290>.
14. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541457>.
15. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. Accessed February 8, 2016.
16. 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;69:1095-1101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>.
17. Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:878-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529282>.
18. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-1797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
19. Wong LM, Neal DE, Finelli A, et al. Evaluation of models predicting insignificant prostate cancer to select men for active surveillance of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:137-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667108>.
20. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed February 8, 2016.
21. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, Jr., et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1171-1177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587869>.
22. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:715-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705126>.

23. 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;27:4300-4305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>.
24. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165:857-863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176486>.
25. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1844-1849; discussion 1849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076291>.
26. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939-944; discussion 944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.
27. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112-119; discussion 119-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806662>.
28. 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;170:1798-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>.
29. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549487>.
30. 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;179:S20-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>.
31. Potters L, Roach M, 3rd, Davis BJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1061-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540064>.
32. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2007;70:283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826490>.
33. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults.

JAMA 2006;295:801-808. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478903>.

34. 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;25:2035-2041. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>.

35. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999;353:267-272. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929018>.

36. Khoo VS. Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:560-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16238144>.

37. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002;20:4567-4573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454114>.

38. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. Eur Urol 2014;65:554-562. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094576>.

39. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or

radiation therapy. J Natl Cancer Inst 2003;95:1376-1383. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130113>.

40. Committee on the Review of Omics-based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials, Institute of Medicine. Evolution of translational omics, lessons learned and the path forward. 2012.

Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2012/Evolution-of-Translational-Omics.aspx>. Accessed February 8, 2016.

41. Hayes DF. From genome to bedside: are we lost in translation? Breast 2013;22 Suppl 2:S22-26. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074786>.

42. Hayes DF. OMICS-based personalized oncology: if it is worth doing, it is worth doing well! BMC Med 2013;11:221. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228698>.

43. Maurice MJ, Abouassaly R, Kim SP, Zhu H. Contemporary nationwide patterns of active surveillance use for prostate cancer.

JAMA Intern Med 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121305>.

44. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. J Urol 2014;192:409-414. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508632>.

45. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in

patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2011;12:245-255. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310658>.

46. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095-1099. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361632>.

47. Freedland SJ, Gerber L, Reid J, et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:848-853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755923>.

48. Klein EA, Cooperberg MR, Carroll PR. Reply to Yuri Tolkach, Markus Kuczyk, Florian Imkamp's Letter to the Editor re: Eric A. Klein, Matthew R. Cooperberg, Cristina Magi-Galluzzi, et al. A 17-gene Assay to Predict Prostate Cancer Aggressiveness in the Context of Gleason Grade Heterogeneity, Tumor Multifocality, and Biopsy Undersampling. *Eur Urol* 2014;66:550-60. *Eur Urol* 2014. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150174>.

49. Risko R, Merdan S, Womble PR, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology* 2014;84:1329-1334. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288575>.

50. Merdan S, Womble PR, Miller DC, et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology* 2014;84:793-798. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096341>.

51. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-611. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>.

52. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011;29:595-605. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553276>.

53. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:1962-1968. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774789>.

54. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, et al. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? *J Urol* 2014;192:1390-1396. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859441>.

55. Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, Brooks JD. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 2003;61:380-385. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597952>.

56. 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;186:1818-1824. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089>.

57. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 2013;64:713-719. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787357>.

58. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. J Urol 2013. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333515>.

59. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol 2014;66:343-351. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102>.

60. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. J Urol 2013;190:1728-1734. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680307>.

61. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2014. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440235>.

62. 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;74:469-477. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774>.

63. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:694-701. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503>.

64. 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;62:68-75. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187>.

65. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693>.

66. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1249-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883001>.

67. Umbehre MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-117. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628493>.

68. Walsh L, Shore R, Auvinen A, et al. Risks from CT scans--what do recent studies tell us? *J Radiol Prot* 2014;34:E1-5. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594968>.

69. American College of Radiology. *ACR Manual on Contrast Media* v10.1. 2015. Available at:

http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2015_Contrast_Media.pdf. Accessed February 8, 2016.

70. American College of Radiology. *ACR Appropriateness Criteria*.

2013. Available at: <http://www.acr.org/quality-safety/appropriateness-criteria>. Accessed February 8, 2016.

71. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-471. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9020270>.

72. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:233-238. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993868>.

73. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512465>.

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;51:1244-1250; discussion 1251. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520>.

75. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for

favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:3379-3385.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324359>.

76. 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;54:1297-1305. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430>.

77. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. Eur Urol 2015;67:993-1005.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616709>.

78. Carter G, Clover K, Britton B, et al. Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: a systematic review of psychological morbidity and quality of life. Cancer Treat Rev 2015;41:46-60. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467109>.

79. Jeldres C, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer: Active surveillance versus radical prostatectomy. Cancer 2015;121:2465-2473. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845467>.

80. Parker PA, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. BJU Int 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714186>.

81. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. Cancer 2009;115:3868-3878. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637245>.

82. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994;8:439-443. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>.

83. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-2246. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>.

84. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012;366:981-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251>.

85. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-1328. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.

86. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23:8165-8169. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.

87. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>.
88. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>.
89. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228146>.
90. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454449>.
91. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.
92. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, et al. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1134-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912266>.
93. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276453>.
94. 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;95:868-878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>.
95. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>.
96. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004;101:2001-2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372478>.
97. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008;54:1306-1313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083294>.
98. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in

contemporary men. *Cancer* 2008;113:701-709. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18553365>.

99. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-1330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.

100. Sanda MG, Kaplan ID. A 64-year-old man with low-risk prostate cancer: review of prostate cancer treatment. *JAMA* 2009;301:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417179>.

101. Sundi D, Ross AE, Humphreys EB, et al. African American men With very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? *J Clin Oncol* 2013. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775960>.

102. Vora A, Large T, Aronica J, et al. Predictors of Gleason score upgrading in a large African-American population. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1257-1262. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864415>.

103. Abern MR, Bassett MR, Tsivian M, et al. Race is associated with discontinuation of active surveillance of low-risk prostate cancer: results from the Duke Prostate Center. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:85-90. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069729>.

104. Iremashvili V, Soloway MS, Rosenberg DL, Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *J Urol* 2012;187:1594-1599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425088>.

105. Sundi D, Faisal FA, Trock BJ, et al. Reclassification rates are higher among African American men than Caucasians on active surveillance. *Urology* 2015;85:155-160. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440814>.

106. Faisal FA, Sundi D, Cooper JL, et al. Racial disparities in oncologic outcomes after radical prostatectomy: long-term follow-up. *Urology* 2014;84:1434-1441. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432835>.

107. Pettaway CA, Troncso P, Ramirez EI, et al. Prostate specific antigen and pathological features of prostate cancer in black and white patients: a comparative study based on radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1998;160:437-442. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9679893>.

108. Powell IJ, Dyson G, Land S, et al. Genes associated with prostate cancer are differentially expressed in African American and European American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:891-897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515145>.

109. Sundi D, Kryvenko ON, Carter HB, et al. Pathological examination of radical prostatectomy specimens in men with very low risk disease at

biopsy reveals distinct zonal distribution of cancer in black American men. J Urol 2014;191:60-67. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770146>.

110. Yamoah K, Johnson MH, Choerung V, et al. Novel biomarker signature that may predict aggressive disease in African American men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2789-2796. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195723>.

111. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313:390-397. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.

112. 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;178:2359-2364; discussion 2364-2355.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>.

113. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. Cancer 2008;112:2664-2670. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>.

114. 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;28:126-131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.

115. Sheridan TB, Carter HB, Wang W, et al. Change in prostate cancer grade over time in men followed expectantly for stage T1c disease. J Urol 2008;179:901-904; discussion 904-905. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207195>.

116. 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;29:2185-2190. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464416>.

117. Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. J Urol 2010;184:1942-1946. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846681>.

118. 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;28:2810-2816.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>.

119. Bonekamp D, Bonekamp S, Mullins JK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging characterization of prostate lesions in the active surveillance population: incremental value of magnetic resonance imaging for prediction of disease reclassification. J Comput Assist Tomogr 2013;37:948-956. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270118>.

120. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013;111:1037-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464904>.
121. Klotz L. Point: active surveillance for favorable risk prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:693-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692173>.
122. Tosoian JJ, Sundi D, Trock BJ, et al. Pathologic outcomes in favorable-risk prostate cancer: comparative analysis of men electing active surveillance and immediate surgery. *Eur Urol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456680>.
123. Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, et al. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int* 2011;107:1232-1237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804478>.
124. Newcomb LF, Thompson IM, Jr., Boyer HD, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. *J Urol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327354>.
125. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, et al. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:458-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138041>.
126. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol* 2008;179:952-955; discussion 955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207185>.
127. Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2009;182:2664-2669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836757>.
128. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.
129. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597866>.
130. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int*

2012;110:1122-1128. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373045>.

131. 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;61:961-971. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280856>.

132. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:545-553. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590813>.

133. Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol* 2008;179:2212-2216; discussion 2216-2217. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423716>.

134. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>.

135. Herrell SD, Smith JA, Jr. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: what is the learning curve? *Urology* 2005;66:105-107. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194715>.

136. Smith JA, Jr., Herrell SD. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: do minimally invasive approaches offer significant

advantages? *J Clin Oncol* 2005;23:8170-8175. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278469>.

137. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009;302:1557-1564. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826025>.

138. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32:1419-1426. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733797>.

139. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008;72:412-416. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18267330>.

140. 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;62:405-417. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852>.

141. 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;62:418-430. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>.

142. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*

2013;368:436-445. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497>.

143. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440474>.

144. Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2009;56:972-980.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781848>.

145. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, et al. Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. *Urology* 2009;73:1336-1340.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362347>.

146. Davis JW, Chang DW, Chevray P, et al. Randomized phase II trial evaluation of erectile function after attempted unilateral cavernous nerve-sparing retropubic radical prostatectomy with versus without unilateral sural nerve grafting for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1135-1143. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783876>.

147. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-1265. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297079>.

148. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448592>.

149. Masterson TA, Bianco FJ, Jr., Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1320-1324; discussion 1324-1325. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515989>.

150. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-125. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.

151. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1840-1844. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.

152. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after

radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003;169:849-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>.

153. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol 2004;172:2252-2255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538242>.

154. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic? J Urol 2008;179:408-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076938>.

155. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:51-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163497>.

156. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:727-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098427>.

157. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys

2010;76:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577865>.

158. 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;309:2587-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935>.

159. 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;70:1124-1129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>.

160. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007;10:82-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983394>.

161. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. Eur Urol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790288>.

162. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical

prostatectomy. JAMA Intern Med 2013;173:1136-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689844>.

163. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, 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;24:1990-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>.

164. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-1105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128107>.

165. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:1233-1239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.

166. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:67-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.

167. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term

results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581940>.

168. Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. Radiother Oncol 2015;115:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072289>.

169. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. JAMA Oncol 2015;1:897-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181727>.

170. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer. Am J Clin Oncol 2011;34:11-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101167>.

171. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:682-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398026>.

172. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31:3860-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101042>.

173. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1172-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537541>.

174. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.

175. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2345-2367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254809>.

176. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367568>.

177. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>.

178. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for

postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110:1417-1428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.

179. Critz FA, Benton JB, Shrake P, Merlin ML. 25-Year disease-free survival rate after irradiation for prostate cancer calculated with the prostate specific antigen definition of recurrence used for radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189:878-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103235>.

180. 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;11:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.

181. 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;61:1285-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.

182. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2143-2150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691677>.

183. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152>.
184. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
185. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:289-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517328>.
186. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1297-1304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338473>.
187. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011;6:3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219625>.
188. Kang JK, Cho CK, Choi CW, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011;97:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528663>.
189. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1099-1105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336216>.
190. Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 2013;8:58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497695>.
191. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668632>.
192. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013;109:217-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060175>.
193. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:1195-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616315>.

194. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:111-117. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924979>.

195. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR brachytherapy in the management of high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:980841.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461791>.

196. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64:754-759. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491715>.

197. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:338-345. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207665>.

198. Wong WW, Vora SA, Schild SE, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009;115:5596-5606.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670452>.

199. Lee N, Wu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate

brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1457-1460.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121648>.

200. Henkel TO, Kahmann F. Permanent brachytherapy: prostate seed implants as an out-patient treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72:295-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221059>.

201. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:221-230. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656396>.

202. Al-Salihi O, Mitra A, Payne H. Challenge of dose escalation in locally advanced unfavourable prostate cancer using HDR brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:370-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832383>.

