



National Comprehensive
Cancer Network®

美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南 (NCCN Guidelines®)

前列腺癌

2022.4 版本— 2022 年 5 月 10 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

NCCN Guidelines®患者版, 详见网址 www.nccn.org/patients

续



***Edward M. Schaeffer, 医学博士, 博士/主席**

ω Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

***Sandy Srinivas, 医学博士/副主席 † ω**

Stanford Cancer Institute

Yi An, 医学博士 §

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

***Andrew J. Armstrong, 医学博士, 供应链管理†**

Duke Cancer Institute

Daniel Barocas, 医学博士, 公共卫生硕士 φ

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Brian Chapin, 医学博士 φ

The University of Texas

MD Anderson Cancer Center

Heather H. Cheng, 医学博士, 博士†

Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Anthony Victor D' Amico, 医学博士, 博士 §

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center | Massachusetts General Hospital Cancer Center

Brian J. Davis, 医学博士, 博士 §

Mayo Clinic Cancer Center

Neil Desai, 医学博士, 多卫生系统 §

UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

Tanya Dorff, 医学博士 †

City of Hope National Cancer Center

James A. Eastham, 医学博士 ω

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Thomas A. Farrington ¥

Prostate Health Education Network (PHEN)

Xin Gao, 医学博士 †

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center | Massachusetts General Hospital Cancer Center

Shilpa Gupta, 医学博士 †

Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Thomas Guzzo, 医学博士 ω

Abramson Cancer Center at The University of Pennsylvania

Eric Mark Horwitz, 医学博士 §

Fox Chase Cancer Center

***Joseph E. Ippolito, 医学博士, 博士 φ**

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Michael R. Kuettel, 医学博士, 工商管理硕士, 博士 §

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Joshua M. Lang, 医学博士, 理学硕士 †

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Tamara Lotan, 医学博士 ≠

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Rana R. McKay, 医学博士 †

UC San Diego Moores Cancer Center

Todd Morgan, 医学博士 ω

University of Michigan Rogel Cancer Center

George Netto, 医学博士 ≠

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Julio M. Pow-Sang, 医学博士 ω

Moffitt Cancer Center

Robert Reiter, 医学博士, 工商管理硕士 ω

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Mack Roach, III, 医学博士 §

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Tyler Robin, 医学博士, 博士 §

University of Colorado Cancer Center

Stan Rosenfeld ¥

University of California San Francisco Patient Services Committee Chair

Ahmad Shabsigh, 医学博士 ω

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Daniel Spratt, 医学博士 §

Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Benjamin A. Teplý, 医学博士 †

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Jonathan Tward, 医学博士, 博士 §

Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Richard Valicenti, 医学博士 §

UC Davis Comprehensive Cancer Center

NCCN

Deborah Freedman-Cass, 博士

Ryan Berardi, 理学硕士

Dorothy A. Shead, 理学硕士

φ 诊断/介入放射学

p 内科

† 肿瘤学

≠ 病理学

¥ 患者拥护

§ 放射治疗/放射肿瘤

ω 泌尿外

* 讨论部分编写委员

续



NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® 前列腺癌（版本 4.2022）中文版专家组

主译专家

郭 军
北京大学肿瘤医院

专家组成员

盛锡楠
北京大学肿瘤医院

鄢谢桥
北京大学肿瘤医院

李思明
北京大学肿瘤医院

周 莉
北京大学肿瘤医院

李 娟
北京大学肿瘤医院

许华艳
北京大学肿瘤医院

唐碧霞
北京大学肿瘤医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[NCCN 前列腺癌专家组成员](#)

[指南更新总结](#)

[前列腺癌初始诊断\(PROS-1\)](#)

[临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查\(PROS-2\)](#)

[极低风险组\(PROS-3\)](#)

[低-中风险组\(PROS-4\)](#)

[有利中风险组\(PROS-5\)](#)

[不利中风险组\(PROS-6\)](#)

[高-极高风险组\(PROS-7\)](#)

[区域风险组\(PROS-8\)](#)

[监测\(PROS-9\)](#)

[前列腺根治术后 PSA 持续/复发\(PROS-10\)](#)

[放射治疗后复发\(PROS-11\)](#)

[激素敏感型前列腺癌的全身治疗\(PROS-12\)](#)

[M0 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗\(PROS-13\)](#)

[M1 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗\(PROS-14\)](#)

[M1 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗: 腺癌\(PROS-15\)](#)

[预期寿命评估原则\(PROS-A\)](#)

[遗传学及分子/生物标志物分析原则\(PROS-B\)](#)

[风险分层原则\(PROS-C\)](#)

[影像学原则\(PROS-D\)](#)

[主动监测和观察原则\(PROS-E\)](#)

[放射治疗原则\(PROS-F\)](#)

[手术原则\(PROS-G\)](#)

[雄激素剥夺治疗原则\(PROS-H\)](#)

[非激素全身治疗原则\(PROS-I\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

以下网址可以查找 NCCN 成员机构:
<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 证据和共识类别: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。

参见[NCCN 证据和共识类别](#)。

NCCN 优先类别: 所有建议都被认为是合适的。

参见[NCCN 优先类别](#)。

NCCN 指南®是作者对当前公认治疗方法的观点的证据声明和共识。任何寻求应用或咨询 NCCN 指南的临床医生都应根据个人临床情况使用独立的医学判断来确定任何患者的护理或治疗。国家综合癌症网络® (NCCN®) 对其内容、使用或应用不作任何形式的陈述或保证, 并对其以任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN 指南的版权归国家综合癌症网络®所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式复制 NCCN 指南及其插图。©2022。



NCCN 前列腺癌指南从 2022.3 版本到 2022.4 版本的更新内容包括:

[PROS-15](#)

- M1 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗: 腺癌

- ▶ 既往多西他赛和新型内分泌治疗

- ◇ 增加内容: 在特定情况下有用

- 方案增加内容: 镭Lu 177 vipivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) 用于 PSMA 阳性转移灶的治疗(1 类)

[PROS-15A](#)

- 脚注 sss 增加内容: 对于具有≥1 个 PSMA 阳性病变和/或转移性疾病、且既往接受过雄激素受体靶向治疗和紫杉烷为基础化疗的患者, Lu-177-PSMA-617 是一种治疗选择。此外, 这些病变要求是以 PSMA 阳性病变为主, 而非 PSMA 阴性病变为主的转移性病变。专家小组认为, Ga-68 PSMA-11 或 F-

18 piflufolastat PSMA 显像均可用于确定 Lu-177-PSMA-617 治疗的合格患者。Sartor 等人, N Engl J Med. 2021; 385:1091-1103。参见[放射治疗原则\(PROS-F\)](#)

[PROS-D 3 /3](#)

- 增加项目编号 3: Ga-68 PSMA-11 的合成需要用从发射器或回旋加速器发射的 Ga-68 来标记 PSMA-11 配体。FDA 已经批准了两种在核药房内合成用的商业试剂盒。

[PROS-F 5 /6](#)

- 新增章节: Lu-177-PSMA-617

[MS-1](#)

- 讨论部分已更新, 以反映上述规则的变化。



NCCN 前列腺癌指南从 2022.2 版本到 2022.3 版本的更新内容包括:

MS-1

- 讨论部分已更新，以反映上述规则的变化。

NCCN 前列腺癌指南从 2022.1 版本到 2022.2 版本的更新内容包括: **PROS-2**

- 极低风险组:
 - ▶ 附加评估修订的项目: 如果最初未进行 MRI 检查, 则考虑进行确认性前列腺活检±mpMRI±前列腺活检。所有患者应在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。活检确定主动监测的候选者之前
- 低风险组:
 - ▶ 附加评估修订的项目: 如果最初在活检之前未进行 MRI 检查来确定主动监测的候选者, 则考虑进行确认性前列腺活检±mpMRI±前列腺活检和/或肿瘤分子分析。所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。
- 中风险组:
 - ▶ 附加评估修订的项目: 如果最初在活检之前未对考虑主动监测的患者进行 MRI 检查, 则考虑进行确认性前列腺活检±mpMRI±前列腺活检和/或肿瘤分子分析。所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。

PROS-3

- 主动监测的第 1 项中移除的内容: 考虑进行确认性前列腺活检±mpMRI 以确定主动监测的候选者。
- 主动监测的项目中增加的内容:
 - ▶ 如果最初未进行 MRI 检查, 则考虑进行确认性 mpMRI +/- 前列腺活检。
 - ▶ 所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。

PROS-4

- 低风险组
 - ▶ 初始治疗:
 - ◇ 修正内容: 主动监测 (大多数患者首选)
 - ◇ 主动监测的第 1 项中移除的内容: 考虑进行确认性前列腺活检±mpMRI±肿瘤分子分析以确定主动监测的候选者 (也适用于 PROS-5)。

◇ 主动监测中增加的项目:

- 如果最初未行 MRI 检查, 考虑进行确认性 mpMRI +/- 前列腺活检和/或肿瘤分子分析。
 - 所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检 (也适用于 PROS-5)。
- ◇ 脚注增加内容: 专家组认识到, 低风险人群存在异质性, 一些因素可能与近期 Gleason 分级再分类的概率增加有关, 包括高 PSA 密度、大量阳性核心 (例如, ≥3)、高基因组风险 (来自基于组织的肿瘤分子分析), 和/或已知的 BRCA2 胚系突变。在某些情况下, 基于与患者的共同决策, 首选根治性前列腺切除术或放射治疗, 参见主动监测及观察原则 (PROS-E)。

PROS-5

- 脚注增加内容: 积极监测的特别考虑可能适用于具有低比例的 Gleason 4 型肿瘤、低肿瘤体积、低 PSA 密度和/或低基因组风险 (来自基于组织的肿瘤分子分析) 的有利中风险组患者。参见主动监测及观察原则 (PROS-E)。

PROS-E

- 主动监测及观察原则: 本章节进行了广泛修订。

PROS-H (1 / 5)

- ADT 用于临床局限性 (N0,M0) 疾病:
 - ▶ 第 6 项的第 1 亚项和两个后续亚项增加内容:
 - ◇ 阿比特龙治疗时应同时服用类固醇:
 - 泼尼松口服的标准剂量为 5 mg, 每日一次。
 - 甲泼尼龙口服剂量为 4 mg, 每日两次, 用于细颗粒制剂 (2B 类)。

PROS-H (2 / 5)

- ADT 用于 M0 前列腺根治术后或 EBRT 后 PSA 持续/复发 (ADT 用于 M0 激素敏感型前列腺癌):
 - ▶ 修正了第 7 项的第 2 亚项: M0 放射治疗 EBRT 后 PSA 后复发、TRUS 活检阴性或 M0 挽救性 EBRT 进展后 PSA 复发

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

总体：对术语进行了修改，使其包含更多性别身份。

PROS-1

- 前列腺癌的初始诊断和检查：本页进行了广泛修订。

PROS-2

- 临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查-本页进行了广泛修订。用于肿瘤胚系检测和分子标记物分析的专栏已从本页中删除，并挪至一个新的原则页面中。
- 第 3 列标题修改为：影像附加评估
- 极低风险组：
 - 第 1 项修改为：cT1c
 - 附加评估中的项目内容修改：如果在活检以确定主动监测的候选者之前未进行 mpMRI 检查，则考虑进行确认性前列腺活检 ± mpMRI（同样适用于低风险组）
- 低风险组：
 - 增加了第 1 项：cT1–cT2a
- 中风险组：
 - 增加内容：（例如，12 针中 < 6 针）
 - 有利，从附加评估一栏删除了下列项目：
 - 骨影像学检查：不推荐影像学检查
 - 盆腔 ± 腹部影像学检查：推荐进行，如果列线图预测盆腔淋巴结受累的概率 > 10%
 - 如果发现区域或远处转移，参见 PROS-8
 - 修订内容：如果针对考虑主动监测的患者，在活检以确定主动监测的候选者之前未进行 mpMRI 检查，则考虑进行确认性前列腺活检 ± mpMRI
 - 不良的，在附加评估一栏增加了下列项目：骨和软组织影像学检查（同样适用于高风险组和极高风险组）
- 高风险组：
 - 第 1 项修改内容：cT3a 或
- 极高风险组：
 - 第 1 项修改内容：cT3b–cT4

PROS-2A

- 脚注 f 修改内容：超声或 MRI 或 DRE 引导下对单个病变进行一次以上的穿刺活检并证实癌症（无论穿刺阳性百分比或穿刺数量）计数均视为单针阳性。
- 脚注 g 删除内容：对于初始骨显像扫描的可疑结果，可以考虑行平片、CT、MRI 或 F-18 氟化钠 PET/CT 或 PET/MRI、C-11 胆碱 PET/CT 或 PET/MRI 或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI。见 PROS-D。
- 将脚注 d 替换为：基于肿瘤分子分析和胚系基因检测是其它可以帮助进行风险分层的工具。请参见遗传学及分子/生物标记物分析原则（PROS-B）以确定患者是否适合进行胚系基因检测，并参见风险分层原则（PROS-C）以确定患者是否适合进行基于肿瘤的分子分析。
- 脚注 i 删除内容：对于腹部/盆腔分期，盆腔 ± 腹部 mpMRI 优于 CT 见 PROS-D。
- 增加脚注 i：骨显像可通过常规锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑行平片、CT、MRI 或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA 的 PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。对于盆腔分期，mpMRI 优于 CT。另外可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。参见影像学原则（PROS-D）。（也适用于 PRO-10、PROS-11A）。
- 增加脚注 j：由于与常规影像检查（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查，那么 PSMA- PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。（也适用于 PROS-9、-10、-11A、-12、-13）

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

PROS-3、PROS-4、PROS-5、PROS-6、PROS-7

- 将观察改为监测，对于可检测到的 PSA 升高或 PSA > 0.1 ng/mL 可考虑早期放疗。

PROS-4

- 删除内容：主动监测（首选）

PROS-5

- 将考虑 mpMRI 和/或前列腺活检来确定主动监测的候选者更改为考虑确认性前列腺活检 ± mpMRI 以及 ± 肿瘤分子分析来确定主动监测的候选者。

- 修改内容：EBRT 或单用近距离放疗

PROS-6

- 修改内容：观察（首选）

PROS-7

- 初始诊疗，更改了格式并增加了阿比特龙选项：

- ▶ EBRT + ADT (1.5–3 年；1 类)
或
- ▶ EBRT + ADT (2 年) + 多西他赛 6 个周期（仅用于极高危）
或
- ▶ EBRT + 近距离放疗 + ADT (1–3 年；1 类)
或
- ▶ EBRT + ADT (2 年) + 阿比特龙（仅用于极高危）

PROS-8

- 上一页，区域和转移风险分组被删除。
- 区域风险分组，在标题中增加了（任意 T、N1、M0）。
- 增加内容：RP + PLND + 辅助治疗

PROS-8A

- 增加脚注：可以使用阿比特龙的细颗粒制剂代替标准剂型（2B 类；其他推荐选项）。
- 修订脚注 v：增加了一个脚注，该脚注链接到新的风险分层原则页面。
- 脚注 z：用局部治疗取代挽救治疗。
- 修订脚注：选择观察的 pN1 期患者如果 PSA 检测不到，应参见 PROS-10 来进行初始根治性治疗后监测。对于 pN1 疾病和 PSA 持续存在的患者，[请参见 PROS-10](#)。

PROS-9

- 修改脚注 ii：如果接受 ADT 有临床指征，应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外，还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。见影像学原则（PROS-D）。骨显像、胸部 CT 和腹部/盆腔增强 CT 或腹部/盆腔 MRI（增强或不增强）。如果没有转移证据，则考虑使用 C-11 胆碱 PET/CT 或 PET/MRI 或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI 进行进一步的软组织和骨评估，或使用 F-18 氟化钠 PET/CT 或 PET/MRI 进行进一步的骨评估。当这些 PET 示踪剂而不是常规影像检查发现 M1 疾病时该怎么办，这一点专家组也没有明确意见。（也适用于 PROS-10 至 PRO-13）
- 删除脚注：“激素敏感型”一词用于定义进展时未接受 ADT 的患者。即使患者在放射治疗中进行了新辅助、同时性或辅助性 ADT，NCCN 前列腺癌专家组仍使用术语“激素敏感型”。

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

PROS-10

- 前列腺根治术后 PSA 持续/复发
 - ▶ 增加内容：骨和软组织影像检查
 - ▶ 删除以下项目：
 - ◇ 骨显像，
 - ◇ 胸部 CT
 - ◇ 腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI
 - ◇ C-11 胆碱或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI
- 删除脚注：当临床高度怀疑骨转移时，可以考虑在骨扫描之后进行 F-18 氟化钠或 C-11 胆碱或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI 以进一步评估。
- 删除脚注：由于假阳性率高，建议在可行的情况下进行组织学确认

PROS-11

- 放射治疗后复发
 - ▶ 修改内容：PSA 持续/复发或阳性 DRE
 - ▶ 删除以下项目：
 - ◇ 骨显像
 - ◇ 前列腺 MRI
 - ▶ 修改内容：骨和胸部 CT 软组织显像。
 - ▶ 删除以下几个项目：
 - ◇ 腹部/盆腔影像学 CT 或腹部/盆腔 MRI
 - ◇ C-11 胆碱或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI

PROS-12

- 激素敏感型前列腺癌的全身治疗：
 - ▶ 修改内容：监测观察（首选）
 - ▶ 修改内容：对于 M1 期患者考虑定期影像学检查来监测治疗反应
- 脚注增加内容：在对 M0 期患者决定是否开始 ADT 时要考虑 PSADT 和分级分组。
- 脚注增加内容：生存预期 ≤ 5 年的患者可以考虑观察。参见主动监测和观察原则（PROS-E）。
- 脚注修改内容：“激素敏感型”一词用于定义进展时未在接受 ADT 以及进展前未接受过 ADT 的患者。

PROS-13

- M0 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗：
 - ▶ 修改内容：传统 CRPC，影像学检查未发现远处转移（同样参见 PROS-14）
 - ▶ 修改内容：考虑定期疾病评估（PSA 和影像检查）PSA 增加。
 - ▶ 修改内容：是的 PSA 升高或影像学转移证据
 - ▶ 修改内容：无稳定 PSA 和无转移证据
 - ▶ 修改内容：维持当前治疗并继续监测考虑定期疾病评估（PSA 和影像检查）

PROS-14

- M1 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗
 - ▶ 修改第 2 项目：如果既往未行，则进行肿瘤 MSI-H 或 dMMR 和同源重组基因突变（HRRm）检测
 - ▶ 删除的项目：如果既往未行，则进行胚系突变和同源重组基因突变肿瘤。
 - ▶ 增加的项目：考虑肿瘤突变负荷（TMB）检测
 - ▶ 一线和后线治疗选择：
 - ▶ 增加内容：卡巴他赛注射液/卡铂
- 脚注增加的内容：如果既往未行，则进行 HRRm 胚系检测（参见遗传学和分子/生物标志物分析原则（PROS-B））。

PROS-15

- M1 去势抵抗型前列腺癌的全身治疗：腺癌
 - ▶ 既往接受过新型内分泌治疗/既往未接受过多西他赛化疗：
 - ◇ 第 2 项，第 3 亚项修改内容：帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者
 - ▶ 既往接受过多西他赛化疗/既往未接受多新型内分泌治疗：
 - ◇ 第 2 项，第 3 亚项修改内容：帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者
 - ▶ 既往接受过多西他赛化疗/既往接受多新型内分泌治疗：
 - ◇ 第 2 项，第 3 亚项修改内容：帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

PROS-15A

- 脚注删除内容：在某个治疗中出现疾病进展的患者不应重复该治疗，但多西他赛除外，对于既往在激素敏感阶段进行多西他赛治疗无明确进展证据的男性转移性 CRPC 患者，可以在新型内分泌治疗进展后进行多西他赛再挑战。

PROS-A

- 预期寿命评估原则

- ▶ 第 4 个项目进行了修改：如果使用预期寿命表，那么可以应使用临床医生对整体健康的评估来调整预期寿命，如下所示
- ▶ 第 5 个项目进行了修改：选定年龄段预期寿命的上、中、下四分位数 5 年的年龄增量示例再现被纳入在 NCCN 老年肿瘤指南中用于估计预期寿命。

PROS-B

- 遗传学及分子/生物标志物分析原则：本章节被广泛修改。

PROS-C

- 风险分层原则：本章节是全新的。

PROS-D (1 / 3)

- 骨显像：

- ▶ 第 2、3 和 4 项进行了修改：骨扫描显像

PROS-D (2 / 3)

- 骨显像：（继续）

- ▶ 第 3 项进行了修改：转移性前列腺癌或非转移性进展性前列腺癌患者的骨扫描和软组织显像（CT 或 MRI）可以在全身治疗过程中规律进行以评估临床获益。
- ▶ 第 5 项进行了修改：在 M0 CRPC 患者中进行 PET 显像/CT 来排除骨转移。
- ▶ 第 5 项，第 2 亚项进行了修改：对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑行平片、CT、MRI、或 F-18 piflufolastat PSMA、Ga-68 PSMA-11、F-18 氟化钠、C-11 胆碱，或 F-18fluciclovinePET/CT 或 PET/MRI。

- ▶ 第 5 项，第 3 亚项增加内容：Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI（全身成像）可被视为骨扫描的替代方法。
- ▶ 删除内容：F-18 氟化钠 PET/CT 或 PET/MRI 可用于检测骨转移性疾病，其灵敏度高于标准骨扫描成像，但特异性低于标准骨扫描成像。

PROS-D (3 / 3)

- 正电子发射断层显像（PET）

- ▶ 项目重新排序并进行了修改。
- ▶ 第 1 项增加内容：PSMA-PET 是指靶向前列腺细胞表面 PSMA 的放射性药物配体。目前有多种 PSMA 放射性药物在进行不同阶段的研究。目前，NCCN 指南仅推荐 FDA 批准的 PSMA 药物，包括 F-18 piflufolastat (DCFpyL) 和 Ga-68 PSMA-11。有关更多详细信息，请参见讨论部分的表 2。
- ▶ 第 2 项增加内容：F-18 piflufolastat PSMA 或 Ga-68 PSMA-11 PET/CT 或 PET/MRI 可被视为骨和软组织标准显像的替代方法，用于初始分期，检测生化复发，并与骨扫描、CT 或 MRI 一起作为评估骨、骨盆和腹部进展的检查。
- ▶ 第 4 项增加内容：研究表明，F-18 piflufolastat PSMA 或 Ga-68 PSMA-11 PET 显像的灵敏度高于 C-11 胆碱或 F-18fluciclovinePET 显像，尤其是在极低 PSA 水平下。
- ▶ 第 5 项增加内容：由于与常规影像检查（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查，那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

- ▶ 第 6 项增加内容：由于存在假阳性，因此建议对 PET 显像所示的受累情况尽可能进行组织学或放射学确认。尽管存在假阳性，但文献表明，PET 检测还是较传统显像提高了真阳性率。为了降低假阳性率，医生在解释扫描结果时应考虑 PSMA-PET 摄取强度和相关 CT 表现。已经提出了几种报告系统，但尚未得到验证或广泛使用。
- ▶ 删除项目：使用非 F-18 FDG 示踪剂的 PET/CT 或 PET/MRI 显像对小体积的复发或转移性前列腺癌进行分期是一个快速发展的领域，其中大多数数据来自单中心的系列或注册研究。FDA 对某些试验的许可和报销政策使得评估其效用和对肿瘤结果影响的临床试验不太可能进行下去。
- ▶ 删除项目：PET/CT 或 PET/MRI 用于检测生化复发性疾病。
- ▶ 删除项目：由于假阳性率高，建议在可行的情况下进行组织学确认。

PROS-E (1 / 2)

• 主动监测和观察原则：

- ▶ 第 3 项修改内容：积极监测是极低风险前列腺癌和预期寿命≥20 年患者以及低风险前列腺癌和预期寿命≥10 年的患者的首选方式。对于预期寿命小于 10 年的低风险前列腺癌患者，首选观察。
- ▶ 第 6 项修改内容：如果在重复前列腺活检中发现更高级别的癌症 Gleason 4 级或 5 级，则可能发生癌症进展（风险组重新分类）。
- ▶ 第 7 项修改内容：临床局限性前列腺癌且有可能接受根治性治疗的患者以及选择主动监测的患者应定期随访。
- ▶ 第 7 项，第 9 亚项修改内容：除非临床有指征，否则通常不建议不应该考虑为了评估疾病进展而重复前列腺活检的频率超过每年一次。因为 PSA 动力学在预测进展方面可能不那么可靠。

PROS-F (1 / 5)

• 根治性放射治疗一般原则：

- ▶ 第 3 项删除：在随机试验中，将近距离放疗加量与 EBRT+ADT 进行联合对于 NCCN 中危和高危前列腺癌男性患者的生化控制优于 EBRT+ADT 治疗，但毒性更高。
- ▶ 近距离放疗，增加了以下几项内容：
 - ◇ 使用临时（高剂量率，HDR）或永久（低剂量率，LDR）放射源进行前列腺 +/- 近端精囊间质植入，单独治疗或与 EBRT 联合作为“加量”，应在接受足够培训、具有足够经验和质量保证措施的实践中进行。
 - ◇ 患者选择应考虑腺体大小、基线排尿症状和可能增加不良反应风险的既往操作（例如经尿道前列腺电切术）。在选择用于收缩腺体以利于后续治疗的新辅助 ADT 时应平衡其治疗获益及额外毒性。
 - ◇ 第 3 项修改内容：必须对 LDR 植入物进行植入后剂量测定以验证剂量。以记录低剂量率（LDR）植入物的质量。
 - ◇ 近距离放疗加量植入后剂量测定必须进行，当与 EBRT 和 ADT 联合时，可以改善生化控制。为了解决历史试验数据对毒性发生率增加的担忧，谨慎选择患者并设计低毒性的当代放疗计划，例如使用公认的危及器官剂量限制，使用高质量超声和其他成像方式，以及紧临靶区而无过多边缘剂量的处方剂量。
- ▶ 近距离放疗，删除项目：前列腺过大或过小、有膀胱出口梗阻症状（国际前列腺症状评分 [IPSS] 高）或既往经尿道前列腺电切术（TURP）的患者植入难度更大，副作用风险更高。新辅助 ADT 可用于将前列腺缩小至可接受的大小；然而，ADT 也可能会增加毒性，而且尽管有新辅助 ADT，一些患者的前列腺可能仍不会缩小。必须在 ADT 的潜在毒性与靶区缩小所带来的潜在获益之间进行平衡。

NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

PROS-F (4 / 5)

• 前列腺根治术后放射治疗

- ▶ 第 1 项做了修改：专家组建议使用列线图，并考虑年龄和合并症、临床和病理信息、PSA 水平，和 PSADT，以及使用 Decipher 分子分析以进行个体化治疗讨论。当错过早期 EBRT 的机会时，Decipher 基因组分类评分高 ($GC > 0.6$) 的患者应强烈考虑进行 EBRT 和 ADT。
- ▶ 第 1 项，第 1 亚项做了修改：在一项挽救性治疗的前瞻性随机试验 (RTOG 9601) 中，EBRT 联合比卡鲁胺 150 毫克/天抗雄治疗 2 年，相比于单独放疗，延长了总生存和无转移生存。对 RTOG 9601 的二次分析发现， $PSA \leq 0.6 \text{ ng/mL}$ 的患者在 EBRT 联合抗雄治疗后没有获得 OS 的改善。此外，对 RTOG 9601 研究中患者的前列腺根治术后标本进行回顾性分析的结果表明，与 Decipher 评分高的患者相比，PSA 低和 Decipher 评分低的患者从比卡鲁胺治疗中的获益 (总生存和无转移生存) 更少。
- ▶ 第 1 项，第 2 亚项做了修改：一项前瞻性随机试验 (GETUG-16) 显示，与单纯放疗相比，在 RP 后 PSA 水平升高至 $0.2\text{-}2.0 \text{ ng/mL}$ 之间的患者使用 6 个月 ADT (LHRH 激动剂) 联合 EBRT 后其 5 年后生化或临床进展得到改善。
- ▶ 第 1 项，第 3 亚项增加了正在进行的 SPPORT 试验 (NCT00567580) 结果。该试验针对 RP 至少 6 周后 PSA 水平在 0.1 至 2.0 ng/mL 之间的患者，在 clinicaltrials.gov 网站上报告了初步研究结果。其主要评价终点是受试者的 5 年无进展率 (FFP)。接受了前列腺瘤床 EBRT 的患者 FFP 率为 70.3% ($95\%CI$, $66.2\text{-}74.3$)，而 EBRT 基础上还接受了 4-6 个月 ADT (LHRH 激动剂+抗雄药物) 的患者 FFP 率达到 81.3% ($95\%CI$, $77.9\text{-}84.6$)。
- ▶ 第 3 项修改内容：如果 RP 后发现不良特征，建议使用 Decipher 分子分析以决定辅助治疗。专家组建议参考美国放射肿瘤学会 (ASTRO) /美国泌尿外科学会 (AUA) 指南。

PROS-G

• 盆腔淋巴结清扫术：

- ▶ 第 1 项修改内容：扩大 PLND 发现转移的概率几乎是局限性 PLND 的两倍。扩大 PLND 带来更完整的分期信息，并可能治愈某些显微镜下转移的患者；因此进行 PLND 时首选扩大 PLND。

PROS-H (1 / 5)

• 用于临床局限性 (N0、M0) 疾病的 ADT 治疗：

- ▶ 第 6 项增加内容：极高危前列腺癌患者可以在 EBRT 及 2 年 ADT 治疗的基础上联合阿比特龙。在 STAMPEDE 试验中，EBRT 和 ADT 基础上联合阿比特龙给淋巴结阴性患者带来的 OS 风险比值 (HR) 为 0.69 ($95\%CI$, $0.49\text{-}0.96$)。

• 用于区域性疾病 (N1、M0) 的 ADT 治疗：

- ▶ 第 2 项，第 3 亚项删除内容：一种剂型的阿比特龙治疗进展之后不应该再用其它任何剂型的阿比特龙治疗。

PROS-H (2 / 5)

• 转移性激素敏感型疾病的 ADT 治疗：

- ▶ 删除内容：ADT 是男性转移性前列腺癌治疗的金标准。
- ▶ 增加内容：大多数转移性前列腺癌患者首选强化 ADT 治疗。单独 ADT 适用于一部分患者。
- ▶ 第 3 项修改内容：阿比特龙治疗同时应该给与类固醇[参见区域性疾病 (N1、M0) 的 ADT 治疗]。一种剂型的阿比特龙治疗进展之后不应该再用其它任何剂型的阿比特龙治疗。



NCCN 前列腺癌指南从 2021.2 版本到 2022.1 版本的更新内容包括：

[PROS-H \(3/ 5\)](#)

- M0 或 M1 CRPC 的二线内分泌治疗：
 - ▶ 第 3 项，第 3 亚项，第 1 亚项删除内容：酮康唑
 - ▶ 第 3 项，第 3 亚项，第 4 亚项删除内容：雌激素，包括己烯雌酚 (DES)
 - ▶ 第 4 项修改内容：阿比特龙治疗同时应该给与类固醇，标准剂型的阿比特龙给与泼尼松 5mg Bid 口服，细颗粒剂型的阿比特龙给与甲强龙 4mg Bid 口服。一种剂型的阿比特龙治疗进展之后不应该再用其它任何剂型的阿比特龙治疗。
 - ▶ 第 5 项删除内容：如果阿比特龙治疗后疾病进展，则不应使用酮康唑 ± 氢化可的松。
 - ▶ 第 6 项删除内容：DES 在任何剂量下都有心血管和血栓栓塞副反应，但出现频率取决于剂量和药物。DES 应以 1 毫克/天的剂量开始，并在必要时加量，以使血清睾酮达到去势水平 (<50 ng/dL)。其他局部或胃肠外给药的雌激素可能副作用较少，但数据有限。

[PROS-H \(4 / 5\)](#)

- 雄激素剥夺治疗原则，第 7 项修改内容：关于多西他赛治疗前后药物序贯的循证依据仍较有限不可用。

[PROS-H \(5 / 5\)](#)

- 监测/访视，第 5 项修改内容：建议接受 ADT 的患者进行糖尿病和心血管疾病的筛查和干预。这些疾病在老年人中很常见，目前尚不确定接受 ADT 治疗的患者的糖尿病和心血管疾病筛查、预防和治疗策略是否应与普通人群不同。

[PROS-I \(1 / 3\)](#)

- 标题修改：非内分泌全身治疗原则免疫治疗和化疗
 - 增加了新的章节：极高危前列腺癌非内分泌全身治疗
 - ▶ 第 1 项增加内容：极高危前列腺癌患者可以在 EBRT 及 2 年 ADT 治疗的基础上联合多西他赛治疗。在 STAMPEDE 试验中，96 例未转移患者在 EBRT 和 ADT 基础上联合多西他赛治疗后的 OS 风险比值 (HR) 为 0.93 (95%CI, 0.60-1.43)。
 - 修改内容：M1 激素敏感型前列腺癌的非内分泌全身治疗
 - 修改内容：M1 CRPC 的非内分泌全身治疗
- ### [PROS-I \(2/ 3\)](#)
- 免疫治疗，第 3 项修改内容：帕博利珠单抗（用于 MSI-H、dMMR 或 TMB ≥ 10 mut/Mb）。

更新

初始前列腺癌诊断^{a,b,c}

检查

临床局限性前列腺癌(任意 T、N0、M0 或任意 T、NX、MX)

- 体格检查
- 进行直肠指检(DRE)来明确临床分期
- 检测和/或收集前列腺特异性抗原(PSA)水平, 计算 PSA 密度和 PSA 倍增时间(PSADT)
- 获取并审查诊断性前列腺活检
- 预期寿命评估 ([参见预期寿命评估原则\[PROS-A\]](#))
- 询问已知的高危胚系突变^c
- 获取家族史^c

[参见临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查\(PROS-2\)](#)

区域性前列腺癌(任意 T、N1、M0)

- 体格检查
- 进行直肠指检(DRE)来明确临床分期
- 检测和/或收集前列腺特异性抗原(PSA)水平, 计算 PSADT
- 预期寿命评估 ([参见预期寿命评估原则\[PROS-A\]](#))
- 询问已知的高危胚系突变^c
- 获取家族史^c

[参见区域性前列腺癌\(PROS-8\)](#)

转移性前列腺癌(任意 T, 任意 N, M1)

[参见转移性前列腺癌 \(PROS-12\)](#)

^a有关帮助优化老年人评估和管理的工具, [参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。](#)

^b[参见 NCCN 前列腺癌早期检测指南。](#)

^c[参见遗传学及分子/生物标记物分析原则\(PROS-B\)。](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查^d

