



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南(《NCCN指南®》)

前列腺癌

2014年第2版

NCCN.org

NCCN病人指南®可在www.nccn.org/patients获取

继 续



* James L. Mohler医学博士/主席 ω
Roswell Park Cancer Institute

Philip W. Kantoff, 医学博士/副主席†
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Andrew J. Armstrong医学博士和科学硕士†
Duke Cancer Institute

Robert R. Bahnson医学博士 ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center – James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Michael Cohen医学博士
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Anthony Victor D'Amico医学博士和理学博士 §
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

James A. Eastham医学博士 ω
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Charles A. Enke医学博士 §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Thomas A. Farrington
Prostate Health Education Network (PHEN)

Celestia S. Higano医学博士 ω†
University of Washington/
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

[NCCN](#)
Maria Ho理学博士
Dorothy A. Shead理科硕士

Eric Mark Horwitz医学博士 §
Fox Chase Cancer Center

Christopher J. Kane医学博士 ω
US San Diego Moores Cancer Center

Mark H. Kawachi医学博士 ω
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Michael Kuettel医学博士、
工商管理硕士和理学博士 §
Roswell Park Cancer Institute

Timothy M. Kuzel医学博士†
Robert H. Laurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Richard J. Lee医学博士和理学博士†
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Arnold W. Malcolm医学博士 §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

David Miller医学博士和公共卫生硕士 ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Elizabeth R. Plimack医学博士和理科硕士†
Fox Chase Cancer Center

Julio M. Pow-Sang医学博士 ω
Moffitt Cancer Center

David Raben医学博士
University of Colorado Cancer Center

Sylvia Richey医学博士†
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science
Center

Mack Roach, III, 医学博士 §
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Eric Rohren医学博士和理学博士¥
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Stan Rosenfeld
University of California San Francisco
Patient Services Committee Chair

Edward Schaeffer医学博士和理学博士 ω
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Eric J. Small医学博士†
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Guru Sonpavde医学博士†
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Sandy Srinivas医学博士†
Stanford Cancer Institute

Cy Stein医学博士和理学博士†
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Seth A. Strobe医学博士和公共卫生硕士
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Jonathan Tward医学博士和理学博士 §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

¥ 诊断/介入放射学
§ 放射治疗/放射肿瘤学
ω 泌尿学
† 肿瘤内科
£ 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。
□ 病理学
* 编委会成员

继 续
[NCCN指南专家组公开信息](#)

[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、分期检查、复发风险\(PROS-1\)](#)

[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：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\(PROS-8\)](#)

[晚期病变：全身治疗\(PROS-9\)](#)

[晚期病变：前列腺癌去势后复发的附加全身治疗\(PROS-10\)](#)

[估算预期寿命的原则\(PROS-A\)](#)

[影像学原则\(PROS-B\)](#)

[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\(PROS-F\)](#)

[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。因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

若要在网上查找NCCN成员机构进行的临床试验，请[点击这里](#)：

nccn.org/clinical_trials/physician.html。

NCCN对证据和共识的分类：

除非另有说明，所有建议均为2A类。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)

这些指南是作者对目前公认治疗方法意见的证据和共识的声明。欲参考或应用这些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)对于指南内容的使用或应用不做任何陈述或保证，对以任何形式使用或应用这些内容不负任何责任。这些指南的版权属于美国国家综合癌症网络(NCCN)。保留一切权利。未得到NCCN明确书面许可，不得采用任何形式对这些指南和插图进行复制。

©2014。

《NCCN前列腺癌指南》2014年第2版相比2014年第1版的变化汇总包括：

[讨论部分](#)

- 讨论部分进行了更新，以反映更改的算法。

《NCCN前列腺癌指南》2014年第1版相比2013年第4版的变化汇总包括：

[PROS-1](#)

- 预期寿命 ≤ 5 年且没有症状，除了高风险患者外在出现症状之前勿需进一步检查或治疗，把“高风险患者”改为“高风险或极高风险组”。
- 标题由“复发风险”改为“风险组”。
- 低风险组，Gleason评分由“2-6”改为“ ≤ 6 ”。
- 新增脚注b: [见影像学原则 \(PROS-B\)](#)。

[PROS-2](#)

- 初始治疗，动态监测：
 - ▶“PSA检查至少每6个月一次”改为“PSA至多每6个月一次，除非有临床指征”。
 - ▶“DRE检查至少每12个月一次”改为“DRE至多每12个月一次，除非有临床指征”。
 - ▶“重复前列腺活检每12个月一次”改为“至多每12个月进行一次前列腺活检，除非有临床指征”。
 - ▶修改脚注f: “动态监测包括监测病程，以期在发现癌症进展时能及时采用具有潜在治愈的治疗”。
- 预期患者生存期，“ ≥ 10 年”改为“10-20年”。
- 预期患者生存期 ≥ 20 年，初始治疗，RT: 删除(每日IGRT加IMRT/3D-CRT)。
- 辅助治疗，淋巴结转移: 治疗方案的顺序改为“ADT (1类推荐) $\pm$ RT (2B类推荐)或观察”。
- 新增脚注j: 观察包括监测病程，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显示即将出现症状时能提前提供姑息治疗。

[PROS-4](#)

- 预期患者生存期 < 10 年：
 - ▶“观察”替换动态监测。
 - ▶新增脚注j至观察
 - ▶初始治疗，放疗: 删除“(每日IGRT加IMRT/3D-CRT) $\pm$ 短期新辅助/联合/辅助ADT (4-6个月)”。
- 预期患者生存期 ≥ 10 年：
 - ▶初始治疗，RT: 删除“(每日IGRT加IMRT/3D-CRT) $\pm$ 短期”新辅助/联合/辅助 ADT (4-6个月)。
 - ▶辅助治疗，淋巴结转移: 治疗方案的顺序改为“ADT (1类推荐) $\pm$ RT (2B类推荐)或观察 (2B类推荐)”。
 - ▶“检测不到PSA”新增“或最低值”。
 - ▶“可检测到PSA”改为“PSA失败”。
 - ▶“根治性前列腺切除术后复发”改为“根治性前列腺切除术后生化失败”。
 - ▶“放疗后复发”改为“放疗复发”。

[PROS-5](#)

- 初始治疗，RT: 删除“(每日IGRT加IMRT/3D-CRT)+长期新辅助/联合/辅助”。
- 高风险组，初始治疗: “RP+PLND”删除(合适患者: 肿瘤没有固定)。
- 新增脚注j至观察。
- “根治性前列腺切除术后复发”改为“根治性前列腺切除术后生化失败”。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

[PROS-6](#)

- 初始治疗或病理, N1或M1, 监测; 删除“(包括DRE)”。
- RP后复发, PSA没有降到不可检出水平以下; 新增“(PSA持续)”。
- RP后复发, 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; 新增“(PSA复发)”。
- 根治性前列腺切除术后复发改为“根治性前列腺切除术后生化失败”。

[PROS-7](#)

- “根治性前列腺切除术后复发”改为“根治性前列腺切除术后生化失败”。
- PSA没有降到不可检出水平以下; 新增“(PSA持续)”。
- 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; 新增“(PSA复发)”。
- 更改检查的顺序。
- 新增“±C-11胆碱PET”。
- 在“±骨扫描”之后新增“(亚甲基二膦酸盐[MDP]或氟化钠[NaF])”。
- 新增脚注j至观察。

[PROS-8](#)

- “放疗后复发”改为“放疗复发”。
- 更改检查的顺序。
- 前列腺活检改为“TRUS活检”。
- 直肠内MRI改为“前列腺MRI”。
- 新增“±C-11胆碱PET”。
- 新增“观察”。
- 新增脚注j至观察。

[PROS-9](#)

- 新增“观察”。
- 新增脚注j至观察。
- 新增脚注b: [见影像学原则\(PROS-B\)](#)。

[PROS-10](#)

- “远处”转移检测结果为阴性
- 观察, 尤其当PSADT≥10个月
- 二线激素治疗, 增加“尤其当PSADT<10个月”。
- 类固醇改为“皮质类固醇”。
- 替换脚注: “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”改为[见影像学原则\(PROS-B\)](#)。

[PROS-11](#)

- “远处”转移检测结果阳性
- 新增“最佳支持治疗”为症状性CRPC的治疗方案。

[PROS-B](#)

- 这是新增页面: 影像学原则。

[转下页](#)

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, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

[PROS-C 第1/2页](#)

- 新增以下项目：《2014年NCCN前列腺癌指南》对动态监测和观察予以区分。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>100ng/mL），然后可以开始姑息性ADT治疗。
- 修改第三条项目：对于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\(PROS-2\)](#)。
- 新增以下项目：观察包括监测病程，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显示即将出现症状时能及时提供姑息治疗。
- 为了保持一致性，修改第六条项目：
 - “DRE检查至少每6个月一次”改为“DRE至多每6个月一次，除非有临床指征”。
 - “PSA检查至少每12个月一次”改为“PSA至多每12个月一次，除非有临床指征”。
- 删除：如果初次前列腺针吸活检≥10针，则应在18个月内实施针吸活检，且每12个月一次。
- 修改了声明：当患者的预期寿命少于10年或适合观察时，不适合进行活检复查。

[PROS-C 2/2页](#)

- 新增：观察的优势：
 - 避免不需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。
- 新增：观察的劣势：
 - 存在不出现症状或PSA水平升高的情况下发生尿潴留或病理性骨折的风险。

[PROS-D 第1/2页](#)

- 主要外照射放疗(EBRT)：
 - 新增以下项目：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至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。
 - 新增以下项目：大分割影像引导IMRT/SBRT方案(每次6.5Gy或更大剂量)是新出现的治疗方式，单机构和汇总报告显示其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。
 - 删除：“当疾病负荷较低时，治疗结果似乎更好。在PSA超过0.5ng/ml前，应进行放射治疗。”
- 主要/补救近距离放疗：
 - 第一条项目：“4-6个月”改为“2-3年新辅助/联合/辅助ADT”。
 - 修改项目：存在极大或极小前列腺、膀胱出口梗阻症状(国际前列腺症状评分(IPSS)高)、或之前接受过经尿道前列腺电切术的患者，植入更为困难，可能出现副作用增加。新辅助ADT有可能将前列腺缩小到可接受的大小，但是也要考虑到ADT可能引起毒性增加以及前列腺可能不缩小。
 - 修改项目：高剂量率(HDR)近距离放疗可单独使用或联用EBRT(40-50Gy)，以替代LDR。常用的增强方案包括9.5-11.5Gy进行2次、5.5-7.5Gy进行3次以及4.0-6.0Gy进行4次。单独HDR治疗的一个常用方案是13.5Gy进行2次。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

[PROS-D 第2/2页](#)

•前列腺切除术后放射治疗

- ▶辅助RT的适应症包括pT3病变、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一经改善/稳定时进行辅助RT。新增“切缘阳性和PSADT>9个月的患者可能获益最大”。
- ▶辅助/补救性前列腺切除术后RT的推荐处方剂量为64-68Gy，改为“70Gy的标准分割”。
- ▶定义的目标体积包括前列腺床。新增：“可以给予盆腔淋巴结照射，但是盆腔放疗没有必要。”

[PROS-F](#)

•把晚期疾病的ADT时机分为两部分：生化失败后ADT使用以及ADT用于转移性病变。

•生化失败后ADT使用：

- ▶新增一个项目：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，而且间歇性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。

•ADT用于转移性病变：

- ▶新增一个项目：ADT是转移性前列腺癌患者的金标准。
- ▶新增一个项目：一项三期试验对间歇性ADT和连续性ADT进行了比较，但该研究在统计学上没有做出非劣效性的定论，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。
- ▶新增一个项目：使用间歇性ADT时，要密切监测PSA和睾酮水平以及可能需要行影像学检查，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时转为连续性ADT治疗。

[PROS-G](#)

•添加下列项目：

- ▶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。
- ▶根据在有症状的mCRPC患者中进行的3期临床试验的数据，将每3周一次的多西他赛加减强的雄激素剥夺治疗作为优先考虑的一线化疗选择。已在不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案并伴有临床症状的患者中对镭-223进行了研究，结果显示镭-223能改善总体生存期。尽管未在这种情况下研究阿比特龙和恩杂鲁胺，但是对于多西他赛治疗后存在症状的患者，这两种治疗均显示有效，因此在这种情况下是合理的选择。米托蒽醌和强的松可提供姑息治疗，但是研究显示不能延长生存期。(见PROS-F第3/4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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