203. Fang FM, Wang YM, Wang CJ, et al. Comparison of the outcome and morbidity for localized or locally advanced prostate cancer treated by high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy (EBRT) versus EBRT alone. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:474-479.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621848>.

204. Pieters BR, van de Kamer JB, van Herten YR, et al. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined

with brachytherapy. *Radiother Oncol* 2008;88:46-52. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378028>.

205. Soumarova R, Homola L, Perkova H, Stursa M. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity. *Tumori* 2007;93:37-44. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455870>.

206. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-1199. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.

207. 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;84:114-120. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.

208. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794>.

209. Shen X, Keith SW, Mishra MV, et al. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1154-1159. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270175>.

210. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436516>.

211. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e469-476. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284039>.

212. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009;27:3923-3928. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597029>.

213. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol* 2009;32:342-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398902>.

214. Dattoli M, Wallner K, True L, et al. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. *J Oncol* 2010;2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847945>.
215. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008;12:512-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755623>.
216. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.
217. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *J Urol* 2005;174:882-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>.
218. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245439>.
219. 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;13:111-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762>.
220. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:715-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521685>.
221. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e201-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621343>.
222. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>.
223. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1076-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382757>.

224. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 2012;307:1611-1620. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>.

225. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Proton Beam Therapy for Prostate Cancer Position Statement. 2013. Available at: <https://www.astro.org/Practice-Management/Reimbursement/Proton-Beam-Therapy.aspx>. February 8, 2016.

226. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Proton Beam Therapy Model Policy. 2014. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf.

Accessed February 8, 2016.

227. Konski A, James J, Hartsell W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. Am J Clin Oncol 2009;32:423-428. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546803>.

228. 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;97:798-804. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>.

229. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369114>.

230. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. J Palliat Med 2009;12:417-426. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19416037>.

231. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.

232. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol 2014;15:1397-1406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439694>.

233. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:738-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836273>.

234. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-1365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15299062>.
235. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180:1993-2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817934>.
236. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol* 2012;62:55-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445223>.
237. 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;116:323-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937954>.
238. 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;115:4695-4704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>.
239. Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, et al. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *J Urol* 2012;188:1170-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901586>.
240. Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:618-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265382>.
241. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732157>.
242. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987;138:804-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3309363>.
243. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2144596>.
244. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate

cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2007;25:1596-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.

245. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000;355:1491-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>.

246. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002;95:361-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124837>.

247. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, et al. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol 2000;164:3-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840412>.

248. Turo R, Smolski M, Esler R, et al. Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. Scand J Urol 2014;48:4-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256023>.

249. Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, et al. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer--forward to the past? J Urol 2003;169:1735-1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686820>.

250. Langley RE, Cafferty FH, Alhasso AA, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). Lancet Oncol 2013;14:306-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465742>.

251. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA Intern Med 2014;174:1460-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023796>.

252. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:1324-1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638009>.

253. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299:289-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.

254. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.

255. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.

256. Roach M, 3rd, 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;26:585-591. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.

257. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-339. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534388>.

258. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-2504. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.

259. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.

260. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-327. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.

261. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137-2143. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307511>.

262. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-479. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.

263. Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-105. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047295>.

264. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-254. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.

265. McLeod DG, See WA, Klimberg I, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. J Urol 2006;176:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753373>.

266. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. BJU Int 2007;99:1056-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346277>.

267. Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer 1993;71:2782-2790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7682149>.

268. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 2012;367:895-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259>.

269. Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:727-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812139>.

270. Schulman C, Cornel E, Matveev V, et al. Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study

(ICELAND). Eur Urol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520703>.

271. Dong Z, Wang H, Xu M, et al. Intermittent hormone therapy versus continuous hormone therapy for locally advanced prostate cancer: a meta-analysis. Aging Male 2015;18:233-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225795>.

272. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). Eur Urol 2009;55:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823693>.

273. 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;24:3984-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>.

274. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med 2013;368:1314-1325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>.

275. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2014;14:9. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605>.

276. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.

277. 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;31:2029-2036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.

278. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421>.

279. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU Int 2013;111:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351025>.

280. Gaztanaga M, Crook J. Androgen deprivation therapy: minimizing exposure and mitigating side effects. J Natl Compr Canc Netw

2012;10:1088-1095; quiz 1088, 1096. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956808>.

281. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. JAMA 2013;310:289-296. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860987>.

282. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. J Clin Oncol 2015;33:2021-2027. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964245>.

283. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's Disease risk. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522>.

284. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:154-164. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647578>.

285. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol 2006;175:136-139; discussion 139. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>.

286. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897-7903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258089>.
287. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604342>.
288. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998;83:1561-1566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781950>.
289. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081873>.
290. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575286>.
291. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836291>.
292. National Osteoporosis Foundation. Learn about Osteoporosis. Available at: <http://nof.org/learn>. Accessed February 8, 2016.
293. World Health Organisation. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Accessed February 8, 2016.
294. 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;169:2008-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>.
295. 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;25:1038-1042. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>.
296. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17371886>.

297. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>.
298. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>.
299. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557956>.
300. 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;24:1868-1876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
301. 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;99:1516-1524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>.
302. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:92-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047297>.
303. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-1500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>.
304. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-2366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380>.
305. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433805>.
306. Schmid M, Sammon JD, Reznor G, et al. Dose-dependent effect of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer on adverse cardiac events. *BJU Int* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074405>.
307. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with

prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:1243-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732167>.

308. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. J Clin Oncol 2014;32:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344218>.

309. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol 2002;167:2361-2367; discussion 2367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992038>.

310. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, et al. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. Metabolism 1990;39:1314-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2123281>.

311. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. Clin Sci (Lond) 2003;104:195-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546642>.

312. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic

parameters in males with prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4261-4267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549659>.

313. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1305-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>.

314. Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995;154:100-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539852>.

315. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. Am J Pathol 2004;164:217-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695335>.

316. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2004;10:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760063>.

317. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med

2011;364:1995-2005. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>.

318. 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;13:983-992.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.

319. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.

320. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.

321. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>.

322. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.

323. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-1156. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104109>.

324. Food and Drug Administration. Enzalutamide label information. 2013. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203415s001lbl.pdf. Accessed February 8, 2016.

325. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

326. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>.

327. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J*

Med 2004;351:1502-1512. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

328. 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;26:242-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.

329. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:117-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853>.

330. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.

331. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.

332. 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;376:1147-1154. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.

333. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295>.

334. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>.

335. 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;94:1458-1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.

336. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>.

337. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet

2011;377:813-822. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.

338. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-1239. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586868>.

339. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.

340. College of American Pathologists. *Prostate Protocol*. 2006.

Available at:

http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2006/prostate06_pw.pdf. Accessed February 8, 2016.

341. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57:551-558. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034730>.

342. Wolf JS, Jr., Cher M, Dall'era M, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:993-999. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>.

343. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>.

344. Sundi D, Wang VM, Pierorazio PM, et al. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:57-63. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189998>.

345. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-494. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195536>.

346. Dall'era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-983. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698574>.

347. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.

348. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific

antigen doubling time. J Clin Oncol 2013;31:3800-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043751>.

349. 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;181:956-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.

350. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2006;296:2329-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.

351. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. J Urol 2008;180:2453-2457; discussion 2458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>.

352. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007;25:4178-4186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>.

353. 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;27:2924-2930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>.

354. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. J Urol 2013;190:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707439>.

355. 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;76:361-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158>.

356. 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;69:646-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.

357. Millar J, Boyd R, Sutherland J. 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: in regard to Lawton et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:646-655).

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:316; author reply 316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406900>.

358. 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;25:5366-5373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.

359. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol 2014;65:20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619390>.

360. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:3939-3947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.

361. 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;55:1003-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.

362. 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;59:832-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.

363. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435>.

364. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:134-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111581>.

365. Lee AK, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. J Clin Oncol 2005;23:8192-8197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278472>.

366. Patel R, Lepor H, Thiel RP, Taneja SS. Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. Urology 2005;65:942-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882728>.

367. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325-1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026399>.

368. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, et al. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. J Urol 2004;172:2244-2248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538240>.

369. 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;299:2760-2769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>.

370. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. Urology 1999;54:884-890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565752>.

371. Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998;160:1387-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>.

372. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. Cancer 2011;117:3925-3932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437885>.

373. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative

prostate-specific antigen failure. J Clin Oncol 2005;23:4975-4979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051949>.