风险分组	临床/病理特征 参见分期 (ST-1)		附加评估 ^{g,h}	初始治疗
极低风险 ^e	具有以下所有特征： • cT1c • 分级分组 1 • PSA <10 ng/mL • 前列腺活检阳性碎片/针数少于3 个，每个碎片/每针组织中的肿瘤比例 ≤50% • PSA 密度 <0.15 ng/mL/g		• 如果最初未进行 MRI 检查，则考虑进行确认性 mpMRI±前列腺活检。所有患者应在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。	参见 PROS-3
低风险 ^e	具备以下所有特征，但不符合极低风险的特征： • cT1–cT2a • 分级分组 1 • PSA <10 ng/mL		• 如果最初未进行 MRI 检查来确定主动监测的候选者，则考虑进行确认性 mpMRI±前列腺活检和/或肿瘤分子分析。所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。	参见 PROS-4
中风险 ^e	具有以下所有特征： • 无高风险特征 • 无极高高风险特征 • 具有一个或更多中风险因素 (IRFs)： ▶ cT2b–cT2c ▶ 分级分组 2 或 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL	有利中风险	具有以下所有特征： • 1 个 IRF • 分级分组 1 或 2 • 活检阳性针数 <50% (例如，12 针中 <6 针阳性) ^f	• 如果最初未进行 MRI 检查来确定主动监测的候选者，则考虑进行确认性 mpMRI±前列腺活检和/或肿瘤分子分析。所有患者应该在诊断性活检后 1-2 年内进行确认性前列腺活检。 参见 PROS-5
		不利中风险	具有以下所有特征： • 2 个或 3 个 IRFs • 分级分组 3 • 活检阳性针数 ≥50% (例如 12 针中 ≥6 针阳性) ^f	骨和软组织影像学检查 ^{ij} • 如果发现区域或远处转移，参见 PROS-8 或 PROS-12 参见 PROS-6
高风险	无极高高风险特征，只有一个高风险特征： • cT3a 或 • 分级分组 4 或 5 或 • PSA >20 ng/mL		骨和软组织影像学检查 ^{ij} • 如果发现区域或远处转移，参见 PROS-8 或 PROS-12	参见 PROS-7
极高风险	至少具有一项下列特征： • cT3b–cT4 • 原发性 Gleason 5 型 • 2 个或 3 个高风险特征 • >4 针的分级分组为 4 或 5		骨和软组织影像学检查 ^{ij} • 如果发现区域或远处转移，参见 PROS-8 或 PROS-12	参见 PROS-7

[参见临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查的脚注 \(PROS-2A\)。](#)

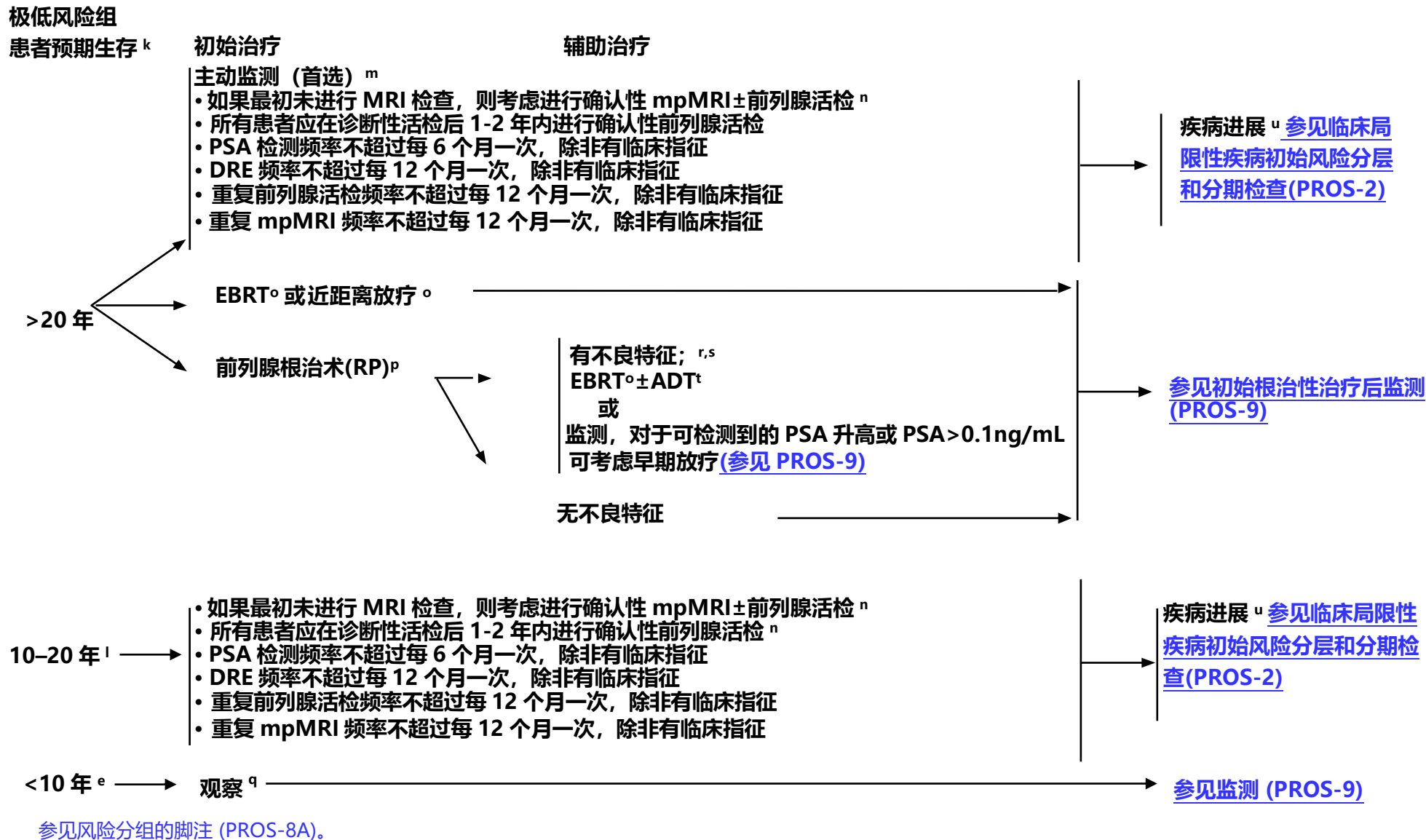
注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

临床局限性疾病的初始风险分层和分期检查

- ^d 基于肿瘤的分子分析和胚系基因检测是其他可以帮助进行风险分层的工具。请参见[遗传学及分子/生物标记物分析原则 \(PROS-B\)](#) 以确定患者是否适合进行胚系基因检测，并参见[风险分层原则 \(PROS-C\)](#) 以确定患者是否适合进行基于肿瘤的分子分析。
- ^e 对于预期寿命≤5 年的极低、低和中风险组的无症状患者，在患者出现症状之前不需要进行影像学检查或治疗，出现症状时可以进行影像学检查并进行 ADT 治疗 ([参见 PROS-H](#))。
- ^f 超声或 MRI 或 DRE 引导下对单个病变进行一次以上的穿刺活检并证实癌症（无论穿刺阳性百分比或穿刺数量）均视为单针阳性。
- ^g [参见影像学原则\(PROS-D\)](#)。
- ^h 任何有骨转移症状的患者都应进行骨显像。
- ⁱ 骨显像可通过常规锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑行平片、CT、MRI 或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA 的 PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。对于盆腔分期，mpMRI 优于 CT。另外可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。[参见影像学原则 \(PROS-D\)](#)。
- ^j 由于与常规影像检查（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查，那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

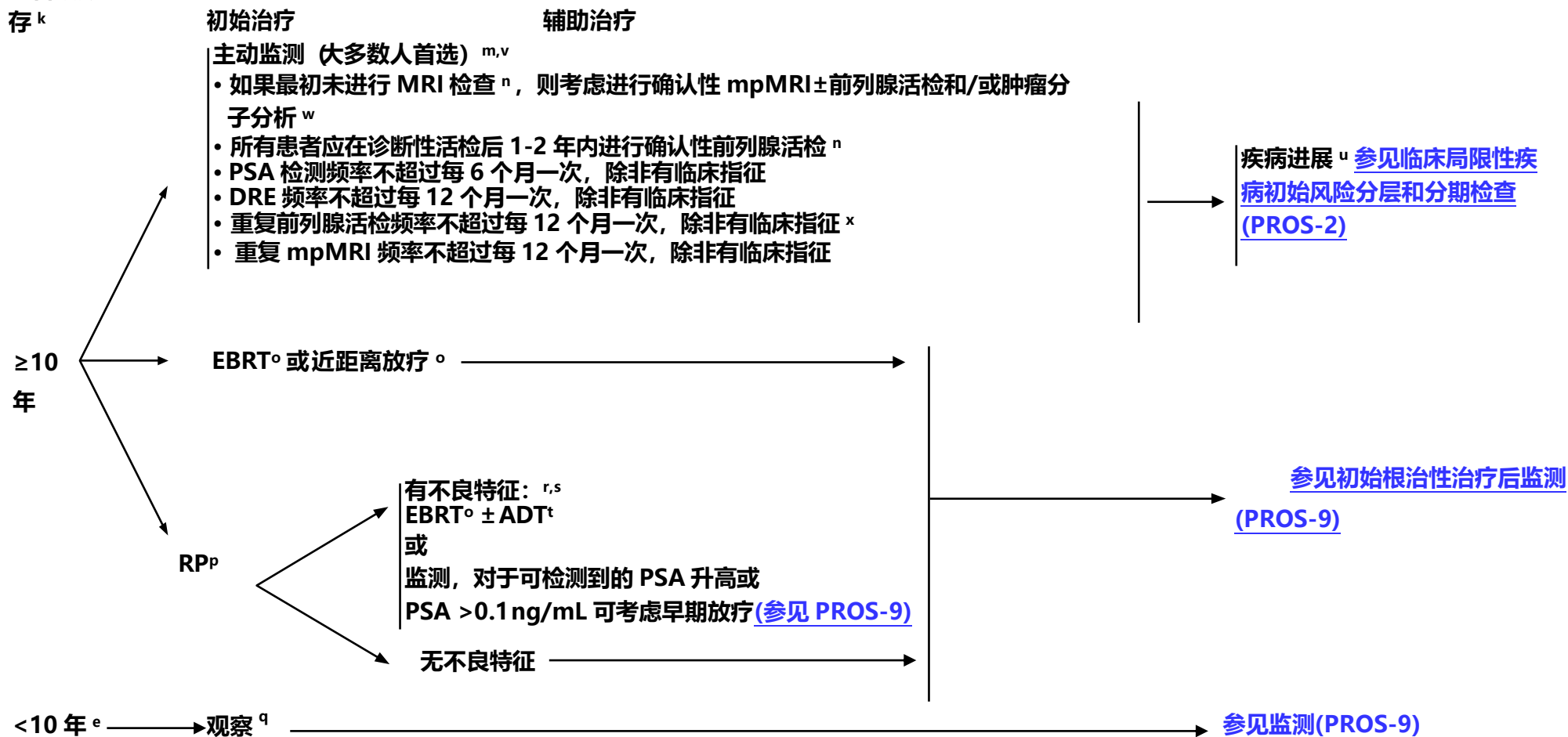
注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。



注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

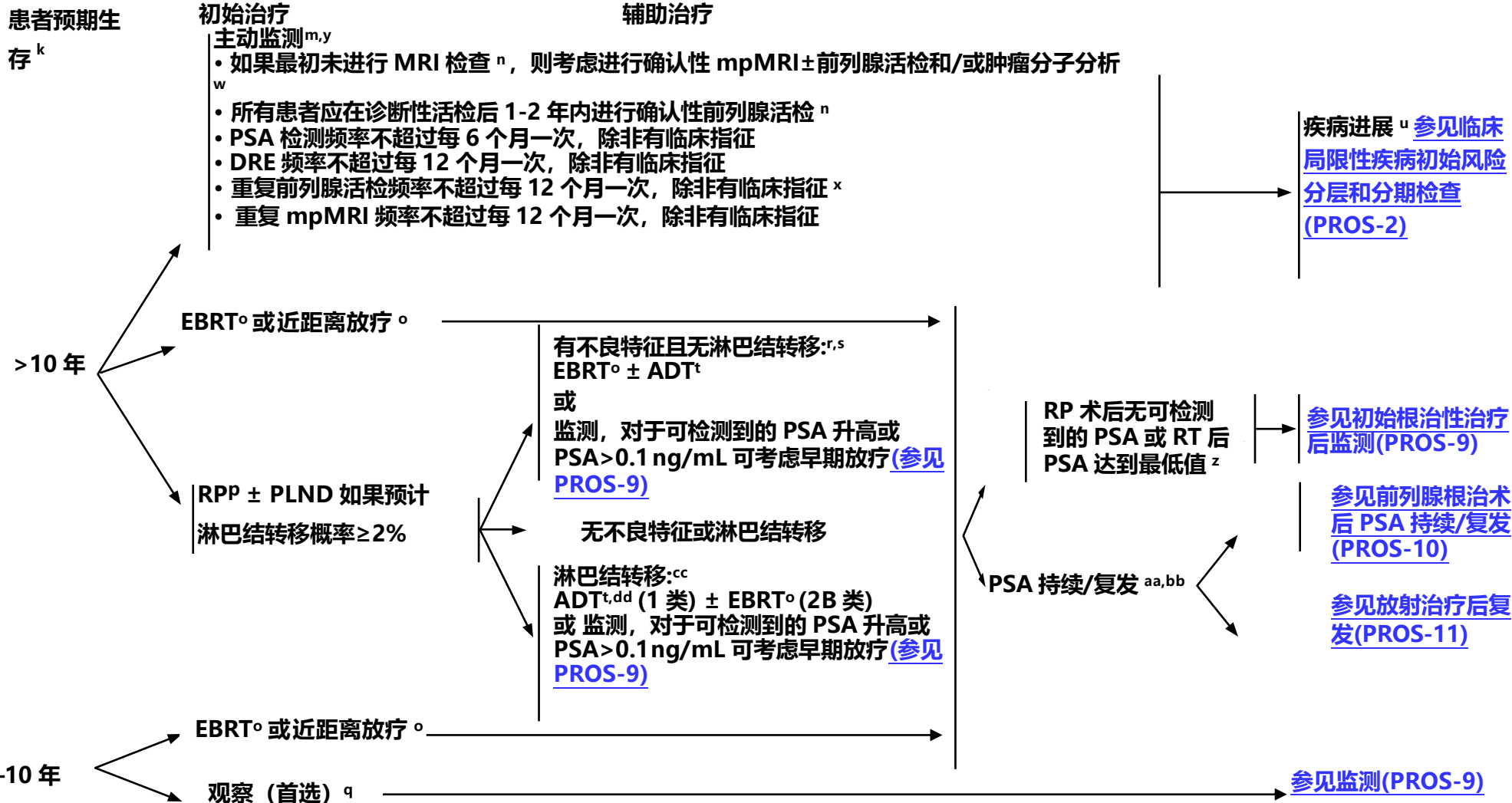
低风险组
患者预期生存^k



[参见风险分组的脚注 \(PROS-8A\)](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

预后良好的中风险组

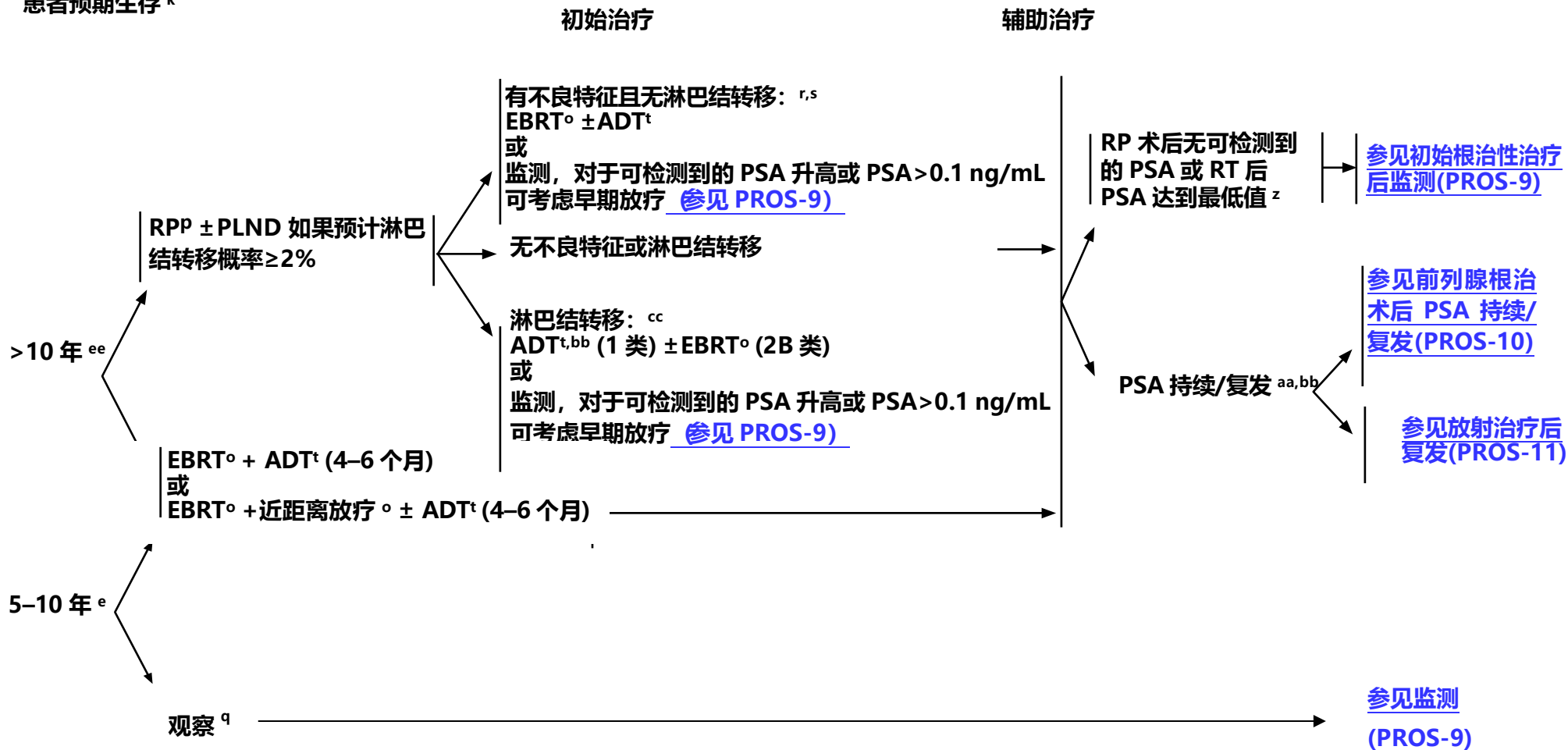


参见风险分组的脚注 (PROS-8A)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

预后不良的中风险组

患者预期生存^k



[参见风险分组的脚注\(PROS-8A\)。](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-6

高或极高风险组

患者预期生存^k

初始治疗

辅助治疗

EBRT^o + ADT^t (1.5–3 年; 1 类)
或
EBRT^o + 近距离放疗^o + ADT^t (1–3 年; ADT 为 1 类推荐)
或
EBRT^o + ADT^t (2 y) + 多西他赛 6 个周期 (仅用于极高风险)
或
EBRT^o + ADT^t (2 y) + 阿比特龙^{ff} (仅用于极高风险)

> 5 年或有症状^{ee}

RP^p +
PLND^{gg}

有不良特征且无淋巴结转移: ^{r,s}

EBRT^o ± ADT^t

或
监测, 对于可检测到的 PSA 升高或 PSA > 0.1 ng/mL
可考虑早期放疗 (参见 PROS-9)

无不良特征或淋巴结转移

淋巴结转移: ^{cc}
ADT^{t,bb} (1 类) ± EBRT^o (2B 类)

或
监测, 对于可检测到的 PSA 升高或 PSA > 0.1
ng/mL 可考虑早期放疗 (参见 PROS-9)

观察^q

或
ADT^{t,hh}

或
EBRT^{o,hh}

最佳支持治疗

≤ 5 年且无症状

RP 术后无可
检测到的
PSA 或 RT
后 PSA 达到
最低值^z

参见初始根治性
治疗后监测
(PROS-9)

参见前列腺根治
术后 PSA 持续/
复发 (PROS-
10)

PSA 持续/复发^{aa,bb}

参见放射治疗
后复发
(PROS-11)

参见监测
(PROS-9)

参见风险分组的脚注 (PROS-8A)。

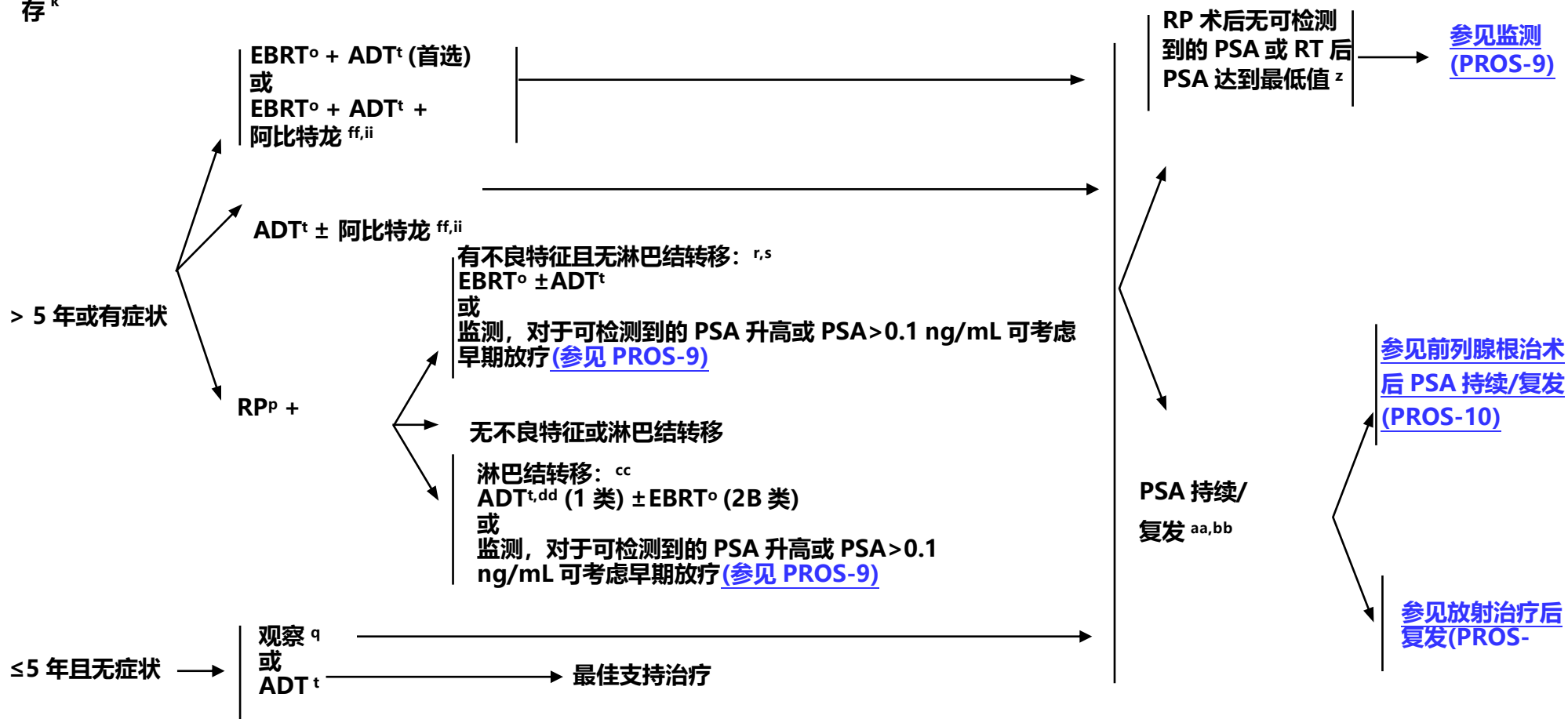
注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

区域风险组 (任意 T、N1、M0)

患者预期生存^k

初始治疗

辅助治疗



[参见风险分组的脚注\(PROS-8A\)。](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。



^e 对于预期寿命 ≤ 5 年的极低、低和中风险组的无症状患者，在患者出现症状之前之前不需要进行影像学检查或治疗，出现症状时可以进行影像学检查并进行 ADT 治疗（参见 PROS-H）。

^k 参见预期寿命评估原则(PROS-A)。

^l 专家组仍然关注与 PSA 检测增加早期前列腺癌诊断相关的过度治疗问题。参见前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines。建议对这部分患者进行积极监测。

^m 主动监测包括积极监测病程以期在癌症进展时利用潜在的根治性治疗手段进行干预。参见主动监测和观察原则 (PROS-E)。

ⁿ 如果发现更高分级和/或更高 T 分期，参见 PROS-2。

^o 参见放射治疗原则(PROS-F)。

^p 参见手术原则(PROS-G)。

^q 观察包括监测病程，以期对症状的发展、或提示症状即将出现的检查或 PSA 变化提供姑息治疗。参见主动监测和观察原则 (PROS-E)。

^r 不良实验室/病理特征包括：阳性切缘；精囊侵犯；囊外扩张；或可检测到的 PSA。

^s 如果在 RP 后发现不良病理特征，未进行过 Decipher 分子分析者则建议进行 Decipher 分子分析，以决定辅助治疗。

^t 参见雄激素剥夺治疗原则(PROS-H)。

^u 进展标准没有明确定义，需要医生判断；然而，风险组的变化强烈暗示着疾病的进展。参见讨论。

^v 专家组认识到，低风险人群中存在异质性，一些因素可能与近期 Gleason 分级再分类的概率增加有关，包括高 PSA 密度、大量阳性活检针数（例如，≥ 3 针阳性）高基因组风险（来自基于肿瘤组织的分子分析），和/或已知 BRCA2 胚系突变。在某些情况下，基于与患者的共同决策，前列腺根治术或前列腺放疗可能是首选的治疗方式。参见主动监测和观察原则(PROS-E)。

^w 参见风险分层原则(PROS-C)。

脚注

^x 不鼓励重复进行肿瘤分子分析

^y 具有低比例 Gleason 4 型肿瘤、低肿瘤体积、低 PSA 密度和/或低基因组风险（来自基于肿瘤组织的分子分析）的有利中风险组患者，可能适合特别考虑去进行主动监测。参见主动监测和观察原则(PROS-E)。

^z PSA 最低点是 EBRT 或近距离放疗后 PSA 达到的最低值。

^{aa} RP 后 PSA 持续/复发被定义为 PSA 未能降至无法检测的水平（PSA 持续）或 RP 后无法检测的 PSA 在随后的 2 次或多次复测后增加达到可检测的水平（PSA 复发）。

^{bb} RTOG-ASTRO（放射治疗肿瘤组-美国放射治疗与肿瘤学会）Phoenix 共识：1）EBRT±HT 后 PSA 增加 2 ng/mL 或高于 PSA 最低点是 PSA 复发的标准定义；2）当 PSA 在放疗后被证实增加时，即使高于最低点的绝对值尚未达到 2ng/mL，也应考虑进行复发评估，尤其是在年轻健康的局部治疗候选者中。保留 ASTRO 定义的严格版本可以与大量现有文献进行比较。PSA 快速增加者可能需要在达到 Phoenix 定义之前就进行评估（前列腺活检），尤其是在年轻或健康的患者中。

^{cc} 用于具有 pN1 疾病和 PSA 持续的患者，参见 PROS-10。

^{dd} 参见 ADT 治疗中的 N1 患者监测(PROS-9)。

^{ee} 对于预期寿命大于 10 年的不利中风险和高风险临床局限性疾病患者不建议进行主动监测（1 类）。

^{ff} 可以使用阿比特龙的细颗粒剂型代替标准剂型（2B 类；其他推荐选项）。

^{gg} 年轻、健康、肿瘤未侵犯盆壁的患者可以考虑 RP + PLND。

^{hh} ADT 或 EBRT 可考虑选择性用于高风险或极高风险患者，他们的并发症（如肾积水或转移）可能会在 5 年内出现。

ⁱⁱ 对于接受前列腺和盆腔淋巴结放疗的 N1 期疾病患者，应考虑使用阿比特龙联合 ADT 治疗 2 年。（参见 PROS-H）。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

监测 参见生存
NCCN Guidelines

初始根治性治疗

N1 接受 ADT 治疗
或
局限性疾病观察中

• PSA 监测每 6–12 个月一次，共 5 年^{jj}，之后每年一次
• DRE 每年一次，如果 PSA 检测不到，则可省略

• 体格检查 + PSA 监测每 3–6 个月一次
• 对有症状者或 PSA 升高者进行影像学检查^g

复发

RP 术后

RT 术后

PSA 持续/复发^{aa}

PSA 复发^{bb}
或
DRE 发现阳性结果

无 PSA 持续/复发的、影像学检查发现的转移性疾病

转移灶
活检

疾病进展^{j,kk,ll}

N1,M0

M1

参见前列腺根治术后
PSA 持续/复发(PROS-10)

参见放射治疗后复发
(PROS-11)

参见激素敏感型疾病的
全身治疗(PROS-12)

M0 CRPC 的全身治疗
(PROS-13)

参见 M1 CRPC 的全身治疗
(PROS-14)

^g 参见影像学原则(PROS-D)。

^j 由于与常规影像检查 (CT、MRI) 相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查，那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

^{aa} RP 后 PSA 持续/复发被定义为 PSA 未能降至无法检测的水平 (PSA 持续) 或 RP 后无法检测的 PSA 在随后的 2 次或多次复测后增加达到可检测的水平 (PSA 复发)。

^{bb} RTOG-ASTRO (放射治疗肿瘤组-美国放射治疗与肿瘤学会) Phoenix 共识: 1) EBRT±HT 后 PSA 增加 2 ng/mL 或高于 PSA 最低点是 PSA 复发的标准定义; 2) 当 PSA 在放疗后被证实增加时，即使高于最低点的绝对值尚未达到 2ng/mL，也应考虑进行复发评估，尤其是在年轻健康的局部治疗候选者中。

保留 ASTRO 定义的严格版本可以与大量现有文献进行比较。PSA 快速增加者可能需要在达到 Phoenix 定义之前就进行评估 (前列腺活检)，尤其是在年轻或健康的患者中。

^{jj} PSA 每 3 个月一次可能是有必要的，能够明确疾病状态，尤其是在高风险患者中。

^{kk} 如果有临床指征，应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑进行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外，还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织 (全身) 显像。参见影像学原则 (PROS-D)。

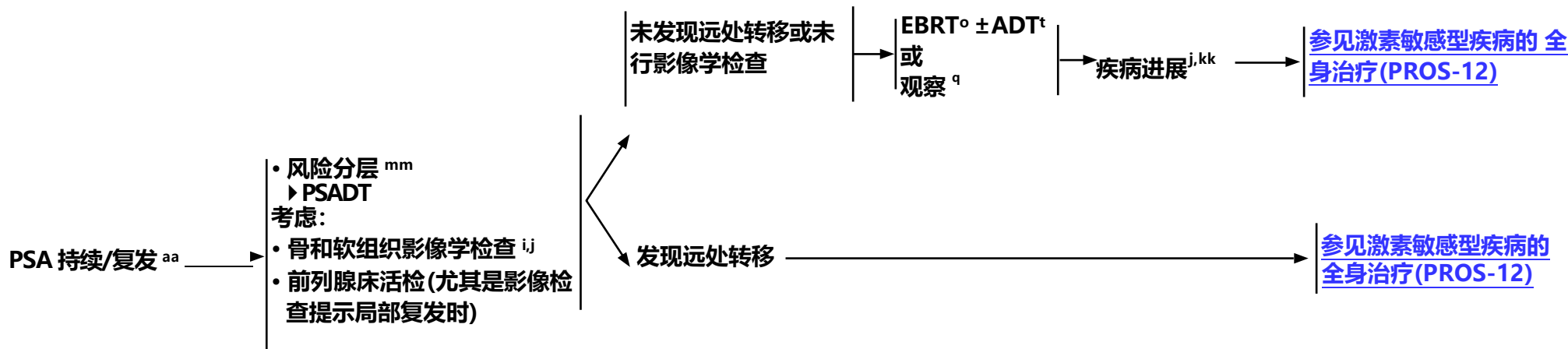
^{ll} 局限性疾病观察期间疾病进展的患者应接受 ADT 治疗。参见雄激素剥夺治疗原则 (PROS-H)。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-9

前列腺根治术后 PSA 持续/复发



ⁱ 骨显像可通过常规锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可考虑进行平片、CT、MRI 或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA 的 PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。对于盆腔分期，mpMRI 优于 CT。另外可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。参见影像学原则 (PROS-D)。

^j 由于与常规影像检查（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

^o 参见放射治疗原则 (PROS-F)。

^q 观察包括监测病程，以期对症状的发展、或提示症状即将出现的检查或 PSA 变化提供姑息治疗。参见主动监测和观察原则 (PROS-E)。

^t 参见雄激素剥夺治疗原则 (PROS-H)。

^{aa} RP 后 PSA 持续/复发被定义为 PSA 未能降至无法检测的水平（PSA 持续）或 RP 后无法检测的 PSA 在随后的 2 次或多次复测后增加达到可检测的水平（PSA 复发）。

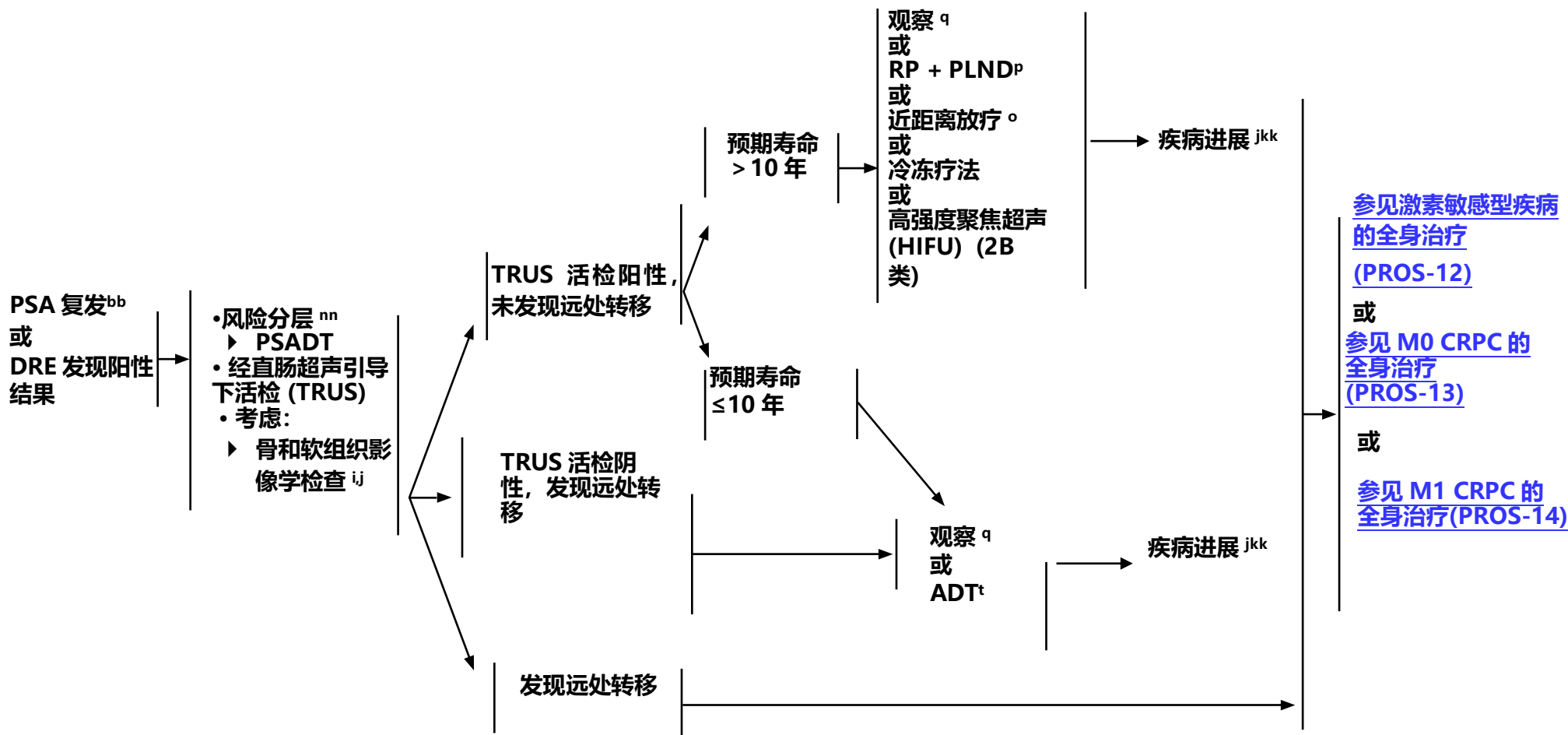
^{kk} 如果有临床指征，应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑进行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外，还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。参见影像学原则 (PROS-D)。