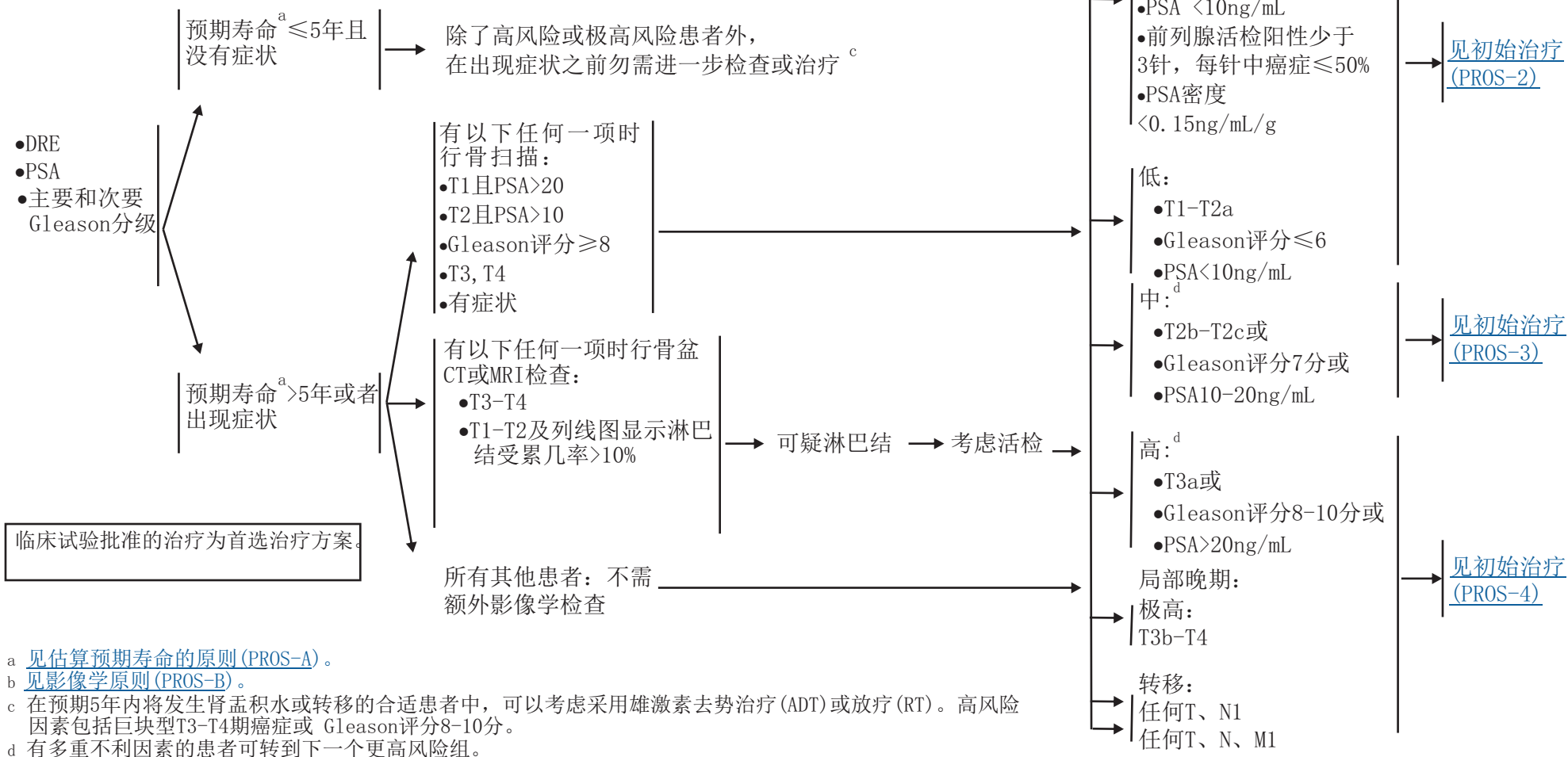
初始前列腺癌诊断

初始临床评估

分期检查^b

风险组

临床局限性：



^a 见估算预期寿命的原则 (PROS-A)。

^b 见影像学原则 (PROS-B)。

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

^d 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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

风险组

预期患者
生存期^a

初始治疗

辅助治疗

极低
●T1c
●Gleason评分≤6
●PSA<10ng/mL
●前列腺活检阳性少于3针，任何针中有≤50%癌症
●PSA密度<0.15ng/mL/g

≥20岁^e

动态监测^f

- PSA至多每6个月一次，除非有临床指征
- DRE至多每12个月一次，除非有临床指征
- 最多每12个月进行一次前列腺活检，除非有临床指征

Rt^g或近距离放疗

如果预测淋巴结转移的概率≥2%，则行根治性前列腺切除术(RP)^h±盆腔淋巴结切除术(PLND)

不良特征：ⁱ

RT^g

或

观察^j

淋巴结转移：
ADT^k(1类推荐)±RT^g
(2B类推荐)

或

观察^j

见监测
(PROS-6)

10-20岁^e

动态监测^f

- PSA至多每6个月一次，除非有临床指征
- DRE至多每12个月一次，除非有临床指征
- 最多每12个月进行一次前列腺活检，除非有临床指征

进展性病变¹

见初始临床评估(PROS-1)

<10岁^e

观察^j

^a 见估算预期寿命的原则(PROS-A)。

^e NCCN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。

^f 动态监测是指动态监测疾病病程，以期在发现癌症进展时能及时采用具有潜在治愈的干预。见动态监测原则(PROS-C)。

^g 见放射治疗原则(PROS-D)。

^h 见手术原则(PROS-E)。

ⁱ 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。

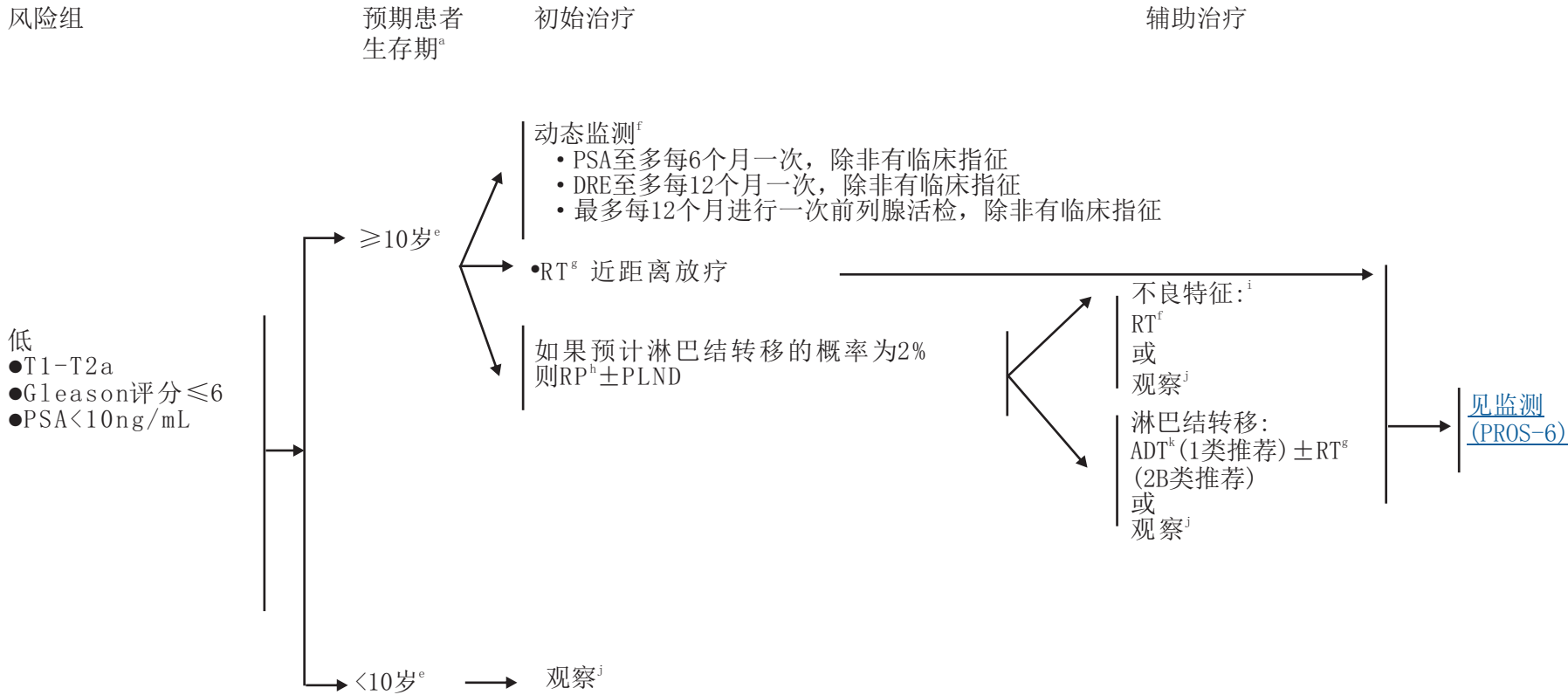
^j 观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显示即将出现症状时能及时提供姑息治疗。见动态监测和观察原则(PROS-C)。

^k 见雄激素去势治疗原则(PROS-F)。

¹ 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。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



a 见估算预期寿命的原则 (PROS-A)。

e NCCN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。

f 动态监测是指动态监测疾病病程，以期在发现癌症进展能及时采用具有潜在治愈的干预。见动态监测原则 (PROS-C)。

g 见放射治疗原则 (PROS-D)。

h 见手术原则 (PROS-E)。

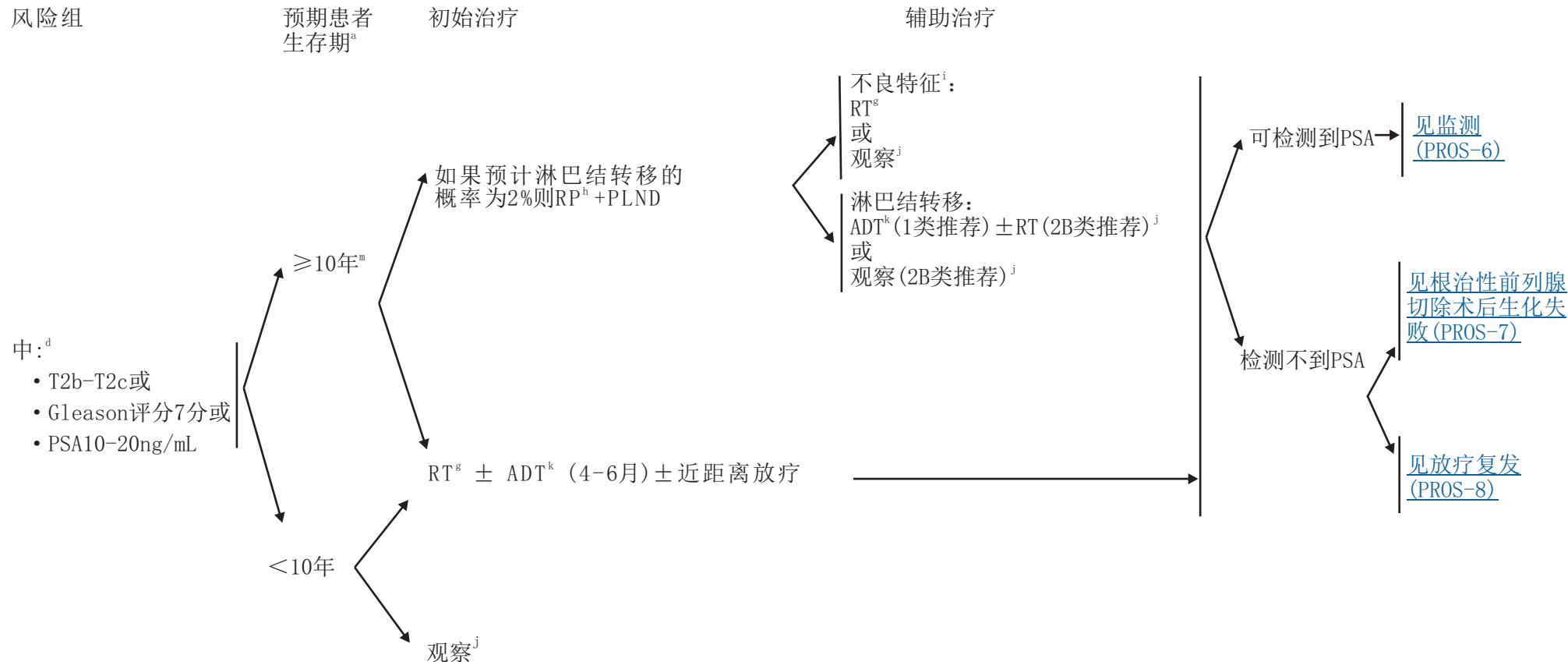
i 不良化验结果/病理学特征包括：切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或可检出PSA。

j 观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显示即将出现症状能及时提供姑息治疗。见动态监测和观察原则 (PROS-C)。

k 见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



^a 见估算预期寿命的原则 (PROS-A)。

^d 有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

^g 见放射治疗原则 (PROS-D)。

^h 见手术原则 (PROS-E)。

ⁱ 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。

^j 观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显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)。

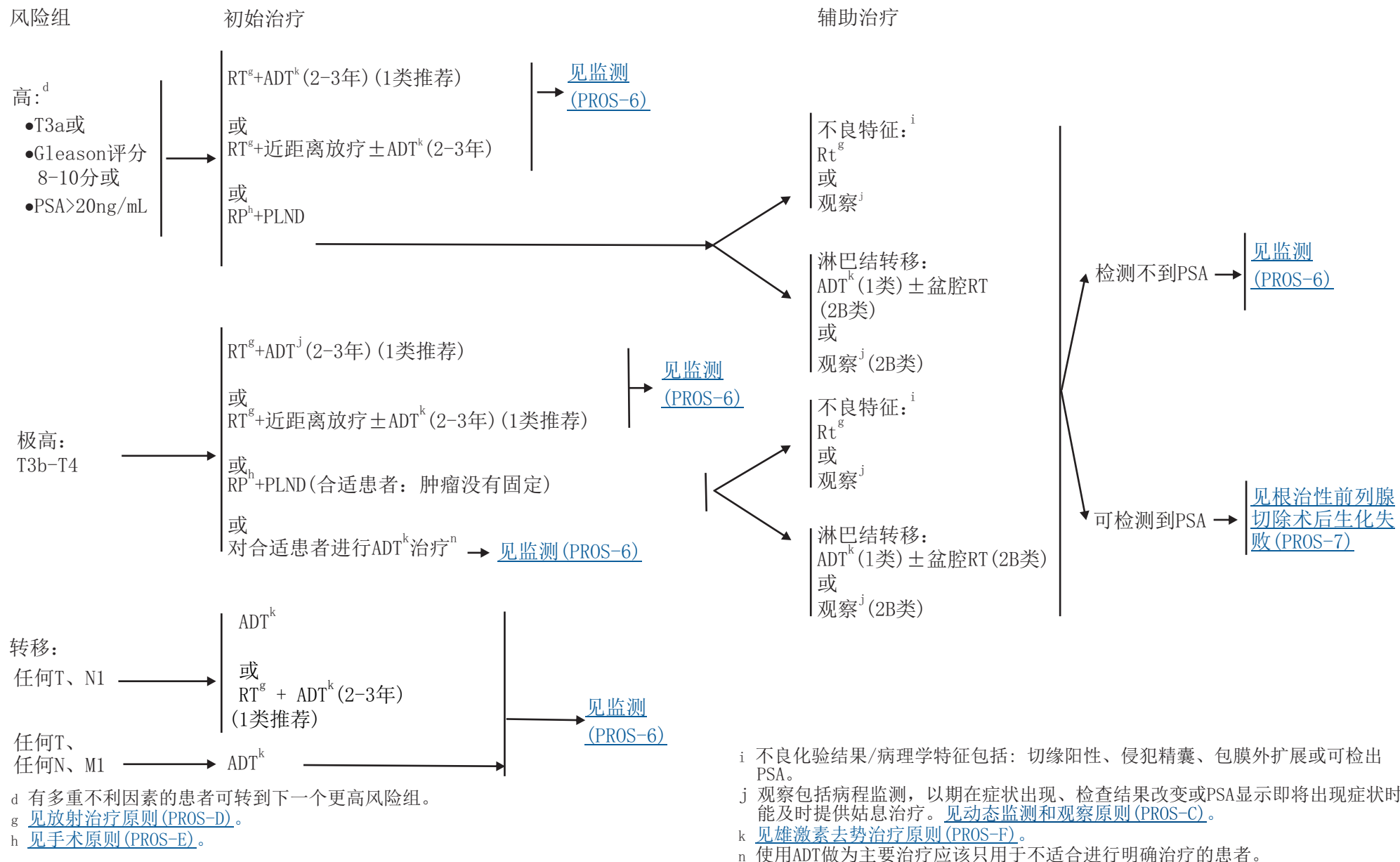
^k 见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