374. 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;65:965-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.

375. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;153:104-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>.

376. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int 2007;100:760-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081>.

377. Allen GW, Howard AR, Jarrard DF, Ritter MA. Management of prostate cancer recurrences after radiation therapy-brachytherapy as a salvage option. Cancer 2007;110:1405-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17685384>.

378. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet

Oncol 2013;14:149-158. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.

379. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858>.

380. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422676>.

381. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>.

382. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:2918-2925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>.

383. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under

combination therapy. J Urol 1993;150:908-913. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>.

384. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). Cancer 2008;112:2393-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>.

385. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol 2004;22:1025-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>.

386. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPEs, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:3705-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>.

387. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? Cancer 2010;116:888-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052730>.

388. Yao JL, Madeb R, Bourne P, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. Am J Surg Pathol

2006;30:705-712. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723847>.

389. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:250-254.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940696>.

390. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer* 2007;110:1729-1737. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786954>.

391. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008;98:1736-1740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506174>.

392. Food and Drug Administration. Zometa (zoledronic acid) label information. 2011. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021223s027lbl.pdf. Accessed February 8, 2016.

393. Food and Drug Administration. Xgeva (denosumab) label information. 2010. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s14s124lbl.pdf. Accessed February 8, 2016.

394. 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;379:39-46. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>.

395. Food and Drug Administration. Radium-223 dichloride label information. 2013. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf. Accessed February 8, 2016.

396. Machiels JP, Mazzeo F, Clousse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5261-5268. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794543>.

397. 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;14:1756-1764. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>.

398. 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;17:2506-2513. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>.

399. Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant

prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802-1807. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585511>.

400. Lorient Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-1812. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576708>.

401. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50:78-84. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074764>.

402. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630>.

403. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17:4854-4861. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632851>.

404. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1613-1621. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520061>.

405. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:3621-3630. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649003>.

406. Beer TM, Garzotto M, Katovic NM. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:535-541. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596926>.

407. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized Phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006;67:354-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442593>.

408. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:37-41. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046711>.

409. Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, et al. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment

for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. *Anticancer Res* 2010;30:4317-4323. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036758>.

410. Lee JL, Ahn JH, Choi MK, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus prednisolone is active in patients with castration-resistant prostate cancer for whom docetaxel-based chemotherapy failed. *Br J Cancer* 2014;110:2472-2478. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736579>.

411. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol* 2009;20:703-708. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179557>.

412. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:308-312. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184327>.

413. Torti FM, Aston D, Lum BL, et al. Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1983;1:477-482.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668511>.

414. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al. A multi-centre randomised phase III trial of dexamethasone vs dexamethasone and

diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104:620-628. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990>.

415. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013;8:e66855. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826159>.

416. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 2013;190:2047-2053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770138>.

417. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol* 2015;67:778-786.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466945>.

418. Prensner JR, Zhao S, Erho N, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SChLAP1. *Lancet Oncol* 2014;15:1469-1480.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456366>.

419. Tomlins SA, Alshalalfa M, Davicioni E, et al. Characterization of 1577 primary prostate cancers reveals novel biological and clinicopathologic insights into molecular subtypes. *Eur Urol*

2015;68:555-567. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964175>.

420. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. *Eur Urol* 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058959>.

421. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 2015;67:326-333. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998118>.

422. Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:64-69. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145624>.

423. Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1038-1046. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035207>.

424. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit

from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:944-951.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667284>.

425. Khor LY, Bae K, Paulus R, et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *J Clin Oncol* 2009;27:3177-3184. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470936>.

426. Verhoven B, Yan Y, Ritter M, et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:317-323. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474109>.

427. Li R, Heydon K, Hammond ME, et al. Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: an analysis of patients in radiation therapy oncology group protocol 86-10. *Clin Cancer Res* 2004;10:4118-4124.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217948>.

428. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer* 2013;108:271-277. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329234>.

429. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy

and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:123-131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465337>.

430. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2015;113:382-389. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103570>.

431. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428-1434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460710>.

432. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2591-2600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733599>.

433. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108:2582-2589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695019>.

434. Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB, et al. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy.

Mod Pathol 2015;28:128-137. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993522>.

435. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011;17:6563-6573. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878536>.