^{mm} 可以计算 PSADT 用于列线图风险评估，和/或 Decipher 分子测序（2B 类）也可用于风险评估咨询。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗后复发



[参见脚注 \(PROS-11A\)。](#)

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-11



脚注

ⁱ 骨显像可通过常规锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可以考虑进行平片、CT、MRI 或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA 的 PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。对于盆腔分期，mpMRI 优于 CT。另外 可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。[参见影像学原则 \(PROS-D\)](#)。

^j 由于与常规影像检查（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高，专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件，而且，如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查，那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

^o [参见放射治疗原则\(PROS-F\)。](#)

^p [参见手术原则\(PROS-G\)。](#)

^q 观察包括监测病程，以期对症状的发展、或提示症状即将出现的检查或 PSA 变化提供姑息治疗。[参见主动监测和观察原则 \(PROS-E\)](#)。

^t [参见雄激素剥夺治疗原则\(PROS-H\)。](#)

^{bb} RTOG-ASTRO（放射治疗肿瘤组-美国放射治疗与肿瘤学会）Phoenix 共识：1) PSA 复发的标准定义是 EBRT±HT 后 PSA 增加 2ng/mL 或高于 PSA 最低点；2) 当 PSA 在放疗后被证实增加时，即使高于最低点的绝对值尚未达到 2ng/mL，也应考虑进行复发评估，尤其是在年轻健康的局部治疗候选者中。保留 ASTRO 定义的严格版本可以与大量现有文献进行比较。PSA 快速增加者可能需要在达到 Phoenix 定义之前就进行评估（前列腺活检），尤其是在年轻或健康的患者中。

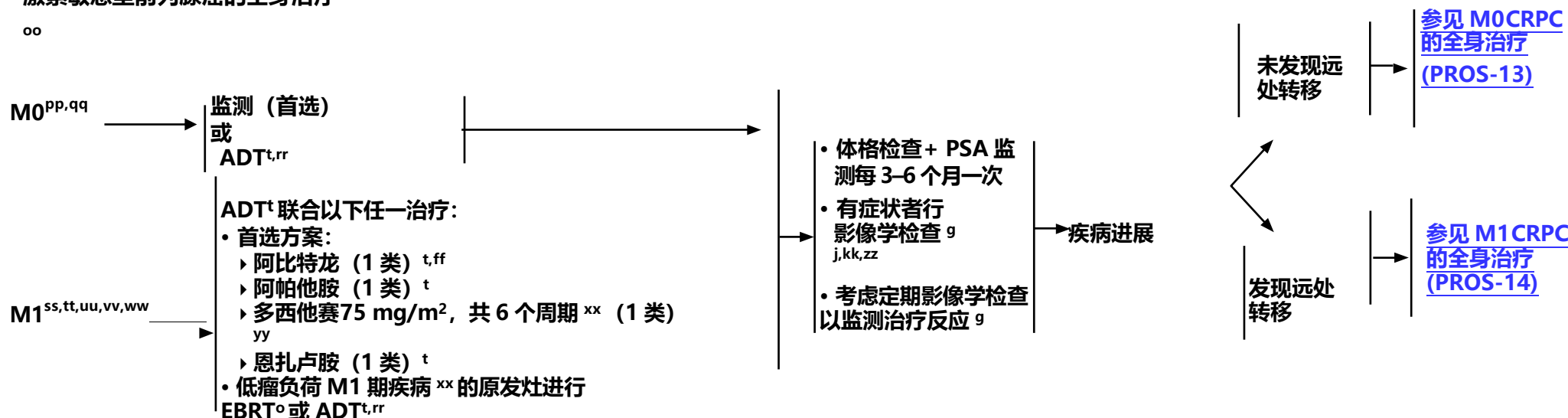
^{kk} 如果有临床指证，应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果，可考虑进行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像 可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外，还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织（全身）显像。[参见影像学原则 \(PROS-D\)](#)。

ⁿⁿ 可以计算 PSADT 用于列线图风险评估。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

激素敏感型前列腺癌的全身治疗

oo



^g 参见影像学原则 (PROS-D)。

^j 由于与常规影像检查 (CT、MRI) 相比, PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高, 专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件, 而且, 如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查, 那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

^o 参见放射治疗原则 (PROS-F)。

^t 参见雄激素剥夺治疗原则 (PROS-H)。

^{ff} 可以使用阿比特龙的细颗粒剂型代替标准剂型 (2B 类; 其他推荐选项)。

^{kk} 如果有临床指征, 应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果, 以考虑行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外, 还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织 (全身) 显像。参见影像学原则 (PROS-D)。

^{oo} “激素敏感型”一词用于定义进展时未在接受 ADT 以及进展前未接受过 ADT 的患者。NCCN 前列腺癌专家组即使患者在放射治疗中进行了新辅助、同时性或辅助性 ADT, 只要睾丸功能恢复, NCCN 前列腺癌专家组仍会使用术语“激素敏感型”。

^{pp} 在决定是否让 M0 期患者开始 ADT 治疗时, 应考虑 PSA 和分级分组。

^{qq} 预期寿命 ≤ 5 年的患者可以考虑观察。参见主动监测和观察原则 (PROS-E)。

^{rr} 对于 M0 或 M1 期患者, 可以考虑间歇性 ADT 治疗以减少毒性。参见雄激素剥夺治疗原则 (PROS-H)。

^{ss} 如果转移灶位于承重骨或患者有症状, 则可以考虑对骨转移部位进行 EBRT。

^{tt} 对于有转移性疾病和预期寿命 ≤ 5 年的无症状患者, 建议单独使用 ADT (参见 PROS-H) 或观察。

^{uu} 推荐对肿瘤进行胚系检测以发现同源重组基因突变, 也可以考虑微卫星稳定性 (MSI) 或错配修复缺陷 (dMMR) 检测。参见遗传学及分子/生物标志物分析原则 (PROS-B)。

^{vv} 对于以无进展生存期为目标的患者, 可以考虑对转移灶进行 SBRT。

^{ww} 除非骨折风险增加, 否则不建议在激素敏感的情况下常规使用抗骨吸收治疗。 (参见 PROS-H)。

^{xx} 高瘤负荷性疾病与低瘤负荷性疾病的区别在于内脏转移和/或 4 个或 4 个以上的骨转移, 其中至少有一个转移为超过骨盆的脊柱转移。多西他赛联合 ADT 早期治疗对低瘤负荷患者的益处较小。

^{yy} 参见非内分泌全身治疗 (PROS-I)。

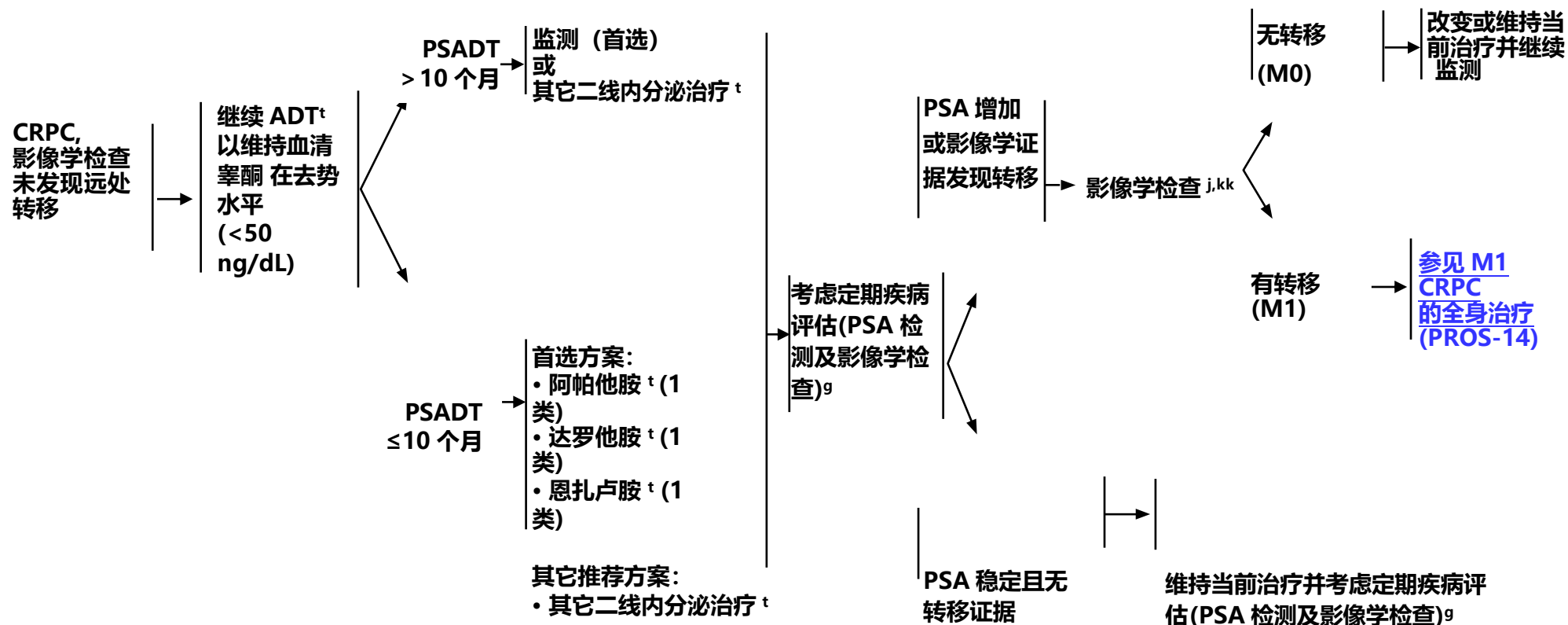
^{zz} M0 期处于监测中的患者应为其激素敏感型疾病接受适当的治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-12

M0 去势抵抗型前列腺癌(CRPC)的全身治疗^{aaa}



^g 参见影像学原则(PROS-D)。

^j 由于与常规影像检查 (CT、MRI) 相比, PSMA-PET 示踪剂在初始分期和生化复发时检测微转移性疾病的灵敏度和特异性都有所提高, 专家组认为常规影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件, 而且, 如果不能为这些患者提供更有效的一线影像检查, 那么 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 也可以起到同等有效的作用。

^q 观察包括监测病程, 以期对症状的发展、或提示症状即将出现的检查或 PSA 变化提供姑息治疗。参见主动监测和观察原则 (PROS-E)。

^t 参见雄激素剥夺治疗原则(PROS-H)。

^{kk} 如果有临床指征, 应记录去势后的睾酮水平。疾病进展的检查应包括骨和软组织评估。骨显像可以通过传统的锝-99m-MDP 骨扫描实现。对于初始骨显像的可疑结果, 可以考虑行平片、CT、MRI、或 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。骨盆、腹部和胸部的软组织显像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。此外, 还可以考虑使用 Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 进行骨和软组织 (全身) 显像。参见影像学原则 (PROS-D)。

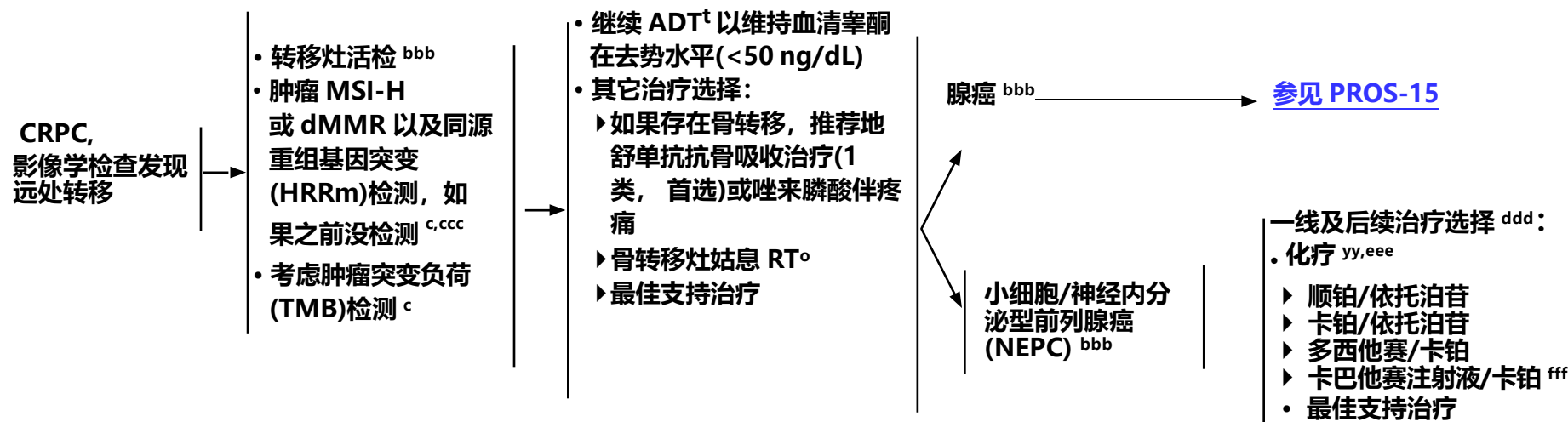
^{aaa} CRPC 是一种尽管血清睾酮维持去势水平 (<50 ng/dL) 但依然出现临床、影像学、或生化进展的前列腺癌。Scher HI 等人, J Clin Oncol 2008; 26:1148-1159。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-13

M1 CRPC 的全身治疗^{aaa}



^c 参见遗传学及分子/生物标记物分析原则(PROS-B)。

^o 参见放射治疗原则(PROS-F)。

^t 参见雄激素剥夺治疗原则(PROS-H)。

^{yy} 参见非内分泌全身治疗(PROS-I)。

^{aaa} CRPC 是一种尽管血清睾酮维持去势水平 (<50ng/dL) 但依然出现临床、影像学、或生化进展的前列腺癌。Scher HI, et al. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159.

^{bbb} 腺癌和小细胞癌两种组织学类型同时存在的可能性是有的, 在这种情况下, 可以针对任何一种组织学类型选择治疗。如活检不可行或未进行, 则按腺癌进行治疗。

^{ccc} 如果之前未做过, 则推荐进行胚系 HRRm 检测。参见遗传学及分子/生物标记物分析原则(PROS-B)。

^{ddd} 如果 ADT 治疗中出现疾病进展, 应记录去势睾酮水平。疾病进展的检查应该包括 胸部 CT、骨显像、和腹部/盆腔增强 CT 或腹部/盆腔 MRI 增强或不增强。参见影像学原则(PROS-D) 和讨论章节。

^{eee} 对于小细胞/NEPC 的治疗选择, 请参见小细胞肺癌 NCCN Guidelines。

^{fff} 卡巴他赛注射液 20 mg/m² 联合卡铂 AUC=4 mg/mL/min, 并辅以生长因子支持, 可考虑用于侵袭性变异性前列腺癌 (内脏转移、PSA 低和大块型肿瘤、高 LDH、高癌胚抗原[CEA]、溶骨性骨转移、NEPC 组织学) 或不利基因组学 (PTEN、TP53 和 RB1 中至少 2 种缺陷) 的患者。Corn PG 等人, Lancet Oncol 2019;20:1432-1443。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。



M1 CRPC 的全身治疗：腺癌 ddd,ggg,hhh

既往未行多西他赛治疗/既往未行新型内分泌治疗 iii • 首选方案 ▶ 阿比特龙^{t,jjj} (1 类^{kkk}) ▶ 多西他赛^{yy,iii} (1 类) ▶ 恩扎卢胺^t (1 类) • 特定情况下使用 ▶ 镭-223ⁿⁿⁿ 用于有症状的骨转移(1 类) ▶ Sipuleucel-T^{yy,mmm} (1 类) • 其它推荐方案 ▶ 其它二线内分泌治疗^t	既往新型内分泌治疗失败/既往多西他赛化疗失败 iii,ooo • 首选方案 ▶ 多西他赛(1 类)^{yy} ▶ Sipuleucel-T^{yy,mmm} • 特定情况下使用 ▶ 卡巴他赛/卡铂^{yy,fff} ▶ 奥拉帕利用于有 HRRm 的患者(1 类)^{ppp} ▶ 帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者^{yy} ▶ 镭-223ⁿⁿⁿ 用于有症状的骨转移(1 类) ▶ Rucaparib 用于有 BRCAm 的患者^{qqq} • 其它推荐方案 ▶ 阿比特龙^{t,jjj} ▶ 阿比特龙+ 地塞米松^{jjj,rrr} ▶ 恩扎卢胺^t ▶ 其它二线内分泌治疗^t
既往多西他赛化疗失败/既往未行新型内分泌治疗 iii • 首选方案 ▶ 阿比特龙^{t,jjj} (1 类) ▶ 卡巴他赛注射液^{yy} ▶ 恩扎卢胺^t (1 类) • 特定情况下使用 ▶ 卡巴他赛注射液/卡铂^{yy,fff} ▶ 米托蒽醌用于缓解不能耐受其它疗法的有症状患者^{yy} ▶ 帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者^{yy} ▶ 镭-223ⁿⁿⁿ 用于有症状的骨转移(1 类) • 其它推荐方案 ▶ Sipuleucel-T^{yy,mmm} ▶ 其它二线内分泌治疗^t	既往多西他赛化疗和新型内分泌治疗均失败 iii,ooo • 特定情况下使用 • 镭-177 vipivotide tetraxetan (镭-177-PSMA-617) 用于 PSMA 阳性的转移灶(1 类)^{sss} (如果存在内脏转移, 则以下全身治疗均为 2B 类推荐) • 首选方案 ▶ 卡巴他赛注射液^{yy} (1 类^{kkk}) ▶ 多西他赛再挑战^{yy} • 特定情况下使用 ▶ 卡巴他赛注射液/卡铂^{yy,fff} ▶ 米托蒽醌用于缓解不能耐受其它疗法的有症状患者^{yy} ▶ 奥拉帕利用于有 HRRm 的患者(1 类^{kkk})^{ppp} ▶ 帕博利珠单抗用于 MSI-H, dMMR, 或 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者^{yy} ▶ 镭-223ⁿⁿⁿ 用于有症状的骨转移(1 类^{kkk}) ▶ Rucaparib 用于有 BRCAm 的患者^{qqq} • 其它推荐方案 ▶ 阿比特龙^{t,jjj} ▶ 恩扎卢胺^t ▶ 其它二线内分泌治疗^t

[参见 M1 CRPC 全身治疗的脚注\(Pros-15A\)。](#)

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

脚注

° [参见放射治疗原则\(PROS-F\)](#)。

t [参见雄激素剥夺治疗原则\(PROS-H\)](#)。

yy [参见非内分泌全身治疗\(PROS-I\)](#)。

ddd 如果 ADT 治疗中出现疾病进展, 应记录去势睾酮水平。疾病进展的检查应该包括 胸部 CT、骨显像、和腹部/盆腔增强 CT 或腹部/盆腔 MRI 增强或不增强。
[参见 PROS-15](#)。 [参见影像学原则\(PROS-D\)](#) 和 [讨论](#)。

fff 卡巴他赛注射液 20 mg/m² 联合卡铂 AUC=4 mg/mL/min, 并辅以生长因子支持, 可考虑 用于侵袭性变异性前列腺癌 (内脏转移、PSA 低和大块型肿瘤、高 LDH、高癌胚 抗原[CEA]、溶骨性骨转移、NEPC 组织学) 或不利基因组学 (*PTEN*、*TP53* 和 *RB1* 中至少 2 种缺陷) 的患者。Corn PG, et al. Lancet Oncol 2019;20:1432-1443.

999 内脏转移是指肝、肺、肾上腺、腹膜和脑转移。软组织/淋巴结转移不被视为内脏转移。

hhh 患者可以继续完成列出的所有治疗方案。最佳支持治疗总是一个合适的选择。

iii 新型内分泌治疗包括阿比特龙、恩扎卢胺、达罗他胺或阿帕他胺, 用于转移性激素敏感型前列腺癌、M0 CRPC 的治疗, 或 M1 CRPC 的前线治疗。

jjj 可以使用阿比特龙的细颗粒剂型代替标准剂型 (其他推荐选项)。

kkk 仅当无内脏转移时, 上述类别才适用。

lll 虽然大多数无症状患者不接受化疗, 但多西他赛应用于有或无症状的患者均报道了生存获益。多西他赛可用于无症状但有快速进展或内脏转移迹象的患者。

mmmm Sipuleucel-T 仅推荐用于无症状或症状轻微、无肝转移、预期寿命>6 个月、以及 ECOG 0-1 的患者。尚未报道内脏转移患者使用 Sipuleucel-T 治疗取得获益, 如果存在内脏转移, 则不推荐使用。对于小细胞/NEPC 患者, 也不推荐使用 Sipuleucel-T。

nnn 镭-223 不推荐与多西他赛或除 ADT 外的任何其他全身治疗联合使用, 也不应用于内脏转移患者。建议同时使用地舒单抗或唑来膦酸。[参见放射治疗原则\(PROS-F\)](#)。

ooo 考虑 AR-V7 检测以帮助指导治疗选择 ([参见讨论章节](#))。

ppp 奥拉帕利是既往靶向雄激素受体治疗失败的、具有同源重组修复基因 (*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 或 *RAD54L*) 致病性突变(胚系和/或体系)的 mCRPC 患者的治疗选择之一。在 PRO found 试验中, *PPP2R2A* 突变的患者经历了不利的风险-获益谱。因此, 不推荐对具有 *PPP2R2A* 突变的患者使用奥拉帕利。对于非 *BRCA* 突变, 奥拉帕利的治疗反应可能存在异质性, 取决于哪个基因发生突变 ([参见讨论章节](#))。

qqq Rucaparib 是既往靶向雄激素受体治疗以及紫杉类为基础的化疗均失败的、具有致病性 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变 (胚系和/或体系) 的 mCRPC 患者的一种治疗选择。如果患者不适合化疗, 即使未用过紫杉类为基础的治疗, 也可以考虑使用 Rucaparib。

rrr 对于任何一种剂型的阿比特龙治疗进展的患者, 可以考虑从泼尼松转换为地塞米松 1mg/天。试验表明, 使用该策略可以改善 PSA 应答率和 PFS, 并具有可接受的安全性。Romero-Laorden N 等人, Br J Cancer 2018; 119:1052-1059 以及 Fenioux C 等人, BJU Int 2019;123:300-306。

sss 对于既往靶向雄激素受体治疗以及紫杉类为基础的化疗均失败的、具有≥1 个 PSMA 阳性病灶和/或以 PSMA 阳性为主的转移性疾病、且无显性 PSMA 阴性转移灶 的患者, Lu-177-PSMA-617 是一种治疗选择。专家组认为, Ga-68 PSMA-11 或 F- 18 piflufolastat PSMA 显像均可用于确定是否符合治疗标准。Sartor 等人, N Engl J Med 2021; 385:1091-1103。[参见放射治疗原则\(PROS-F\)](#)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-15A

预期寿命的评估

- 预期寿命的估计对于前列腺癌的早期检测、治疗的决策至关重要。
- 我们能够评估患病群体的预期寿命，但具体到患病个人这样的评估十分困难。
- 预期寿命可以用以下公式估算：
 - ▶ 社会保障管理表(www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html)
 - ▶ 按国家分列的世卫组织生命表(<http://apps.who.int/gho/data/view.main.60000?lang=en>)
 - ▶ 纪念斯隆·凯特林男性预期寿命工具(<https://webcore.mskcc.org/survey/surveyform.aspx?preview=true&excelsurveylistid=4>)。
- 如果使用预期寿命表，预期寿命应根据临床医生对整体健康状况的评估进行调整，如下所示：
 - ▶ 健康最佳四分位数-增加50%
 - ▶ 健康状况最差的四分位数-减去50%
 - ▶ 健康的中间两个四分位数-无调整
- [老年肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 估计预期寿命指南中包含了选定年龄的预期寿命上、中和下四分位数的示例。

PROS-A

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

遗传学和分子/生物标记分析原则

胚系检测

有关遗传咨询和检测间细微差别的详细信息，参见遗传/家族性高风险评估:乳腺、卵巢和胰腺 NCCN 指南中“癌症风险评估和咨询原则(EVAL-A)”

• 检测前注意事项

- ▶ 专家组建议在初始诊断时询问癌症家族史和个人史以及已知的胚系变异。胚系检测标准（参见 PROS-B, 2/3）应在初始诊断时审查，如果相关，在复发时再次审查。
- ▶ 对于可能影响前列腺癌治疗和临床试验选择、存在影响其它癌症管理的风险、和/或家族成员存在潜在患癌风险的适当个体，应考虑进行胚系检测。

• 检测

- ▶ 如果符合标准（参见 PROS-B, 2/3），建议进行胚系多基因检测，至少包括 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*CHEK2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*。
- ▶ 根据临床情况，可以适合增加额外的基因检测。例如，*HOXB13* 是一种前列腺癌风险基因，在晚期肿瘤中没有明确的治疗指导意义，但其检测可能对家族咨询有价值。

• 检测后注意事项

- ▶ 如果发现胚系突变（致病/可能致病变异），强烈建议进行检测后遗传咨询。对亲属进行级联联试，对于告知所有亲属罹患家族性癌症的风险至关重要。
- ▶ 如果家族史为阳性但未发现致病性变异或仅发现存在未知意义的胚系变异 (VUS)，建议进行检测后遗传咨询。这是为了确保准确了解家族影响并审查是否需要额外的检测和/或随访（包括关于重新分类的临床试验）。
- ▶ 关于特定变异的致病后果的数据资源是可以获得的，（如：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>; <https://brcaexchange.org/about/app>）。
- ▶ 如果有任何癌症家族史的更新，建议患者应告知医务人员。

PROS-B
1/3

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

遗传学和分子/生物标记分析原则

对于有前列腺癌个人史的患者，以下情况有临床指证推荐进行胚系检测：

- 前列腺癌分期或风险组（在任何年龄诊断）
 - ▶ 转移性，区域性（淋巴结阳性），非常高位局限性，高危局限性前列腺癌
- 家族史^a 和/或血统
 - ▶ ≥1 位一级、二级或三级亲属患有：
 - ◇ 在 ≤50 岁的年龄诊断患有乳腺癌
 - ◇ 在 ≤50 岁的年龄诊断患有结直肠癌或子宫内膜癌
 - ◇ 在任何年龄诊断患有男性乳腺癌
 - ◇ 在任何年龄诊断患有卵巢癌
 - ◇ 在任何年龄诊断患有外分泌性胰腺癌
 - ◇ 在任何年龄诊断患有转移性、区域性、极高危、高危前列腺癌
 - ▶ ≥1 位一级亲属（父亲或兄弟）患有：
 - ◇ 在 ≤60 岁的年龄诊断前列腺癌^b
 - ▶ ≥2 位一级、二级或三级亲属患有：
 - ◇ 在任何年龄诊断患有乳腺癌
 - ◇ 任何年龄诊断患有前列腺癌^b
 - ▶ ≥3 位一级、二级亲属患有：
 - ◇ 林奇综合征相关肿瘤，尤其诊断年龄 <50 岁时：结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、外分泌性胰腺癌、上尿路尿路上皮癌、胶质母细胞瘤、胆管癌及小肠癌
 - ▶ 已知的家族性癌症风险突变家族史（致病性/可能致病性变异），尤其是：BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2、CHEK2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM
 - ▶ 德系犹太人血统
- 乳腺癌个人史

对于有前列腺癌个人史的患者，以下情况可能考虑进行胚系检测：

- 前列腺癌肿瘤特征(在任何年龄诊断)
 - ◇ 具有导管内/筛状组织学特征的中风险前列腺癌^c
- 前列腺癌^b 同时既往有以下任何一种肿瘤个人史：
 - ◇ 外分泌性胰腺癌、结直肠癌、胃癌、黑色素瘤、胰腺癌、上尿路尿路上皮癌、胶质母细胞瘤、胆管癌和小肠癌

^a近亲包括家族同一方（父方或母方）的一级、二级、三级亲属。参见[遗传/家族性高风险评估:乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌 NCCN Guidelines](#) 中的“谱系：先证者的一级、二级和三级亲属(EVAL-B)”。

^b前列腺癌家族史不应包括具有临床局限分级组1级疾病的亲属。

^c具有侵袭性筛状模式的腺泡型前列腺腺癌、前列腺导管内癌(IDC-P)或导管腺癌成分的患者，基因组不稳定性增加，可考虑进行胚系检测。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-B

2/3

遗传学和分子/生物标记分析原则

体细胞肿瘤检测

• 检测前注意事项:

- ▶ 目前, 肿瘤分子学和生物标志物分析可用于指导治疗决策, 包括遗传咨询、了解是否适合生物标志物导向的治疗、早期使用铂类化疗以及参加临床试验。临床试验的分子生物标志物可以包括已经确立的和/或候选的。
- ▶ 肿瘤分子谱可能会随后续治疗而改变, 肿瘤进展后可能会考虑重新评估以行治疗决策。
- ▶ 应告知患者, 通过DNA测序进行的肿瘤分子分析有可能揭示胚系突变。可能需要胚系检测进行确认 (参见下文的检测后注意事项, 以及[参见遗传/家族性高风险评估: 乳腺、卵巢和胰腺 NCCN 指南](#)中的“癌症风险评估和咨询原则 (EVAL)—肿瘤检测”章节)。

• 检测

- ▶ 推荐对转移性前列腺癌患者行同源重组DNA修复基因突变检测 (如 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2* 和 *CDK12*)。在区域性前列腺癌患者中也可考虑进行这类检测。
- ▶ 推荐对转移性去势抵抗前列腺癌患者行高度微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)检测, 具有临床指征, 在区域性或去势敏感性转移性前列腺癌患者中可考虑进行。
- ▶ 转移性去势抵抗前列腺癌患者可考虑行 TMB检测。

• 肿瘤标本和检测注意事项

- ▶ 专家组强烈建议行转移灶活检以进行组织学和分子学评估。当活检不安全或不可行时, 血浆 ctDNA 检测是一种选择, 最好在生化(PSA)和/或影像学进展期间收集, 最大限度提高诊断率。
- ▶ 由于不确定潜能的克隆性造血 (CHIP)的潜在干扰可能导致假阳性生物标志物, 在仅有 ctDNA 样本的情况下解读结果需要谨慎。
- ▶ 采用 DNA 分析 MSI 和采用 IHC 分析 MMR 是不同的检测方法, 检测由 dMMR 引起的不同生物学效应。如果使用 MSI, 首选二代测序(NGS)检测。

• 检测后注意事项

- ▶ 如果在任何具有临床意义的基因中发现致病性/可能致病性变异 (突变) 或存在胚系突变 (例如, *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*CHEK2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*) , 建议进行检测后遗传咨询。
- ▶ 如果发现 MSI-H 或 dMMR, 建议进行检测后遗传咨询以评估林奇综合征的可能性。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-B

3/3

危险分层原则

- 目前针对局限性、局部晚期、根治性前列腺切除术后(RP)和复发性前列腺癌的治疗建议是基于根据危险分层建立的预后之上。
- NCCN 及其它风险分类模式均具有预后指导意义，尚未显示出对特定治疗获益的预测作用。
- D Amico 三层分级或 NCCN 危险分层是临床试验中最常见的危险分层。然而，大多数试验招募了多个 NCCN 危险分层的患者，而没有证据表明 NCCN危险分层与治疗间的相关性。这种相关性的缺乏可能是由于效力不足，因为很少有试验在随机分组之前按 NCCN危险分层进行分层。
- 因此，何时提供保守治疗、根治性治疗，或使用短程ADT(ST-ADT) 或长期ADT (LT-ADT) 的建议是基于专家意见和NCCN危险分层背景下绝对获益/ 危害的估计。
- 有新的危险分层模式显示优于NCCN危险分层^{1,2}，其他一些工具（影像学检查、基因表达生物标志物、胚系检测）可联合改进风险分层。
 - ▶ 这些工具有改变治疗决策的可能时建议选择使用（例如：积极监测 Vs 根治性治疗、RT +/-ADT）。
 - ▶ 预期寿命≥10 年的低危组或预后良好中危组前列腺癌患者，可考虑进行以下基于肿瘤分子学检测：Decipher、Oncotype DX Prostate 和 Prolaris。预期寿命≥10 年的预后不良中危组和高危组前列腺癌患者，可考虑行基于肿瘤的 Decipher 和 Prolaris分子学检测。（[PROS- C,2/3 中的表2](#)）
 - ▶ 回顾性研究表明，对前列腺活检标本或根治性前列腺切除术的标本进行的基于肿瘤分子学分析可提供独立于NCCN 或CAPRA风险分组的预后信息。这些预后信息包括但不限于：保守治疗导致死亡的可能性、根治性前列腺切除术或外放射治疗后生化进展的可能性、以及根治性前列腺切除术 或挽救性放疗后发生转移的可能性。
 - ▶ 关于胚系检测标准，[参见 PROS-B](#)。
- 这些工具不应该反射性的被使用。改进的风险分层可以更好地识别可能从给定治疗中获得更多或更少绝对获益的患者。

[参见参考文献 PROS-C 3/3](#)

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-C
1/3

危险分层原则

表 1. 临床局限性前列腺癌的初始风险分层				
分类	工具	预测性	预后性	终点
临床	NCCN	否	是	BCR*
	STAR-CAP ¹	否	是	PCSM
	CAPRA ³	否	是	BCR
	MSKCC ⁴	否	是	BCR 和 PCSM
影像学检查	MRI	否	是	
	PET	否	是	-
基因表达检测	Decipher	否	是	转移
	Prolaris	否	是	至BCR死亡时间和因前列腺癌死亡时
	Oncotype DX	否	是	不良病理
胚系检测	BRCA2	否	是	-

*极低危组, 低危组, 预后良好中危组, 预后不良中危组, 高危组, 极高危组和区域淋巴结转移组前列腺

表2. 预期寿命≥10年的患者可考虑进行如下的基于肿瘤的分子分析：						
	极低危	低危	预后良好中危组	预后不良中危组	高危	极高危
Decipher	否	是	是	是	是	否
Prolaris	否	是	是	是	是	否
Oncotype DX Prostate	否	是	是	否	否	否

参见参考文献 PROS-C 3/3

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-C
2/3

危险分层原则

参考文献

¹Dess RT, Suresh K, Zelefsky MJ, et al. Development and validation of a clinical prognostic stage group system for nonmetastatic prostate cancer using disease-specific mortality results from the international staging collaboration for cancer of the prostate. JAMA Oncol 2020;6:1912-1920.