^l 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。

^m 对于预期寿命>10年、有中度和高度风险的临床局限性前列腺癌患者，不建议进行动态监测 (1类建议)。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



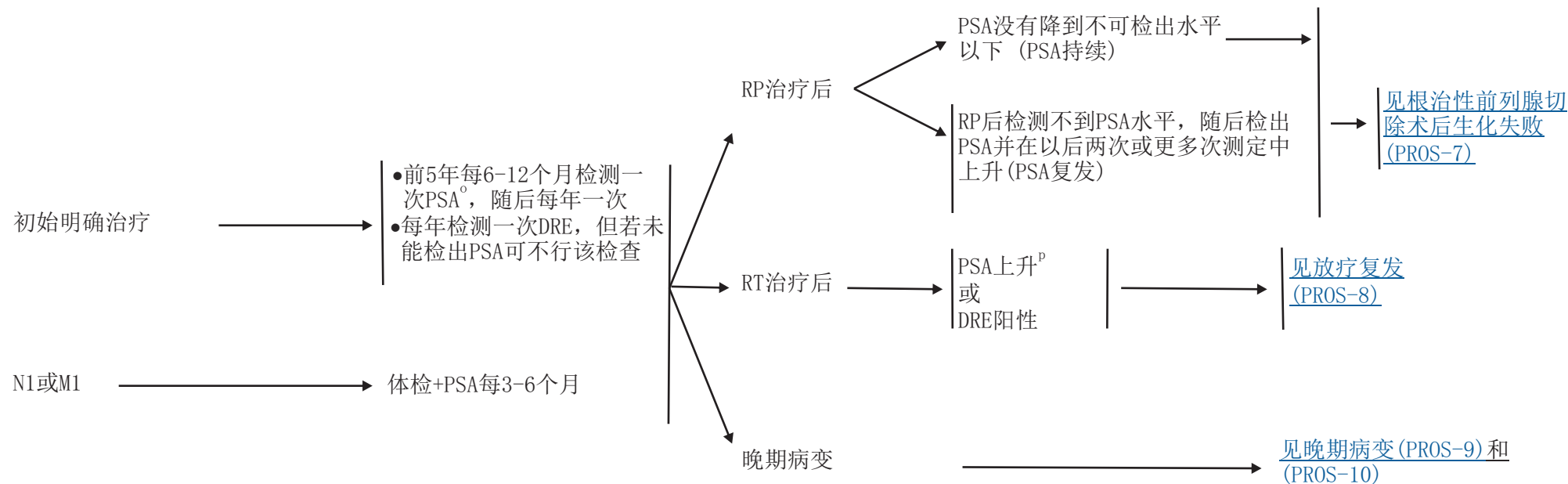
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

初始治疗或病理

监测

复发



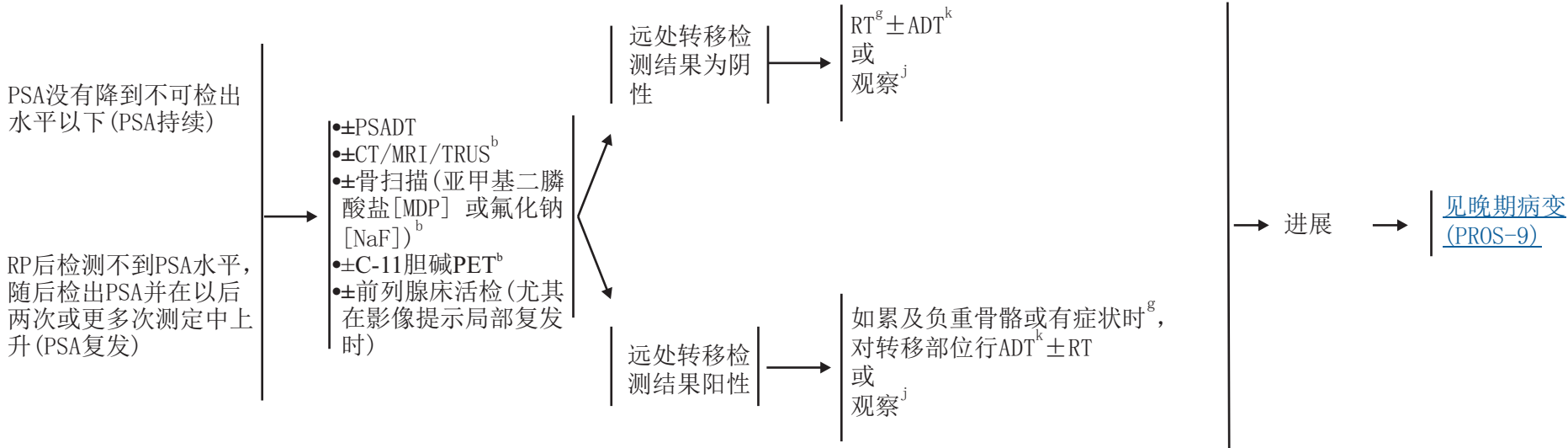
o 可能需要每3个月一次PSA，以明确病变状况，尤其在高危患者中。

p RT0G-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比最低PSA升高2ng/mL或以上；以及2) 应在“发现时”确定失败日期，而不应往前追溯。他们建议，在EBRT单一治疗 (没有使用激素治疗) 后，研究者应按照ASTRO共识定义，严格遵照指南进行足够时长的随访，以免因随访时间短而产生假象。例如，如果中位随访时间为5年，则应当引用3年时的控制率。若严格遵守ASTRO定义，便能够与现有的大量文献进行对比。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

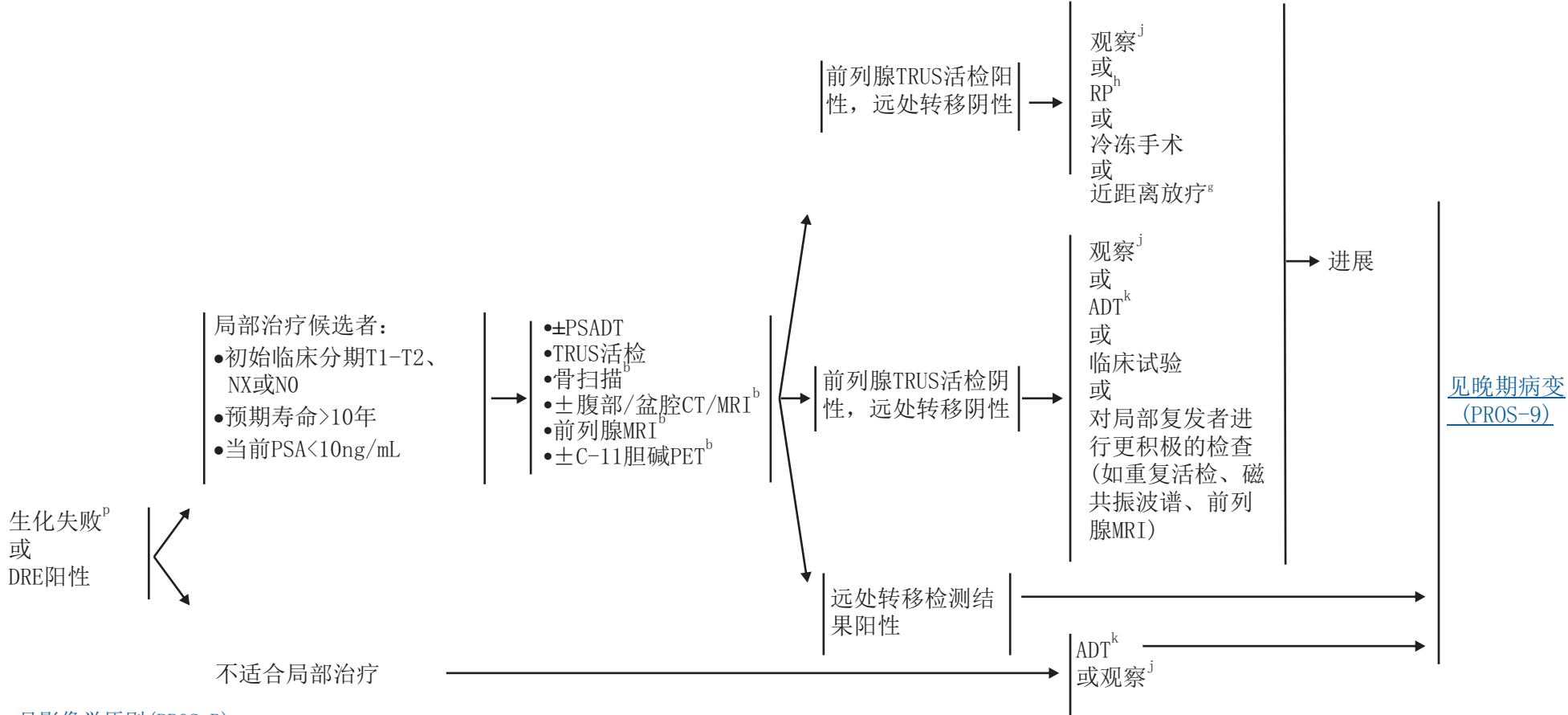
根治性前列腺切除术后生化失败



^b 见影像学原则 (PROS-B)。
^g 见放射治疗原则 (PROS-D)。
^j 观察包括病程监测, 以期在症状出现、检查结果改变或PSA显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)。
^k 见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。

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, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

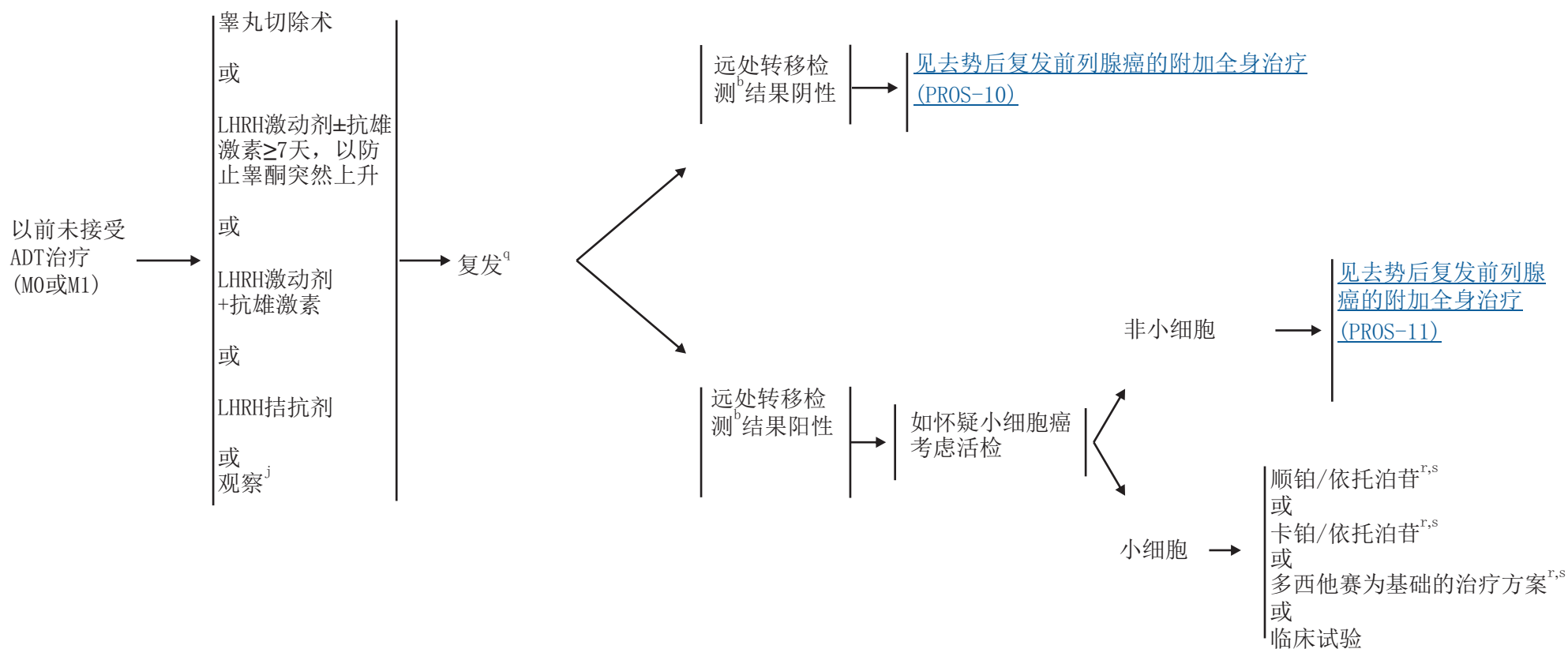
放疗复发



^b 见影像学原则 (PROS-B)。
^g 见放射治疗原则 (PROS-D)。
^h 见手术原则 (PROS-E)。
^j 观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显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)。
^k 见雄激素去势治疗原则 (PROS-F)。
^d RTOG-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比最低PSA升高2ng/mL或以上；以及2) 应在“发现时”确定失败日期，而不应往前追溯。他们建议，在EBRT单一治疗(没有使用激素治疗)后，研究者应按照ASTRO共识定义，严格遵照指南进行足够时长的随访，以免因随访时间短而产生假象。例如，如果中位随访时间为5年，则应当引用3年时的控制率。若严格遵守ASTRO定义，便能够与现有的大量文献进行对比。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