²Zelic R, Garmo H, Zugna D, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: A head-to-head comparison in a nationwide cohort study. Eur Urol 2020;77:180-188.

³Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol 2005;173:1938-1942.
Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2002;20:3206-3212.

PROS-C

3/3

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

影像检查原则

影像学检查的目标

- 进行影像学检查以发现疾病和描述疾病特征，进而选择治疗方案或指导方案调整。
- 影像检查技术可以评估解剖或功能参数。
 - ▶ 解剖性影像检查技术包括X线平片、超声、CT和MRI。
 - ▶ 功能性影像学检查包括放射性核素骨扫描、PET和先进的MRI检查（如磁共振波谱和弥散加权成像[DWI]）。

影像学检查的效能

- 对于RP后早期PSA持续/复发的患者，影像学检查的使用取决于术前的疾病风险分组、Gleason分期和分级、PSA、以及复发后的PSA倍增时间(PSADT)。术后低血清PSA水平的低风险和中度风险组的患者，骨扫描或CT扫描结果阳性的风险非常低。
- 影像学检查的频率应基于个体风险、年龄、PSADT、Gleason 评分和总体健康状况来确定。
- 在PSA<10ng/mL的无症状患者中，传统骨扫描阳性结果罕见。随着PSADT的缩短，发生骨转移或死亡的相对风险增加。PSADT≤8个月似乎是一个转折点，一旦出现应更频繁地进行骨成像检查。

X 线平片

- X 线平片可用于评估有症状的骨骼区域。但常规的X线平片不能检测骨病灶，除非骨矿物质含量丢失或增加接近50%。
- X线平片下成骨细胞病变可能掩盖皮质受累，CT或MRI检查可以更准确地评估皮质受累，可能更有助于评估骨折风险。

超声检查

- 超声检查使用高频声波对身体的较小区域进行成像。
 - ▶ 标准的超声成像可以提供解剖学信息。
 - ▶ 可以使用多普勒超声技术来评估血流。
- 直肠内超声用于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行直肠内超声检查以指导前列腺床活检。
- 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测评中。

骨成像

- 术语“骨扫描”指的是传统的锝-99m-MDP 骨扫描，锝被骨摄取转换，通过使用平面成像或单光子发射 CT(SPECT)的三维成像的伽马相机进行成像。
 - ▶ 摄取增加的部位提示骨转换加快，有可能指示转移性疾病。
 - ▶ 骨转移性疾病的诊断是基于代谢活动的总体模式或结合解剖学成像。
- 骨成像适用于高危骨转移患者的初始评估。
- 对于前列腺切除术后但PSA没有降到不可检出水平的患者，或RP后检测不到PSA但随后两次或更多检出PSA时，可考虑行骨成像来进行评估。
- 对于放疗后PSA 水平升高或DRE阳性的患者，如适合接受额外的局部治疗或系统治疗，可考虑行骨成像来进行评估。

PROS-D

1/4

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

影像检查原则

- 骨扫描有助于监测转移性前列腺癌，以确定系统治疗的临床获益。然而，与治疗前基线扫描相比，初始治疗后骨扫描中发现的新病灶可能并不提示疾病进展。
- PSA下降或软组织病灶缓解的情况下出现的新病灶，无局部疼痛进展，可能指示骨扫描闪烁(flare)或成骨细胞愈合反应。为此，有必要在8-12周后进行验证性的骨扫描以确定是闪烁反应或出现疾病进展。额外出现新病灶倾向疾病进展。如果扫描病灶稳定，继续原方案治疗是合理的。骨闪烁较为常见，尤其是在开始新的激素治疗时出现，可在近一半使用新药物(恩扎卢胺和阿比特龙)治疗的患者中观察到。类似的闪烁现象(flare phenomenon)可能存在于其它影像检查方法中，例如CT或PET/CT成像。
- 在转移性或非转移性前列腺癌患者的系统治疗期间，需定期进行骨扫描和软组织成像(CT或MRI)，以评估临床获益。
- 出现临床症状应进行骨扫描，每6-12个月进行一次，监测ADT。是否需要软组织成像检查仍不清楚。在CRPC中，8-12周的成像间隔时间似乎是合理的。
- PET成像用于发现骨转移性疾病
 - ▶ X线平片、CT、MRI、PET/CT或PET/MRI(使用F-18 piflufolastat PSMA)、Ga-68 PSMA-11、F-18 氟化钠、C-11 胆碱、或F-18 fluciclovine 成像剂)可考虑用于初始骨扫描结果不确定患者的进一步检查。
 - ▶ Ga-68 PSMA-11或F-18 piflufolastat PSMA PET/CT或PET/MRI(全身成像)可考虑作为骨扫描的一种替代手段。

计算机断层扫描(CT)

- CT可提供高水平的解剖细节，可发现大体的囊外病变、淋巴结转移性病变、和/或内脏转移性病变。

- 单纯通过CT检查通常不能完全满足对前列腺的评估。
- CT可使用静脉对比剂，应优化CT技术以最大限度地提高诊断效率，同时尽量减少患者接受的辐射剂量。
- CT可用于初始评估盆腔和/或腹部(参见PROS-2)和作为复发或进展评估中检查的一部分(参见PROS 11~15)。

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。
 - ▶ 可以使用直肠内线圈增强盆腔MR图像的分辨率。
- 标准MRI技术可用于初始评估盆腔和/或腹部(参见PROS-2)和作为复发或进展评估检查中的一部分(参见PROS 11~15)。
- 对于前列腺切除术后的患者，如PSA没有降到不可检出的水平，或RP后PSA降低至检测不到水平但随后出现两次或更多PSA上升，或放疗后PSA水平升高或DRE阳性且患者适合接受额外的局部治疗，可以考虑进行MRI检查。MRI-US融合活检可能提高较高级别(分级组≥2)癌症的检出率。
- 多参数MRI(mpMRI)可用于前列腺癌的分期和特征检测。mpMRI成像指的是获取解剖学T2加权像以外至少一个序列的成像，如DWI或动态对比增强(DCE)成像。
- 对于考虑进行积极监测患者，mpMRI可用于进行更好的风险分层。此外，mpMRI可发现大体积和低分化前列腺癌(分级组≥2)和发现包膜外浸润(T分期)，在腹部/盆腔分期上优于CT。mpMRI已被证实在盆腔淋巴结评估方面与CT扫描作用相当。

PROS-D

2/4

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

影像检查原则

正电子发射断层扫描(PET)

- PSMA-PET的示踪剂是以前列腺细胞表面的PSMA为靶点的放射性药物。有多种处于不同研究阶段的PSMA放射性药物。目前，NCCN Guidelines 仅推荐当前 FDA批准使用的PSMA药物，F-18 piflufolastat(DCFPyL)和 Ga-68 PSMA-11。有关更多详细信息，[请参讨论章节中的表 2](#)。
- F-18 piflufolastat PSMA或Ga-68 PSMA-11 PET/CT 或 PET/MRI可被视为骨和软组织标准成像的一种替代方案，用于初始分期、发现疾病生化复发、以及用于疾病进展时联合骨扫描加 CT 或 MRI 用于评估骨骼、骨盆和腹部的检查。
- Ga-68 PSMA-11的合成需要用发生器或回旋加速器对PSMA-11配体进行 Ga-68标记。两种用于核药物商业化试剂盒已获FDA批准。
- C-11 胆碱或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI 可用于检查发现软组织和骨骼中的小体积病变。
- 研究表明，F-18 flufosastat PSMA 或 Ga-68 PSMA-11 PET 成像比 C-11 胆碱或F-18 fluciclovinePET成像具有更高的灵敏度，尤其是在PSA水平非常低的情况下。
- 由于与常规成像(CT、MRI)相比，PSMA-PET示踪剂在初始分期和生化复发时发现微转移疾病的敏感性和特异性均更高，专家组认为PSMA-PET检查前并不一定必须行常规影像学检查，并且对于这些患者，PSMA-PET/CT或 PSMA-PET/MRI即使不是更有效的前线成像工具，也同样有效。
- 由于PET成像存在假阳性的可能，建议在可行的情况下对PET发现受累的部位进行组织学或影像学确认。尽管存在假阳性，但文献表明，与传统成像相比，PET检测到的真阳性的意义远超假阳性。为了降低假阳性率，医生解释PSMA-PET扫描结果时应考虑病灶摄取强度和相关的 CT结果。目前已经有几种相应的报告系统，但尚未得到验证或被广泛使用。
- PET/CT或PET/MRI设备、规程、解读和机构之间存在高度差异，这给PET/CT或PET/MRI的应用和判读带来了挑战。
- [讨论部分的表 2](#)提供了用于评估前列腺癌术后或复发时进行PET/CT或PET/MRI成像所使用的主要示踪剂的摘要。
- PET/CT或PET/MRI的结果可能会改变治疗方案，但可能不会改变肿瘤预后。
- 当一个风险组中预后最差的患者被分到更高风险组时，即使治疗对疾病没有影响，两个风险组的平均预后也会改善，这种现象被称为威尔·罗杰斯效应。在这种效应中，两组结果的改善可能错误地归因于治疗的改善，但其实仅由于改变了风险组的归类。例如，F-18 氟化钠 PET/CT 可能将先前骨扫描分类为 M0的一些患者归类为 M1b(分期迁移)。在治疗效果没有任何变化的情况下，M1b和 M0组的总体生存都将会改善。在将多西他赛或阿比特龙 加入到 ADT 中的随机临床试验中，M0和M1疾病的定义是基于CT和常规放射性核素骨扫描。结果显示 M1 疾病的总生存得到改善，而M0 疾病的无进展生存改善但总生存没有改善。因此，现在使用 F-18氟化钠 PET/CT 诊断为M1疾病的亚组患者可能无法在这些试验中通过接受更强的治疗获益，而 可以通过接受用于 M0 疾病的强度较低的治疗达到等同的总生存。为了证明治疗效果，需要使用适当的分期进行精心设计的临床试验，而不是通过分期 迁移来作推断假设。
- F-18 氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT不常规用于前列腺癌分期，因为在前列腺癌患者中的数据有限。

PROS-D

3 / 3

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

积极监测和观察原则

- NCCN 前列腺癌指南专家组和 NCCN 前列腺癌早期检测专家组 ([参见前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines](#)) 仍在关注前列腺癌的过度诊断和治疗。专家组建议患者及所有医生（如泌尿科医生、放射肿瘤科医生、肿瘤内科医生、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，考虑是否进行积极监测。在病人的年龄和合并症提示预期寿命较短的情况下，观察可能更为合适。在对各种选择的风险和获益进行适当咨询后，医患共同决策至关重要。

积极监测：¹

- 积极监测包括积极监测疾病的过程，并预期在癌症发生进展时进行干预以达到根治的目的。
- 预期寿命
 - 预期寿命是选择观察、积极监测和根治治疗的关键决定因素。
 - 考虑纳入一个有效的合并症指标，如成人合并症评估 27 指数(ACE-27)² 来区分建议观察和积极监测之间的差异。先前的研究没有采用有效的合并症指标来估计预期寿命 ([参见表 1 PROS-E 4/5](#))，在对健康状况良好的患者进行数据解释时存在潜在的局限性。
 - 评估单个患者的预期寿命可能具有挑战性 ([参见预期寿命估计原则，PROS-A](#))。
- 积极监测的适应人群：
 - 对于极低风险的前列腺癌患者 ([参见风险组标准\[PROS-2\]](#)) 和预期寿命 ≥ 10 年的患者首选积极监测。（对于预期寿命 < 10 年和疾病风险极低的患者首选观察。）
 - 对于大多数预期寿命 ≥ 10 岁的低风险前列腺癌患者 ([参见风险组标准\[PROS-2\]](#))，积极监测是首选。专家组认识到，该风险组存在异质性，一些因素可能与风险分层增加有关，包括高 PSA、高阳性针数(如 ≥ 3)、高基因组风险(来自基于组织的分子肿瘤分析)和/或已知的 *BRCA2* 种系突变。^{3, 4} 在这些病例中，与患者共同决策的基础上，前列腺根治术或前列腺放疗可能是首选。
 - 中等风险的前列腺癌患者 ([参见风险组标准\[PROS-2\]](#)) 和预期寿命 > 10 年的前列腺癌患者也可考虑积极监测。尤其那些低比例的 Gleason 4 型、低肿瘤体积、低 PSA 和/或低基因组风险(来自基于组织的分子肿瘤分析)的前列腺癌患者，积极监测可能更合适的。[参见讨论章节](#)。
 - [请参见表 1 \(PROS-E 4/5\)](#) 展示了积极监测队列的摘要，包括其纳入标准。

PROS-E

1 / 5

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

积极监测和观察原则

- 确定积极监测的确认检查：
 - ▶ 确认检查的目的是为了早期识别那些可能重分级或肿瘤进展的高风险患者。
 - ▶ 由于最初的前列腺活检可能会低估肿瘤的级别或体积，对于考虑积极监测的患者，强烈建议在诊断后的前 6 至 12 个月内进行确认性检查。
 - ▶ 确认检查的选项包括前列腺活检、计算 PSA 密度的 mpMRI(根据需要重复活检)和/或分子肿瘤分析。
 - ▶ 对于在诊断性活检前进行过 mpMRI 检查的患者，早期确认性检查可能没有必要。
 - ▶ 所有患者应在其诊断活检后的 1-2 年内进行确认性前列腺活检。
- 积极监测计划：
 - ▶ 选择积极监测的患者应定期随访，关键原则包括：
 - ◇ 除非有临床指征，PSA 不超过每 6 个月一次。
 - ◇ 除非有临床指征，DRE 不超过每 12 个月一次。
 - ◇ 除非有临床指征，否则前列腺重复活检不超过每 12 个月一次。虽然监测的强度可能因人而异，但大多数患者应将前列腺活检纳入其监测的一部分。
 - ◇ 除非有临床指征，否则最多每 12 个月重复一次 mpMRI。
 - ◇ 在 mpMRI 有可疑病变的患者中，MRI-US 活检可提高高级别（级别≥2）肿瘤的检出率。
 - ◇ 当预期寿命小于 10 年时，患者应转入观察。
 - ◇ 不鼓励肿瘤重复的分子学分析。
 - ◇ 监测的强度可根据患者的预期寿命和重新分类的风险进行调整。
- 考虑对积极监测患者进行治疗：
 - ▶ 重复活检的分级重分类是从积极监测转到治疗的最常见影响因素。
 - ▶ 其他因素包括：肿瘤体积的增加、PSA 密度的升高和患者的焦虑。
 - ▶ 应该根据患者的预期寿命来考虑管理策略的改变。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-E

2 / 5

积极监测和观察原则

- 积极监测的优势：
 - ▶ 50%到 68%符合主动监测条件的患者可以安全地避免至少 10 年的治疗。⁵⁻⁷
 - ▶ 在积极的监测下，患者将避免不必要的根治治疗的可能带来的副作用。
 - ▶ 在主动监测期间，患者生活质量/正常活动受到的影响较小。
 - ▶ 对小的、惰性的癌症进行不必要治疗的风险将会降低。
- 积极监测的局限性：
 - ▶ 32%至 50%的患者将在 10 年内接受治疗，⁵⁻⁷ 尽管延迟治疗似乎不会影响治愈率。
 - ▶ 尽管风险很低（在大多数系列中<0.5%），但仍有可能进展为区域性或转移性疾病。⁵⁻⁷

观察：

- 观察包括监测病史和体检，频率不超过每12个月一次（无需监测性活检），直到症状出现或被认为即将出现。
- 建议对以下情况进行观察：
 - ▶ 预期寿命≤5 年的极低、低和中等风险人群中的无症状患者。
 - ▶ 预期寿命为 5-10 年的极低和低风险前列腺癌无症状患者。
- 可以考虑对以下情况进行观察：
 - ▶ 预后良好及预后不良的中等风险前列腺癌且预期寿命在 5-10 年之间的无症状患者。
 - ▶ 有高危、极高危、区域性和转移性前列腺癌且预期寿命≤5 年的无症状患者。
 - ▶ 预估单个患者的预期寿命具有挑战性（[参见预期寿命估计原则 PROS-A](#)）。可考虑纳入一个有效的合并症指标（见上述预期寿命）。
 - ▶ 如果接受观察的患者出现症状，可以对疾病负荷进行评估，并考虑治疗或姑息对症（[参见 PROS-12](#)）。
- 观察的优势：
 - ▶ 病人可避免不必要的确认性检查和根治治疗可能产生的副作用。
- 观察的局限性：
 - ▶ 在先前没有症状、或 PSA 水平不升高的情况下，有局部或全身症状(如尿潴留、病理性骨折) 的风险。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-E

3 / 5

积极监测和观察原则

表1:大型队列中的选择性积极监测经验

队列	Toronto ^{6,8,9}	Johns Hopkins ^{5,10-12}	UCSF		Canary PASS ¹⁵	Cooley/Catalona Meta-Dataset ⁷	PRIAS ¹⁶
			Initial Cohort	Newer Cohort ¹⁴			
患者数量	993	1298	321	810	905	6775	5302
中位年龄 (年)	68	66	63	62	63	64	66
阳性针数	≤2 阳性针数,69% D'Amico标准25%中	中位阳性针数, 1	平均阳性针传率, 20.3%	未可获得	≤10% 阳性针数,53% 13% NCCN中危/高	≤2 阳性针数, 77.6%	≤2 阳性针数, 99%
中位随访 (月)	77	60	43	60	28	80	120
转为治疗*	36.5% (10-y)	50% (10-y)	24% (3-y)	40% (5-y)	19% (28-mo)	33% (6.7-y)	52% (5y) 73% (10y)
全身进展 淋巴结受累和/或转移	3.1% (远处转移1.8%; 淋巴结阳性1.3%) 中危组系统进	远处转移0.15% 淋巴结阳性0.08%	远处转移0% 淋巴结阳性0.2%	0.1%	远处转移0% 淋巴结阳性0.2%	0.4%	0.2%
肿瘤-特异生存	98% (10-y)	99.9% (10-y)	100% (5-y)	100% (5-y)	100% (28-m)	99.8% (6.7-y)	>99% (10-y)
总生存	80% (10-y)	93% (10-y)	98% (10-y)	98% (5-y)	-	-	-
*转为治疗的原因 (整个队列%)							
Gleason 分级改变	9.5%	15.1%	38%	-	-	49%	5y: 34%, 20y:41% ^a
PSA 升高	11.7%	-	26%	-	-	8.5%	-
肿瘤增大	-	-	-	-	-	7.2%	-
患者个人选择	-1.6%	8%	8%	-	-	5% (焦虑)	5%

IR=中度风险; HR=高风险。

^a基于重新分类的方案 (包括Gleason 分级、阳性针数或cT 分期的变化) 。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-E

4 / 5



积极监测和观察原则

参考文献

- ¹ Ganz PA, Barry JM, Burke W, et al. NIH State-of-the-Science Conference Statement: Role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. NIH Consens State Sci Statements 2011;28:1-27.
- ² Ng SP, Duchesne G, Tai KH, et al. Support for the use of objective comorbidity indices in the assessment of noncancer death risk in prostate cancer patients. Prostate Int 2017;5:8-12.
- ³ Cooperberg MR, Zheng Y, Faino AV, et al. Tailoring intensity of active surveillance for low-risk prostate cancer based on individualized prediction of risk stability. JAMA Oncol 2020;6:e203187.
- ⁴ Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. Eur Urol 2019;75:743-749.
- ⁵ Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:3379-3385.
- ⁶ Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:272-277.
- ⁷ Cooley LF, Emeka AA, Meyers TJ, et al. Factors associated with time to conversion from active surveillance to treatment for prostate cancer in a multi-institutional cohort. J Urol 2021;206:1147-1156.
- ⁸ 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.
- ⁹ Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. J Urol 2016;195:1409-1414.
- ¹⁰ 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 2364-2365.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. J Urol 2015;193:807-811.
- ¹⁵ Newcomb LF, Thompson IM, Jr., Boyer HD, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. J Urol 2015;195:313-320.
- ¹⁶ Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS Study: An update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. Eur Urol 2016;70:954-960.

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试

PROS-E

5 / 5

放疗的原则

根治性放疗的一般原则

- 应采用高度适形放疗技术来治疗局限性前列腺癌。
- 光子或质子 EBRT（前列腺癌外放射治疗）均可有效地实现高度适形放射治疗，二者生化控制效果和远期副作用相似并可接受（参见讨论章节）。
- 理想情况下，应每日进行前列腺定位以确认治疗的精确性，定位可采用以下任一技术：使用 CT、超声、植入金属标记、电磁定位/示踪的IGRT。直肠内球囊可用于改善前列腺固定。对于进行外放疗的器官局限性前列腺癌患者，为了将直肠从高放疗剂量的区域避开，可将生物相容和可生物降解的直肠周围间隔物材料植入到前列腺和直肠之间。一项随机的 III 期临床试验表明，与对照组相比，采用该方法的患者组直肠出血减少。回顾性数据也支持其在接受近距离放射治疗的类似患者中使用。有明显直肠受侵或明显为 T3 和有后部浸润的患者不应放置直肠周围分隔物。
- 根据临床病例情况，可以考虑采用各种不同的分割和剂量方案（参见“PROS-F,3/5”中的表 1）。已证明剂量递增方案可以对中等风险和高风险组前列腺癌患者实现最佳的生化控制。
- SBRT 在具有适当技术、物理师和临床专业技能经验的条件下实践是可接受的。以下情况，可以考虑对转移灶行 SBRT：
 - ▶ 椎骨或椎旁区域的局限性转移病灶，以消融为目标（例如，担心即将发生骨折或肿瘤侵蚀脊神经或椎骨）

- ▶ 寡转移灶进展，以无进展生存为目标
- ▶ 有症状的患者，病灶发生在先前照射治疗区域内或紧邻先前照射治疗区域。
- 对于极大分割(SBRT/SABR)照射，使用线性二次方程建立的生物有效剂量(BED) 模型可能不准确。
- 近距离放疗：
 - ▶ 使用临时性（高剂量率，HDR）或永久性（低剂量率，LDR）放射源进行前列腺 +/- 近端精囊间质植入，用于单一疗法或作为“推量”添加到 EBRT 时 应在具有足够培训、经验和质量保证措施的中心进行。
 - ▶ 患者选择应考虑腺体大小、基线泌尿系统症状和既往做过的可能增加不良反应风险的手术（即经尿道前列腺切除术）等方面。用于缩小腺体以创造治疗条件的新辅助 ADT 应权衡其额外毒性与益处。
 - ▶ 必须对 LDR 植入物进行植入后剂量测定以验证剂量测定。
 - ▶ 近距离放射治疗推量，当添加到 EBRT 和 ADT 时，可改善生化控制。考虑到历史试验数据对毒性增加的担忧，需要谨慎的选择患者，采用与较低毒性相关的新计划（例如，使用公认的风险器官剂量限制、使用高质量的超声和其它影像学检查以及严格的靶病灶照射）。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

续

PROS-F

1 / 6

放疗的原则

不同风险组的根治性放疗原则

- 极低风险组
 - ▶ NCCN 分类的极低风险组前列腺癌，鼓励积极监测。
- 低风险组
 - ▶ NCCN 分类的低风险组前列腺癌，鼓励积极监测。
 - ▶ 不应常规进行预防性淋巴结照射。不应常规使用 ADT 或抗雄激素治疗。
- 预后良好中等风险组
 - ▶ 不应常规进行预防性淋巴结照射。不应常规使用 ADT 或抗雄激素治疗。如果附加的风险评估表明有侵袭性肿瘤的行为，则接受预防性淋巴结照射和/或使用 ADT 是合理的。
- 预后不良中等风险组
 - ▶ 如果附加的风险评估表明有侵袭性肿瘤的行为，可以考虑接受预防性淋巴结照射。除非附加风险评估表明是侵袭性较低的肿瘤行为或有医学上的禁忌证，否则应接受 ADT 治疗。当 ADT 与 EBRT 和近距离放射治疗联用时，可以缩短 ADT 时间。当提供较长疗程的 EBRT 存在医疗或社会困难时，可以考虑将近距离放疗与 ADT 联用（不用 EBRT）或将 SBRT 与 ADT 联用。
- 高风险组和极高风险组
 - ▶ 可以考虑进行预防性淋巴结照射。除非有医学上的禁忌证，否则需要接受 ADT。当提供较长疗程的 EBRT 存在医疗或社会困难时，可以考虑将近距离放疗与 ADT 联用（不用 EBRT）、或将 SBRT 与 ADT 联用。
- 区域淋巴结转移
 - ▶ 应进行淋巴结照射。当剂量-体积直方图参数允许时，临床上阳性的淋巴结应该接受剂量递增照射。除非有医学上的禁忌证，否则需要接受 ADT，并且可以考虑添加“阿比特龙”或“阿比特龙细颗粒制剂”（2B 类证据）与 ADT 联用。

- 小体积的转移性疾病
 - ▶ 对于小体积的去势初治转移性疾病患者，如无放疗禁忌证，对前列腺进行放射治疗是一种治疗选择。除非有医学禁忌证，否则需要接受 ADT。
 - ▶ 本建议是基于 STAMPEDE 3 期随机试验，该试验将 2061 名男性随机分配至“标准系统治疗联合原发灶放疗组”或“标准系统治疗不联合原发灶放疗组”。加用原发灶放疗组，整体队列上在无失败生存上有显著改善，但总生存无改善。预定的小体积亚组患者在无失败生存和总生存上均有显著改善。
 - ▶ 对有远处转移的前列腺癌患者进行原发灶放疗时，将毒性降至最低至关重要。
 - ▶ 在对原发灶进行放疗基础上，加对区域淋巴结进行放疗是否仍能改善预后结果仍不确定；淋巴结放射治疗应在临床试验的背景下进行。
 - ▶ 不建议剂量超过 STAMPEDE 中使用的两种剂量处方（55Gy/20f 或 6Gy×6f）的生物有效剂量当量，因为已知毒性将伴随照射剂量的增加而增加，而局限性疾病的总生存并没有改善。
 - ▶ 不建议在临床试验之外进行近距离治疗，因为近距离放疗在该患者人群的安全性和有效性尚未确定。
- 大体积的转移性疾病
 - ▶ 除非是用于姑息治疗目的，不应在临床试验范围之外对大体积的转移性疾病患者进行前列腺放疗。
 - ▶ 这项建议是基于两项随机试验（HORRAD 和 STAMPEDE）。当添加原发灶放疗与标准系统治疗联用时，这两项试验都没有显示出在总生存上有改善。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

放疗的原则

表 1： 以下这些方案的疗效和毒性都已被证实是可以接受的。对于个体患者来说，最佳治疗方案的制定需要评估合并症、排尿症状和毒性。只要全面考虑到肿瘤学原则和适当估计生物等效剂量(BED)，也可以使用其它的分割方案。关于其它建议（包括新辅助/同步/辅助 ADT 的建议），参见PROS-3、PROS-4、PROS-5、PROS-6、PROS-7、PROS-8、PROS-12和PROS-H。

方案	首选计量/分割计划	NCCN 风险组(√ 如果进行放疗，按指示选择一个合适的方案)					
		低剂量低风险	预后良好中等风险	预后不良中等风险	高及很高风险	区域 N1	小体积 M1
EBRT							
适度的大剂量分割（首	3 Gy x 20 fx 2.7 Gy x 26 fx 2.5 Gy x 28 fx	√	√	√	√	√	
	2.75 Gy x 20 fx						√
常规分割	1.8–2 Gy x 37–45 fx	√	√	√	√	√	
超大分割	7.25–8 Gy x 5 fx 6.1 Gy x 7 fx	√	√	√	√		
	6 Gy x 6 fx						√
单一距离治疗							
LDR 碘125 钷103 铯131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	√	√				
HDR 铱-	13.5 Gy x 2 插植 9.5 Gy BID x 2 插植	√	√				
EBRT and 近距离治疗 (联合 45–50.4 Gy x 25–28 fx 或 37.5 Gy x 15 fx)							
LDR 碘125 钷103 铯131	110–115 Gy 90–100 Gy 85 Gy			√	√		
HDR 铱-192	15 Gy x 1 fx 10.75 Gy x 2 fx			√	√		

a 大体积疾病与小体积疾病的区别在于有内脏转移和/或有≥4 个骨转移灶且其中至少一个转移灶超出盆腔段脊柱。小体积疾病患者早期接受“多西他赛联合 ADT”治疗的获益较少。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

放疗的原则

补救性近距离放疗

- 永久性LDR或临时HDR近距离放疗可以被用来治疗EBRT或近距离放疗后病理学确诊的局部复发的患者。拟接受补救性近距离放疗者应按NCCN划分的高风险组进行重新分期的影像学检查，以排除区域性淋巴结转移或远处转移。应该告知患者补救性近距离放疗与初始近距离放疗相比，发生泌尿系毒性、性毒性和肠道毒性的可能性显著增加。

前列腺切除术后放疗

- 专家组建议使用列线图 and 考虑到年龄和合并症、临床和病理信息、PSA水平、PSA倍增时间(PSADT)及Decipher分子学分析，以作个体化治疗讨论。如果在RP后发现不良特征，建议行Decipher分子学分析来告知指导辅助治疗。对于高Decipher基因组分类器评分(GC>0.6)的患者，如果错过了早期EBRT的机会，强烈建议进行EBRT+ADT治疗。
 - ▶在一项前瞻性随机试验(RTOG 9601)中显示，在补救性治疗背景下，接受EBRT+比卡鲁胺150mg/d×2年治疗与单纯接受放疗相比，可以改善总生存和无转移生存。二次分析发现，在EBRT中加入抗雄激素治疗后，PSA≤0.6 ng/mL的患者，OS没有改善。此外，对来自9601研究中患者的RP标本的回顾性分析结果表明，与具有高Decipher评分的患者相比，那些PSA低水平和Decipher低评分的患者从比卡鲁胺获得的益处(远处转移，OS)较少。
 - ▶在一项前瞻性随机试验(GETUG-16)中显示，在RP术后PSA水平升高在0.2-2.0ng/ml的患者中，接受EBRT+6个月ADT(LHRH激动剂)与单独接受放疗相比，改善了5年生化进展或临床进展。

- ▶进行中的SPORT试验(NCT00567580)，研究对象为RP后PSA水平至少6周在0.1-2.0 ng/mL的患者，初步结果已在“www.clinicaltrials.gov”上报告。主要指标--5年无进展(FFP)的百分比，接受前列腺床EBRT者为70.3(95% CI, 66.2-74.3)，接受EBRT+ADT(LHRH激动剂加抗雄激素)×4-6个月者为81.3(95% CI, 77.9-84.6)。
- 专家组建议参考美国放射肿瘤学会(ASTRO)/AUA指南。证据支持对存在不良病理学特征或可检出PSA但没有癌症扩散证据的大多数患者采取辅助/补救性放疗。
- 接受辅助放疗的指征包括pT3a期、切缘阳性或精囊受累。辅助放疗通常在RP后1年内且手术副作用已改善/稳定的情况下进行。手术切缘阳性的患者可能获益最大。
- 接受补救性放疗的指征包括PSA从检测不到转为可检测到且PSA水平在随后两次测定时增加、或PSA在RP后依旧一直可以检测到。当治疗前PSA水平低且PSADT长时，治疗更有效。
- 前列腺切除术后辅助/补救性放疗的推荐处方剂量为64-72Gy，按标准分割。经活检证实的肉眼可见的复发(大体复发)可能需要更高的剂量。
- 核医学先进的成像技术可用于定位PSA水平低至0.5 ng/mL的前列腺癌(参见讨论章节)。
- 列线图(Nomograms)和基于肿瘤的分子学检测，可用于预测具有不良风险特征的患者在RP后发生远处转移的风险和预测前列腺癌特异性死亡率。
- 靶区包括前列腺床，部分患者根据医生的判断可能包括整个盆腔。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

放疗的原则

放射性药物治疗

• 镭-223

- ▶ 镭-223 是一种发射 α 射线的放射性药物，已被证明能够延长有骨转移症状但没有内脏转移的去势难治性前列腺癌(CRPC)患者的生存期。单用镭-223 尚未显示能够延长有内脏转移或巨块型(>3-4cm)淋巴结转移患者的生存期。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且没有生存优势。镭-223 引起双链 DNA 断裂，活性半径短。3-4 级血液学毒性发生频率较低(中性白细胞减少 2%，血小板减少 3%，贫血 6%)。
- ▶ 镭-223 由获得相应授权的机构(通常为核医学或放射治疗部门)进行静脉给药，每月给药一次，连续给药 6 个月。
- ▶ 首次给药前，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 $\geq 10g/dL$ 。
- ▶ 后续剂量给药前，患者必须满足中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ (按说明书)。如果推迟给药 6-8 周，患者的血细胞计数仍没有恢复至上述水平，应当中断镭-223 治疗。
- ▶ 非血液学的副作用通常较温和，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，除非进行临床试验，镭-223 不适合与化疗联合使用。
- ▶ 与阿比特龙同时使用时，镭-223 可能增加骨折风险。
- ▶ 不建议将镭-223 与多西他赛或除 ADT 外的任何其它系统性疗法联合使用。
- ▶ 建议同步使用地舒单抗或唑来膦酸。与地舒单抗或唑来膦酸联用，不影响镭-223 的生存期获益。