晚期病变：全身治疗



b 见影像学原则 (PROS-B)。

j 观察包括病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显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)。

q 确保睾酮保持在去势水平。

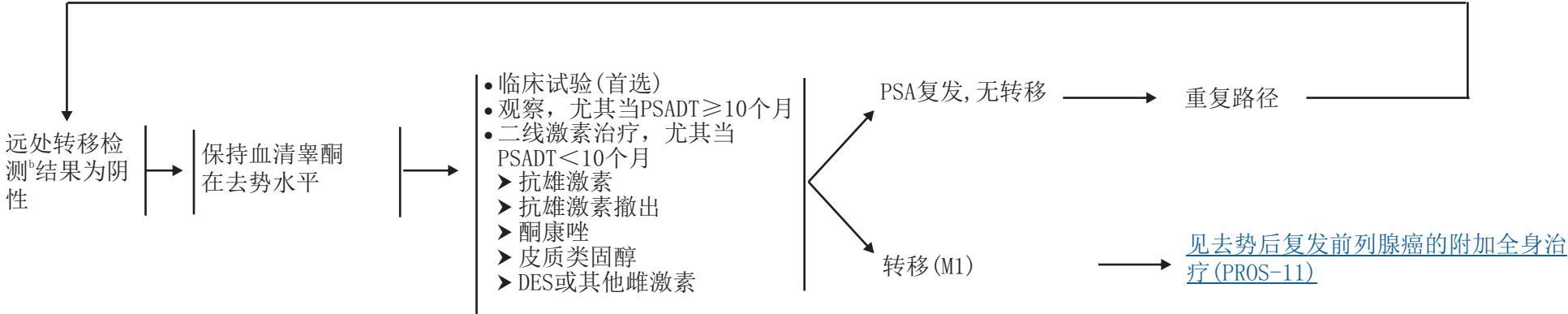
r 见免疫治疗和化疗的原则 (PROS-G)。

s 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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

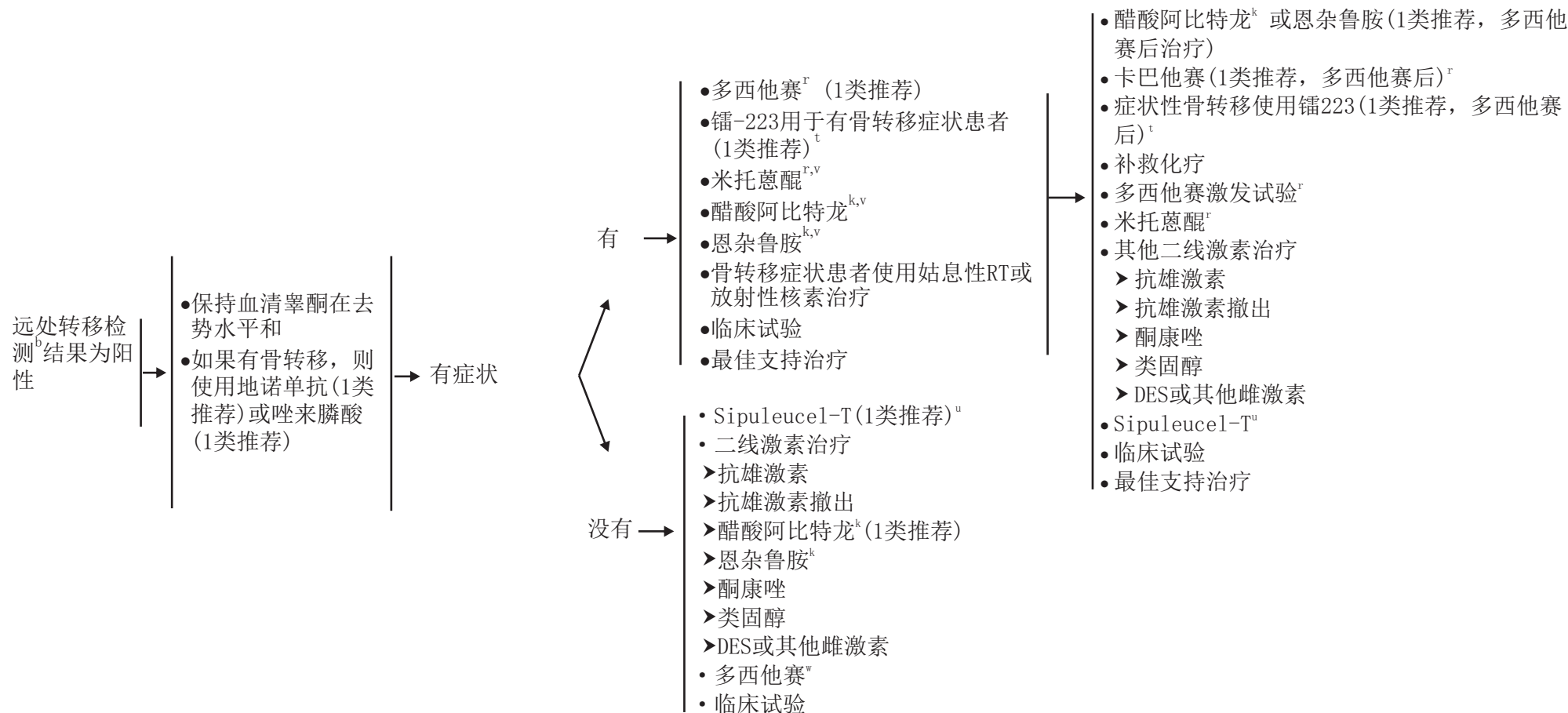
晚期病变：去势后复发前列腺癌的附加全身治疗



^b 见影像学原则 (PROS-B)。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

晚期病变:去势后复发前列腺癌的附加系统治疗

^b 见影像学原则(PROS-B)。^k 见雄激素去势治疗原则(PROS-F)。^r 见免疫治疗和化疗的原则(PROS-G)。^t 镭-223未被批准与多西他赛或任何其他化疗联合使用。见放射治疗原则(PROS-D第2/2页)。^u Sipuleucel-T适合无症状或症状轻微、且ECOG体能状态为0-1的患者。Sipuleucel-T不适用于有“肝转移”或预期寿命<6个月的患者。^v 用于不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案的患者。^w 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肝转移患者,即便缺乏临床症状。

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,因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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)
- 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. 预期寿命和早期诊断的价值。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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

影像学原则

影像学目标

- 进行影像学检查来检测和表征病变，以指导适当的治疗。
- 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后早期生化失败患者，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，骨扫描阳性较罕见。

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，对评估病理性骨折的风险尤其有用。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%。

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。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

影像学原则

骨扫描

- 放射性核素骨扫描（也称为核素骨显像）是一种用于评估骨转移性病变的核医学技术。
 - 注入与骨基质具有亲和力的放射性化合物，对骨骼结构进行定位。
 - 摄取增加的部位提示骨转换加速，表明可能存在转移性病变。
 - 可以根据活动的整体模式，或联合解剖影像学，对骨转移性病变进行诊断。
- 主要的骨扫描技术包括：
 - 常规骨扫描，使用99m锝-美罗酸盐和伽马相机，采用平面成像或单光子发射计算机断层成像术(SPECT)的三维成像。
 - PET骨扫描，使用18F-NaF和PET扫描器。
 - 当使用混合成像设备(SPECT/CT或PET/CT)进行成像时，可以从两种技术获得附加值，这允许SPECT或PET示踪剂定位CT解剖的登记。
- 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 ≥ 10 、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，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、以及内脏转移性病变。
 - 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被用于对选定患者进行初始分期(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，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CT检查。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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，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。
- 某些临床情况中，如前列腺活检阴性的情况下放疗后PSA水平升高或DRE阳性，先进MRI（直肠内MRI、MR灌注/扩散、对比度增强、MR光谱）可以提供额外的信息。在考虑局部补救治疗的患者中，这项技术的应用可能是特别有用。

正电子发射断层扫描/计算机断层扫描

- PET/CT使用胆碱示踪剂后，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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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。
- 《2014年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 \(PROS-2\)](#)。
- 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。
- 观察包括监测病程，以期在症状出现、检查结果改变或PSA显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癌症患者应当定期随访。对年轻人的随访要比对老年人更为严格。随访应当包括：
 - ▶PSA至多每6个月一次，除非有临床指征。
 - ▶DRE 至多每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。
 - ▶如果前列腺检查出现变化或PSA升高，应当考虑重复进行前列腺活检，但两个指标均不能可靠地检测前列腺癌进展。
 - ▶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。尽管多参数MRI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。
- 下列情况下可能发生癌症进展：
 - ▶重复前列腺活检时发现为Gleason4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

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

动态监测和观察原则

- 动态监测的优点：
 - ▶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
 - ▶减少对于小的慢性癌症进行不必要治疗的风险
- 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。
- 动态监测的缺点：
 - ▶可能错过治愈机会
 - ▶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
- 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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

放射治疗原则

主要外照射放疗 (EBRT):

- 高度适形RT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SBRT代替常规分割方案。
- 高风险的癌症患者是盆腔淋巴结照射外加共2–3年新辅助/联合/辅助ADT的候选者(1类推荐)。
- 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/补救近距离放疗:

- 永久性低剂量率(LDR)近距离放疗作为一种单一疗法，适用于低风险癌症患者的治疗。对于中度风险癌症，可采用近距离放疗结合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(国际前列腺症状评分(IPSS)较高)或之前接受过经尿道前列腺电切术的患者，植入更为困难，可能出现副作用增加。新辅助ADT有可能将前列腺缩小到可接受的大小，但要考虑到ADT可能引起毒性增加以及前列腺不出现缩小。
- 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，钽-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)，以替代LDR。常用的增强方案包括9.5–11.5 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。
- 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 x 2次。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

放射治疗原则

前列腺切除术后放疗：

- 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患者，证据支持采用辅助性/补救性RT。
- 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。切缘阳性和PSADT >9个月的患者可能获益最大。
- 补救RT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水平低于1ng/mL且PSADT缓慢时，治疗最有效。
- 前列腺切除术后辅助/补救性RT按标准分次的推荐处方剂量为64-70Gy。
- 定义的目标体积包括前列腺床。可以给予盆腔淋巴结照射，但是盆腔放疗没有必要。

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CRPC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)的发生风险较低。
- 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 $\geq 50 \times 10^9/L$ (每个标签，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800cGy单次照射来取代3000cGy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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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术包括切除所有受累淋巴结组织，其区域边界为：前为髂外静脉，侧为盆腔侧壁，内为膀胱壁，后为盆腔底部，远侧为耻骨韧带，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RP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。利用神经移植物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。

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

雄激素去势治疗原则

用于局部疾病的ADT

- 强烈反对在临床试验外用新辅助ADT来替代RP。
- 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，RP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。

生化失败的ADT使用时机

- 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、患者焦虑程度以及ADT的短期和长期副作用的影响。
- 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(即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。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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，但该研究在统计学上没有做出非劣效性的定论，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。
- 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，因此不应被推荐。其副作用不同，而且总体上耐受性更佳。
- 无临床资料支持使用三联雄激素阻断(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。尚未确定血清睾酮下降的最佳水平。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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(去势后复发前列腺癌[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,即非转移性CRPC对转移性CRPC(mCRPC),以及是否存在症状,来确定患者的可用治疗方案。
- 当患者未接受过多西他赛治疗 and 没有症状或有轻微症状时,给予二线激素治疗,包括增加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),增加肾上腺/旁分泌雄激素合成抑制剂(酮康唑、阿比特龙),或考虑使用雌激素,如DES。
- 在一项在mCRPC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与强的松的使用为1类推荐。使用阿比特龙时需要持续监测的副作用包括:高血压、低血钾、周围水肿、房颤、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。
- 在针对未接受过多西他赛治疗的患者的未对照研究中,恩杂鲁胺(每日160mg)治疗使得PSA出现显著降低,但是直到该情况下完成的随机对照实验报道了结果后,恩杂鲁胺在该情况中的使用才列为2A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转移性mCRPC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。阿比特龙获准用于这种情况,推荐级别为1类推荐,恩杂鲁胺在这种情况下使用尚有待批准,两种药物均适用于不适合采用多西他赛治疗的患者。
- 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。

[转下页](#)

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,因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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。美国骨质疏松症基金会指南提出的建议有：1)所有50岁以上的男性补充钙(每日1200mg)和维生素D3(每日800-1000IU)；以及2)当男性髋骨骨折的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60mgSQ)、唑来膦酸(每年5mg静注)和阿屈膦酸盐(每周70mg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60mgSQ)、唑来膦酸(每年5mg静注)和阿屈膦酸盐(每周70mg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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

化疗和免疫治疗原则

- 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。
- 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去势后复发前列腺癌患者，可以考虑使用Sipuleucel-T：
 - ◇良好的体能状态(ECOG 0-1)
 - ◇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。
- 根据在有症状的mCRPC患者中进行的3期临床试验的数据，将每3周一次的多西他赛士强的松治疗作为优先考虑的一线化疗选择。已在不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案、具有临床症状的患者中对镭-223进行了研究，结果显示镭-223能改善总体生存期。尽管未在这种情况下研究阿比特龙和恩杂鲁胺，但是对于多西他赛治疗后存在症状的患者，这两种治疗均显示有效，因此在这种情况下两者都是合理的选择。米托蒽醌和强的松可提供姑息治疗，但是研究显示不能延长生存期。（见PROS-F第3/4页）。
- 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。
- 多西他赛为基础的化疗方案失败时，应鼓励患者参与临床试验。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批准用于多西紫杉醇治疗后的二线治疗。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。

[转下页](#)

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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

化疗和免疫治疗原则

- 对于以前用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缓解症状作用。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RT。
 - ▶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 $<30\text{mL/min}$ 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 $<30\text{mL/min}$ 的患者。若肌酐清除率 $<60\text{mL/min}$ ，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，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

表1. 前列腺癌TNM分级系统原发肿瘤 (T)
临床

TX	原发肿瘤不能评价
T0	无原发肿瘤的证据
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	区域淋巴结无法评价
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	有区域淋巴结以外的淋巴结转移
M1b	骨转移
M1c	其它远处器官转移

*注：如果存在一处以上的转移，则按最晚期分类。pM1c为最晚期。

继续

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会(AJCC)许可使用。这些信息的原始出处和主要来源是Springer科学与商业媒体公司(SBM)公司出版的《AJCC癌症分期手册》第七版(2010年)。(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标注为主要来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可，此处列出的此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

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
II	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
	T2c	N0	M0	任何PSA	任何Gleason评分
III	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	任何Gleason评分
	T1-2	N0	M0	任何PSA	Gleason评分≥8
	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其中一个时，分组应当按T分期和/或PSA或Gleason中可确定的那个来确定。

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。

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，而且几项研究明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。(如果仅见单一分级，则应当以分级的两倍来报告。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，就要给出评论但不会反映在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，其中可根据优势结节或单独的肿瘤结节来做出判断。如果存在主要结节(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/或分期的结节。

Gleason评分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)

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会(AJCC)许可使用。这些信息的原始出处和主要来源是Springer科学与商业媒体公司(SBM)公司出版的《AJCC癌症分期手册》第七版(2010年)。(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标注为主要来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可，此处列出的此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

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
预期寿命估计	MS-2
风险分层	MS-2
影像学技术	MS-3
观察	MS-3
动态监测	MS-3
基本原理	MS-4
应用	MS-4
监测方案和再分类标准	MS-5
根治性前列腺切除术	MS-6
盆腔淋巴结切除术	MS-7
放疗	MS-7
外照射放疗	MS-7
立体定向体部放疗	MS-8
近距离放疗	MS-8
质子治疗	MS-9
转移的放射性治疗	MS-10
其他局部治疗	MS-10
雄激素去势治疗	MS-10
ADT 的类型	MS-11

ADT 用于低危患者	MS-11
ADT 用于中危患者	MS-11
ADT 用于高危或极高危患者	MS-11
根治性前列腺切除术后的辅助 ADT	MS-11
ADT 用于生化复发	MS-12
ADT 用于淋巴结或转移性疾病	MS-12
传统 ADT 的不良效应	MS-13
CRPC 的激素治疗	MS-14
化疗和免疫治疗	MS-15
多西他赛	MS-15
卡巴他赛	MS-16
Sipuleucel-T	MS-16
CRPC 中骨骼健康的相关药物	MS-16
NCCN 建议	MS-16
初始前列腺癌诊断	MS-16
初始临床评估和分期评估	MS-17
极低风险	MS-17
低风险	MS-17
中度风险	MS-17
高风险	MS-18
极高风险	MS-18
淋巴结和转移性疾病	MS-18
疾病监测	MS-18
根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗	MS-19
放疗后复发	MS-20
未接受过 ADT 的晚期疾病的治疗	MS-21
CRPC	MS-21
总结	MS-24
表 1. 北美动态监测经验	MS-24
参考文献	MS-25

概述

前列腺癌超过了肺癌成为男性中最常见的癌症。一般认为这些变化是由于前列腺特异性抗原 (PSA) 筛查的推广, 这项筛查可检测出很多早期前列腺癌。2014 年估计有 233,000 例新确诊病例, 占 2014 年新发男性癌症病例的 27%¹。幸运的是, 前列腺癌的年龄调整死亡率呈下降趋势 (1994 年到 2001 年间每年降低-4.1%)。研究人员估计 2014 年前列腺癌造成 29,480 例死亡¹。这种较低的死亡率说明若非前列腺癌的生物侵袭性变得较弱, 那么就是公众对于早期检查和治疗的认识提高已经开始影响到这种常见癌症的死亡率。然而, 对于不会危及预期寿命的前列腺癌的早期检查和治疗也产生了一些不必要的副作用, 其中包括降低生活质量和增加医疗开支, 同时还会降低 PSA 和直肠指检(DRE)做为早期检测的价值。

预期寿命估计

预期寿命估计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, 但却难以将这些估计值推及到个别患者。可利用明尼苏达州大都会寿险表或社会安全局寿险表²来估计预期寿命, 以及根据个体患者是否在 25%最健康组人群中或者在 25%最不健康人群中, 将其增加或减少 50%³。举例来说, 一位 65 岁美国男子的社会安全局预期寿命为 16 年。若判断为处于最健康 25%组内, 其预期寿命为 24 年。若判断为处于最不健康的 25%组内, 其预期寿命为 8 年。因此, 若一位 65 岁男子的健康状况判断为极差或极佳, NCCN 指南的治疗建议可能有着极大的变化。

风险分层

欲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癌症的可能性如何? 采用直肠指检(DRE)、活检标本的 Gleason 评

分以及血清 PSA 水平确定的临床分期 (TNM) 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。风险分组的目的是选择适当的治疗方案, 并且预测的明确局部治疗后生化失败的可能性⁴。风险组分层流行很广并已得到验证, 提供的治疗建议要比单独根据临床分期得出方案要好^{5,6}。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 位患者的分析报告, 相比按照 Gleason 评分 (7) 或 PSA 水平 (10–20ng/mL) 分类的患者, 通过临床分期分配到中危组的患者具有较低的复发风险⁷。相比 Gleason 评分 (8–10) 或 PSA 水平 (>20 ng/mL) 类的患者, 也在经临床分期 (T3a) 分配到高危组的患者中观察到相似的较好复发生存期的趋势, 尽管没有达到预先指定的统计学意义。

计算至 PSA 失败时间所用的临床相关资料越多, 结果也就越精确。Partin 表^{8,9}是第一种获得广泛使用的对临床局限性前列腺癌患者的预测方法。根据这些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)。列线图是一种预测工具, 它利用一组输入数据 (指标) 来预测结局。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指标结合在一起, 而无论其数值是什么。列线图可为考虑选择动态监测¹⁰、根治性前列腺切除术^{11–13}、神经血管束保留^{14–16}或不行盆腔淋巴结切除 (PLND) 的根治性前列腺切除术¹⁷、近距离放疗^{11,18,19}、或外照射放疗 (EBRT)^{11,20} 的治疗决策者提供信息。术后可以利用年龄、诊断性血清 PSA 水平以及病理分级和分期来重新评估生化无进展生存期^{21,22}。利用列线图可评估根治性前列腺切除失败后的辅助性或补救性放疗的可能成功率^{11,23}。

当前的模型均不能完全精确地进行预测，而且仅有一些模型能够预测转移^{11,22,24,25}和癌症特异性死亡^{13,26}。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。短时间内 PSA 倍增的患者死亡风险最大。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²⁷。NCCN 指南专家组建议在讨论临床局限性前列腺癌的治疗方案时采用 NCCN 风险分类，并使用列线图来提供更多和更个体化的信息。

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、PET 和先进 MRI 检查，如磁共振波谱和弥散加权成像（DWI）。

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

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的病变风险、病理分期和分级、以及复发后的 PSA 和 PSA 倍增时间。术后较低血清 PSA 水平的低风险和中度风险患者具有阳性骨扫描或 CT 扫描的风险非常低^{28,29}。在对 230 位 RP 术后生化复发患者所进行的 414 次骨扫描的系列研究中，PSA 低于 10ng/mL 患者的骨扫描阳性率仅为 4%³⁰。连续的 PSA 测量可能有助于存在进展和转移最高风险患者的分层。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。这些患者具有低水平的稳定 PSA，且前列腺癌进展的风险非常低³¹。

MRI 可以对组织性质提供额外的高分辨信息，如弥散和增强。MRI 可以通过软组织进行对比和表征，以及使用先进的计算方法评估功能。可用直肠内表面线圈增强影像的分辨率³²。当在前列腺活检阴性的情况下考虑 PSA 水平升高或 DRE 阳性患者的补救治疗时，先进 MRI 可能是特别有用，包括直肠内 MRI、MR 灌注或扩散、对比增强和 MR 波谱。多参

数 MRI 显示出光明前景，并且最近的一个共识会议应当有助于相关技术和报告的标准化³³。

C-11 胆碱 PET/CT 已被用于检测和区分前列腺癌和良性组织³⁴。这项技术在生化失败患者再分期中的灵敏度和特异性分别为 85% 和 88%³⁵。C-11 胆碱 PET/CT 可能有助于在这些患者中检测远处转移。

观察

观察包括到前列腺癌的病程监测，以期在症状出现、检查结果改变或 PSA 显示即将出现症状时能及早提供姑息治疗，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可能不需要的明确治疗或 ADT 所引起的副作用。但是，患者可能存在不出现症状或 PSA 水平升高的情况下发生尿潴留或病理性骨折的风险。

观察适用于合并症可能比前列腺癌更严重的老年患者或体弱患者。Johansson 及其同事³⁶观察到仅有 13% 的诊断 T0-T2 期前列腺癌的患者在 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可能治愈，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。监测包括 PSA 和 DRE。当出现症状或即将出现时，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）指动态监测疾病过程并在癌症进展时进行治疗。不同于观察，对于患有惰性癌症的较年轻男性，动态监测的主要目的是为了推迟治疗以及治疗可能引起的副作用。由于这些患者有着很长的预期寿命，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。

动态监测的优点有：1) 避免可能不需要的明确治疗所引起的副作用；2) 维持生活质量和正常活动；3) 确保小的惰性癌症没有接受不必要的治疗；以及 4) 减少初期治疗成本。动态监测的缺点有：1) 可能错过治愈的机会；2)

癌症可能在治疗前进展或转移；3)较大更具侵袭性的癌症在治疗时可能更复杂并产生更多的副作用；4)在随后的根治性前列腺切除术时可能更难保留神经，并因此降低术后性功能保留的机会；5)癌症未经治疗使焦虑增加³⁷；6)需要频繁进行医学检查和定期前列腺活检；7)未经治疗的前列腺癌的长期自然史不确定；以及 8)定期影像学检查的时机和价值尚未确定。

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（请参见《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³⁸、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³⁹、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^{40,41}或 100 位存在低风险前列腺癌的男性⁴²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可前列腺癌过度治疗和前列腺癌早期检测价值⁴⁰⁻⁴⁶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⁴⁷。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，早期发现应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⁴⁸。

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⁴⁹，而 PSA 检测造成最高达 12.3 年的领先时间偏倚⁵⁰。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 及其同事⁵¹引入了临床标准来预测病理“非显著性”前列腺癌。非显著性前列腺癌是指：临床分期为 T1c、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。研究发现，根据术后检查结果，按 Epstein 标准定性的非显著性前列腺癌中，有高达 8%并非局限于器官内^{21,52}。新的列线图可能比该标准更好⁵³。虽然对这一定义提出了很多变型（Bastian 及其同事综述⁵⁴），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的美国人出现前列腺癌死亡的风险极小的可信度⁵⁰。

动态监测的作用应随着 PSA 检测引起的早期诊断率增加而增加。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，部分是由于患者人群的异质性引起（Sanda 和 Kaplan 综述⁵⁵）。

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、疾病特征、一般健康状况、潜在的治疗副作用以及患者偏好。据报道，相比其他种族的患儿，符合极低风险标准的非洲裔美国人显示较高的病变分类升级和不良病理率，使得种族逐渐成为另一个需要考虑的重要因素⁵⁶。

监测方案和再分类标准

多个主要观察系列研究中每一个都采用了不同的再分类标准⁵⁷⁻⁶¹。多伦多经验中中位随访时间 7 年时有 23% 的男性符合再分类标准⁵⁹，Johns Hopkins 经验中中位随访时间 3 年的患者中有 33% 符合再分类标准⁶¹，而加州大学旧金山分校(UCSF)经验中中位随访时间 3.5 年的患者中有 16% 符合再分类标准⁵⁸ (表 1)。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⁶²。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。在有 290 位男性参加者的一项前列腺每年活检项目中，中位随访时间为 2.9 年时，35% 的人被再分类⁶³。不幸的是，PSA 倍增时间 (AUC0.59) 和 PSA 升高速度 (AUC0.61) 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。

虽然风险似乎较小⁶⁴，但建议通过再次活检来确定是否涉及到一些较高级别的因素，因为可能会影响到预后，且会因此影响到是继续进行动态监测还是明确局部治疗的决策。在 Johns Hopkins 研究中，对每年前列腺活检时进展到 Gleason 评分 4 的所有患者进行治疗，迄今为止使 769 位患者避免了前列腺癌死亡风险⁶¹。然而，仍不确定是否有必要对所有进展到 Gleason 评分 4 的患者进行治疗。目前仍在研究如何找出选择延迟治疗后的最佳的治疗启动触发点，在该点上以治愈为目的的干预仍可有可靠的成功率。

多伦多组公布在 450 多例男子中有 3 例患者死于前列腺癌⁵⁹。这 3 例死亡病例促使他们修改了标准，因为这 3 名男子中任何一个在参加主动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%⁵⁹。在 30% (n=145) 出现进展的患者中，8% 的患者是基于 Gleason 评分增加，14% 是基于 PSA 倍增时间 <3 年，1% 基于出现前列腺结节，并有 3% 是因为焦虑。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 位接受了放疗或放疗联合雄激素去势治疗 (ADT)，另有 10 位单纯采用雄激素去势治疗。其中有 110 位患者完成了随访，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仅为 62%，而接受放疗的受试者仅为 43%。比较而言，根据 Johns Hopkins 经验，192 位在诊断后中位数时间 2 年接受动态监测延迟治疗的患者中⁶¹，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%。这些经验与 UCSF 经验截然不同，UCSF 经验中，对 74 位采用动态监测发现进展后行根治性前列腺切除术的患者与 148 位临床指标相匹配的患者进行了对比。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。