• Lu-177-PSMA-617

- ▶ Lu-177-PSMA-617 是一种发射 β 射线的放射性药物，它选择性地与前列腺癌细胞上的 PSMA 受体结合。在 PSMA 阳性患者中，Lu-177-PSMA-617 已被证明可改善接受雄激素受体抑制剂和紫杉烷化疗治疗进展的 mCRPC 患者的总生存率。Sartor 等人, N Engl J Med 2021; 385:1091-1103。
- ▶ Lu-177-PSMA-617 不推荐用于 PSMA 阴性病变的患者。PSMA 阴性定义为缺乏 PSMA 摄取的转移性病变，包括骨及软组织成分 ≥ 1.0 cm，短轴淋巴结 ≥ 2.5 cm，实体器官转移灶大小 ≥ 1.0 cm。
- ▶ Lu-177-PSMA-617 治疗在获得相应授权的机构，通常为核医学科或放射治疗科进行，通过静脉注射给药，通常每 6 周给予 200 mCi (7.4 GBq)的剂量，总共进行 6 次治疗。在治疗期间，病人应该充分补充水分。因为 Lu-177 也发射伽马射线，所以应采取适当的预防措施，以尽量减少放射性药物管理人员的暴露。应监测治疗室在治疗后的潜在污染，并向患者提供关于治疗后辐射安全预防措施的书面说明。
- ▶ Lu-177-PSMA-617 最常报告的副作用包括疲劳(43%)、口干(39%)、恶心(35%)和贫血(32%)。
- ▶ 尽管 FDA 已经批准 Ga-68 PSMA-11 与 Lu-177 PSMA-617 一起使用，但专家组认为 F-18 piflufolastat PSMA 也可以用于相同的部位，因为有多份报告描述了这两种显像剂在以下方面的等效性：
 - ◇ PSMA 分子识别序列，
 - ◇ 正常的器官生物分布，和
 - ◇ 前列腺癌病变的检测准确性

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-F
5/6

放疗的原则

姑息性放疗

- 接受单次8Gy照射用于缓解任何骨性部位的疼痛，与接受较长疗程的放疗一样有效，但再治疗率较高。
- 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。
- 根据临床情况，可以采用 “30Gy/10f” 或 “37.5Gy/15f” 作为备选的姑息治疗剂量方案（二者均为 2B 类证据）。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-F

6/6

手术原则

盆腔淋巴结清扫

- 扩大盆腔淋巴结清扫 (PLND) 能够给出更为完整的分期, 可能治愈一些存在微小转移病变的患者, 因此在实施PLND时首选扩大PLND。
- 扩大PLND手术包括切除所有带淋巴结的组织, 其区域边界前为髂外静脉, 侧为盆腔侧壁, 中为膀胱壁, 后为盆腔底部, 远侧为库珀韧带, 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

- 对于所有可以通过手术完全切除、预期寿命 ≥ 10 年且不存在因严重合并症而禁忌择期手术的临床局限性前列腺癌患者, 根治性前列腺切除术 (RP) 都是一个适合的治疗选择。
- 由大型医学中心中RP手术经验丰富的外科医生进行的手术一般预后结果更好。
- RP 可能出现大量失血, 但使用腹腔镜或机器人辅助可减少出血, 或者采取开放性手术时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。保留膀胱颈可能降低发生尿失禁的风险。吻合口狭窄增加发生长期尿失禁的风险。
- 术后勃起功能的恢复与进行RP时的年龄、术前勃起功能、以及海绵体神经的保留程度直接相关。用神经移植物来替代切除的神经并未显示出获益。早期恢复勃起功能可能会改善后期恢复。

补救性根治性前列腺切除术

- 补救性 RP 是一些经过高度筛选的EBRT、近距离放疗或冷冻疗法后局部复发但无转移的患者中的一个治疗选择; 但其并发症(如尿失禁、勃起功能丧失、吻合口狭窄)发生率高, 手术应由在补救性 RP 方面具有丰富经验的外科医生来进行。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 对任何癌症患者来说, 最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-G

雄激素剥夺治疗原则

用于临床局限性(N0M0)前列腺癌的ADT

- 强烈反对在临床试验外行RP前的新辅助ADT。
- ADT不应作为单一疗法用于临床局限性前列腺癌，除非存在根治性局部治疗的禁忌证（如预期寿命≤5年和合并症）。在那些情况下，可使用ADT[参见用于观察中需要治疗和预期寿命≤5年的患者的ADT([PROS-H,4/5](#))]。
- 在一些适合放疗的患者中，放疗前(新辅助)、放疗期间(同步)和/或放疗后(辅助)接受ADT治疗可延长生存期。治疗选择方案包括：
 - ▶ 单独使用LHRH激动剂
 - ◇ 戈舍瑞林、histrelin、亮丙瑞林、曲普瑞林
 - ▶ LHRH激动剂(如上述)+第一代抗雄激素
 - ◇ nilutamide、氟他胺、比卡鲁胺
 - ▶ LHRH拮抗剂
 - ◇ 地加瑞克、Relugolix
 - ▶ LHRH激动剂或地加瑞克+阿比特龙(仅用于极高危组)
 - ▶ LHRH激动剂、LHRH激动剂+第一代抗雄激素、或地加瑞克+多西他赛(仅用于极高危组)
- 短程(4-6个月)和长程(2-3年)新辅助、同步、和/或辅助ADT研究均采用联合雄激素阻断。是否有必要增加抗雄激素药物仍需要进一步研究。
- 到目前为止，在单纯采用高剂量(150mg)抗雄激素药物比卡鲁胺进行ADT的最大规模的随机临床试验中，疾病的复发时间推迟但未改善总生存；当然，还需要更长时间的随访。
- 对于极高危组前列腺癌患者，可在EBRT+ADT×2年基础上加用阿比特龙。在STAMPEDE试验中，淋巴结阴性疾病患者OS风险比为0.69(95% CI,0.49-0.96)。
 - ▶ 阿比特龙应同时服用类固醇：
 - ◇ 标准用量为泼尼松 5 mg 口服，每日一次
 - ◇ 甲泼尼龙 4mg 口服，每日两次，用于微粒制剂阿比特龙(2B类证据)。

用于有区域淋巴结转移(N1 M0)的前列腺癌的ADT

- 预期寿命>5年的N1,M0期前列腺癌患者，可以接受以下治疗：
 - ▶ 和NO,M0期患者一样(见上文)使用“EBRT+新辅助、同步、和/或辅助ADT”治疗
 - ▶ EBRT和新辅助、同步、和/或辅助LHRH激动剂或地加瑞克+阿比特龙。
 - ▶ ADT单药治疗或ADT联用阿比特龙治疗(见下文)。
- 使用阿比特龙治疗的同时应服用类固醇：
 - ▶ 口服泼尼松 5mg qd(用于标准剂型)
 - ▶ 口服甲泼尼龙 4mg bid，用于微粒制剂(Fine-particle)阿比特龙(2B类证据)
- 对接受前列腺和盆腔淋巴结放疗的N1期患者，应考虑给予阿比特龙+ADT治疗2年。
- ADT的选择方案包括：
 - ▶ 睾丸切除术
 - ▶ 单独使用LHRH激动剂
 - ◇ 戈舍瑞林、histrelin、亮丙瑞林、曲普瑞林
 - ▶ LHRH激动剂(如上述)+第一代抗雄激素
 - ◇ nilutamide、氟他胺、比卡鲁胺
 - ▶ LHRH拮抗剂
 - ◇ 地加瑞克或 Relugolix
 - ▶ 睾丸切除术+阿比特龙
 - ▶ LHRH激动剂(如上述)+阿比特龙
 - ▶ 地加瑞克+阿比特龙
 - ▶ 选择ADT治疗的预期寿命<5年的区域性疾病患者，可以接受LHRH激动剂、LHRH拮抗剂或睾丸切除术治疗。

用于pN1期前列腺癌的ADT

- 在一项随机临床试验中发现，PR后发现淋巴结阳性的患者立即并持续使用ADT与推迟接受ADT对比，能显著改善总体生存期。因此，这类患者应当考虑立即使用LHRH激动剂、LHRH拮抗剂或行睾丸切除术。在ADT选择方案用于临床局限性疾病的新辅助、同步和/或辅助ADT的情况下，可以加用EBRT(2B类证据)(见上文)。许多因持续使用ADT发生的不良反应随ADT用药时间的推移而累积。

PROS-H

1/5

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试

雄激素剥夺治疗原则

用于RP或EBRT后 M0 PSA持续/复发前列腺癌的ADT (ADT 治疗 M0 去势初治疾病)

- 对于根治性治疗后PSA水平升高作为唯一癌症证据的患者，其使用ADT的时机受PSA变化速度、患者焦虑程度、ADT的短期和长期副作用、以及患者潜在并发症的影响。
- 这些患者中大多数有好的预后（预期寿命15年），但绝对PSA水平、PSA倍增时间(PSADT)、以及接受根治性治疗时的初始分期、分级和PSA水平是估计预后的最佳指标。
- 较早使用ADT可能优于延迟使用ADT，虽然早和晚的界定(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，治疗应个体化直至有确定性的研究结果报告。对于PSADT较短(或PSA快速变化)但预期寿命长的患者，应当鼓励其尽早接受ADT治疗。
- 一些患者在PSA持续/复发后适合接受补救治疗，参见PROS-10和PROS-11。
- PSA倍增时间长(>12个月)和年龄较大的患者适合进行观察。
- 选择接受ADT的患者应考虑行间歇性ADT。一项比较间歇性ADT和连续性ADT的III期试验显示，间歇性ADT在生存期上不逊于连续性ADT，而间歇性ADT组具有较好的生活质量。间歇性ADT组中死于前列腺癌的患者比连续性ADT组多7%，但是这被连续性ADT组中更多非前列腺癌死亡所抵消。一项非计划亚组分析显示，连续组中分级4或5的前列腺癌患者的中位总体生存期(8年)，比间歇组中的同类患者(6.8年)长14个月。
- ADT选择方案包括：
 - ▶ M0 RP PSA持续/复发：
 - ◇ EBRT +/- 新辅助、同步、和/或辅助ADT [见用于临床局限性(N0M0)前列腺癌的ADT]
 - ▶ M0 放疗后复发，TRUS-活检阴性或补救性EBRT进展后
 - ▶ M0 PSA持续/复发：
 - ◇ 睾丸切除术
 - ◇ 单独使用LHRH激动剂
 - 戈舍瑞林、histrelin、亮丙瑞林、或曲普瑞林
 - ◇ LHRH激动剂(如上述)+第一代抗雄激素
 - nilutamide、氟他胺、比卡鲁胺

◇ LHRH 拮抗剂

——地加瑞克、Relugolix

ADT 治疗转移性去势初治疾病

- 对于大多数转移性前列腺癌患者，首选采用ADT强化治疗。单独ADT适用于某些患者。
- 用于M1期去势初治前列腺癌患者的治疗选择方案：
 - ▶ 单独使用ADT(睾丸切除术、LHRH激动剂、LHRH激动剂加第一代抗雄激素，或LHRH拮抗剂)
 - ◇ 如果在承重骨中存在转移，第一代抗雄激素必须联用LHRH激动剂≥7天以预防睾酮升高现象
 - ▶ 睾丸切除术+多西他赛
 - ▶ 单独使用LHRH激动剂+多西他赛
 - ◇ 戈舍瑞林、histrelin、亮丙瑞林、或曲普瑞林
 - ◇ 如果在承重骨中存在转移，第一代抗雄激素必须联用LHRH激动剂≥7天以预防睾酮升高现象
 - ▶ LHRH激动剂(如上述)+第一代抗雄激素±多西他赛
 - ◇ nilutamide、氟他胺、或比卡鲁胺
 - ▶ 地加瑞克+多西他赛
 - ▶ 睾丸切除术+阿比特龙、恩扎卢胺、或阿帕他胺
 - ▶ LHRH激动剂(如上述)+阿比特龙、恩扎卢胺、或阿帕他胺
 - ▶ 地加瑞克+阿比特龙、恩扎卢胺、或阿帕他胺
- 使用阿比特龙治疗时应服用类固醇（见用于有区域淋巴结转移[N1M0]的前列腺癌的ADT）。
- 当原发灶EBRT与ADT联合用于治疗小体积M1患者时，选项为LHRH激动剂、LHRH拮抗剂和睾丸切除术。
- 两项阿比特龙+泼尼松+ADT联合治疗去势初治转移性前列腺癌的随机3期临床试验显示，OS较单纯接受ADT改善。接受阿比特龙+泼尼松+ADT联合治疗的患者不良反应发生率较高，但一般轻微，并且大多与盐皮质激素过量（即高血压、低血钾、水肿），激素效应（即疲劳、潮热）和肝毒性有关。阿比特龙可增加心脏事件、重度高血压和肝毒性。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-H
2/5

雄激素剥夺治疗原则

- 一项“阿帕他胺+ADT”联合治疗去势初治转移性前列腺癌的双盲随机3期临床试验表明，OS较单纯接受ADT治疗有所提高。“阿帕他胺+ADT”比“安慰剂+ADT”更常见的不良事件包括皮疹、甲状腺功能减退和缺血性心脏病。
- 一项“恩扎卢胺+ADT”联合治疗去势初治转移性前列腺癌的开放标签随机3期临床试验表明，OS较单纯接受ADT治疗有所提高。在一项独立的双盲随机3期临床试验中，与安慰剂相比，恩扎卢胺降低了转移进展或死亡的风险。与恩扎卢胺相关的不良事件包括疲劳、癫痫发作和高血压。
- 一项三期试验对连续性ADT和间歇性ADT进行了比较，但该研究不能证明生存方面的非劣效性。然而，ADT治疗3个月后，间歇性ADT组中测量的关于勃起功能和心理健康的生活质量优于连续性ADT组。
- 此外，对三项随机对照试验的荟萃分析未显示出间歇性ADT和连续性ADT之间的生存方面的差异。
- 接受间歇性ADT时，特别是在停止治疗期间，要求密切监测PSA和睾酮水平以及可能需要行影像学检查，并且患者可能需要出现疾病进展征兆时转为连续性ADT。

用于M0或M1期CRPC的二线激素治疗

- 雄激素受体激活和自分泌/旁分泌雄激素合成是前列腺癌在ADT治疗期间复发(CRPC)的潜在机制。因此，应用附加治疗时，应通过持续给予LHRH激动剂或地加瑞克将睾酮维持在去势水平(<50ng/dL)。
- 一旦肿瘤开始对初始ADT治疗产生耐药性，有多种可能提供临床获益的治疗方案。根据常规影像学检查是否有转移的证据(M0期CRPC vs.M1期CRPC)以及是否有症状，来确定可供采用的选择。
- 可使用的二线激素治疗方案包括：
 - ▶ 第二代抗雄激素
 - ◇ 阿帕他胺 (用于PSADT≤10个月的M0期)

- ◇ 达罗他胺 (用于PSADT≤10个月的M0期)
- ◇ 恩扎卢胺 (用于PSADT≤10个月的M0期或M1期)
- ▶ 雄激素代谢抑制剂
 - ◇ 阿比特龙+泼尼松 (仅适用于M1期)
 - ◇ 使用细颗粒技术的阿比特龙+甲泼尼龙 (仅适用于M1期)
- ▶ 其它二线激素疗法 (适用于M0或M1)
 - ◇ 第一代抗雄激素 (nilutamide、氟他胺或比卡鲁胺)
 - ◇ 皮质类固醇 (氢化可的松、泼尼松或地塞米松)
 - ◇ 抗雄激素戒断
 - ◇ 酮康唑+氢化可的松
- 使用阿比特龙治疗的同时应服用类固醇，标准剂型口服泼尼松5mg bid，或使用细颗粒技术的剂型口服甲泼尼龙4mg bid。
- 一项在PSADT≤10个月的M0期CRPC患者中进行的3期研究显示，与安慰剂相比，阿帕他胺(240 mg/天)改善了无转移生存的主要终点(40.5个月 vs.16.2个月)。中位随访52个月后，最终总生存期分析显示，阿帕他胺的中位总生存期较安慰剂有改善(73.9个月 vs. 59.9个月)。不良事件包括皮疹(24% vs.5.5%)、骨折(11% vs.6.5%)和甲状腺功能减退(8% vs.2%)。接受阿帕他胺的患者应使用骨保护治疗。
- 一项在PSADT≤10个月的M0期CRPC患者中进行的3期研究显示，恩扎卢胺(160mg/天)改善了无转移生存的主要终点(36.6个月 vs. 14.7个月)。恩扎卢胺组的中位总生存期长于安慰剂组(67.0个月 vs. 56.3个月)。不良事件包括跌倒和非病理性骨折(17% vs.8%)、高血压(12% vs.5%)、主要不良心血管事件(5% vs.3%)和精神障碍(5% vs.2%)。接受恩扎卢胺的患者应使用骨保护治疗。

雄激素剥夺治疗原则

- 一项针对 PSADT ≤ 10 个月的 M0 CRPC 患者的 3 期研究显示，与安慰剂相比，达罗他胺（600 mg，每天两次）改善了无转移生存期（40.4 个月 vs. 18.4 个月）。达罗他胺组的 3 年总生存率为 83%（95% CI, 80-86），安慰剂组为 77%（95% CI, 72-81）。在治疗组中发生的更多的不良事件包括疲劳（12.1% vs. 8.7%）、四肢疼痛（5.8% vs. 3.2%）和皮疹（2.9% vs. 0.9%）。达罗他胺和安慰剂组的骨折发生率相似（4.2% vs. 3.6%）。
- 在一项未接受过多西他赛化疗的 M1 CRPC 患者中进行的随机对照试验中，与单用泼尼松相比，阿比特龙联合低剂量泼尼松（5mg BID）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、至体能状态下降的时间和总生存时间。这种情况下使用阿比特龙+泼尼松是 1 类推荐。使用阿比特龙时需要监测的副作用包括：高血压、低血钾、周围水肿、心房颤动、充血性心力衰竭、肝损伤和疲劳，以及 ADT 和长期使用皮质类固醇已知可能发生的副作用。
- 在一项未接受过多西他赛治疗的 M1 期 CRPC 患者中进行的三期研究中显示，恩扎卢胺（160mg/天）显著改善了 rPFS 和总生存期。这种情况下使用恩扎卢胺是 1 类推荐。使用恩扎卢胺需要长期监测的副作用包括：疲劳、腹泻、潮热、头痛和癫痫（据报道在使用恩扎卢胺治疗的患者中发病率为 0.9%）。
- 对于有症状的 M1 期 CRPC 患者，上面所列出的所有二线激素治疗都是可选用的，但多西他赛可能是初始使用的首选。阿比特龙和恩扎卢胺在未曾接受多西他赛治疗情况下的随机试验均是在没有症状或症状轻微的 M1 期 CRPC 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。在未曾接受多西他赛治疗的情况下，阿比特龙和恩扎卢胺均被批准使用，并且为 1 类推荐。这两种药物都适用于不适合使用多西他赛的患者。

- 对于多西他赛治疗后的 M1 期 CRPC 患者，随机对照试验发现恩扎卢胺和阿特龙+泼尼松能够延长生存期。因此，每种药物均为 1 类推荐。
- 两项随机临床试验（STRIVE 和 TERRAIN）显示，在未接受过治疗的 M1 期 CRPC 患者中，恩扎卢胺 160 mg/d 对比比卡鲁胺 50 mg/d 改善了无进展生存期。因此，恩扎卢胺可能是这些患者的首选。然而，考虑到药物的不同副作用和恩扎卢胺的治疗费用，在一些患者中仍然可以考虑使用比卡鲁胺。
- 关于这些药物在多西紫杉醇前或多西他赛后序贯使用，基于证据的指导有限。

ADT 用于观察中需要治疗且预期寿命 ≤ 5 年的患者

- 对于观察中出现进展的局限性疾病患者，治疗选择是 LHRH 激动剂或拮抗剂或行睾丸切除术。

最优的 ADT

- 药物去势（如 LHRH 激动剂或拮抗剂）和手术去势（如双侧睾丸切除术）两者同样有效。
- 对于有远处转移的患者，未证实联合使用雄激素阻断（药物或手术去势联合抗雄激素药物）更优于单纯使用去势药物。
- 对于有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闪烁现象而出现相关症状的患者，抗雄激素治疗应当在 LHRH 激动剂之前使用或同步使用，并应当联合用药至少 7 天。
- 抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势，因此不被推荐。
- 无临床资料支持非那雄胺或度他雄胺联用雄激素阻断。
- 对于使用药物或手术去势后血清睾酮未获得充分抑制（低于 50ng/dL）的患者，可考虑使用其它激素治疗（抗雄激素、LHRH 拮抗剂或类固醇），尽管临床获益尚不明确。可考虑 LHRH 治疗后每 12 周监测睾酮水平，直至 PSA 升高。达到“去势”的最佳血清睾酮水平尚未确定。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

非激素全身治疗原则

- Relugolix 与强效的雄激素受体抑制剂（例如恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺或阿比特龙）联用，尚未进行充分研究；Relugolix 与多西他赛或卡巴他赛注射液化疗联用，也尚未进行研究。潜在的药物间相互作用包括诱导细胞色素 P450 酶、降低浓度和功效（Relugolix 与恩扎卢胺或阿帕他胺联用）、以及影响心脏QTc 间期（与阿比特龙联用）。为了确保患者安全和使用适当剂量，需要进一步研究 Relugolix 的给药和与晚期前列腺癌常用药物之间的药物相互作用。
- 有关口服Relugolix 的长期依从性以及优化ADT 的潜在影响的数据有限。可以考虑对睾丸激素的持续抑制（小于 50ng/dL）进行连续监测；如果患者的依从性不能确定，则Relugolix 可能不是首选药物。

监测

- ADT 可产生各种不良影响，包括潮红、性欲减退、勃起功能障碍、阴茎和睾丸萎缩、肌肉萎缩和肌无力、疲乏、贫血、乳房增大和压痛/酸痛、抑郁和情绪波动、脱发、骨质疏松、临床骨折的发生率更高、肥胖、胰岛素抵抗、脂质变化、罹患糖尿病和心血管疾病的风险更高。这些副作用的强度和范围差异很大，许多是可逆的，或者可以避免或减轻。例如，进行体育锻炼可以抵抗许多这些症状，因此应建议进行体育锻炼（[请参见现有 NCCN 指南](#)）。还应考虑使用他汀类药物。在治疗前应告知患者以及他们的医务人员关于这些风险的信息。
- 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。美国国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议：1) 补充钙（每日 1000-1200mg，从饮食或补充剂摄取）和维生素 D3（每日400- 1000IU）；2) 对于伴股骨颈、全髌或腰椎低骨量（通过 DEXA 检测，T 评分在-1.0 ~ -2.5 之间，骨质缺乏）和 10 年发生髌骨骨折的可能性≥3%或10 年发生

严重骨质疏松症相关性骨折可能性≥20%的年龄≥50 岁的男性，给予附加治疗。可使用世界卫生组织发布的名为FRAX®的方案来评估骨折风险。按照FRAX®方案，ADT 应视为引起“继发性骨质疏松症”。无转移患者增加骨密度（骨折风险的一个指标）的治疗方案包括：地舒单抗（60 mg SQ，每 6 个月一次）、唑来膦酸（5 mg IV，每年一次）和阿仑膦酸钠（70 mg PO，每周一次）。

- 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 DEXA 扫描随访，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。不推荐使用骨转换的生化标记物来监测疗效。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。然而，对那些需要通过 DEXA 扫描进行监测的患者，同时检测血清维生素 D 水平是有意义的。
- 地舒单抗（60mg，每 6 个月一次）、唑来膦酸（5 mg，每年一次）和阿仑膦酸钠（70 mg，每周一次）可在 ADT 治疗前列腺癌期间增加骨矿物质密度（骨折风险的指标）。如果绝对骨折风险提示需要使用药物治疗，建议使用地舒单抗、唑来膦酸或阿仑膦酸钠。
- 建议对接受 ADT 的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有所差别。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

非激素全身治疗原则

极高危组前列腺癌的非激素系统性治疗

- 对于极高危组前列腺癌患者，可以在“EBRT+ADT×2 年”基础上加用多西他赛。在 STAMPEDE 试验中，在“EBRT+ADT”基础上加用多西他赛后，96 名随机化的非转移性疾病患者的 OS 风险比为 0.93 (95% CI, 0.60-1.43)。

M1 期去势初治前列腺癌的非激素系统性治疗

- 基于 ECOG 3805 (CHAARTED) 试验的结果，高瘤负荷、未接受过 ADT、有远处转移的前列腺癌患者应考虑接受 ADT (参见 PROS-H) 和多西他赛治疗。在这项研究中，790 位患者被随机分配为 2 组，一组接受 6 个周期多西他赛 (75mg/m², q3w) 加地塞米松治疗联用 ADT，另一组单纯接受 ADT。在高瘤负荷患者 (定义为 4 处或更多处骨转移，包括一处轴外骨或内脏转移) 的多数亚组中，观察到总生存期获得 17 个月的改善 (HR 0.60; P = 0.0006)。使用多西他赛治疗组，PSA 反应、至临床进展时间和至复发的时间都观察到有改善。接受 6 个周期多西他赛治疗发生的毒性包括疲劳、神经病变、口腔炎、腹泻和伴或不伴发热的中性粒细胞减少。骨髓生长因子的使用应基于发生中性粒细胞减少性发热的风险，并遵循造血生长因子 NCCN Guidelines。多西他赛不应用于低瘤负荷的转移性前列腺癌患者，因为在 ECOG 研究或与之类似的欧洲 (GETUG-AFU15) 试验中，该亚组的生存期均未显示出有改善。

M1 期 CRPC 的非激素系统性治疗

化疗

- 多西他赛+同步使用类固醇
 - 同步使用类固醇的方案可能包括：“在化疗当天使用地塞米松”或“泼尼松 qd”
- 卡巴他赛注射液+同步使用类固醇
 - 同步使用类固醇的方案可能包括：“在化疗当天使用地塞米松”或“泼尼松 qd”
- 卡巴他赛注射液/卡铂+同步使用泼尼松 bid
 - 同步使用类固醇的方案可能包括：“在化疗当天使用地塞米松”或“泼尼松 qd”
- 米托蒽醌+泼尼松
- 基于在有症状 mCRPC 患者中进行的 3 期临床试验的数据，推荐将“多西他赛+同步使用类固醇，每 3 周给药一次”作为首选的一线化疗选择。

在不适合接受以多西他赛为基础的方案治疗的有症状患者中，进行了镭-223 治疗的研究，结果显示可改善患者的总生存期。研究发现阿比特龙和恩扎卢胺能够延长多西他赛治疗进展的患者的生存期 (参见 PROS-H)。

“米托蒽醌+泼尼松”有可能提供姑息疗效，但未显示能够延长生存期。

- 只有每 3 周给药一次的多西他赛方案显示出有生存期获益。应当根据对获益和毒性的评估来决定治疗的持续时间。在确定基于多西他赛的化疗方案的生存优势的 关键临床试验中，如果没有出现疾病进展以及未出现禁忌用药的毒性，患者可接受最多 10 个周期的治疗。
- 基于近期研究结果显示卡巴他赛注射液在 mCRPC 中的临床效果，对于不适合接受多西他赛治疗或不能耐受多西他赛治疗的患者，应考虑接受“卡巴他赛注射液+同步使用类固醇”治疗。与接受多西他赛治疗相比，接受卡巴他赛注射液治疗的患者发生周围神经病变的几率较低，特别是在采用 20mg/m² 的给药剂量时 (12% vs. 25%)，并且可能适用于先前存在轻度周围神经病变的患者。当前的数据不支持卡巴他赛注射液有比多西他赛更好的疗效。
- PSA 升高不应作为评估疾病进展的唯一标准。疗效评估应当结合临床和影像学标准来确定。
- 一项三期试验 (TROPIC) 显示，卡巴他赛注射液 25mg/m² 联合同步使用类固醇，对比“米托蒽醌+泼尼松”，可延长总生存期、PFS、提高 PSA 和影像学缓解率，已被 FDA 批准用于多西他赛治疗后的二线治疗。该方案的毒性显著，包括发热性中性粒细胞减少症、严重腹泻、疲劳、恶心/呕吐、贫血、血小板减少、败血症和肾衰竭。最近的一项试验 (PROSELICA) 比较了“卡巴他赛注射液 25mg/m²，每 3 周给药一次”方案和“卡巴他赛注射液 20mg/m²，每 3 周给药一次”方案。卡巴他赛注射液 20 mg/m² 组的毒性较小，发生发热性中性粒细胞减少症、腹泻和疲劳的频率较低。与 25mg/m² 组相比，20mg/m² 卡巴他赛注射液组 PSA 缓解率明显降低，但影像学缓解率没有明显降低，无进展生存期和总生存期也没有明显缩短 (13.4 个月 vs. 14.5 个月)。对于先前尽管使用过多西他赛但是疾病仍然进展的 mCRPC 患者，卡巴他赛注射液起始剂量可以是 20mg/m² 或 25mg/m²。卡巴他赛注射液 20mg/m²，与泼尼松联用被推荐为体质虚弱或不大适合化疗和有粒细胞减少性发热高风险的患者。卡巴他赛注射液 25mg/m² 同步联用类固醇可考虑用于体质较好并愿意接受更积极治疗的患者。两组剂量的患者

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

PROS-I

1/3

可能都需要使用生长因子支持。

- 在 CARD 研究中，在先前接受过多西他赛治疗的 mCRPC 患者中，接受“卡巴他赛注射液 25 mg/m² 联合类固醇”治疗对比接受“阿比特龙或恩扎卢胺”治疗可改善放射影像学 PFS 并降低死亡风险。
- 卡巴他赛注射液 20 mg/m²+卡铂 AUC 4 mg/mL/min，联合生长因子支持，可考虑用于患有侵袭性变异型前列腺癌的合适患者（内脏转移、低 PSA 和大体积病变、高 LDH、高 CEA、溶骨性转移、NEPC 组织学）或基因组学特征不良（PTEN、TP53 和 RB1 中至少有 2 个存在缺陷）的患者。Corn PG 等人，Lancet Oncol 2019;20:1432-1443。
- 对于那些先前在去势初治背景下接受多西他赛治疗中未显示有明确疾病进展证据的患者，在转移性 CRPC 背景下接受一种新型激素治疗中出现疾病进展，可尝试再次挑战使用多西他赛进行治疗。
- 到目前为止，没有证实有任何化疗方案可在卡巴他赛注射液治疗进展后改善生存期或提高生活质量，应当鼓励患者参加临床试验。
- 围绕难治性 CRPC 超说明书化疗药物使用的治疗决策，应基于合并症和功能状态以及在知情同意后个体化制定。
- 联合用药对比单药序贯治疗没有展示出获益，并且联合用药的毒性更高。有关生长因子支持的建议，请参见[造血生长因子 NCCN 指南](#)。

靶向治疗

- 对于有同源重组修复基因突变（HRRm）且接受过雄激素受体相关治疗中出现疾病进展的患者，不论先前是否接受多西他赛治疗，考虑使用奥拉帕利。
 - 对于携带致病性 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变（胚系和/或体细胞）已经接受雄激素受体相关治疗和一种基于紫杉烷化疗的 mCRPC 患者，考虑将卢卡帕利治疗。如果患者不适合化疗，即使在先前未接受过基于紫杉烷的治疗，也可以考虑使用 Rucaparib。

免疫治疗

- 无症状或症状轻微的 mCRPC，可考虑进行免疫治疗
- Sipuleucel-T
 - ▶ Sipuleucel-T 仅适用于无症状或症状轻微，无肝转移，预期寿命>6 个月，ECOG 功能状态评分 0-1 分的患者
 - ▶ Sipuleucel-T 不推荐用于小细胞/神经内分泌性前列腺癌。
 - ▶ 一项 3 期临床试验显示，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，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。
- 帕博利珠单抗（适用于 MSI-H、dMMR、或 TMB>10 mut/Mb）
 - ▶ 仅用于先前接受多西他赛和/或一种新型激素治疗进展的转移性 CRPC 患者的后续系统治疗

骨骼相关事件的预防

- 在有骨转移的 CRPC 患者中，已证明地舒单抗和唑来膦酸可以预防疾病相关的骨骼并发症，其中包括骨折、脊髓压迫、需要进行骨手术或放疗的并发症。
- 已证明地舒单抗在预防骨骼相关事件上比唑来膦酸有优势。
- 一项三期临床试验评估唑来膦酸在开始接受 ADT 治疗骨转移的患者中的作用，结果为阴性。
- 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、物流、和/或费用上的考虑。
 - ▶ 地舒单抗（首选）是经皮下注射给药，每 4 周给药一次。虽然不需要肾功能监测，但不建议将地舒单抗用于肌酐清除率<30mL/min 的患者。当肌酐清除率<60mL/min 时，则发生重度低钙血症的风险增加。即使对于肾功能正常的患者，使用地舒单抗者低血钙的发生率是使用唑来膦酸者的两倍，使用地舒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。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

- ▶ 唑来膦酸是经静脉滴注给药，每 3-4 周给药一次或每 12 周给药一次。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进行调整。肌酐清除率 < 30 mL/min 则不建议使用唑来膦酸。
- 在使用这两种药物的患者中均观察到有骨坏死发生，拔牙、口腔卫生差或使用牙科用具的患者风险增加。在开始唑来膦酸或地舒单抗治疗前，应先行牙科评估。如果需要行侵入性牙科操作，应停用骨靶向治疗，直到牙科医师认为患者已从该牙科操作中完全恢复。
- 地舒单抗或唑来膦酸治疗的最佳持续给药时间仍不明。
- 地舒单抗用于以前接受过唑来膦酸治疗的患者的毒性特征仍不明。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，对任何癌症患者来说，最好的治疗方法是进行临床试验。特别鼓励患者参与临床试验。

美国癌症联合委员会 (AJCC)

前列腺癌 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)

表 1. T, N, M 的定义

临床 T (cT)

T	原发肿瘤
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	临床上不可触及的不明显的肿瘤
T1a	组织学上在 ≤ 5% 的切除组织中偶然发现肿瘤
T1b	组织学上在 > 5% 的切除组织中偶然发现肿瘤
T1c	一次或双侧针刺活检偶然发现肿瘤，但不可触及
T2	肿瘤可触及，局限于前列腺内
T2a	肿瘤侵犯 ≤ 1/2 的一侧前列腺
T2b	肿瘤侵犯 > 1/2 的一侧前列腺
T2c	肿瘤侵犯双侧前列腺
T3	肿瘤浸润出前列腺但未固定至邻近结构或未侵犯邻近结构
T3a	前列腺外浸润（单侧或双侧）
T3b	肿瘤侵犯精囊
T4	肿瘤固定至或侵犯精囊以外的邻近结构（如外括约肌、直肠、膀胱、提肌、和/或盆壁）

病理 T (pT)

T	原发肿瘤
T2	局限于器官内
T3	侵犯至前列腺外
T3a	前列腺外浸润（单侧或双侧）或显微镜下见到膀胱颈受侵
T3b	肿瘤侵犯精囊
T4	肿瘤固定至或侵犯精囊以外的邻近结构（如外括约肌、直肠、膀胱、提肌、和/或盆壁）

注意：没有病理 T1

注意：手术切缘阳性应用“R1”描述符标注，指示有镜下残留病灶

N	区域淋巴结
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移

M	远处转移
M0	无远处转移
M1	有远处转移
M1a	非区域淋巴结转移
M1b	骨转移
M1c	其它部位转移，伴或不伴骨转移

注意：当存在一个部位以上转移时，采用最晚的分期。M1c 是最晚的分期。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。该信息的原始来源是 Springer 国际出版社出版的 AJCC 第 8 版癌症分期手册（2017）。