专家组认为，目前迫切需要对动态监测方法的推荐标准、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，而这很不幸会伴随医疗负担的增加。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⁴⁴，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⁶⁵，而且多组活检后根治性前列腺切除术在技术方面会变得困难，尤其是当其性功能保留相关时⁶⁶。

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¹³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⁶⁷。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。总体上需要治疗 15 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 7 位。该试验的结果提供了支持根治性前列腺切除术作为一种治疗选择的高水平证据。

一些高风险或极高风险患者仍然可以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⁶⁸。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主要治疗为放疗后生化复发患者的一种补救治疗，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^{69,70}。总体和癌症特异性 10 年生存率的范围分别是 54%-89%和 70%-83%。

手术技术和不良影响

大部分采用耻骨后和会阴路径手术的患者都取得了长期的癌症控制；患者流量大的医学中心内经验丰富的外科医生通常可以提供一流的手术治疗效果^{71,72}。腹腔镜和机器人辅助根治性前列腺切除手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^{73,74}。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⁷⁵。当用其他疗法⁷⁵或切缘阳性风险评估时⁷⁶，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，失血较少和输血率较低⁷⁶，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⁷⁷和性功能恢复均具有统计学上的显著优势⁷⁸。

一项《前列腺癌结局研究》杂志的分析研究在 1655 位局限性前列腺癌患者中比较根治性前列腺切除术和放疗后的长期功能性结局⁷⁹。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 年时无显著差异。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，接受放疗的患者具有较低的泌尿外科手术率，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⁸⁰。

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，控尿功能在术后恢复可能会获得改善。保留膀胱颈可能会使控尿功能更快地恢复⁸¹。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。排尿功能改善还可见于使用保留神经的技术⁸²。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⁸³。

盆腔淋巴结切除术

是否实施盆腔淋巴结切除术(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 PLND⁸⁴。

应当采用扩大技术来实施 PLND^{85,86}。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⁸⁷⁻⁸⁹。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^{88,90-92}。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。

放疗

外照射放疗

在过去的几十年间，RT 技术已经发展到能够安全地采用更高的照射剂量。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^{24,93-95}。第二代三维技术——调强放疗(IMRT)，在实际应用⁹⁶中越来越多，因为与 3D-CRT 相比，它能够显著降低胃肠道毒性风险和补救治疗率而不增加副作用，尽管增加了治疗费用⁹⁷⁻⁹⁹。

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。成像技术，包括超声、植入基准标记物、电磁定位和跟踪、或直肠内气囊，都有助于改善治愈率并减少并发症。

这些技术允许更安全的剂量递增，而随机临床试验的结果显示剂量增大与生化结果改善有关¹⁰⁰⁻¹⁰³。Kuban 及其同事¹⁰³最近发表了一项最新分析研究，对 301 名 T1b 到 T3 期的前列腺癌患者进行了剂量递增临床试验。经过 8.7 年的中位随访时间，作者报告称，随机分入 78Gy 组的患者有着比 70Gy 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%， $P=0.001$)。基于这些发现，常规采用的 70Gy 被认为已经不够。对低度风险癌症患者适合采用 75.6-79.2Gy 的总剂量，常规分次照射前列腺(包括或不包括精囊)。中度风险和高度风险患者应当接受最高达 81.0Gy 的剂量^{97,104,105}。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^{106,107}。出现临床指征时，可以考虑使用这些 RT 技术代替常规分割方案。

原发性前列腺肿瘤的 EBRT 治疗显示出几项超越根治性前列腺切除术治疗的明显优势。RT 可避免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。三维适形放疗(3D-CRT)和 IMRT 技术在社区可广泛获得，并有可能用于广

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¹⁰⁸。

EBRT 的缺点中的一点是疗程需要 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增加^{108,109}。此外，如果癌症复发，补救性根治性前列腺切除术比主要根治性前列腺切除术的并发症风险高¹¹⁰。RT 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永久留置 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

外照射放疗(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，现代放疗(RT)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 RT 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%¹¹¹。

EBRT 治疗高危或极高危患者

研究证实 EBRT 在极高危患者中具有疗效。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¹¹²。在另一项(RTOG 8531)中，977 位接受过 RT 的 T3 患者复发后被随机分为辅助 ADT 或 ADT¹¹³。另外两项三期随机临床试验在主要为 T3 的患者中评估了长期 ADT±化疗的疗效^{114,115}。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。

立体定向体部放疗

前列腺癌相对缓慢的增殖率反映为低 α/β 率¹¹⁶，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 率类似或低于负责 RT

报道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导致相似的癌症控制率，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，当精确、影像引导下提供时，这种治疗是安全的¹¹⁷。中位随访时间长达 6 年的单一机构系列报告优异的生化无进展生存率相似，早期毒性(膀胱、直肠和生活质量)与其他标准放射技术相同¹¹⁶⁻¹²²。根据一项二期试验的汇总分析，低危、中危和高危患者的 5 年无生化复发生存率分别为 95%、84%和 81%¹²³。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 1.8-2.0Gy)相比，理论上晚期毒性可能会更严重。

近距离放疗

近距离放疗传统上用于低危病例，因为早期研究发现对于高危患者，近距离放疗的疗效低于 EBRT^{6,124}。但是，越来越多的证据表明近距离放疗的技术进步可能在极高危局部和局部晚期前列腺癌的当代近距离放疗中发挥作用¹²⁵。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。由于这些低能量放射源的照射距离很短，因此既可有足够的剂量水平施加到前列腺内的癌肿，同时又可避免过度照射膀胱和直肠。当前的近距离放疗技术试图改善放射性粒源放置和放射剂量分布。

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¹²⁶。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¹⁰⁹。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。刺激性排尿症状常常会持续 1 年。而 TURP 术后近距离放疗尿失禁的风险要更高,原因是急性尿潴留和膀胱颈挛缩,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^{127,128}。

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 (45Gy), 以及加用或不加用新辅助 ADT, 但是并发症发生率增加^{129,130}。高风险癌症患者通常被认为不适合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。植入后应当进行剂量测定,以记录植入物质量¹³¹。LDR 单一治疗的推荐处方剂量是碘-125 为 145Gy, 钷-103 为 125Gy。

HDR 近距离放疗

HDR 近距离放疗涉及临时插入辐射源,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危局限性或局部晚期前列腺癌患者中递增放射剂量,同时最大限度地减少急性或晚期毒性¹³²⁻¹³⁵。研究证实 EBRT 加入近距离放疗减少复发风险¹³⁶⁻¹³⁸。一项有 12,745 位高危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¹³⁹。常用的增

强剂量方案包括 9.51-1.5Gy x 2 次, 5.5-7.5Gy x 3 次以及 4.0-6.0Gy x 4 次。单纯 HDR 治疗的一种常用方案是 13.5Gy x 2 次。

近距离放疗和 EBRT 加入 ADT (2 年或 3 年)是治疗高复发风险患者的常见方案。三联治疗的结果极佳,9 年无进展生存率和疾病特异性生存率分别达 87%和 91%^{140,141}。但是,尚不清楚使用 ADT 是否会有助于结果改善。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 的患者队列¹⁴²。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)。对于有关近距离放疗和 EBRT 加入 ADT, 其他分析并没有发现失败率的改善^{143,144}。

与低剂量率(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尿频、尿急和直肠疼痛的风险更低^{145,146}。Vargas 及其同事¹⁴⁷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。

质子治疗

质子束可作为一种替代的辐射源¹⁴⁸。质子束设施建设和质子束治疗的相关费用很高¹⁴⁹。两项比较质子束治疗和 EBRT 男性的研究显示两者具有类似早期毒性率^{149,150}。一项前瞻性地收集治疗后 3 个月、12 个月和>2 年生活治疗数据的单中心报道揭示了大小便失禁、肠道功能障碍和阳痿等显著问题¹⁵⁰。也许最令人关注的是具有正常勃起功能的男性,仅 28%在手术后能维持正常的勃起功能。

NCCN 指南专家组赞同 ASTRO 在其质子束放射治疗综述中的以下声明:“相比其他病变部位,前列腺癌采用适形质子治疗的患者最多。临床结局与 IMRT 治疗相似,但是,对于病情控制技术和晚期毒性预防,其临

床数据没有明显优势。这是一个需要进一步头对头临床试验的领域，以确定质子束放射治疗的作用。此外，必须仔细注意辐射剂量问题的作用，包括这种疾病中器官运动的修正。根据当前的数据，质子治疗是前列腺癌的一种治疗方案，但是尚未证实它比现有的 IMRT 光子治疗具有明显的益处¹⁵¹。”

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。2013 年 5 月，美国食品和药品监督管理局批准了二氯化镭(镭-223)的使用，这是种能发出阿尔法粒子的放射剂。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¹⁵²。57% 患者以前接受过多西他赛治疗，所有的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 个月静脉注射的镭-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)的时间(中位 15.6 月对 9.8 个月)。3/4 级血液毒性也少(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¹⁵²。这种药经大便排出, 通常导致温和的血液副作用, 包括恶心、腹泻和呕吐。

对于广泛转移的患者, 采用发射贝塔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¹⁵³。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能可以缓解疼痛, 而且副作用最小。不像发射阿尔法粒子的镭-223, 贝塔粒子发射器没有生存优势, 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 (89Sr) 和钐-153 (153Sm)¹⁵⁴。

EBRT 可以治疗孤立症状性骨转移。最近研究证实了加拿大和欧洲将短期放疗做为前列腺癌骨转移的常规疗法。与分 10 次共照射 30Gy 相比, 短期 8Gy x 1 照射同样有效且成本较低¹⁵⁵。在 898 位骨转移患者中实施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%) 中再次治疗率要高于 30-Gy 组 (9%) ($P<0.001$)¹⁵⁶。对于非椎体转移的患者, 根据美国放射学会的治疗指南, 大部分都应采用单次 8Gy 治疗¹⁵³。

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。根据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¹⁵⁷。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¹⁵⁸。Donnelly 及其同事¹⁵⁹的一项研究随机将 244 位 T2 或 T3 患者分为冷冻治疗或 RT。所有患者给予新辅助 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道具有较差的性功能¹⁶⁰。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, 相比 EBRT, 冷冻消融与更低的 8 年生化无进展生存率相关, 尽管疾病特异性和总体生存期相似¹⁶¹。

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)也需进一步研究的验证¹⁶²。

雄激素去势治疗

对晚期前列腺癌患者, ADT 主要用作全身性治疗。或者, ADT 作为新辅助/联合/辅助) 治疗联合放疗, 治疗局限或局部晚期前列腺癌。

ADT 的类型

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^{163,164}。不同于 LHRH 激动剂在导致性腺功能低下前就初始刺激 LHRH 受体，LHRH 拮抗剂迅速和直接抑制雄激素的释放。因此，这些药剂不会出现初始急剧增加，也无须同时服用抗雄激素药。药物或手术去势联合一种抗雄激素药物被称为联合雄激素阻断（CAB）。虽然尚未有前瞻性随机研究证实 CAB 比按顺序使用 LHRH 激动剂和抗雄激素有生存优势¹⁶⁵。荟萃分析数据认为非醋酸环丙孕酮抗雄激素类药（例如比卡鲁胺）可能会使总体生存率相对于使用 LHRH 激动剂单一治疗改善 5-20%，但是需要临床试验对这一假设进行检验^{166,167}。更完全地雄激素阻断（非那雄胺或度他雄胺、抗雄激素药，外加药物或外科去势）相比单纯去势药物，是几乎没有任何优势的¹⁶⁸。抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势，因此不被推荐常规用于主要 ADT。其副作用不同于 ADT，但是认为抗雄激素药物单药治疗似乎耐受性更差。

ADT 用于低危患者

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 19,271 位 T1-T2 肿瘤老年男性患者的大型队列研究的质疑¹⁶⁹。接受 ADT 的患者与单纯采取观察的患者相比并未出现生存获益。结论是患有早期前列腺癌的老年患者不应将 ADT 做为常规疗法。

ADT 用于中危患者

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，放疗添加短期 ADT 改善总体和癌症特异性生存率 (Tran Tasman 放疗肿瘤组 [TROG]9601、Dana Farber 癌症研究所[DFCI]95096、肿瘤放射治疗协作组[RTOG]9408)¹⁷⁰⁻¹⁷²。在主要招募高危患者的第四项临床研究 (RTOG 8610)中仅观察到癌症特异性生存率获益¹⁷³。在中度风险前列腺癌患者的 RT 治疗中外加短期 ADT 是一种可行的方案。

ADT 用于高危或极高危患者

正如放疗章节中进行过的讨论，ADT 联合是 RT 高危或极高危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¹¹²⁻¹¹⁵。

对于高风险患者，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。RTOG 9202 试验包括了 1,521 位 T2c-T4 期前列腺癌患者，这些患者在 RT 治疗前或 RT 治疗过程中接受了 4 个月的 ADT¹⁷⁴。他们被随机分为不再接受治疗或再接受 2 年的 ADT。在 10 年时，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 RT 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，这些患者多数为 T2c-T3，N0 期¹⁷⁵。要求终身 ADT 的 RTOG 8531 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¹⁷⁶。

根治性前列腺切除术后的辅助 ADT

新辅助或辅助 ADT 通常在接受根治性前列腺切除术的男性中没有赋予额外获益¹⁷⁷。根治性前列腺切除术后辅助性 ADT 的作用仅限于盆腔淋巴结

阳性的情况下，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¹⁷⁸。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）。但是，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¹⁶⁵。最近一项包括了 731 位患者的队列分析未能证实根治性前列腺切除术后 4 个月内开始使用 ADT 相对于观察的生存获益¹⁷⁹。

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，但结果显示不支持在此情况下使用该药^{180,181}。

ADT 用于生化复发

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 水平升高做为唯一前列腺癌证据的患者，其使用 ADT 的时机受到 PSA 变化速度、患者和医生焦虑程度以及 ADT 的短期和长期副作用的影响。虽然早期持续使用 ADT 是可以接受的，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。在完成确定性研究前，由于 ADT 的益处尚不明确¹⁶⁵，治疗应当个体化。PSA 升高和/或 PSA 倍增时间较短（PSA 变化迅速），否则将会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