表 2.AJCC 预后组

分组	T	N	M	PSA (ng/mL)	分级
I 期	cT1 a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2 a	N0	M0	PSA <10	1
	PT2	N0	M0	PSA <10	1
IIA 期	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	PT2	N0	M0	PSA >10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
IIB 期	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
IIC 期	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
IIIA 期	T1-2	N0	M0	PSA >20	1-4
IIIB 期	T3-4	N0	M0	任何 PSA	1-4
IIIC 期	任何 T	N0	M0	任何 PSA	5
IVA 期	任何 T	N1	M0	任何 PSA	任何
IVB 期	任何 T	任何 N	M1	任何 PSA	任何

组织病理学类型

这种分类适用于腺癌和鳞状细胞癌，但不适用于前列腺肉瘤或移行细胞(尿路上皮)癌。用于描述前列腺腺癌的组织学变异的形容词包括粘液性、印戒细胞性、导管性和神经内分泌性（包括小细胞癌）。应该对疾病进行组织学确诊。

组织分级的定义(G)

最近，Gleason 系统已经被压缩成所谓的“分级”。

分级	Gleason 评分	Gleason 模式
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 或 10	4+5, 5+4, 5+5

注意：当 PSA 和分级中缺乏一个信息时候，分组应根据 T 分类和/或一致的 PSA 或分级来确定。

ST-2

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。该信息的原始来源是 Springer 国际出版社出版的 AJCC 第 8 版癌症分期手册（2017）。

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。

除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议都被认为是合适的。



讨论

目录

概述.....	MS-2 文献检
索标准和方法学指南更新.....	MS-2
初始前列腺癌诊断.....	MS-3
预期生存寿命.....	MS-3
前列腺癌基因学.....	MS-3
同源重组 DNA 修复基因.....	MS-4
DNA 错配修复基因.....	MS-5
导管内/筛状或导管组织学的影响.....	MS-5
临床局限性疾病的危险分层.....	MS-7
NCCN 风险分层.....	MS-7
列线图.....	MS-9
肿瘤多基因分子检测.....	MS-9
初始临床评估和分期评估.....	MS-10
成像技术.....	MS-11
多参数MRI (mpMRI).....	MS-12
PET 成像.....	MS-12
观察.....	MS-15
主动监测.....	MS-16
原理.....	MS-17
患者选择.....	MS-18
确证性检测.....	MS-20
主动监测流程.....	MS-20
主动监测患者考虑治疗.....	MS-21
前列腺癌根治术.....	MS-22
盆腔淋巴结清扫.....	MS-24
放射治疗.....	MS-24
外放射治疗.....	MS-25
立体定向放疗.....	MS-28
近距离放疗.....	MS-29
质子放疗.....	MS-31
远处转移放疗.....	MS-33
局限性疾病的治疗选择比较.....	MS-35
其他局部治疗.....	MS-36
疾病监测.....	MS-37
初始根治性治疗后.....	MS-37
激素敏感性患者 ADT 治疗.....	MS-37
局限性疾病观察患者.....	MS-37
进展后评估.....	MS-37
前列腺癌根治术后治疗.....	MS-38
辅助/不良特征的早期治疗.....	MS-38
pN1 辅助治疗.....	MS-39
前列腺癌根治术后生化复发.....	MS-39
放疗后复发.....	MS-41
雄激素剥夺治疗.....	MS-42
临床局限性疾病(N0M0)ADT 治疗.....	MS-42
区域性疾病 ADT 治疗.....	MS-44
姑息性 ADT 治疗.....	MS-45
激素敏感期 ADT 治疗.....	MS-45
间歇和持续 ADT 治疗.....	MS-50
传统 ADT 治疗的副作用.....	MS-51
CRPC 的进展和管理.....	MS-54
CRPC 期二线激素治疗.....	MS-55
M1 CRPC 阿比特龙.....	MS-55
M0 and M1 CRPC 恩扎卢胺.....	MS-57
M0 CRPC 阿帕他胺.....	MS-58
M0 CRPC 达罗他胺.....	MS-58
其他二线激素治疗.....	MS-59
转移性前列腺癌的化疗、免疫治疗和靶向治疗.....	MS-59
多西他赛.....	MS-59
卡巴他赛注射液.....	MS-60
卡巴他赛注射液/卡铂.....	MS-62
Sipuleucel-T.....	MS-62
帕博利珠单抗.....	MS-63
米托蒽醌.....	MS-64
DNA 修复基因突变患者的治疗选择.....	MS-64
小细胞/神经内分泌前列腺癌.....	MS-67
骨转移.....	MS-67
内脏转移.....	MS-68
CRPC 序贯治疗.....	MS-68
AR-V7 检测.....	MS-69
总结.....	MS-70
表 1.前列腺癌风险分层/预后以组织为基础的可用检测.....	MS-71
表 2.前列腺癌研究中 FDA 认可的 PET 显像剂总结.....	MS-72
参考文献.....	MS-73



概述

2021 年估计有 248,530 例前列腺癌新发病例，占男性新发癌症病例的 26%。¹ 研究人员估计，2021 年前列腺癌将占美国男性癌症死亡人数的 10.7%，死亡数预计达 34,130。¹ 在过去几年中，前列腺癌的发病率有所下降，部分原因可能是前列腺特异性抗原(PSA)筛查率下降导致的检测率下降。²⁻⁴ 前列腺癌年龄调整的死亡率从 1993 年到 2017 年下降了 52%，但死亡率近年保持稳定。¹ 对于所有分期，5 年前列腺癌相对生存率是 98%。¹ 相对较低的死亡率表明，通过提高了公众意识早期发现和治疗影响了这种流行癌症的死亡率，但也可能受筛查相关的领先时间偏倚和惰性癌症的检出的影响。

早期发现可能导致对不威胁生命的前列腺癌过度治疗，出现不必要的不良反应，降低生活质量(QOL)并增加医疗保健支出。2012 年美国预防服务工作组(USPSTF)建议不要进行 PSA 检测。⁵ 从那以后，转移性疾病发病率开始上升。^{4,6,7} 前列腺癌死亡率近 20 年逐渐下降，目前已趋于稳定。^{1,4} 前列腺癌发病率和死亡人数在过去几年中在最近的历史中首次出现增加，前列腺癌估计死亡人数从 2017 年的 26,730 人增加到 2021 年的 34,130 人。^{1,8} 就诊时转移发生率和前列腺癌死亡率的增加可能是受到 2012 年 USPSTF 建议导致的前列腺癌早期检测率、活检率、诊断率局限性前列腺癌和根治性前列腺切除术下降的影响。⁹⁻¹⁹ USPSTF 在 2018 年发布更新，包括针对

55 至 69 岁男性进行前列腺癌筛查的个性化、知情决策。²⁰ 这些更新的建议可能是更平衡的前列腺癌早期检测方法。早期更好地使用 PSA 检测潜在致命的前列腺癌并结合使用影像学 and 生物标志物以提高筛查的特异性（参见前列腺癌早期检测 NCCN 指南，www.NCCN.org），可以降低过度检测的风险。这减少了过度检测，在适当的情况下使用主动监测以减少过度治疗，并保持减少前列腺癌死亡率。

文献检索标准和指南更新方法学

在更新 NCCN 前列腺癌指南之前，对 PubMed 数据库使用搜索词“前列腺癌”进行电子搜索，以获得自上一版指南更新以来发表的前列腺癌相关的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它仍然是最广泛使用的医疗文献资源和同行评审的生物医学文献索引。²¹

通过选择英文出版的人类研究以缩小了搜索结果。结果仅限于以下文章类型：III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机的对照试验；荟萃分析；系统评价；和验证性研究。

来自 PubMed 的关键文章以及认为与这些指南相关并由专家组讨论的其他来源的文章，均包含在该版本的讨论部分中。缺乏高水平证据的建议是基于专家组较低级别证据的意见和专家观点。

NCCN 指南发展和更新的完整细节详见 www.NCCN.org。



前列腺癌的初始诊断

初步疑诊前列腺癌是基于异常的直肠指诊(DRE)或 PSA 水平升高。单独的 NCCN 指南专家组编写了前列腺癌早期检测指南（参见前列腺早期检测 NCCN 指南，www.NCCN.org）。确诊需要前列腺活检，通常由泌尿科医生在经直肠超声（TRUS）引导下进行。病理学家对活检标本进行 Gleason 初级和二级评分。临床分期基于第八版 AJCC 分期手册的 TNM（肿瘤、淋巴结、转移）分期。²²NCCN 治疗建议基于 TNM 分期进行风险分层而不是 AJCC 的预后分组。

病理学概要报告（协议）可用于报告手术标本的检查结果；这些报告帮助病理学家提供临床有用和相关的信息。NCCN 指南小组赞成符合癌症委员会(CoC)的美国学院病理学家(CAP)要求的病理学概要报告。²³

预期寿命估计

预期寿命的估计已成为初始治疗的一个关键决定因素，特别是在考虑主动监测或观察时。群体的预期寿命可被估计，但很难将这些估计值外推到个别患者身上。可以使用明尼苏达大都会人寿估算预期寿命保险表，社会保障局人寿保险表，²⁴ 世卫组织按国家/地区划分的生命表，²⁵ 或纪念斯隆凯特琳男性预期寿命工具，²⁶ 并针对个体患者是位于最健康的四分位数或最不健康的四分位数增加或减少 50% 进行调整。²⁷ 例如，美国 65 岁男性的社会保障局预期寿命为 17.7 岁。如果健康被判断在上四分位，预期寿命为 26.5 年。如果被判定在下四分位数，预期寿命为 8.8 岁。因此，如果 65 岁的患者被判定为健康状况较差或极好，根据 NCCN 指南其治疗建议可能会有很大的变化。

前列腺癌遗传学

前列腺癌家族史会增加患前列腺癌的风险。²⁸⁻³¹ 此外，前列腺癌与遗传性乳腺癌和卵巢癌(HBOC)综合征（由于同源 DNA 修复基因胚系突变）和 Lynch 综合征（由 DNA 错配修复[MMR]基因的胚系突变）有关。³¹⁻³⁶ 事实上，大约 11% 的前列腺癌患者和至少 1 种其他原发性癌症携带与癌症风险增加相关的胚系突变。³⁷ 因此，专家组建议对所有前列腺癌患者的个人和家族史进行全面审查。^{38,39}

胚系突变对家庭遗传咨询、癌症风险综合征和个人后续癌症风险的评估有意义。部分前列腺癌患者及其家人患乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌（HBOC）、结直肠癌（林奇综合征）和其他类型癌症的风险可能会增加。数据还表明带有 *BRCA1/2* 胚系突变的前列腺癌患者在局部治疗后进展和总体生存期(OS)降低的风险增加。⁴⁰⁻⁴² 如果此类患者考虑主动监测则应与他们讨论此信息。最后，可能对 DNA 修复缺陷患者可能有治疗意义（参见 *治疗 DNA 修复基因突变患者的选择*，见下文）。

前列腺癌通常与肿瘤的体细胞突变而非胚系突变相关。估计 89% 的转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)肿瘤包含潜在的可靶向突变，其中只有大约 9% 发生在胚系。⁴³ 胚系和肿瘤突变均在本文中进行了讨论。

同源 DNA 修复基因

DNA 修复途径基因的体细胞突变发生在高达 19% 的局限性前列腺肿瘤和 23% 的转移性 CRPC 肿瘤，其中大多数突变发生于 *BRCA2* 和 *ATM*。^{43,44} 这些肿瘤突变通常是与胚系突变有关。例如，42% 的携带 *BRCA2* 体细胞突变的转移性



CRPC 患者同时含有胚系突变。⁴³在局限性前列腺癌中，这个数字为 60%。⁴⁴总体而言，胚系 DNA 修复突变在低风险局限性前列腺患者中发生频率最低（1.6%–3.8%），在风险较高的局部期人群中发生率较高（6%–8.9%），在转移性疾病中发病率最高（7.3%–16.2%）。^{43,45-51}一项研究发现，11.8%的转移性前列腺癌患者在 16 种 DNA 修复基因中有 1 种胚系突变：*BRCA2*(5.3%)、*ATM*(1.6%)、*CHEK2*(1.9%)、*BRCA1*(0.9%)、*RAD51D*(0.4%)、*PALB2*(0.4%)、*ATR*(0.3%)和 *NBN*、*PMS2*、*GEN1*、*MSH2*、*MSH6*、*RAD51C*、*MRE11A*、*BRIP1* 或 *FAM175A*。⁵⁰

另一项研究表明，125 名高危、极高危或转移性前列腺癌患者中有 9 名(7.2%)具有致病性胚系突变，包括 *MUTYH* (4)、*ATM* (2)、*BRCA1* (1)、*BRCA2* (1) 和 *BRIP1* (1)。⁴⁷在这项研究中，突变患者发生转移性疾病的比例很高（28.6%，7 名患者中有 2 名）。虽然拥有一个患有乳腺癌的亲属与胚系突变有关（ $P = .035$ ），研究中只有 45.5%的突变携带者有与个人和家族史一致的突变。另一项研究也发现，乳腺癌家族史增加患者 DNA 修复基因胚系突变的机会（OR, 1.89; 95%CI, 1.33–2.68; $P = .003$ ）。⁵²在一项未经选择的有前列腺病史的 3607 名患者中，根据临床医生建议进行胚系基因检测，11.5% 含 *BRCA2*、*CHEK2*、*ATM*、*BRCA1* 或 *PALB2* 胚系突变。⁵³

超过 2%的德系犹太人携带 *BRCA1* 或 *BRCA2* 胚系突变，这些携带者有 16% 的机会(95%CI, 4%–30%) 在 70 岁时患上前列腺癌。⁵⁴在一项针对 251 人的研究中，未经选择的德系犹太裔前列腺癌患者 5.2% 含有 *BRCA1* 和 *BRCA2* 胚系突变，对照组德系犹太裔男性仅有 1.9%。⁵⁵

在许多报告中胚系 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变增加了患前列腺癌的风险。^{35,36,55-65}

特别是 *BRCA2* 突变与前列腺癌风险增加 2 到 6 倍相关，而 *BRCA1* 突变与前列腺癌风险增加的一致性较低。^{35,36,55,57,59,64,66,67} 此外，有限的证据表明胚系 *ATM*、*PALB2* 和 *CHEK2* 突变会增加患前列腺癌的风险。⁶⁸⁻⁷¹ 此外，*BRCA* 胚系突变个体与非携带患者相比，前列腺癌似乎发生得更早，具有更强的侵袭性表型，并且与显著降低的存活时间相关。^{41,42,66,72-76}

DNA 错配修复基因

MLH1、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 的肿瘤突变可能导致肿瘤微卫星不稳定性 (MSI) 和 MMR 缺陷 (dMMR; 通过免疫组织化学检测)，有时与胚系突变和林奇综合征相关。林奇综合征患者患前列腺癌的风险可能增加。特别是有研究表明 *MSH2* 胚系变异的老年患者患前列腺癌的风险增加。^{77,78}

在一项针对纪念斯隆凯特林癌症中心的 15,000 多名癌症患者的研究评估了肿瘤以及匹配的正常 DNA 序列的 MSI 状态，1048 名前前列腺癌患者中大约 5% 为 MSI-H 或 MSI-中等，其中 5.6% 患有 Lynch 综合征（0.29% 的患者患有前列腺癌）。³² 在另一个前瞻性研究中，1033 名前前列腺癌患者中有 3.1% 肿瘤为 MSI-H/dMMR 状态，这些患者中有 21.9% 的 Lynch 综合征（占总人数 0.68%）。⁷⁹ 未经选择的 3607 例有前列腺病史的患者队列，根据临床医生推荐进行胚系基因检测，1.7% 有 *PMS2*、*MLH1*、*MSH2* 或 *MSH6* 的胚系突变。⁵³

导管内/筛状或导管组织学的影响

导管前列腺癌很少见，约占 1.3% 前列腺癌。⁸⁰ 导管内前列腺癌可能更常见，尤其是在高风险人群中，并且可能与较差预后有关。⁸¹ 需要注意的是，同一个



标本中可能同时存在导管内、导管和侵袭性筛状特征，且诊断标准自身有重叠。根据定义，导管内癌包含恶性细胞的筛状增殖，只要它们仍然局限于一个被基底包围的预先存在的腺体。这些特征经常伴发相邻的侵袭性筛状成分，如果不使用基底细胞标记就会被遗漏。

有限的证据表明，腺泡性前列腺腺癌伴侵袭性筛状型、导管内前列腺癌(IDC-P)或导管腺癌成分基因组的不稳定性增加。⁸²⁻⁸⁵特别是具有这些组织学的肿瘤比腺癌可能更容易携带体细胞 MMR 基因改变。⁸⁵⁻⁸⁷此外，有限的证据表明，胚系同源 DNA 修复基因突变可能在导管或导管内起源的前列腺肿瘤中更常见^{88,89}，携带 BRCA2 胚系突变的前列腺癌患者中更常见导管内组织学。⁹⁰总体而言，专家组认为，比导管癌相比，导管内癌的组织学与基因改变的关联更强。因此，活检存在导管内癌的患者应进行如下所述的胚系检测。

基因检测建议

基于家族史、组织学和风险分层的胚系检测

专家组建议初始诊断时询问家庭和个人的癌症史和已知的胚系变异。对于可能影响前列腺癌的治疗、临床试验选择、管理其他癌症风险，和/或潜在癌症风险的家庭成员中的合适个体，应考虑进行胚系检测。根据上述讨论数据，专家组建议对存在以下前列腺癌患者进行胚系基因检测^{38,39}：

- 阳性家族史（参见上述指南中的定义）
- 高风险、极高风险、区域性或转移性前列腺癌，不论家族史
- 德系犹太裔
- 个人乳腺癌病史

此外，应考虑对有以下个人史的前列腺癌患者进行胚系基因检测 1) 中度风险前列腺腺癌和导管内/筛状组织学或 2) 有外分泌胰腺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、黑色素瘤、胰腺癌、上尿路上皮癌、胶质母细胞瘤、胆道癌和小肠癌个人史者。

进行胚系检测时，应包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*（用于 Lynch 综合征）和同源重组基因 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2* 和 *CHEK2*。其他基因可能视临床情况而定。例如，*HOXB13* 是前列腺癌风险基因，目前尚不清楚其在晚期疾病中的治疗意义，但检测可能对家庭咨询有价值。^{91,92}

遗传咨询资源和支持至关重要，如果发现胚系突变（致病变异）推荐进行检测后遗传咨询。对亲属进行级联检测对于获知所有亲属患家族性癌症的风险是很重要的。如果家族史阳性但没有致病性变异或者仅识别出意义不明(VUS)的胚系变异推荐进行检测后遗传咨询。这是为了确保准确理解家庭影响和评估是否需要额外检测和/或随访（包括临床试验重新分类）。基因组变异的致病影响可到相关资源进行查询（例如，<https://brcaexchange.org/about/app>；<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>）。有关转移性疾病患者的胚系突变信息可用于为未来提供治疗或确定临床试验的资格。

基于风险分层的胚系突变检测

肿瘤检测建议如下：

1. 体细胞同源重组基因的肿瘤突变检测（例如，*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2*、*CDK12*）推荐用于转移性前列腺癌患者，区域性（N1）疾病患者可考虑进行。
2. 转移性 CRPC 患者推荐检测肿瘤组织 MSI 或 dMMR，区域性或转移性去势



初治前列腺癌患者可以考虑进行。

3. 转移性 CRPC 患者可考虑肿瘤突变负荷 (TMB) 检测。
4. 低危、中危和高危和预期生存寿命 ≥ 10 年前列腺癌患者可以考虑进行多基因分子检测 (参见下述 *肿瘤多基因分子检测*) 。
5. 如果在根治性前列腺切除术后发现不良特征, 建议使用 Decipher 分子检测来指导辅助治疗, 并且可被视为根治后 PSA 抵抗/复发的患者前列腺切除术风险分层咨询的一部分 (2B 类) (参见下述 *肿瘤多基因分子检测*) 。

专家组强烈建议对转移灶进行活检以行组织学和分子评估。当活检不安全或不可行时, 血浆 ctDNA 检测是一个选择, 最好在生化(PSA)和/或放射学进展时收集, 以最大化诊断效能。由于不确定潜能的克隆性造血(CHIP)的潜在干扰可能导致假阳性生物标志物, 在仅有 ctDNA 样本的情况下解读结果需要谨慎。

93

如果进行 MSI 检测, 推荐使用经过验证的前列腺癌 NGS 序列。⁹⁴⁻⁹⁶ 如果发现 MSI-H 或 dMMR, 患者应转诊进行遗传咨询, 以评估林奇综合征的可能。MSI-H 或 dMMR 表明某些转移性 CRPC 患者适合帕博利珠单抗治疗 (参见下文 *帕博利珠单抗*) 。

如果发现任何具有临床意义的基因的致病/或可能致病的体系突变且在胚系中发现 (例如, *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*CHEK2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*) , 建议进行检测后遗传咨询。如果 MSI-H 或 dMMR 存在, 则建议进行检测后遗传咨询评估 Lynch 综合征的可能性。几乎没有任何 NGS 检测是针对胚系评估设计和验证。因此, 对胚系发现的过度解释应该避免。如果怀疑有胚系突变, 患者应被推荐进行遗传咨询和随访专用胚系检测。

附加检测

大多数转移性 CRPC 患者的肿瘤都携带有参与雄激素受体信号通路的基因变异。⁴³ 循环肿瘤细胞(CTC)中的雄激素受体剪接变体 7(AR-V7)检测可以考虑帮助指导阿比特龙/恩扎卢胺耐药后转移性 CRPC 的治疗选择 (在 *AR-V7 检测* 中有更多讨论信息) 。

临床局限性疾病的风险分层

前列腺癌的最佳治疗需要风险评估: 一种特定的癌症有多大可能局限于前列腺或扩散到区域淋巴结? 治疗后癌症进展或转移的可能性有多大? 不成功的根治性前列腺切除术后辅助治疗或复发后放疗对于癌症控制的可能性有多大?

NCCN 和其他风险分类模式是预后性的, 但没有被证明可以预测特定治疗的益处。因此, 何时提供保守治疗或根治性治疗, 短期与长期 ADT 的使用是基于关于专家意见以及 NCCN 风险分层对特定治疗绝对获益/伤害的评估。

有更新的风险分层模式已被证明优于 NCCN 风险分层,^{97,98} 以及其他一些工具 (即成像、基因表达生物标志物、胚系检测) 可共同改善风险分层。但不应随意性地应用这些工具, 仅当它们可以改变治疗决策时才推荐 (例如, 主动监测与根治性治疗)。改进的风险分层可以更好地识别可能从给定治疗中获得或多或少绝对绝对受益的患者。

NCCN 风险分层

多年来, NCCN 指南纳入了一项风险分层方案, 使用最低分期、Gleason 评分和 PSA 将患者分配到不同风险组。这些风险分层用于选择合适的治疗, 预测根治性局部治疗后生化复发的可能性。⁹⁹ 风险分层已被广泛发表并得到验证,



并为治疗建议提供了比单纯临床分期更好的依据。^{100,101}

2014 年国际泌尿病理学会(ISUP)共识会议制定了一种新的前列腺癌分级系统。¹⁰² 基于病理学对 Gleason 的分级模式进行了几处更改。新系统基于 Gleason 评分, 从 1 到 5 进行分级。

- 1 级: Gleason 评分 ≤6; 只有少数的离散的结构良好的腺体
- 2 级: Gleason 评分 3+4=7; 主要是结构良好的腺体, 较少成分结构不良/融合/筛状的腺体
- 3 级: Gleason 评分 4+3=7; 主要是结构不良/融合/筛状腺体, 具有较少成分的良好腺体
 - 对于腺体形成不良/融合/筛状 >95%或在穿刺核心或根治性前列腺切除术时缺乏腺体的病例, <5%结构良好腺体的组分不计入该分级。
- 4 级: Gleason 评分 4+4=8; 3+5=8; 5+3=8
 - 仅形成不良/融合/筛状腺体; 或
 - 主要为腺体形成良好和较少成分缺少腺体 (腺体形成不良/融合/筛状可以是较少成分); 或
 - 主要为缺乏腺体, 较少成分形成良好的腺体 (形成不良/融合/筛状腺体可以是较少成分)
- 5 级: Gleason 评分 9-10; 无腺体形成 (或有坏死), 伴或不伴腺体形成不良/融合/筛状
 - 对于腺体形成不良/融合/筛状 >95%或穿刺核心或根治性前列腺切除术中缺乏腺体的病例, <5%结构良好腺体的组分不计入该分级。

许多专家认为 ISUP 分级将使患者能够更好地了解他们的真实风险水平, 从而

限制过度治疗。这新的分级系统在两个独立的队列中得到验证, 分别是 >26,000 名患者和 5880 名患者, 接受根治性前列腺切除术或放疗。^{103,104} 两项研究都发现, 该分级可预测初次治疗后复发的风险。例如, 在更大的研究中, 根治性前列腺切除术后 5 年无生化复发的概率从 1 到 5 级分别为 96%(95%CI, 95–96), 88%(95%CI, 85–89), 63%(95%CI, 61–65)、48%(95%CI, 44–52)和 26%(95%CI, 23–30)。在放射治疗(RT)队列, 不同分级之间的差别没有那么显著, 可能由于高风险人群使用新辅助/同时/辅助雄激素剥夺疗法 (ADT) 的比例更多。在另一项新 ISUP 分级系统的研究中, 5 级组全因死亡率和前列腺癌特异性死亡率高于 4 级组。¹⁰⁵ 其他研究支持这一新系统的有效性。^{106–111} NCCN 专家组接受新的分级系统, 与使用 Gleason 评分系统相比, 提供了更好的治疗指导。患者仍然分为极低、低、中、高和极高风险组。

NCCN 指南专家组认识到每个风险组存在内部异质性。例如, 对 12,821 名患者的分析表明, 在中风险组中, 按临床分期 (T2b-T2c) 分配的患者复发风险低于根据 Gleason 评分(7)或 PSA 水平(10–20ng/mL)分配的患者。¹¹² 在高风险组中, 按临床分期(T3a)划分的患者相比由 Gleason 评分(8–10)或 PSA 水平(>20ng/mL)划分的患者也观察到类似的更好的无复发生存期, 尽管未达到统计学意义。其他研究报告了高风险组的结果差异取决于风险因素或主要 Gleason 模式。^{113,114} 证据也显示低风险组的异质性, PSA 水平和阳性核心百分比影响根治性前列腺切除术后的病理结果。^{115,116}

在一项回顾性研究中, 1024 名中危前列腺癌患者接受了有或没有新辅助的放射治疗和同步 ADT 治疗。¹¹⁷ 多变量分析显示, 主要 Gleason 模式 4, 阳性活检针数 ≥50%和存在 >1 个中风险因素 (IRF; 即 T2b-c, PSA10–20ng/mL,



Gleason 得分 7)是远处转移发生率增加的显著预测因素。作者使用这些因素将患者分为不利和有利的中风险组，并确定不利的中风险组与有利的中风险组相比，PSA 无复发率更差，远处转移和前列腺癌特异性死亡率更高。积极监测中危有利的前列腺癌患者将在下文讨论（参见**积极监测有利的中等风险**）。

NCCN 专家组的分层方案已将中等风险分为有利组和不利益组。

列线图

用于计算 PSA 复发时间的临床相关信息越多，结果越准确。列线图是采用一组输入数据（变量）并对结果进行预测的预测工具。列线图比风险组更准确预测个体患者，因为他们结合了相关的预后变量。Partin 表是第一个实现广泛用于临床局限性前列腺癌患者咨询的表格。¹¹⁸⁻¹²¹ 表格给出了特定临床分期、Gleason 评分和 PSA 的患者发生每个病理分期癌症的概率(95%CI)。列线图可用于为治疗决策提供信息，以决定患者是否进行主动监测，¹²²⁻¹²⁴ 根治前列腺切除术，¹²⁵⁻¹²⁸ 神经血管束保留¹²⁹⁻¹³¹ 或根治性前列腺切除术期间省略盆腔淋巴结清扫术(PLND)，¹³²⁻¹³⁵ 近距离放射治疗，^{125,136-138} 或外照射放疗(EBRT)。^{125,139} 术后可使用年龄、诊断性血清 PSA 以及病理分级和分期重新评估生化无进展生存期(PFS)。^{125,140-142} 根治性前列腺切除术失败后辅助治疗或挽救性 RT 的预后可以使用列线图评估。^{125,143}

当前的模型中没有一个能以完美的准确度进行预测，其中只有一些模型预测转移^{124,125,140,144,145} 和癌症特异性死亡。^{126,128,146-148} 鉴于其他的死亡原因的竞争，许多持续 PSA 复发的患者寿命不足以出现远处转移的临床证据或死于前列腺癌。PSA 倍增时间(PSADT)短者死亡风险最高。不是全部 PSA 复发均具有临床相关性；因此，PSADT 可能是一个更有用的死亡风险衡量标准。

¹⁴⁹NCCN 指南小组建议使用 NCCN 风险组来开始讨论临床局限性前列腺癌的治疗选择。列线图可用于提供额外的和更个性化的信息。

肿瘤多基因分子检测

个性化或精准医疗是许多转化和临床研究人员的目标。肿瘤的分子检测提供了增加对癌症“生物学行为”洞察力的可能，从而有助于临床决策。NCCN 前列腺癌指南小组强烈主张使用预期寿命估计，列线图和其他临床参数，例如 PSA 密度作为增强临床决策的基础。尽管风险分层、预期寿命估计和列线图有助于为决策提供信息，疾病进展的不确定性仍然存在，这就是预后多基因分子检测可以发挥作用之处。

已经开发了几种基于组织的分子检测方法，试图改善新诊断患者的主动监测和辅助治疗或复发后治疗的决策。如果此类分子检测能够提供 NCCN 风险分层、目前可用的预期寿命表和列线图以外的准确的、可重复的、预后或预测信息，则可降低疾病进展风险的不确定性。回顾性病例队列研究表明，这些检测提供了独立于 NCCN 或 CAPRA 风险组的预后信息，包括保守治疗死亡的可能性，根治性前列腺切除术或 EBRT 后生化复发的可能性，根治性前列腺切除术后出现不良病理特征的可能性，以及手术、根治性 EBRT 或挽救性 EBRT 后发生转移的可能性。¹⁵⁰⁻¹⁶² 参加 Canary PASS 多中心主动监测研究的患者活检组织诊断性评估表明：分子检测的结果与不良病理联合或不联合临床变量不相关。¹⁶³

基于组织的分子检测的临床效用研究也在进行中。¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ 一项针对 3966 例新诊断局限性前列腺癌患者的前瞻性临床效用研究发现，使用基于组织的基因表达分类器可提高主动监测率。¹⁶⁴ 分类器结果高于规定阈值、低于阈值和未进行



基因检测者的主动监测率分别为 46.2%、75.9%和 57.9%($P < .001$)。作者估计每 9 例接受基因组检测并判定为低风险的前列腺癌患者中有额外 1 名可能会选择主动监测。

另一项临床效用研究使用了两个前瞻性登记的前列腺癌根治性切除术后患者($n=3455$)。¹⁶⁵ 结果使用 Decipher 进行分子检测改变了 39%患者的管理建议。该研究还评估了 102 例患者的临床获益。那些被检测归类为高风险的人如果接受了辅助 EBRT 与不接受相比有显著不同的 2 年 PSA 复发率(3%vs.25%; [HR],0.1;95%CI,0.0–0.6; $P = .013$)。那些被检测归类为低或中等风险的患者在接受和未接受辅助治疗之间 2 年 PSA 复发率无差异。基于这些结果, 专家组建议 Decipher 分子检测应用于根治性前列腺切除术后, 对发现不良特征者评估辅助治疗。

这些检测方法目前有几种可用, 其中四种得到分子诊断服务计划(MoIDX)的积极审查, 并可能由 CMS (医疗保险和医疗补助服务中心) 承保。其他几项检测正在开发中, 未来几年这些检测的费用是可能会增加。

表 1 按字母顺序列出了这些检测, 并概述了每项检测, 每项检测独立预测结果的人群, 和支持性参考文献。这些分子生物标志物检测是在广泛的行业支持、指导和参与下开发, 并已在不太严格的 FDA 生物标记物监管途径下上市。尽管对其临床效用的全面评估需要前瞻性随机临床试验, 这是不可能完成的, 但专家组认为, 低或有利的中风险且预期寿命大于或等于 10 年的患者可考虑在初始风险分层期间使用 Decipher、Oncotype DX Prostate 或 Prolaris。有不利中风险和高风险且预期寿命大于或等于 10 年可考虑使用在初始风险分层期间使用 Decipher 或 Prolaris。此外, 根治性前列腺切除术后发现不良特征

和根治性前列腺切除术后 PSA 持续或复发(后一种情况为 2B 类)可考虑应用 Decipher 选择辅助治疗。未来的比较有效性的研究可能允许这些检测和其他类似检测获得更多的证据来证明他们提高前列腺癌患者分层方面的效用。

初步临床评估和分期评估

对于极低危、低危和中危且预期寿命为 5 年或更短且无临床症状的前列腺癌患者, 进一步的成像和治疗应推迟到症状出现, 此时可以进行成像并应给予 ADT 治疗。对于那些预期寿命不足 5 年且属于高风险或极高风险类别的患者, 如果列线图预测淋巴结受累, 应进行骨成像和盆腔+/-腹部成像。

对于有症状和/或预期寿命更长的患者 5 年以上的患者, 骨和软组织成像适用于不利的中危、高危和极高危前列腺癌患者:

- 骨成像可以通过传统的锝 99mMDP 骨扫描来实现。
 - 对于初始骨扫描结果不确定的可以考虑使用平片、CT、MRI 或 PET/CT 或 PET/MRI 与 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 前列腺特异性膜抗原(PSMA)-11 或 F-18piflufolastatPSMA。
- 骨盆、腹部和胸部的软组织成像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。对于盆腔分期, mpMRI 优于 CT。
- 另外, 骨和软组织(全身)成像可考虑应用 Ga-68PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI。
 - PSMA-PET 示踪剂与常规成像(CT、MRI)相比增加了在初始分期和生化复发时检测微转移疾病的敏感性和特异性, 专家组不认为常规成像是 PSMA-必要的先决条件, 对于这些患者来说, PET PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 可以作为一种同样有效, 甚至更有效的一线成像工具。



回顾性证据表明 Gleason 评分和 PSA 水平与骨扫描结果阳性相关。¹⁶⁷643 例新诊断前列腺癌患者接受 CT 分期的回顾性数据显示，PSA、Gleason 评分和临床 T 分期与阳性结果独立相关 (P 值均 $<.05$)。¹⁶⁸mpMRI 可以检测到大而低分化的前列腺癌 (分级 ≥ 2) 并检测到包膜外侵犯 (T 分期)，作为分期优于腹部/盆腔 CT。mpMRI 已被证明对盆腔淋巴结评估等同于 CT 扫描。