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”、减少治疗的发病率和改善生活质量^{182,183}。

加拿大主持的 PR.7 试验提供至今为止最佳的在非转移性生化失败患者中比较间歇性 ADT 对连续性 ADT 的三期数据。Crook 及其同事¹⁸⁴随机将 1386 位放疗后 PSA >3ng/mL 的患者分配为间歇性 ADT 组和连续性 ADT 组。中位随访 6.9 年时，间歇性 ADT 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 的患者的生存时间比间歇性 ADT 组中具有相同 Gleason 评分总和的患者长 14 个月¹⁸⁴。需要注意的是，这项分析中没有集中审查病理学数据，因此该研究不足以检测基于 Gleason 评分总和的细微差异。

ADT 用于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随机地立即接受或延迟接受 ADT 治疗¹⁸⁵。在 13 年时，作者报告两组间具有相似的生存期，尽管该研究不足以证明非劣效性。

ADT 是表现转移性疾病患者初始治疗的金标准¹⁶⁵。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¹⁸⁶。

间歇性对连续性 ADT

Hussain 及其同事¹⁸⁷进行的 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。作者的结论是生存期结果是非决定性的，不能排除间歇性 ADT 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。

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）¹⁸⁷。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。

传统 ADT 的不良效应

ADT 可产生各种不良影响，包括潮红、潮热、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、以及较高的糖尿病和心血管疾病风险^{188,189}。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¹⁹⁰⁻¹⁹²。较长的治疗持续时间会造成较大骨折风险。年龄和合并症也与较高的骨折发生率相关。ADT 加速骨代谢并降低骨矿物质密度¹⁹³⁻¹⁹⁶，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¹⁹⁷，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¹⁹⁸。美国骨质疏松症基金会指南提出：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¹⁹⁹。按照 FRAX® 算法，ADT 应视为引起“继发性骨质疏松症”。

几项早期随机对照临床试验证实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²⁰⁰⁻²⁰²。2011 年，FDA 批准地诺单抗来预防 ADT 治疗期间骨质丢失和骨折。地诺单抗用于结合并抑制 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。批准是基于一项三期临床研究，随机将 1468 名进行 ADT 的非转移性前列腺癌患者分为一年两次使用地诺单抗组或安慰剂组。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%）²⁰³。地诺单抗也被批准用于骨转移患者预防 SRE（参见化疗和免疫治疗）。

目前,如果绝对骨折风险需要药物治疗,建议采用地诺单抗(每6个月60mg)、唑来膦酸(每年5mg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²⁰⁴。对其他指标(包括年龄和合并症)进行控制后,ADT联合GnRH激动剂同较高的新发糖尿病(HR, 1.44; $P < 0.001$)、冠心病(HR, 1.16; $P < 0.001$)以及心肌梗死(HR, 1.11; $P = 0.03$)风险相关。一些评估ADT与心血管疾病死亡率潜在相关性的研究结果是没有统一性的^{173,204-210}。

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^{197,211,212}。ADT联合GnRH激动剂可增加空腹血浆胰岛素水平^{213,214}并降低胰岛素灵敏度²¹⁵。ADT还增加血清胆固醇和甘油三酯水平^{213,216}。

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引起的不良代谢效应以及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应存在差别。

CRPC 的激素治疗

多数晚期患者最终停止对传统ADT治疗的响应,并被归类为去势后复发(又称为去势抗性)。研究显示患者在接受ADT治疗期间,其肿瘤微环境中自分泌和/或旁分泌雄激素的合成受到强化^{217,218}。这表明非性腺源雄激素信号在CRPC中的重要性,而以前却认为是抵抗进一步的激素疗法。在CRPC患者中具有确切疗效的新型荷尔蒙药的开发引起CRPC的治疗方案出现极大的变化。

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,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的批准是基于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的结果^{219,220}。患者随机分组接受每日一次口服1000mg醋酸阿比特龙($n=797$)或每日一次安慰剂($n=398$),且两组每日均接受强的松。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月对11.2个月(HR, 0.74; 95% CI, 0.64-0.86; $P < 0.0001$)²²⁰。至出现影像学进展的时间、PSA降低和疼痛缓解也在醋酸阿比特龙治疗后获得改善^{220,221}。

FDA对多西他赛使用前治疗方案的批准是在2012年12月10日,这是基于在无症状性或轻度症状转移性CRPC患者中实施醋酸阿比特龙和强的松($n=546$)对比单纯强的松($n=542$)的一项三期随机临床试验的结果²²²。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; $P < 0.001$)。治疗后的总体生存期由27.2个月增加至尚未达到(HR, 0.75; $P = 0.01$),但是这一点没有达到预先指定的统计学意义。症状恶化的时间、化疗开始的时间、

疼痛进展的时间和 PSA 无进展生存期这些关键次要终点，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。

使用醋酸阿比特龙/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%); 潮热(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%为非常严重)。因此，在醋酸阿比特龙/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 批准抗雄激素药恩杂鲁胺用于治疗转移性 CRPC 患者，这些患者之前曾接受含有多西他赛的化疗方案。批准是基于一项三期 AFFIRM 随机安慰剂对照临床试验的结果²²³。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，其中包括不良体能状态、高或低 PSA 值、内脏转移、显著疼痛和既往接受超过 2 种化疗方案的患者。次要终点也显著改善，包括 PSA 降低>50%的患者比例 (54% vs 2%)、影像学缓解 (29% vs 4%)、影像学无进展生存期 (8.3 vs 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 160mg。

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。杂鲁胺在 FDA 标签和本书中的癫痫风险分别为 0.9%和 0.6%^{223,224}。因此，恩杂鲁胺成为多西他赛治疗后转移 CRPC 患者的一种新的治疗方案，并且是不适合进行化疗患者的一个合理的选择。支持在多西他赛治疗前常规使用恩杂鲁胺的 1 级证据可能源自 2012 年完成的 PREVAIL 随机三期临床研究的结果。存在来自化疗前转移性 CRPC 患者使用恩杂鲁胺的未对照研究的临床疗效证据²²⁵。

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，而其根据的是症状出现与否。

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化疗方案进行了评估 (TAX 327 和 SWOG 9916)²²⁶⁻²²⁸。TAX 327 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²²⁷。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了维持²²⁸。SWOG 9916 临床研究也显示多西他赛联合雌二醇相比米托蒽醌+强的松改善生存期²²⁶。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次。一项在 177 位患者中进行的随机试验报告，每两周一次的方案与每三周一次的方案相比导致更长至治疗失败时间 (5.6 对 4.9 个月; $P=0.014$) 和更低的严重不良事件发生率 (36%对 53%)²²⁹。该替代方案可能在某些情况下有用。

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²³⁰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/m²，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，而米托蒽醌治疗的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²³¹。

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”的制作过程是，采集每一位患者的含有抗原呈递细胞的一小部分白细胞，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)²³²。512 位存在微小症状或无症状转移性 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 中骨骼健康的相关药物

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²³³。第 15 个月时，唑来膦酸 4mg 组中出现骨骼相关性事件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; $P=0.01$)²³⁴。总体生存期未发现显著性差异。尚不知晓其它二膦酸盐类是否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²³⁵。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 的患者之前都有存在过牙齿问题²³⁶。

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。另外一个 NCCN 指南专家组曾针对前列腺癌的早期发现编写了其他指南 (参见《[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经直肠超声 (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 2009 分类²³⁷。然而，NCCN 的治疗建议是根据风险分层（见下文）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²³⁸。

初始临床评估和分期评估

对于预期寿命等于或少于 5 年并且没有临床症状的患者，应当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因素（巨块型 T3-T4 期癌症或 Gleason 评分 8-10），可考虑 ADT 或放疗（RT）。如果经过权衡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/mL²³⁹；2) Gleason 评分为 8 分或更高；3) T3 到 T4 期；或 4) 有症状。如果为 T3 或 T4 期、或 T1 或 T2 期且列线图显示累及淋巴结的几率超过 10%，建议实施 CT 或 MRI 扫描，虽然在淋巴结阳性几率达到 45%前实施分期研究可能不经济²⁴⁰。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 影像在社区中的不合理使用表示关注。不建议将 FDG 或氟 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<10 年的患者应当采取观察。与动态监测不同，观察方案不包括活检。患极低风险癌症和预期寿命为 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，专家组认为动态监测、放疗、近距离放疗或根治性前列腺切除术均是可行的方案。

低风险

NCCN 指南的定义低风险组包括 T1 到 T2a 期肿瘤、低 Gleason 评分（≤6）以及血清 PSA 水平低于 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)RT 或近距离放疗；或 3) 根治性前列腺切除术加或不加盆腔淋巴结切除，盆腔淋巴结切除的前提是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 指南定义中度风险组为存在任何 T2b 到 T2c 期癌症、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类别。

对于预期寿命低于 10 年的患者，方案选择包括：1) 观察；2) RT±ADT（4 至 6 个月），以及±近距离放疗；3) 单独近距离放疗。

预期生存期为 10 年或以上的患者的初始治疗方案包括：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) RT $\pm$ 4 至 6 个月的 ADT, 以及 $\pm$ 近距离放疗; 3) 伴良好因素的患者的 (cT1c, Gleason 评分 7, 小体积肿瘤) 行单独近距离放疗。动态监测不建议用于预期寿命超过 10 年的患者 (1 类)。

高风险

根据 NCCN 指南专家组建议, 临床上表现为局限性 T3a 期、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组。存在多项不良因素的患者可转入极高风险组。首选治疗方法是放疗联合 2 至 3 年的 ADT (1 类); 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期 2 或 3 年的 ADT。这种加用或不加用 ADT (通常 2 或 3 年) 的 EBRT 联合近距离放疗的治疗方案是另外一个主要治疗选择。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 仍是一个治疗选择方案, 因为高危组患者可能会从手术中受益。

极高风险

根据 NCCN 指南的定义, 有极高风险的患者是指临床分期为 T3b 到 T4 期 (局部晚期) 的患者。该组的治疗方案包括: 1) RT 和长期 ADT (1 类); 2) EBRT 外加近距离放疗, 合用或不合用长期 ADT; 3) 对于癌肿未固定于邻近器官的合适患者, 根治性前列腺切除术加 PLND; 或 4) ADT, 仅适用于不适合实施明确治疗的患者。

淋巴结和转移性疾病

原发肿瘤 ADT 或 RT 治疗继以 2 年或 3 年的 ADT 是具有疾病表现的 N1 期患者的可选方案。

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, 至多 6 个月进行一次 PSA 测定; 除非有临床指征, 至多 12 个月进行一次 DRE; 除非有临床指征, 至多每 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。

显示前列腺癌进展的可靠参数还有待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 年或位于观察期, 不适合进行活检复查。如果 PSA 水平升高和系统性前列腺活检仍为负面, 可以考虑使用多参数 MRI 排除前列腺癌³³。但是, 不建议将多参数 MRI 进行常规使用。PSA 倍增时间单独用于检测疾病进展被认为不够可靠²⁴¹。

如果重复活检显示分级为 Gleason 4 或 5, 或者多处检出发现癌症病灶增多或给定针芯次数下癌症的比例更高, 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, 可能需要每 3 个月进行一次 PSA 检测。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²⁴²。由于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 还适于监测前列腺癌复发以及适于监测结直肠癌。同样，RT 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根据临床判断，包括每 3 到 6 个月一次的病史采集和体检、DRE 和 PSA 测定。

接受药物或手术 ADT 的患者存在发生或正在发生骨质疏松症的风险。对该些患者，应当考虑实施基线骨矿物质密度研究。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二膦酸盐治疗。

进行观察的患者应每隔 6 至 12 个月监测一次症状进展。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

辅助治疗

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失败。而选择适于接受辅助或补救放疗的患者是一件困难的事情。然而，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 SWOG 8794 试验的结果，该临床试验招募了 425 位患有前列腺外癌且接受了根治性前列腺切除术的患者。患者随机分组后接受辅助 RT 或一般性治疗，中位随访时间已达 12.6 年²⁴³。初始研究报告显示，辅助 RT 可降低 PSA 再度上升和疾病复发的风险²⁴⁴。更新的报告称高风险患者（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%； $P=0.001$ ）²⁴⁵。

EORTC 实施的另一项随机临床试验中²⁴⁶，在 1,005 位患者中对比了前列腺癌切除后的观察和辅助 RT。所有患者均存在前列腺外扩展和/或切缘阳性。对于切缘阳性的患者，接受 RT 者的 5 年生化无进展生存率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收益。

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²⁴⁷。所有参与者均为 pT3 期，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组在持续随访时可能表现出生存率优势。

尽管根治性前列腺切除术后的观察是合适的，但是手术恢复后（通常在 1 年内）辅助 RT 很可能对具有较短 PSA 倍增时间（<9 个月）或有着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。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，则切缘阳性是不利的。定义的目标体积包括前列腺床。可照射盆腔淋巴结，但是盆腔放疗并非必需。

对于根治性前列腺切除术中或术后发现阳性淋巴结，可考虑几种治疗方案。ADT 是一类可选方案。另一可选方案是观察，对于极低危或低危患者，属于 2A 类建议，对于中危、高危和极高危患者，属于 2B 类。第三个可选方案是盆腔 RT 外加 ADT（2B 类）。这是基于前瞻性数据证实，在 250 位淋巴结转移患者中与单纯辅助 ADT 相比，前列腺癌切除后 RT 和 ADT 能改善无生化复发生存期和癌症特异性生存期²⁴⁸。

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²⁴⁹⁻²⁵³。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²⁵²，结果显示进展的预测因素包括 Gleason 评分 8-10、RT-前 PSA 水平大于 2ng/mL、侵犯精囊、切缘阴性以及 PSA 倍增时间为 10 个月或更短。然而，已经证实，对于个体患者不可能采用临床和病理学标准将患者划分为可能存在局部复发者和存在全身转移因而对术后放疗缓解者²⁵⁴。不幸的是，给予辅助或补救 RT 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，而新的列线图^{11,23}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实验室测定时增加（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”。直到 PSA 升高，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²⁵⁵，针对 1 组和 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，但可能包括 PSA 倍增时间评估、TRUS 活检、骨扫描和前列腺 MRI 的联合。其他检查可能也有用，包括腹部/盆腔 CT/MRI 和 C-11 胆碱 PET。

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/mL²⁵⁶。当影像检查提示局部复发时，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放疗±ADT。当治疗前 PSA 水平低于 1.0ng/mL 且 PSA 倍增时间缓慢时，治疗最有效。

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，但是对一些病灶转移或者出现症状的患者来说，放疗联合 ADT 则对一些特定病例有效，如出现负重骨累及的患者。对于选定的患者仍可接受观察措施。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

根据由 ASTRO 和肿瘤放射治疗协作组在菲尼克斯修订的 2006 Phoenix 定义²⁵⁷，PSA 升高至比最低 PSA（是指所测得的最低 PSA）高 2ng/mL 或更高是单用 EBRT 或 EBRT 联合新辅助 ADT 治疗后生化失败的标准定义。失败日期应确定为“发现时”，而不应往前追溯。所报告的控制日期应当比中位随访时间短两年，以避免短期随访造成的假象。例如，如果中位随访时间为 5 年，则应当引用 3 年时的控制率。若严格遵守 ASTRO 定义，便能够以当前现有的大量文献进行对比。

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、预期寿命超过 10 年且当前 PSA 低于 10ng/mL 的患者²⁵⁸。针对他们的检查通常 PSA 倍增时间计算、TRUS 活检、骨扫描以及其他检查，例如腹部/盆腔 CT/MRI、前列腺 MRI、和/或 C-11 胆碱 PET。

对于活检阳性但是远端器官转移可能性很低的患者，主要补救治疗的方案包括观察或在合适病例中实施补救性前列腺切除术。其他局部干预治疗方案包括冷冻疗法²⁵⁹和近距离放疗（Allen 及其同事综述²⁶⁰）。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 活检阴性带来临床不确定性。观察、ADT 或进入临床试验都是可行的方案。此外，可给予患者更为积极的检查，例如重复活检、磁共振波谱和/或前列腺 MRI^{261,262}。

存在表明癌症远处转移的阳性结果的患者或并非适合初始局部治疗的患者应当接受 ADT 治疗或进行观察。

未接受过 ADT 的晚期疾病的治疗

以前未接受过 ADT 治疗的晚期患者的可选方案包括：1) 睾丸切除术；2) LHRH 激动剂±抗雄激素，至少使用 7 天，以防止睾酮突然上升；3) LHRH 拮抗剂；4) CAB；以及 5) 观察，用于没有症状和肿瘤转移患者。

在局部治疗后生化复发的情况下，首先应确定患者是否适合进行补救治疗。适合 ADT 的患者应考虑间歇性 ADT。使用 ADT 的时机应根据 PSA 的变化速度、患者焦虑程度以及 ADT 的潜在副作用，进行个体化调整。对于 PSA 倍增时间较短或 PSA 变化迅速以及具有较长预期寿命的患者，应当鼓励其考虑尽早接受 ADT 治疗。PSA 倍增时间较长和年龄较大的患者完全适合进行观察。

对于转移性患者，应询问其与 ADT 相关的不良影响，其中，存在显著 ADT 副作用的患者应使用间歇性 ADT。一些患者没有 ADT 相关的发病，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时转为连续性 ADT 治疗。

CAB 治疗产生额外的成本和副作用，并且尚缺乏 CAB 比 ADT 更有效的前瞻性随机证据信息。

CRPC

主要 ADT 中出现 CRPC 的患者应当接受试验室评估来确定睾酮的去势水平。此外，影像学检查可能被用来监测远处转移征兆。影响影像学检查频率的因素包括个体风险、年龄、PSA 变化速度、Gleason 分级和患者的身体健康状况。

应当根据肿瘤转移状况来考虑一些全身性治疗方案。

没有转移征兆的 CRPC

对于没有远处转移征兆（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 倍增时间是 10 个月或更长，因为这些患者将拥有相对惰性的疾病史²⁶³。二线激素治疗主要用于具有较短 PSA 倍增时间（<10 个月）的患者，因为雄激素受体仍然保持活性。对于已 CAB 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”^{264,265}。二线激素治疗对于最初接受药物或手术去势的患者可使用抗雄激素药，如酮康唑（肾上腺酶抑制剂）、甾体激素、己烯雌酚(DES)或其它雌激素类药物^{266,267}。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通常与低 PSA 水平相关，尽管存在大量转移性灶和内脏病变²⁶⁸。

因此,应考虑取病变活检,以确定病人的小细胞组织形态学²⁶⁹。这些病例可接受细胞毒性化疗,如顺铂/依托泊甙、卡铂/依托泊甙、或以多西他赛为基础的治疗方案^{270,271}。参加临床试验是另一选择。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。

预防 CRPC 患者的骨相关事件

在存在 CRPC 和骨转移的患者中,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 RT。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²⁷²。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。用于肾功能损伤(肌酐清除率估计为 30-60mL/min)的患者时,应当降低唑来膦酸剂量,并在肌酐清除率<30mL/min 时停止用药²⁷³。地诺单抗可用于肾功能损伤的患者,甚至正在接受透析的患者,但该群体中出现严重低钙血症和低磷血症的可能性较高,而且地诺单抗在该群体中的用药剂量、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 位患者中实施的单独研究评估了 60mg 剂量地诺单抗的使用情况²⁷⁴。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,需要时进行适当补充治疗。

临床研究继续探索避免或延迟癌症扩散至骨骼。在包括 1432 位具有骨骼受累高风险的非转移性 CRPC 患者的一项随机三期临床试验中,显示地诺单抗与安慰剂相比延迟骨骼转移达 4 个月²⁷⁵。整体存活率并没有改善,地诺单抗这项具体作用没有被 FDA 批准。

转移性 CRPC 的全身性治疗

III 期随机试验的结论中,对那些有不错的表现水平(ECOG 0-1)和至少 6 个月的预期寿命的,转移性 CRPC 且无症状的患者,使用 sipuleucel-T 是 1 类推荐。临床医生和患者应当意识到,常见的治疗收益标志(PSA 降低和骨扫描或 CT 扫描改善)通常不会看到,因此利用现有的检测方法并不能确定个体患者的收益。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。醋酸阿比特龙/强的松是另一种 1 类治疗方案。其他二次 ADT(包括恩杂鲁胺)、多西他赛、以及参与临床试验均是 sipuleucel-T 的可行性替代方案。多西他赛不常用于无症状患者,但是可考虑将其用于治疗具有快速进展或肝脏受累症状的患者(这种情况下为 2A 类推荐)。

对症状性 CRPC,每 3 周一次的多西他赛和强的松是首选一线-化疗治疗(这种情况下为 1 类推荐)²²⁶⁻²²⁸。单纯 PSA 升高并不能确定多西他赛治疗失败。如果临床进展不明显,患者可从持续化疗中获益。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²⁷⁶。对有骨转移症状但没有已知内脏转移的患者,推荐镭-223 为 1 类一线治疗。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²⁷⁷。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²⁷⁷。把镭-223 可与地诺单抗或二膦酸盐类药物联用。

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^{278,279}。醋酸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，阿比特龙是一种合理的治疗方案。单纯恩杂鲁胺也是合适治疗，这是基于它的生存期、病情缓解收益以及合理的毒性谱。该药物在未曾接受多西他赛治疗的患者中的随机临床研究目前还在进行²⁸⁰。

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、疼痛性骨转移，⁸⁹Sr 或 ¹⁵³Sm 全身性放疗偶尔会见效¹⁵⁴。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。参加临床试验也是一种可选方案。

二线全身治疗

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有一致性意见。各种方案包括醋酸阿比特龙（1 类推荐）、恩杂鲁胺（1 类推荐）、卡巴他赛（1 类推荐）、镭-223（1 类推荐）、挽救性化疗、多西他赛再次使用、米托蒽醌、二次 ADT、sipuleucel-T 以及参与临床试验。

醋酸阿比特龙/强的松^{219,220}和恩杂鲁胺²²³均已独立证明其临床获益，因此成为用于转移性 CRPC 的多西他赛化疗失败后患者的一种新治疗标准（1 类推荐），前提是这些药物不是多西他赛治疗前使用。醋酸阿比特龙应当与每日两次、每次口服 5mg 的强的松一起使用。醋酸阿比特龙不应与食物一起服用，以防止治疗后产生的盐皮质激素过量症状。这些症状可包括高血压、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²²³。

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²³⁰。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危人群。此外，支持性治疗应当包括止吐药（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障碍的患者中进行测试，因此不应当用于这些患者。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。

对有骨转移症状患者，镭-223 是 1 类二线治疗选择¹⁵²。但是，如果检测出有内脏转移或如果患者正同时接受多西他赛再治疗或其它补救化疗，不推荐使用镭-223。临床医生应当在每次注射前按照 FDA 标签的说明进行血液评估。

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。应考虑此前接受过这些药物的治疗。这些药物缺乏在转移性 CRPC 患者中的序贯疗效数据，并且一些数据显示阿比特龙和恩杂鲁胺具有交叉耐药性²⁸¹⁻²⁸³。尚未有随机临床试验对比这些药物，而当前也没有能够识别出可能获益于其中任一药物的患者的预测性模型或生化标记物。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、症状和可能的副作用在内的临床考虑。NCCN 建议通过放射影像学（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²⁸⁴。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 指南专家们一致认为多西他赛再次使用在一些患者中可能有帮助（这种情况下为 2A 类推荐，而不是 1 类推荐）。一些转移性 CRPC 患者可以视作不适合紫杉烷化疗；这种病人可以考虑镭-223 或二线荷尔蒙药。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，其依据是以往的随机研究表现缓解受益^{278,279}。虽然有限的证据显示米托蒽醌和多种化疗和激素药物可能具有症状缓解效果，但尚未有随机研究证实这些药物在多西他赛治疗失败后可改善生存率。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。

在一项三期 sipuleucel-T 临床试验中，仅 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²³²。这些患者还应无症状或为微小症状。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。专家组将 sipuleucel-T 纳入化疗失败后的治疗选择（这种情况下为 2A 类推荐，而不是 1 类推荐）。但是，存在疾病快速进展、肝转移或估计预期寿命少于 6 个月的患者应不考虑 sipuleucel-T 治疗。考虑到已获许可的多种全身性治疗方案只能获得有限的结局改善，因此鼓励所有转移性 CRPC 患者参加临床试验。

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许多治疗建议。医生和患者在定制个体患者的前列腺癌治疗方案中必须要考虑多个指标（包括预期寿命、疾病特征、预测结局和患者偏好）。

表 1. 北美动态监测经验

中心	多伦多 ⁵⁹	约翰霍普金斯 ^{57,60,61}	加州大学旧金山分校 ⁵⁸
患者数量	450	769	531
年龄（岁）	70	66	63
中位随访时间（月）	82	36	43
总体生存率	68%	98%	98%
癌症特异性生存率	97%	100%	100%
治疗转换	30%	33%	24%
治疗原因			
Gleason 分级变化	8%	14%	38%
PSA 上升	14%*	-	26%
阳性淋巴结	1%	-	-
焦虑	3%	9%	8%
* PSA 倍增时间 <3 年 PSA 速度 >0.75 ng/mL/年			

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
2. Social Security Administration. Period Life Table. 2009. Available at: <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed March 10, 2014.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. Accessed March 24, 2014.
9. 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>.
10. 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>.
11. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed March 24, 2014.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. 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>.

26. 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>.

27. 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>.

28. 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>.

29. 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>.

30. 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>.

31. 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>.
32. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. Radiology 1991;178:797-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994421>.
33. 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>.
34. 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>.
35. Umbehr 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. 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>.

53. 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

60. 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>.

61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>.
68. 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>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. 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>.
74. 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>.
75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. 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>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.
92. 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>.
93. 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>.
94. 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>.
95. 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>.
96. Jacobs BL, Zhang Y, Schroek 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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>.

109. 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>.

110. 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>.

111. 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>.

112. 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>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. 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>.

119. 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>.

120. 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>.

121. 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>.

122. 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>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. 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>.

135. 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>.

136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. Coen JJ, Zietman AL. Proton radiation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:324-330. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434101>.

149. 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>.

150. 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>.

151. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405807>.

152. 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.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213755>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. JAMA 2008;300:173-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612114>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.
177. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
178. 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>.
179. 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>.
180. 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>.
181. 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>.
182. 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>.
183. Akakura K, Bruchovsky 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>.
184. 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>.
185. 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>.
186. 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>.
187. 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>.
188. 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>.
189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. National Osteoporosis Foundation. Learn about Osteoporosis. Available at: <http://nof.org/learn>. Accessed March 18, 2014.

199. World Health Organisation. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Accessed March 18, 2014.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. Efsthathiou 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>.

209. 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>.

210. 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>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. Food and Drug Administration. Enzalutamide label information. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203415s001lbl.pdf. Accessed March 18, 2014.

225. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet 2010;375:1437-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398925>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York: Springer-Verlag; 2009.

238. College of American Pathologists. Prostate Protocol. 2006. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2006/prostate06_pw.pdf. Accessed March 18, 2014.

239. 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>.

240. 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>.

241. 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>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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>.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005;236:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972335>.

262. Westphalen AC, Kurhanewicz J, Cunha RM, et al. T2-Weighted endorectal magnetic resonance imaging of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Int Braz J Urol* 2009;35:171-180; discussion 181-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409121>.

263. Smith MR, Kabbinavar 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. 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>.

272. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008;98:1736-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506174>.

273. Food and Drug Administration. Zometa (zoledronic acid) label information. 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021223s027lbl.pdf. Accessed March 18, 2014.

274. Food and Drug Administration. Xgeva (denosumab) label information. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s114s124lbl.pdf. Accessed March 18, 2014.

275. 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>.

276. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse 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>.

277. Food and Drug Administration. Radium-223 dichloride label information. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf. Accessed March 18, 2014.

278. 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>.

279. 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>.

280. National Institutes of Health. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01212991>. Accessed March 24, 2014.

281. 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>.

282. Lortol 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>.

283. 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>.

284. 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>.