有关更详细的讨论，请参见下面的 *成像技术*。

影像学检查技术

成像技术可用于分期和检测转移和肿瘤复发。目前的前列腺癌临床成像技术包括常规射线照相 (即 X 射线)、超声、CT、MRI、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT, 闪烁扫描) 和 PET。其中一些方式可同时评估解剖结构和肿瘤功能/生物学。例如，功能性 MR 序列可以是在临床检查中添加到常规解剖 MR 序列中，例如弥散加权成像 (DWI) 以评估肿瘤细胞结构或利用磁共振波谱 (MRS) 评估肿瘤代谢。

也可以合并不同的方式以最大化对前列腺癌的评估。例如，用 PET 获得的功能信息可以与任一 CT 的空间和解剖信息相结合 (即 PET/CT) 或 MRI (即 PET/MRI) 来确定肿瘤的位置进行诊断或评估疗效。另一个组合方式的例子是 MR 超声融合引导活检 (例如 MR-TRUS)，其中 MRI 数据包含有关由放射科医师识别的可疑病变信息，供泌尿科医师用于导航超声引导下的前列腺活检，可实现更准确的诊断。¹⁶⁹有关每种技术的更多详细信息，请参见下面的 *成像原理规则*。

多参数 MRI (mpMRI)

mpMRI 在前列腺癌分期和表征中的应用在过去几年中有所增加。mpMRI 检查通常包括三个序列：T2 加权成像、DWI 和动态对比增强 (DCE) 成像。前列腺核磁共振检查不使用钆对比剂的双参数成像越来越受到关注，然而，需要更多的数据来确定哪类风险群体在此方法中受益最大。¹⁷⁰一般而言，建议在 3T 磁强度 MRI 扫描仪上进行，它是临床常规应用中强度最高的扫描仪，可对前列腺癌进行最佳评估。

可以使用其他仪器例如直肠内线圈 (ERC) 以提高图像质量。如果因留置医疗设备与 3T 不兼容而需要较低强度的 1.5T MRI，推荐 ERC。在常规前列腺成像中使用 ERC 是有争议的。目前的数据表明，带有 ERC 的 3T 检查可能不会明显优于没有 ERC 的 3T 检查。此外，带有 ERC 的 1.5T 与没有 ERC 的 3T 检查可能没有显著差别。¹⁷¹ERC 在前列腺 MRI 中的使用也将新问题引入临床工作，包括患者不适、前列腺变形、扫描仪时间和费用增加，以及需要有经验的人来放置 ERC。

应用 mpMRI 进行前列腺癌管理有以下证据支持。¹⁶⁹**首先**，mpMRI 有助于检测更大的和/或低分化癌症 (即分级 ≥ 2)。¹⁷²mpMRI 已被纳入 MRI-TRUS 融合靶向活检方案，从而提高活检核心较少的高级别癌症的诊断率，同时减少了低级别和不明显癌症的检测。¹⁷³⁻¹⁷⁵事实上，最近发表的一项临床研究发现，MRI 靶向活检联合传统的系统活检更能识别具有临床意义的癌症。¹⁷⁶**其次**，mpMRI 有助于更好地评估囊外侵犯 (T 分期)，提高低风险患者的阴性预测值 (NPV)。¹⁷⁷mpMRI 结果可为保留神经手术的决策提供信息。¹⁷⁸**第三**，mpMRI 在盆腔淋巴结分期方面等同于 CT 扫描。^{179,180}最后，mpMRI 在检测骨转移灶方面优于骨扫描和靶向 X 射线，敏感性为 98%-100%，特异性为



98%-100% (骨扫描+X 线的特异性 86%, 敏感性 98%-100%)。¹⁸¹

PET 成像

使用 F-18 氟脱氧葡萄糖(FDG)以外的示踪剂的 PET/CT 或 PET/MRI 成像对小体积复发或转移性前列腺癌进行分期是近年迅速发展的领域。¹⁶⁹ 目前, 有五种 PET 示踪剂获 FDA 批准用于前列腺癌患者: Ga-68PSMA-11(PSMA-HBED-CC)、F-18piflufolastat(DCFPyL)、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine 和 F-18 氟化钠。尽管这些示踪剂被批准用于评估生化复发患者, PSMA 示踪剂 Ga-68PSMA-11 和 F-18piflufolastat 也被批准用于初始分期怀疑转移的患者。前列腺癌患者的示踪剂分布可使用 PET/CT 或 PET/MRI 方式成像。虽然 CT 和 MRI 在评估淋巴结病变方面是等效的, PET/MRI 与 PET/CT 相比具有增强的组织对比度, 这个优势在评估盆腔解剖和前列腺癌评估时尤为重要。表 2 总结了在前列腺癌研究中 FDA 批准的 PET 成像示踪剂。F-18FDGPET 不应常规使用, 因为在前列腺癌患者中的数据有限, 其灵敏度明显低于上述示踪剂。¹⁸²⁻

184

PSMA-PET 通过放射性药物靶向作用于前列腺细胞表面的前列腺特异性膜抗原(PSMA)。由于癌细胞相对于邻近前列腺表面有高密度的 PSMA 受体, PSMA-PET 相对于相邻组织有高信噪比的优势。PSMA 调节中的雄激素受体信号传导机制作用仍在研究中, 正如多项动物和人体的报告表明, 雄激素调节可以影响 PSMA 表达, 甚至可能在去势敏感与去势抵抗性疾病患者截然不同。¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ 有多种 PSMA 放射性药物处于不同研究阶段。目前, NCCN 指南只推荐了 FDA 批准的两个 PSMA 示踪剂: F-18piflufolastat 和 Ga-68PSMA-11。F-18piflufolastatPSMA 或 Ga-68PSMA-11PET/CT 或 PET/MRI 可被视为骨和

软组织标准成像的替代方案, 用于初始分期、检测生化复发性疾病, 以及作为骨扫描加 CT 或 MRI 评估骨、盆腔和腹部的进展检查。

研究表明, PSMA-PET 成像的灵敏度高于 C-11 胆碱或 F-18 fluciclovinePET 成像, 尤其是在 PSA 非常低的情况下。¹⁸⁸⁻¹⁹³ PSMA-11PET/CT 在中危、高危和极高危患者的初始分期中检测到淋巴结受累的敏感性和特异性分别为 40%和 95%。¹⁹⁴ BCR 患者中检测到病变的患者水平阳性预测值(PPV)为 92%。¹⁹⁵ 同样, piflufolastatPET/CT 在预后不良的中危、高危和极高危患者的初始分期中检测到淋巴结受累的敏感性和特异性分别为 31%-42%和 96%-99%。^{196,197} piflufolastatPET/CT 患者水平正确定位率 (CLR; 患者水平解剖病变共定位验证的 PPV) 为 85%-87%。¹⁹⁸ 因此, PSMA-11 和 piflufolastat 被认为是等效的。无论是初始分期还是生化复发, 与常规成像 (CT、MRI) 相比, 由于 PSMA-PET 示踪剂检测的灵敏度和特异性检测微转移性疾病更高, 因此专家组认为传统影像检查不是 PSMA-PET 的必要先决条件, 并 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 可以作为同样有效的方法, 即便不是更有效的首选检查手段。

PET/CT 或 PET/MRI 可检测骨和软组织中的小体积病变。^{199,200} 据报道 C-11 胆碱 PET/CT 对生化复发患者的再分期的敏感性和特异性范围分别为 32%-93%和 40%-93%。²⁰¹⁻²¹⁰ F-18 fluciclovinePET/CT 的敏感性和特异性范围从 37%-90%和 40%-100%。^{207,211,212} 一项前瞻性研究比较了 89 名患者的 F-18 fluciclovine 和 C-11 胆碱 PET/CT 扫描结果, 一致率为 85%。²⁰⁷ 因此, 胆碱和 fluciclovine 对生化复发患者的评价被认为是相当的。专家组认为 F-18 fluciclovinePET/CT 或 PET/MRI 或 C-11 胆碱 PET/CT 或 PET/MRI 可用于生



化复发的患者在初步治疗后，骨扫描、胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI 之后进行进一步的软组织和/或骨评估。

这些 PET 示踪剂的使用可能会导致临床管理的变化。FALCON 试验表明，在 104 例根治性治疗后生化复发患者中，F-18 fluciclovine PET/CT 结果导致 64% 的患者的管理策略发生变化。²¹³ 此外，LOCATE 试验表明 fluciclovine 经常改变生化复发患者的管理计划。²¹⁴ 以类似的方式，数据还显示 PSMA PET 在 53% 的高危和极高危前列腺癌患者 (N=45) 中改变放射治疗计划，635 例 BCR 患者前瞻性使用 PSMA-11 导致超过一半的管理发生改变。^{215,216} 然而，由于 PET 示踪剂而改变治疗计划对长期生存的影响仍有待研究。

F-18 氟化物会沉积到新骨形成中，因此限制了该类药物应用于检测骨转移。在检测骨转移灶方面含氟 PET/CT 比标准骨扫描灵敏度更高，敏感性 77% 到 94%、特异性 92% 到 99%、PPV 为 82% 到 97%。²¹⁷ 然而，新出现的证据表明，其他示踪剂如 PSMA 在检测骨转移灶时与氟化物示踪剂相当，在检测软组织转移方面的有额外优势。²¹⁸

专家组认为，骨显像可以采用传统的锝 99m-MDP 骨扫描。对于初始骨显像不确定的结果可考虑平片、CT、MRI、PET/CT、PET/MRI 联合 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA。Ga-68 PSMA-11 或 F-18 piflufolastat PSMA PET/CT 或 PET/MRI 可考虑用于骨和软组织（全身）显像。²¹⁹⁻²²²

由于假阳性存在，推荐在可行的情况下对 PET 检测出来的病灶进行组织学或放射学确认。尽管存在假阳性，但文献表明 PET 检测到的真阳性的增加超过了骨扫描显像。为了降低假阳性率，医生解读扫描结果时应该考虑 PSMA-PET 摄

取的强度和相关的 CT 结果。已经提出了几种报告系统但尚未得到验证或广泛使用。^{223,224} 此外，虽然 PET 成像可能会改变治疗，²¹⁴ 它可能不会改变肿瘤学结果。例如，早期发现骨转移性疾病可能导致更早使用更新和更昂贵的疗法，这可能不能改善肿瘤学结果或 OS。

影像学检查风险

与任何医疗操作一样，影像学检查并非没有风险。其中一些风险是具体和有形的，而其他风险则不太清楚。影像学检查相关的风险包括暴露于电离辐射、造影剂不良反应、假阳性扫描和过度检测。

暴露于电离辐射

确定性和随机性是暴露于 X 射线、CT 或 PET/CT 的电离辐射的两类影响。确定性效应是那些在一定剂量水平下发生的事件，包括白内障和辐射灼伤等。在剂量阈值以下未观察到影响。医学成像总是在几乎低于确定性效应阈值的情况下进行。随机效应往往发生较晚，随着剂量的增加，可能性增加，并且没有已知的“安全”下限。医学成像中关注的主要随机效应是辐射诱发的恶性肿瘤。然而，没有直接测量方法可以确定由一个或多个医学影像事件引起的癌症风险，因此风险是使用其他模型计算（例如来自辐射暴露幸存者）。文献对接受影像学检查的患者继发恶性肿瘤存在争议。由于影像学检查导致继发性恶性肿瘤的风险很小但有限，并且在年轻患者中风险最大。由影像学检查导致致命的恶性肿瘤的绝对风险非常低，考虑到特定人群中癌症的患病率和促成肿瘤发生的多种因素，很难检测到。²²⁵ 为尽量减少伤害，需要在临床需要时才进行这些操作，并尽可能的降低剂量。但另一方面，未完成必要的检查也可能带来伤害，比如未检测出肿瘤或出现错误分期。

造影剂的不良反应

许多影像学检查利用口服、静脉或直肠途径的造影剂。使用造影剂可能会改善检查性能，但可能会出现对造影剂的反应，因此应仅在必要时使用。部分患者碘静脉造影剂出现不良反应。大多数反应是轻微的皮肤反应（如荨麻疹、瘙痒），但偶尔严重反应可能会危及生命（支气管痉挛或过敏反应）。使用非离子型造影剂时严重反应的风险较低。²²⁶ 含碘 CT 造影剂和含钆 MR 造影剂均可影响肾功能，对于肾功能下降的患者可能会成为问题。特别是钆 MR 造影剂在患有急性肾功能衰竭或 V 期慢性肾病（肾小球滤过率[GFR] < 15）的患者中是禁忌。²²⁷ 这类患者更容易发展为肾源性系统性纤维化（NSF）。使用造影剂进行成像研究的中心应制定政策，解决在这些患者中使用对比剂的问题。

假阳性扫描和过度检测

每个影像学检查都有灵敏度、特异性和准确性的局限性，既涉及成像方式，也涉及解读医师。未能检测到肿瘤或肿瘤复发（即假阴性）可能会造成伤害，但假阳性扫描也可能导致患者伤害和增加医疗系统的费用。对原本可能是良性或惰性的影像学检查结果的过度解读（即过度检测）会导致患者严重焦虑、额外的和不必要的成像以及侵入性操作，这些都会带来不良结局的风险。

影像学的准确和医学相关解释需要专业的成像方式，注重影像检查细节，熟悉肿瘤生物学知识，治疗方式和方案。疑难病例最好通过直接沟通解决，无论是医师与医师之间还是多学科情景模式。

医学影像学检查是评估和管理恶性肿瘤患者的重要工具。然而，与任何医疗操作一样，影像学检查对患者来说并非没有风险。使用不当已被确定是增加医疗保健成本的重要因素。因此，仅应在适当时、以降低风险的方式（例如减少辐

射剂量）进行影像学检查。使用成像的方案方法，例如由 NCCN 和由美国放射学院制定的适当标准，²²⁸ 可以协助医疗决策。

观察

观察是指通过病史和体格检查监测前列腺癌的病程，不超过每 12 个月一次（无监测活检），直到出现或即将症状。如果接受观察的患者出现症状，可以进行肿瘤负荷评估，并考虑进行抗肿瘤治疗或姑息疗法。因此，观察不同于主动监测。观察的目标是在当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维持生活质量。观察的主要优点是避免不必要的根治性治疗或 ADT 可能产生的副作用。然而，患者可能会出现尿潴留或病理性骨折，而既往无症状或 PSA 水平升高。

观察适用于有合并症的老年或体弱患者，这些合并症可能会在死亡原因方面胜过前列腺癌。约翰逊和同事²²⁹ 观察到仅 13% 的 T0-T2 患者在 15 年后发生转移，仅 11% 的人死于前列腺癌。因为对预期寿命较短的患者前列腺癌不会被治愈，基于医生判断的尽可能长时间观察是合理选择。监测应包括不超过每 6 个月一次的 PSA 和体检，但将包括监测活检或放射成像。当出现症状或即将出现症状时，患者可以开始姑息性 ADT。

主动监测

主动监测（以前称为观察等待、期待治疗或延迟治疗）涉及主动监测病程，期望在癌症进展时提供治愈性治疗。与观察不同，主动监测主要是适用于年轻惰性癌症患者，目标是推迟或避免治疗及其潜在副作用。因为这些患者的预期寿命较长，因此应密切随访，如果癌症进展，应立即开始治疗以免错过治愈的机会。



几项大型主动监测队列研究表明，在 50% 和 68% 符合主动监测条件的人可以安全的避免治疗以及治疗可能产生的相关副作用至少 10 年。²³⁰⁻²³² 例如，在一项研究中，55% 患者维持 15 年仍未接受治疗。²³¹ 尽管一部分主动监测患者最终会接受治疗，但延迟似乎不会影响治愈率，许多研究表明，主动监测对许多患者可能是安全。²³⁰⁻²⁴⁰ 事实上，2015 年的一项荟萃分析纳入 26 项主动监测队列研究共 7627 患者的仅发现 8 例前列腺癌死亡和 5 例转移病例。²⁴¹

此外， ProtecT 研究将 1643 例局限性前列腺癌患者随机分为主动监测、根治性前列腺切除术或 RT 组，中位随访 10 年，前列腺癌的主要结局死亡率无显著差异。²⁴² 17 例（1%）患者死亡，主动监测组 8 人，手术组 5 人，放疗组 4 人（ $P = .48$ ）。然而，主动监测组发生疾病进展绝对增长率为 12.2%，转移或前列腺癌死亡绝对增长率为 3.4%。^{242,243} 大约 23% 入组患者 Gleason 评分为 7-10，主动监测组 8 例死亡中有 5 例属于该亚组。对 3 组患者报告的结果进行了比较。²⁴⁴ 手术组性功能和尿控力最差，而放疗组肠道功能最差。

此外，研究表明，主动监测不会影响心理健康或生活质量。²⁴⁴⁻²⁴⁹

退伍军人事务综合医疗保健系统中低危前列腺癌患者选择主动监测的比例从 2005 年到 2015 年逐渐增加：65 岁以下从 4% 到 39%，65 岁以上从 3% 到 41%。²⁵⁰ SEER 数据库发现了类似的趋势，低危前列腺癌患者选择主动监测从 2010 年 14.5% 增加到 2015 年的 42.1%。²⁵¹ 一项纳入超过 115,000 例低风险前列腺癌患者的国际性、基于医院的回顾性分析显示，主动监测比例增加，除了 2010 年（7%）和 2014 年（20%）较低。²⁵²

主动监测的建议必须基于多个因素进行仔细的个性化权衡，这包括：预期寿命、一般健康状况、疾病特征、潜在治疗副作用和患者偏好。就各种选择的风

险和收益提供适当的咨询后的共同决策是必要的。

专家组认为对于主动监测的标准，主动监测的重新分类，以及主动监测的时间表尤其是与前列腺活检有关的监测，迫切需要进一步的临床研究。一项重要的正在进行的研究可以帮助回答这些问题，即前瞻性多中心的 Canary PASS 研究，由 NCI 资助。²³⁷ 已纳入 905 名患者，中位年龄 63 岁，中位随访 28 个月，19% 开始治疗。待这项研究成熟后可以从中了解很多主动监测的选择标准和进展问题。

基本原理

NCCN 指南小组仍然关注过度治疗的问题，因为广泛使用 PSA 进行早期检测或筛查会增加前列腺癌的诊断频率（参见前列腺癌早期检测 NCCN 指南，www.NCCN.org）。

关于是否需要对每例前列腺癌患者进行诊断和治疗的争论是由尸检时前列腺癌的高患病率²⁵³、DRE 和血清 PSA 值正常的男性前列腺活检的高阳性率²⁵⁴、前列腺癌发病率和死亡率之间的对比、估计需要治疗约 37 例筛查检测到的前列腺癌患者^{255,256} 或 100 例低危前列腺癌患者²⁵⁷ 以预防 1 例死于该病推动的。关于前列腺癌过度治疗和前列腺癌早期检测价值的争议²⁵⁵⁻²⁶¹ 随着筛查前列腺癌的欧洲随机研究(ERSPC)的一个子集 Goteborg 研究的发表而进一步了解。

^{262,263} 许多人认为这项研究最接近于将 PSA 正确的用于早期检测，因为它是基于人群的，对每 2 年接受 PSA 检测的 20,000 名参与者进行 1:1 随机化，并使用自 2005 年以来 PSA > 3 和 > 2.5 的前列腺活检阈值。2010 年报告的 14 年随访时间长于整个欧洲研究（9 年）和前列腺、肺、结肠直肠和卵巢（PLCO）试验（11.5 年）。筛选组的前列腺癌诊断率为 12.7%，而对照组为 8.2%。筛



查组和对照组的前列腺癌死亡率分别为 0.5% 和 0.9%，前列腺癌死亡的绝对累积风险降低了 40%（与 ERSPC20% 和 PLCO0% 相比）。²⁶² 最令人印象深刻的是，40% 的患者最初是使用主动监测进行管理，28% 的人在分析这些结果时仍在进行主动监测。为了预防前列腺癌死亡，12 例患者需要诊断和治疗，而 ERSPC 总共有 37 人需要治疗。Goteborg 研究 18 年随访数据分析将预防 1 例前列腺癌死亡所需的诊断数量减少到 10 例。²⁶⁴ 因此，早期检测如果应用得当，应该会降低前列腺癌的死亡率。然而，这种减少是以过度治疗为代价的，多达 50% 接受 PSA 检测的前列腺癌患者进行了治疗。²⁶⁵

前列腺癌检测和进展估计的最佳模型估计，美国筛查发现的所有癌症中有 23% 到 42% 被过度治疗²⁶⁶ 并且 PSA 检测是导致长达 12.3 年领先时间偏倚的原因。²⁶⁷ NCCN 指南组对这些不断变化的数据做出了回应，并仔细考虑了应该推荐哪些患者进行主动监测。然而，NCCN 指南专家组也意识到与竞争性死亡原因估计机会相关的不确定性；极低、低和预后良好的中风险前列腺癌的定义；检测疾病进展且不影响治愈的机会；以及治疗副作用的发生和后果。

患者选择

Epstein 及其同事²⁶⁸ 引入了临床标准来预测病理上“不显著”的前列腺癌。通过以下指标确定无关紧要的前列腺癌：临床分期 T1c，活检 1 级，在少于 3 个活检组织芯中发现病变，≤50% 前列腺癌累及任何核心，并且 PSA 密度 < 0.15 ng/mL/g。尽管这些标准很有用，但医生仍不应将其作为唯一的决策者。研究表明，多达 8% 使用 Epstein 标准认定为不显著的癌症是根据术后发现，不局限于器官。^{269,270} 一个新的列线图可能更好。²⁷¹ 尽管已经提出该定义的多变化（由 Bastian 及其同事审查²⁷²），NCCN 指南专家组达成共识，认为

不显著的前列腺癌，尤其是在早期使用血清 PSA 检测时，对预期寿命不到 20 年的人几乎没有威胁。PSA 早期检测的引入的提前偏倚增强了美国极低风险前列腺癌的患者死亡风险极小的信心，生存时间 55 岁患者为 12.3 年，75 岁患者为 6 年。²⁶⁷

目前，NCCN 专家组共识是主动监测是适用于所有极低风险且生命预期大于 10 年的前列腺癌患者。

低风险疾病的主动监测

专家组共识推荐大多数低风险且预期寿命大于或等于 10 年的前列腺癌患者首选主动监测。然而，专家组承认在低风险人群中存在异质性，一些因素可能与相近等级重新分类的可能性增加相关，包括高 PSA 密度、大量阳性针芯活检（例如，≥3）、高基因组风险（来自基于组织的分子肿瘤分析）和/或已知的 BRCA2 胚系突变。²⁷³⁻²⁷⁵ 值得注意的是，在多数主动监测队列研究中针芯活检受累普遍偏低（参见*主动监测和观察的原理的表 1*，在上述规则中）。因此，在一些低危前列腺癌患者中预先行根治性前列腺切除术或前列腺放疗可能是基于与患者共同决策的首选。

预后良好中风险疾病的主动监测

关于中危前列腺癌患者主动监测的文献是有限的。²⁷⁶ 在 PIVOT 试验中，患有局限性前列腺癌且预期寿命大于或等于 10 年的患者被随机分为根治性前列腺切除术或观察组。²⁷⁷ 在 120 名随机至观察组的中风险患者中，13 人死于前列腺癌，在根治性前列腺切除术组的 129 人中 6 人死于前列腺癌，两者相比无显著差异（HR, 0.50; 95%CI, 0.21–1.21; $P = .12$ ）。经过更长时间的随访



(中位 12.7 年)，在全因死亡率方面中风险患者存在微小差异（绝对差异，14.5%百分点，95%CI，2.8–25.6），但在低风险患者中则不存在差异（绝对差异，0.7 个百分点；95%CI，-10.5–11.8）。²⁷⁸ 通过 10 年随访，根治性前列腺切除术组尿失禁、勃起和性功能障碍更严重。这些结果和患者健康状况低于平均水平的 PIVOT 研究²⁷⁹ 表明，为对有竞争风险的患者提供主动监测可能是安全的。

其他主动监测的前瞻性研究，包括中危前列腺癌患者导致全队列预后良好的前列腺癌特异性生存率 94–100%。^{231,234,235} 然而，随着随访时间的延长，多伦多组证实中危前列腺癌患者的无转移生存期较差（15 年的无转移生存期：Gleason≤6 且 PSA < 10ng/ml 者为 94%；Gleason≤6 且 PSA 10–20ng/ml 者为 94%；Gleason 3+4 且 PSA ≤20ng/ml 者为 84%；Gleason 4+3 且 PSA ≤20ng/ml 者为 63%）。²⁸⁰

总之，专家组对这些数据的解释表明，可以对中危且预计生存期大于 10 年的前列腺癌患者进行主动监测。但是精确的纳入标准和随访方案需要继续完善。患者必须了解，临床分期为低中危的前列腺癌患者中有很一部分患者有高危疾病。^{281–284} 对于低比例 Gleason 4、肿瘤体积小、PSA 密度低和/或基因组低风险（来自基因组的分子肿瘤分析）的患者，尤其要给予特定的主动监测，但同时也应谨慎处理，包括知情决策和密切监测进展。

种族在主动监测中的作用

在考虑主动监测时，种族正在成为一个需要考虑的重要因素，尤其是对于非裔美国患者。一个基于人口的癌症登记 CDC 分析发现，从 2003 年到 2017 年，黑人个体的前列腺癌发病率高于白人个体、西班牙裔个体、美洲印第安人/阿拉

斯加原住民和亚洲/太平洋岛民。²⁸⁵ 所有分期的白种人五年生存率高于黑人或西班牙裔患者，但黑人患者的晚期疾病生存率高于白种人。在一项跨越 2010 年至 2012 年的分析中，非裔美国人的前列腺癌终生患病（18.2%对 13.3%）和死亡（4.4%对 2.4%）风险更高。²⁸⁶ 在一项研究中，非裔美国人前列腺癌特异性死亡率的增加仅限于 1 级患者。²⁸⁷ 多项研究表明，患有极低风险前列腺癌的非裔美国人可能具有在治疗前未能检出的高级别恶性肿瘤（Grade Group ≥2）。据报道，与临床参数匹配的白种人相比，非裔美国人的病理升级高出 1.7 至 2.3 倍。^{288,289} 然而，其它研究并未发现不同的分期或升级率。^{290,291} 例如，在一项对 SEARCH 数据库中 895 名患者的回顾性研究中，非裔美国人和高加索裔美国人的病理升级、分期升级或生化复发率没有显著差异。²⁹⁰

几项研究已报道，在参加主动监测计划的低风险前列腺癌患者中，非裔美国人与白种人相比，发展为 Gleason 高级别或体积大的肿瘤风险更高。^{292–295} 中低风险分类的非裔美国人似乎也面临治疗后生化复发风险增加的问题。²⁹⁶ 此外，患有低危或中危前列腺癌的非裔美国人患者在治疗后的全因死亡率增加，主要是由于 ADT 后的心血管并发症。²⁹⁷

导致这些临床差异的原因正在调查中，但治疗差异和医疗保健的可及性可能发挥着重要作用。^{298,299} 事实上，一些研究的结果表明，当医疗保健相当时，^{300–303} 前列腺癌结果的种族差异会最小化。对于考虑主动监测的非裔美国人，改善这种风险分层的策略包括 mpMRI 与靶向影像引导活检相结合，据报道，这种技术可以提高部分患者检测出有临床意义肿瘤的可能性。³⁰⁴

确认性检测

确认性检测有助于早期识别那些可能处于更高风险的患者，此类患者在以后可



能进行级别再分类或发生肿瘤的进展。由于最初的前列腺活检可能会低估肿瘤等级或体积，因此强烈建议考虑主动监测的男性患者在诊断后的前 6 至 12 个月内进行确认性检测。

在开始主动监测计划之前，如果未在初始检查期间执行，则应考虑使用 mpMRI 计算 PSA 密度来确认主动监测的候选资格。³⁰⁵ 在 mpMRI 上 PIRADS4 或 5 的患者在主动监测期间出现活检进展的风险增加。³⁰⁶

对于低中风险的患者，在决定是否进行主动监测之前，也可以考虑进行分子肿瘤分析（参见上文**肿瘤多基因分子检测**）。有一项研究检查了分子肿瘤分析在主动监测并最终行根治性前列腺切除术的患者中预测活检升级或存在不良病理方面的作用。¹⁶³ 在本研究中，相对于仅使用临床变量，分子检测结果并未显著改善风险分层。

如果 mpMRI 和/或分子检测的结果令人担忧，重复活检可能是合适的。

对于在诊断活检、基于 PSA 的高级血液检查和/或分子肿瘤分析之前进行了包括 mpMRI 完整检查的患者，早期的确认性检测可能不是必需的。然而，所有患者都应在诊断性活检后 1 至 2 年内接受确诊性前列腺活检。

主动检测计划

目前 NCCN 对主动监测计划的建议包括：除非有临床指征，PSA 不超过每 6 个月一次；除非有临床指征，DRE 不超过每 12 个月一次；除非有临床指征，不超过每 12 个月重复一次前列腺活检；除非有临床指征，不超过每 12 个月重复一次 mpMRI。在主动监测期间不鼓励重复分子肿瘤分析。一项对 211 名分级分组为 1 的前列腺癌患者进行了初始、重复的 mpMRI 和 PSA 监测的研究

表明，初始 mpMRI 阴性预示着通过系统活检进行 Gleason 升级的风险较低。

³⁰⁷ 此外，对于初始 mpMRI 阴性患者，PSA 升高速度与随后的进展有显著关系。相比之下，在开始主动监测之前 mpMRI 具有高风险可见病变的患者的进展风险增加。对 43 项研究的荟萃分析发现 mpMRI 的敏感性和 NPV 为 0.81 和 0.78。³⁰⁸ 对 CanaryPASS 患者的分析发现 mpMRI 检测分级分组≥2 的肿瘤的 NPV 和 PPV 为 83%和 31%。³⁰⁹ 另一项研究发现 mpMRI 的 NPV 为 80%。³¹⁰

虽然监测的强度可以根据个人情况进行调整（例如，基于预期寿命和重新分类的风险），但大多数患者应该将前列腺活检作为监测的一部分，但不超过每 12 个月一次，因为 PSA 动力学对于预测进展可能不可靠。³¹¹ 重复活检有助于确定是否存在更高的 Gleason 分级，这可能会影响预后，从而决定继续主动监测或进行根治性局部治疗。如果前列腺检查发生变化，mpMRI（如果进行）提示疾病更具侵袭性，或者 PSA 升高，也应考虑重复前列腺活检。然而，文献表明，多达 7% 的接受前列腺活检的患者会出现不良事件，²⁵⁹ 以及那些发展为尿路感染的患者通常对氟喹诺酮类药物具有耐药性。³¹² 在多组活检后，根治性前列腺切除术可能在技术上变得具有挑战性，特别是因为它与保护性能力有关。³¹³ 因此，如果没有进展的迹象，许多临床医生选择等待 2 年进行活检。

如果 PSA 水平升高且系统性前列腺活检仍为阴性，则可考虑 mpMRI 以排除前壁癌的存在。³¹⁴

在 mpMRI 上有可疑病变的患者中，MRI-US 融合活检对于更高级别（级别组≥2）癌症具有更好的检测能力。早期经验支持在活检方案中使用 mpMRI 来更好地对处于主动监测下的患者进行风险分层。³¹⁵⁻³¹⁷ 然而，最近的研究表明，



在接受主动监测的患者中，有很大一部分高级别癌症是通过系统活检而不是靶向活检发现的。³¹⁸⁻³²⁰

当预期寿命小于 10 年时，应将患者转为观察（见上文观察）。

对主动监测的患者进行治疗的考虑

前列腺癌进展的可靠参数需要等待正在进行的临床试验的结果。PSADT 被认为不够可靠，无法单独用于判定疾病进展。³²¹ 如果重复活检显示 ≥ 3 级疾病，或者如果在更多针芯活检或给定针芯活检的较高百分比中发现肿瘤，则癌症进展可能已经发生。重复活检的分级重新分类是影响从主动监测到治疗的管理变化的最常见因素。影响积极治疗决策的其他因素包括：肿瘤体积增加、PSA 密度增加以及患者焦虑。应根据患者的预期寿命来考虑改变管理策略。

每个主要的主动监测系列都使用了不同的重新分类标准。^{230,231,236-239,322-325} 在大多伦多的经验中，³²³ 中位随访 7 年，23% 的患者符合重新分类标准，在约翰霍普金斯大学经验中，²³⁰ 中位随访 5 年该比例为 36%，在加州大学旧金山分校 (UCSF) 经验中，²³⁹ 中位随访 3.5 年该比例为 16%（表 3）。重新分类标准的不确定性和避免错失治愈机会的愿望促成了几份用于处理重新分类标准有效性的报告。多伦多小组证实，使用 10 或 20 的 PSA 阈值、以各种方式计算的 PSADT 或大于 2ng/mL/y 无法改善 PSADT 小于 3 年的 PSA 触发点。³²⁶ 约翰霍普金斯大学使用活检证实的重新分类为 Gleason 4 或 5 或活检时增加的肿瘤体积作为重新分类的标准。在每年进行一次前列腺计划活检的 290 名患者中，35% 的患者在中位随访 2.9 年时出现了重新分类。³²⁷ PSADT（曲线下面积 [AUC], 0.59）和 PSA 速度（AUC, 0.61）均与前列腺活检重新分类不相关。两组都得出结论，PSA 动力学不能替代常规前列腺活检，尽管对大多数前列腺

活检显示重新分类的患者进行治疗会阻止将活检重新分类作为治疗或降低生存率的标准进行评估。迄今为止，在约翰霍普金斯大学的研究中，对所有活检中发展为 Gleason 模式 4 的患者进行治疗，仅 0.15% (2/1298) 的患者死亡。²³⁰ 然而，是否有必要对所有进展为 Gleason 4 的患者进行治疗仍是不确定的。寻找最佳时机的研究仍在进行中。

多伦多小组发表的研究中 450 名接受主动监测的前列腺癌患者中有 3 名死亡。³²³ 这三名死亡导致他们修改了进行主动监测的标准，因为这三名患者在进入主动监测时可能都患有转移性疾病。中位随访 6.8 年，OS 为 78.6%，前列腺癌特异性生存率为 97.2%。³²³ 在进展的患者 30% (n=145) 中，Gleason 分级增加占 8%，PSADT 不到 3 年者占 14%，1% 形成前列腺结节，3% 因焦虑而接受治疗。135 名患者接受了治疗：35 名接受根治性前列腺切除术，90 名接受 EBRT 联合或不联合 ADT，10 名单独接受 ADT。其中 110 名患者可进行随访，接受根治性前列腺切除术的患者的 5 年生化 PFS 为 62%，接受放疗的患者为 43%。2015 年报告了对该队列的长期随访。²³¹ 整个队列的 10 年和 15 年精算病因特异性生存率分别为 98.1% 和 94.3%。993 名患者中只有 15 名 (1.5%) 死于前列腺癌，另外 13 名患者 (1.3%) 发生了转移性疾病，并且只有 36.5% 的队列接受了治疗。在一项纳入 592 名接受过 ≥ 1 次前列腺活检的患者的研究中，有 31.3% 的病例出现了升级，15% 的升级病例中 Gleason ≥ 8 ，62% 的升级病例接受了积极治疗。³²⁸ 133 名 Gleason 为 7 的患者中有 13 名 (9.8%)、847 名 Gleason ≤ 6 的患者中有 17 名 (2.0%) 发生了转移。³²⁹ PSADT 和阳性针芯活检的数量也是转移风险增加的预测因素。

相比之下，约翰霍普金斯大学的 192 名患者接受主动监测，在诊断后中位 2 年



后接受延迟治疗，接受根治性前列腺切除术的 5 年生化 PFS 为 96%，接受放射治疗的为 75%。³²⁵ 两组在病理 Gleason 分级、病理分期和切缘阳性方面相似。主动监测进展后接受根治性前列腺切除术治疗的所有患者在中位随访 37.5 个月时没有生化进展，而在直接行根治性前列腺切除术组，中位随访时间为 35.5 个月，97% 的患者没有出现生化进展。在主动监测后接受治疗的 287 名患者中有 23 名（8%）出现生化复发，且复发率与治疗类型无关。²³⁰ 多项研究表明，延迟的根治性前列腺切除术不会增加不良病理的发生率。^{237,330-332}

根治性前列腺切除术

根治性前列腺切除术适用于临床上局限于前列腺的任何患者。然而，由于潜在的围手术期并发症，根治性前列腺切除术一般应在预期寿命为 10 年或以上的患者中进行。Stephenson 及其同事 128 报道的数据显示，接受根治性前列腺切除术的患者 15 年前列腺癌特异性死亡率为 12%（低风险患者为 5%），但尚不清楚良好的预后是否是由于该手术的有效性或 PSA 时代。

在一项包含 695 名早期前列腺癌（主要是 T2）患者的随机试验中，将根治性前列腺切除术与观察等待进行了比较。^{333,334} 中位随访时间为 12.8 年，分配到根治性前列腺切除术组的患者在疾病特异性生存率、OS 以及转移和局部进展风险方面有显著改善。³³³ 18 年的随访证实死亡率降低，绝对差异为 11%。³³⁴ 总体而言，需要对 8 名患者进行治疗以避免 1 人死亡；对于 65 岁以下的患者，这一数字降至 4 人。长期随访结果显示，前列腺癌 23 年的累积死亡发生率在根治性前列腺切除术组和观察等待组分别为 19.6% 和 31.3%，生存时间平均增加 2.9 年。³³⁵ 本试验结果提供了高质量的证据，支持根治性前列腺切除术作为临床局限性前列腺癌的治疗选择。

一些高风险或极高风险的患者可能会从根治性前列腺切除术中受益。在一项对 842 例活检时 Gleason 评分为 8 到 10 的患者进行根治性前列腺切除术的分析中，不良结果的预测因素包括 PSA 水平超过 10ng/mL、临床分期 T2b 或更高、Gleason 评分 9 或 10、更多的具有高级别肿瘤的活检区数量、超过 50% 的针芯活检受累。³³⁶ 与那些有不良因素的患者相比，没有这些特征的患者在根治性前列腺切除术后显示出更高的 10 年无生化和疾病特异性生存率（分别为 31%：4% 和 75%：52%）。根治性前列腺切除术是高危和选择性的极高危患者的一种选择。

回顾性数据和基于人群的研究表明，进行盆腔淋巴结清扫的根治性前列腺切除术可能是 cN1 疾病患者的有效选择。³³⁷⁻³³⁹ STAMPEDE 研究中的 H 臂的结果显示，原发肿瘤的 EBRT 改善了 cN1 低转移负荷患者的 OS，这表明前列腺局部治疗可能对晚期疾病患者有益。³⁴⁰

根治性前列腺切除术是 EBRT 后生化复发患者的一种治疗选择，但并发症（尿失禁、勃起功能障碍和膀胱颈挛缩）仍显著高于根治性前列腺切除术作为初始治疗时。^{341,342} 总体和癌症特异性 10 年生存率分别为 54%-89% 和 70%-83%。³⁴¹ 患者选择很重要，RT 后复发根治性前列腺切除术只能由经验丰富的外科医生进行。

手术技巧及不良反应

大多数接受耻骨后和会阴入路行根治性前列腺切除术的患者都实现了对肿瘤的长期控制；大手术量中心的大手术量外科医生通常会取得出色的结果。^{343,344} 腹腔镜和机器人辅助的根治性前列腺切除术是常用的，在经验丰富的医生手中被认为与传统方法相当。³⁴⁵⁻³⁴⁷ 在一项包含 SEER 数据库 8837 例患者的研究



中，与开放式根治性前列腺切除术相比，微创手术的住院时间更短、输血量及手术并发症更少，但尿失禁和勃起功能障碍的发生率更高。³⁴⁸ 第二项大型研究报告认为，尽管机器人手术泌尿生殖系统并发症更高，输血率更低，但在总体并发症、再入院和其他癌症治疗方面与开放式手术没有差异。³⁴⁹ 当通过使用额外疗法³⁴⁸ 或手术切缘阳性率³⁵⁰ 评估时，机器人与开放式手术的肿瘤学结果相似，尽管需要更长的随访时间。19 项观察性研究(n=3893)的荟萃分析显示，与开放手术相比，微创手术的失血量和输血率更低。³⁵⁰ 手术切缘阳性的风险相同。最近的两项荟萃分析显示，与开放式手术相比，机器人手术在 12 个月尿失禁³⁵¹ 和性能力恢复方面具有显著的统计学优势。³⁵² 一项在 326 名男性中比较机器人辅助腹腔镜根治性前列腺切除术和开放性根治性耻骨后前列腺切除术的随机对照 3 期研究的早期结果于 2016 年发表。^{353,354} 术后 6、12 和 24 个月，两组的排尿功能和性功能评分以及术后并发症发生率没有显著差异。根据优效性检验，手术切缘阳性率相似（开放组为 10%，机器人组为 15%）。由于术后管理和其他癌症治疗在两组之间没有标准化，该试验对肿瘤学结局的评估受到限制。³⁵³

一项针对 1655 名局限期前列腺癌患者的研究比较了根治性前列腺切除术或 EBRT 后的长期功能结果。³⁵⁵ 在 2 年和 5 年，接受根治性前列腺切除术的患者报告的尿失禁和勃起功能障碍发生率较高，但排便急迫感发生率较低。然而，在 15 年时没有观察到显著差异。在一项涉及 32,465 名患者的大型回顾性队列研究中，接受 EBRT 的患者 5 年泌尿外科手术发生率低于接受根治性前列腺切除术的患者，但住院、直肠或肛门手术、开放手术和继发性恶性肿瘤的发生率较高。³⁵⁶

通过保留前列腺尖以外的尿道和避免损伤远端括约肌机制，可以改善根治性前列腺切除术后尿失禁。保留膀胱颈可以更快地恢复排尿控制。³⁵⁷ 增加长期尿失禁风险的吻合口狭窄在现代手术技术中并不常见。勃起功能的恢复与海绵体神经的保存程度、手术年龄和术前勃起功能直接相关。据报道，使用神经保留技术可以改善泌尿和性功能。^{358,359} 对于接受广泛切除神经血管束的患者，用神经移植物替代切除的神经似乎无效。³⁶⁰ mpMRI 检测包膜外延伸的能力有助于神经保留手术的决策。¹⁷⁸

盆腔淋巴结清扫

进行盆腔淋巴结清扫术应以淋巴结转移的概率为指导。NCCN 指南专家组选择 2% 的作为盆腔淋巴结清扫的临界值，因为这样仅遗漏 12.1% 的阳性盆腔淋巴结，但却可以避免 47.7% 盆腔淋巴结清扫术。¹³³ 最近对 SEER 数据库中 2010 年至 2013 年间接接受根治性前列腺切除术和盆腔淋巴结清扫治疗的 26,713 名患者的分析发现，2% 的列线图阈值将避免 22.3% 的盆腔淋巴结清扫术，代价是丢失 3.0% 的阳性盆腔淋巴结。³⁶¹ 专家组建议使用由纪念斯隆凯特琳癌症中心开发的列线图，该列线图使用治疗前 PSA、临床分期和 Gleason 总和来预测盆腔淋巴结转移的风险。¹³³

盆腔淋巴结清扫术应使用扩大技术进行。^{362,363} 扩大的盆腔淋巴结清扫术包括从髂外静脉前方、骨盆侧壁外侧、膀胱壁内侧、骨盆底后方、Cooper 韧带远端和髂内动脉近端的区域切除所有带淋巴结的组织。使用扩大技术切除更多淋巴结与发现淋巴结转移的可能性增加有关，从而提供更完整的分期。³⁶⁴⁻³⁶⁶ 多项研究表明，更广泛的淋巴结切除术具有生存优势，这可能是由于消除了微观转移，^{365,367-369} 尽管缺乏肿瘤学获益的明确证据。³⁷⁰ 盆腔淋巴结清扫术可以通



过腹腔镜、机器人或开放手术安全地进行，三种方法的并发症发生率应该相似。

放射治疗

用于前列腺癌的放射技术包括体外放射治疗 (EBRT)、质子放射和近距离放射治疗。EBRT 技术包括强度调制放射治疗 (IMRT) 和大分割、影像引导的立体定向放射治疗 (SBRT)。一项包括患者倾向评分匹配的分析表明，在年轻的前列腺癌患者中，SBRT 和 IMRT 具有相似的毒性特征，而质子辐射与泌尿毒症减少和肠道毒性增加有关。质子治疗的费用几乎是 IMRT 的两倍，而 SBRT 的费用略低。³⁷¹

专家组认为高度适形放疗 (CRT) 技术应用于治疗局限性前列腺癌。光子和质子束辐射都可以有效地实现高 CRT，生化控制和长期副作用相似且可接受。下面更详细地讨论放疗技术。

外放射治疗 (EBRT)

在过去的几十年中，EBRT 技术已经发展到可以安全地进行更高剂量的放射剂量。三维 CRT (3D-CRT) 使用计算机软件将患者内部解剖结构的 CT 图像整合到治疗位置，从而可以提供更高的累积剂量，同时降低迟发效应的风险。

^{144,372-374} 第二代 3D 技术 IMRT 在实践中的应用越来越多。³⁷⁵ 在一些但并非所有较早的回顾性和基于人群的研究中，与 3D-CRT 相比，尽管治疗成本增加了，IMRT 降低了胃肠道毒性和复发后治疗的发生率。³⁷⁶⁻³⁷⁹

最近，中度大分割影像引导 IMRT 方案 (4-6 周内，2.4-4Gy/f) 已在随机试验中进行了测试，其疗效与传统分割 IMRT 相似或不劣，其中一项试验显示

中度分割方案的治疗失败更少。³⁸⁰⁻³⁸⁹ 在某些 ^{380,384,387,388} 但并非所有试验中，中度大分割和常规方案的毒性相似。^{382,385,386} 此外，各试验的疗效结果各不相同，一些试验显示非劣效性或相似的疗效，而另一些试验则显示大分割可能不如传统分割方案有效。这些安全性和有效性差异可能是源自分割方案不同的结果。³⁹⁰ 此外，一项大型队列研究的结果显示，接受大分割治疗的患者与接受常规治疗的患者在生活质量或泌尿或肠道功能方面没有差异。³⁹¹ 总体而言，专家组认为，对患者更方便的大分割 IMRT 技术在有临床指征时可被视为传统分割方案的替代方案。该小组在 PROS-F 中列出了效果和毒副反应可接受的分割方案。关于局部前列腺癌患者使用大分割放疗的 ASTRO/ASCO/AUA 循证指南意见是中度分割方案在这种情况下常规使用是合理的，并提供了有关该主题的更多细节。³⁹²

使用图像引导 RT (IGRT) 的每日前列腺定位对于 3D-CRT 或 IMRT 的靶区边缘缩小和治疗准确性至关重要。成像技术，如超声、植入基准、电磁靶向和跟踪或直肠内球囊，可以提高治愈率并减少并发症。

这些技术允许更安全地增加剂量，随机试验的结果表明，剂量增加与生化结局的改善有关。³⁹³⁻³⁹⁸ Kuban 及其同事 ³⁹⁶ 对 301 名 T1b 至 T3 期前列腺癌患者进行剂量递增试验的结果显示，中位随访 8.7 年，随机分配至 78Gy 组的无生化或临床复发率高于 70Gy (78%vs59%, $P = .004$)。在 PSA > 10 ng/mL 诊断性的患者中差异更大 (78%vs39%, $P = .001$)。更长的随访时间 (平均 14.3 年) 发现，生化和临床复发的改善是持续的，额外肿瘤治疗发生率和前列腺癌特异性死亡率更低。³⁹⁹ OS 没有改善。

国家癌症数据库的一项分析发现，剂量递增 (75.6-90Gy) 导致中危或高危前



列腺癌患者的 OS 呈剂量依赖性改善。⁴⁰⁰ 鉴于这些发现，传统的 70Gy 剂量不再被认为是足够的。前列腺（有或无精囊）的常规分割剂量为 75.6 至 79.2Gy，适用于低风险癌症患者。中危和高危患者应接受高达 81.0Gy 的剂量。^{376,401,402}

数据表明 EBRT 和根治性前列腺切除术对局部前列腺癌的治疗是有效的。⁴⁰³ 与根治性前列腺切除术相比，原发性前列腺癌的 EBRT 显示出几个明显的优势。EBRT 避免了与手术相关的并发症，例如出血和输血相关的影响，以及麻醉相关的风险，例如心肌梗塞和肺栓塞。3D-CRT 和 IMRT 技术广泛可用，并且适用于各种年龄的患者。EBRT 发生尿失禁和狭窄的风险较低，并且短期保留勃起功能的机会很大。⁴⁰⁴

EBRT 的缺点包括 8 至 9 周的疗程。多达 50% 的患者在治疗期间会出现一些暂时的膀胱或肠道症状。放射性直肠炎长期存在直肠症状的风险较低但明确，并且随着时间的推移勃起功能障碍的风险会增加。^{404,405} 放疗后晚期直肠并发症的风险与接受接近或超过控制原发肿瘤所需的辐射剂量的直肠体积有关。

FDA 批准将生物材料插入直肠和前列腺之间用作间隔材料。^{406,407} 在一项针对接受图像引导 IMRT(IG-IMRT)治疗的随机 3 期多中心临床试验中，晚期（3 年）发生 CTCAE≥2 级不良事件对照组为 5.7%，水凝胶间隔组为 0%，⁴⁰⁸ 肠道 QOL 下降明显降低。与对照组相比，接受水凝胶放置的患者在不良事件方面没有显著差异。该试验的二次分析结果表明，使用直肠周围垫片可能会减少辐射的性副作用。⁴⁰⁹ 然而，间隔物植入非常昂贵，并且可能与罕见的并发症有关，例如直肠穿孔和尿道损伤。^{410,411} 回顾性数据也支持在接受近距离放射治疗的类似患者中的使用。总体而言，专家组认为，生物相容性和可生物降解的

直肠周围间隔材料可植入接受外照射放疗的局限前列腺癌患者的前列腺和直肠之间，以将直肠从高辐射剂量区域移出。有明显直肠侵犯或可见 T3 和后伸的患者不应进行直肠周围间隔物植入。

如果癌症复发，放疗后的根治性前列腺切除术比原发性根治性前列腺切除术的并发症风险更高。⁴¹² EBRT 的禁忌证包括先前的盆腔照射、直肠活动性炎症性疾病或永久性留置 Foley 导管。相对禁忌证包括非常低的膀胱容量、慢性中度或重度腹泻、需要耻骨上导管的膀胱出口梗阻和非活动性溃疡性结肠炎。

早期疾病的 EBRT

EBRT 是临床局限性前列腺癌的主要治疗选择之一。NCCN 指南专家组的共识是，现代 EBRT 和手术系列在接受根治性前列腺切除术或 EBRT 治疗的低风险疾病患者中显示出相似的 PFS。在一项对 3546 名接受近距离放射治疗加 EBRT 治疗的患者进行的研究中，在 15 至 25 年的随访期间无病生存期(DFS)在保持稳定在 73%。⁴¹³ 专家组在指南中列出了几种可接受的剂量方案。NRG Oncology/RTOG0126 随机临床试验比较了 1499 名中危前列腺癌患者的 79.2Gy（44 次分割）和 70.2Gy（39 次分割），均采用 1.8Gy 分割。⁴¹⁴ 中位随访 8.4 年后，剂量增加减少了生化复发，但增加了晚期毒性，并且对 OS 没有影响。

高危或极高危疾病患者的 EBRT

EBRT 已证明对高危和极高危前列腺癌患者有效。一项研究将 415 名患者随机分配接受单独的 EBRT 或 EBRT 加 3 年 ADT。⁴¹⁵ 在另一项研究(RTOG8531)中，977 名接受 EBRT 治疗的 T3 疾病患者随机接受辅助 ADT 或在复发时 ADT。⁴¹⁶ 另外两项随机 3 期试验在主要患有 T3 疾病的患者群体中评估了长期

ADT 加或不加放疗。⁴¹⁷⁻⁴²⁰ 在所有四项研究中, 与单一模式治疗相比, 联合治疗组的疾病特异性生存率和 OS 均有所改善。与仅接受放疗的患者相比, 放疗 +6 个月 ADT 后 PSA 最低值 >0.5ng/mL 和的患者全因死亡率的调整后 HR 为 1.72 (95%CI, 1.17-2.52; $P = .01$)。⁴²¹

在该人群中应考虑预防性淋巴结放疗。⁴²²⁻⁴²⁴ 随机对照 3 期 POP-RT 试验表明, 与仅接受前列腺放疗相比, 盆腔放疗可以提高高危和极高危前列腺癌患者的无生化失败生存期(FFS)和 DFS。⁴²⁵ 随机 3 期 FLAME 试验表明, 对 mpMRI 可见病灶进行局部辐射增强可以改善该人群的生化 DFS。⁴²⁶

一些较早的数据表明, 多西紫杉醇与 ADT 和 EBRT 联合使用可能会使高危和极高危的局部患者中受益。GETUG12 试验将 413 名高危或极高危前列腺癌患者随机分配至 IMRT+ADT 或 IMRT+ADT+西他赛+雌莫司汀。⁴²⁷ 中位随访 8.8 年后, 联合治疗组的 8 年无复发生存率为 62%, 仅 ADT 组为 50% (调整后 HR, 0.71; 95%CI, 0.54-0.94; $P = .017$)。多中心、3 期 NRG oncology RTOG 0521 试验将 563 名高危或极高危前列腺癌患者随机至 ADT+EBRT 联合或不联合多西紫杉醇组。⁴²⁸ 中位随访 5.7 年, ADT/EBRT 组的 4 年 OS 为 89% (95%CI, 84%-92%), ADT/EBRT/多西他赛组为 93% (95%CI, 90%-96%) (HR, 0.69; 90%CI, 0.49-0.97; 单侧 $P = .03$)。DFS 和远处转移率也有所改善。在 STAMPEDE 试验中, 在 EBRT 和 ADT 中加入多西他赛可改善非转移组的 FFS (HR, 0.60; 95%CI, 0.45-0.80; $P < .01$)。⁴²⁹ OS 分析没有显示出显著差异, 但力度有限。基于这些数据, 专家组建议在 EBRT 和 2 年 ADT 中加入多西紫杉醇作为极高危前列腺癌患者的一种选择。专家组建议将多西紫杉醇添加到 ADT 加 EBRT 作为极高危前列腺癌患者的一种选

择, 但目前不推荐高危前列腺癌患者使用。

专家组建议将阿比特龙添加到 ADT 加 EBRT 作为极高危前列腺癌患者的一种选择 (也可以使用阿比特龙微球, 2B 类)。该建议基于 STAMPEDE 试验的数据。在 STAMPEDE 中, 与 EBRT/ADT 相比, 接受 EBRT/ADT 加阿比特龙治疗的非转移性疾病患者 FFS 的 HR 为 0.21(95%CI, 0.15-0.31)。⁴³⁰

在这种情况下和转移性的患者中, ADT 与阿比特龙或多西他赛的头对头比较显示, 在安全性或疗效终点、包括 OS 方面没有差异。⁴³¹

EBRT 治疗淋巴结阳性疾病

EBRT 与新辅助、同步和/或辅助 ADT 是临床 N1 疾病患者的首选方案。可以加用阿比特龙。此外, 可选择单独使用 ADT 或与阿比特龙合用。在每种情况下, 使用阿比特龙微球都是 2B 类推荐。

对于根治性前列腺切除术后淋巴结阳性疾病的辅助治疗, 请参见下文 *pN1 的辅助治疗*。

EBRT 治疗小体积 M1 的原发性肿瘤

根据随机对照 3 期 STAMPEDE 试验的结果, 新诊断的小体积转移性前列腺癌患者可考虑对原发肿瘤进行 EBRT 联合 ADT。³⁴⁰ 在这项多中心、国际研究中, 2061 名患者被随机分配到对原发肿瘤进行终生 ADT 联合或不联合 EBRT (4 周内每天 20 次 55Gy 或 6 周内每周 6 次 36Gy)。主要终点 OS 未达到 (HR, 0.92; 95%CI, 0.80-1.06; $P = .266$), 但 EBRT 改善了次要终点 FFS (HR, 0.76; 95%CI, 0.68-0.84; $P < .0001$)。在预先计划的亚组分析中, 高转移负荷患者 (定义为内脏转移; 骨转移 ≥ 4 且椎体或骨盆外 ≥ 1 ; 或两者兼有)



和低转移负荷患者（所有其他）的结局得到确认。EBRT 改善了低转移负荷患者的 OS（调整后 HR, 0.68; 95%CI, 0.52-0.90）、前列腺癌特异性存活率（调整后 HR, 0.65; 95%CI, 0.47-0.90）、FFS（调整后 HR, 0.59; 95%CI, 0.49-0.72）和 PFS（调整后的 HR, 0.78; 95%CI, 0.63-0.98），但在高转移负荷的患者中则不然。随机临床试验正在进行，以更好地测试在开始 ADT 治疗的低转移负荷的患者中切除或放射原发肿瘤的价值。⁴³²⁻⁴³⁶

根据 HORRAD 和 STAMPEDE 试验，专家组不建议对大体积 M1 病灶的原发肿瘤进行 EBRT。^{340,437} 在任何一项试验中，对于大体积的 M1 患者，当 EBRT 联合联合主要的标准全身治疗时，OS 均未见改善。

立体定向放射治疗

前列腺癌相对较慢的增殖率反映在较低的 α/β 比率上，⁴³⁸ 最常报告在 1 到 4 之间，与直肠粘膜的值相似。由于前列腺癌的 α/β 比值与报告的放射引起的大部分毒性的周围组织相似或更低，适当设计的放射治疗野和使用极低分割方案的计划应产生相似的癌症控制率，而不增加晚期毒性的风险。

SBRT 是一种可在五个或更少的治疗中提供高度适形、高剂量的辐射技术，只有通过精确的图像引导才能安全实施。⁴³⁹ 与标准放射技术相比，中位随访时间长达 6 年的单机构系列报告了极好的生化 PFS 和相似的早期毒性（膀胱、直肠和 QOL）。⁴³⁸⁻⁴⁴⁴ 根据对 2 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%。⁴⁴⁵ 一项包含 10 个单中心 2 期试验和 2 个多中心 2 期试验的 2142 名中低危前列腺癌患者的队列表明，低危、中危和高危组的 7 年累积生化复发率分别为 4.5%、8.6%和 14.9%。⁴⁴⁶ 严重的急性毒性很少见， ≥ 3 级的泌尿生殖系统毒性为 0.6%， ≥ 3 级的胃肠道毒

性为 0.09%。 ≥ 3 级的泌尿生殖系统毒性事件和胃肠道晚期（7 年累积发生率）毒性发生率分别为 2.4%和 0.4%。

SBRT 可能比中等分割 IMRT 具有更多的毒性。一项针对 4005 名患者的回顾性研究报告称，SBRT 后 24 个月的泌尿生殖系统毒性高于 IMRT（44%: 36%; $P = .001$ ）⁴⁴⁷ 另一项 2 期试验发现，分 5 次给药 $>47.5\text{Gy}$ 的剂量会增加毒性。⁴⁴⁸ SEER 数据库的一项分析报告也表明 SBRT 比 IMRT 毒性更大。⁴⁴⁹ 总体而言，前瞻性证据支持在局限性前列腺癌的情况下使用 SBRT。⁴⁵⁰

已经启动了几项 3 期试验比较传统方案与 SBRT。⁴⁵¹⁻⁴⁵³ 初步结果表明，两种技术的泌尿生殖系统和肠道毒性相似。此外，HYPO-RT-PC 试验表明，对于中高危前列腺癌患者的 FFS，7 次分割 42.7Gy 与 39 次分割 78.0Gy 比较具有非劣效性。⁴⁵³

SBRT/极大分割 IG-IMRT 方案（每分割 6.5Gy 或更高）可被视为具有适当技术、物理和临床专业知识的诊所的常规分割方案的替代方案。需要更长时间的随访和前瞻性多机构数据来评估长期结果，特别是因为理论上大分割方案中可能比传统分割方案（每分割 1.8-2.0Gy）晚期毒性更大。

近距离放射治疗

近距离放射治疗涉及将放射源放入前列腺组织中。近距离放射疗法传统上用于低风险病例，因为早期研究发现它对高风险疾病的效果不如 EBRT。^{101,454} 然而，越来越多的证据表明，近距离放射治疗的技术进步可能在高危局部和局部晚期前列腺癌中发挥作用。^{455,456}

近距离放射治疗的优点是治疗在 1 天内完成，正常活动损失的时间很少。在适

当的患者中，中期随访下低风险前列腺癌的癌症控制率似乎与根治性前列腺切除术（超过 90%）相当。⁴⁵⁷ 此外，既往未进行过经尿道前列腺切除术（TURP）的患者发生失禁的风险极低，并且勃起功能在短期内得以保留。⁴⁰⁵ 近距离放射治疗的缺点包括需要全身麻醉和急性尿潴留的风险。植入后刺激性排尿症状可能持续长达 1 年。由于急性尿潴留和膀胱颈挛缩，TURP 后失禁的风险更大，许多患者在数年内发展为进行性勃起功能障碍。与碘 125 或钯 103 永久种子植入物相比，IMRT 引起的急性和晚期泌尿生殖系统毒性更小，并且不会出现类似的生化复发。^{458,459} 当前的近距离放射治疗技术试图改善放射性粒子的放置和辐射剂量分布。

目前前列腺近距离放射治疗方法有两种：低剂量率（LDR）和高剂量率（HDR）。LDR 近距离放射治疗包括在前列腺中放置永久性种子植入物。这些低能量源发出的辐射范围较短，可向前列腺内的癌症输送足够的剂量水平，避免对膀胱和直肠的过度照射。应进行植入后剂量测定，以记录 LDR 植入物的质量。

⁴⁶⁰ HDR 近距离放射治疗，包括临时插入放射源，是一种较新的方法。

与 LDR 近距离放射治疗（永久种子植入）相比，两组观察到 HDR 近距离放射治疗的尿频、尿急和直肠疼痛的风险较低。^{461,462} Vargas 及其同事⁴⁶³ 的研究显示，与 LDR 近距离放射治疗相比，HDR 近距离放射治疗导致勃起功能障碍的风险更低。指南中列出了 LDR 和 HDR 近距离放射治疗的常用处方剂量。

对于前列腺非常大或非常小的患者，膀胱出口梗阻症状（国际前列腺症状评分高）或以前接受过 TURP 的患者，粒子植入可能更困难。这些患者也有副作用增加的风险。新辅助 ADT 可用于将前列腺缩小到可接受的大小；然而，预计 ADT 会增加毒性，并且某些患者的前列腺可能不会缩小。必须权衡 ADT 的潜

在毒性与病灶缩小的可能益处。

理想情况下，近距离放射治疗的准确性应通过每天使用 IGRT 技术进行前列腺定位来验证，这包括：CT、超声、植入基准或电磁靶向/跟踪。直肠内球囊可用于改善前列腺固定。当前面提到的技术，由于解剖几何形状或其他患者相关因素（例如，药物使用、合并症），不足以提高肿瘤治愈率和/或减少副作用时，可以使用直肠周围间隔材料（在上文外部束放射治疗讨论）。有明显直肠侵犯或可见 T3 和后伸的患者不应进行直肠周围间隔物植入。

局限期疾病的单独近距离放射治疗

对于极低危、低危或良好的中危前列腺癌患者，单独近距离放射治疗是一种选择，具体取决于预期寿命。患有高危癌症的患者通常被认为不适合单独进行近距离放射治疗。在这种情况下，可以使用 LDR 或 HDR 近距离放射治疗。

回顾性分析表明，单独的 LDR 或 HDR 近距离放射治疗在该人群中有效且耐受性良好。⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁸ 一项针对 300 名中危前列腺癌患者的 2 期试验也发现，单独使用 LDR 近距离治疗是安全有效的。⁴⁶⁹ 然而，在该人群中比较近距离放射治疗与根治性前列腺切除术或 EBRT 的随机对照试验是有限的。在一项单中心试验中，165 名低风险前列腺癌患者被随机分配接受碘 125 的 LDR 近距离放射治疗或根治性前列腺切除术。两组间的 2 年生化 FFS 率相似，近距离放射治疗后为 96.1%，根治性前列腺切除术后为 97.4% ($P = .35$)。⁴⁷⁰ 在 6 个月的随访中，近距离放射治疗组的尿控力更好，而根治性前列腺切除术组的性机能更好。

近距离放射增强治疗

LDR 或 HDR 近距离放射治疗可作为对 EBRT 加 ADT 的增强治疗，用于以治愈



为目的治疗中危、高危和极高危前列腺癌患者。EBRT 和近距离放射治疗结合可以增加剂量，同时最大限度地减少高危局部或局部晚期癌症患者的急性或晚期毒性。⁴⁷¹⁻⁴⁷⁴ 在随机试验中，这种组合已证明比单独使用 EBRT 加 ADT 的生化控制更好，但毒性更高。⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷ 对 12,745 名高危疾病患者的队列分析发现，近距离放射治疗 (HR, 0.66; 95%CI, 0.49-0.86) 或近距离放射治疗加 EBRT (HR, 0.77; 95%CI, 0.66-0.90) 与单独 EBRT 相比，可降低疾病的特异性死亡率。⁴⁷⁸

随机 ASCENDE-RT 试验在 398 名中危或高危前列腺癌患者中比较了两种剂量递增方法：剂量递增 EBRT 加量至 78Gy 或 LDR 近距离放射治疗加量。⁴⁷⁹ 所有患者最初接受 12 个月的 ADT 和盆腔 EBRT 至 46Gy。意向治疗分析发现，主要终点生化 PFS 在 5 年时为 89%vs84%，而 5 年时为 84%，7 年时分为 86%vs75%，9 年时为 83%vs62% ($P < .001$)。近距离放射治疗组的毒性更高，3 级泌尿生殖系统事件的 5 年累积发生率为 18.4% vs 5.2% ($P < .001$)。⁴⁸⁰ 近距离放射治疗可以观察到胃肠道毒性增加的趋势 (5 年 3 级事件的累积发生率，8.1%vs3.2%; $P = .12$)。然而，在 6 年的随访中，除了 LDR 组的身体和排尿功能量表显著降低之外，各组之间的健康相关 QOL 在大多数领域都相似。⁴⁸¹ 尽管使用近距离放射增强治疗增加了毒性，但这项研究和其他随机对照试验均未能显示总生存或癌症特异性生存率的改善。⁴⁸²

对于高复发风险的患者，在近距离放射治疗和 EBRT 的基础上加用 ADT (2 年或 3 年) 很常见。三联治疗的结果非常好，9 年 PFS 和疾病特异性生存率分别达到 87%和 91%。^{483,484} 然而，ADT 成分是否有助于改善结果尚不清楚。D'Amico 及其同事对 1342 名 PSA 超过 20ng/mL 且临床 T3/T4 和/或 Gleason

评分为 8 至 10 的患者进行了研究。⁴⁸⁵ 在近距离放射治疗中加入 EBRT 或 ADT 并没有比单独的近距离放射治疗更具优势。与单独的近距离放射治疗相比，所有三种模式均降低了前列腺癌特异性死亡率 (调整后的 HR, 0.32; 95%CI, 0.14-0.73)。其他分析未发现将 ADT 添加到近距离放射治疗和 EBRT 时复发率有改善。^{486,487}

一项包含 1809 名 Gleason 评分为 9-10 的前列腺癌患者的大型、多中心、回顾性队列分析发现，与根治性前列腺切除术或 ADT 联合 EBRT 相比，EBRT、近距离放射治疗和 ADT 的多模式治疗与前列腺癌特异性死亡率的改善和远处转移的时间延长相关。⁴⁸⁸ 此外，对国家癌症数据库中近 43,000 名高危前列腺癌患者的结局分析发现，接受 EBRT、近距离放射治疗和 ADT 治疗的患者与接受根治性前列腺切除术的患者死亡率相似，但接受 EBRT 和 ADT 治疗的患者死亡率更高。⁴⁸⁹

为了解决历史试验数据对与近距离放射加强治疗相关的毒性发生率增加的担忧，仔细选择患者、较低毒性治疗计划，使用高质量的超声和其他成像，以及严格控制治疗靶点范围等。

复发后近距离放射治疗

EBRT 后生化复发的患者可以考虑近距离放射治疗。在一项对 24 名接受 EBRT 作为主要治疗和生化复发后行永久近距离治疗的患者的回顾性研究中，中位随访 30 个月，无癌症和无生化复发的生存率分别为 96%和 88%。⁴⁹⁰ EBRT 复发后 HDR 近距离治疗的 2 期研究显示，5 年时的无复发生存率、无远处转移生存率和病因特异性生存率分别为 68.5%、81.5%和 90.3%。⁴⁹¹ 毒性主要为 1 级和 2 级，包括胃肠道毒性和尿道狭窄，以及 1 例 3 级尿失禁。在另一项前瞻



性 2 期试验中，复发后近距离放射治疗后 9 至 24 个月的 ≥ 3 级晚期治疗相关胃肠道和泌尿生殖道不良事件低于不可接受的阈值，为 14%。⁴⁹²

永久性近距离放射治疗后使用近距离放射治疗的数据有限，但专家组同意可以考虑用于精心挑选的患者。关于在复发性疾病中使用近距离放射治疗的决定应考虑合并症、疾病范围和潜在并发症。这种情况下的近距离放射治疗最好在大容量中心进行。

质子治疗

自 1950 年代以来，质子束放疗已被用于癌症治疗。质子治疗的支持者认为，在某些临床情况下，这种形式的放疗可能比基于 X 射线（光子）的放疗具有优势。质子疗法和基于 X 射线的疗法（如 IMRT）可以向前列腺提供高度适形的剂量。基于质子的疗法将对一些周围正常组织（如肌肉、骨骼、血管和不紧邻前列腺的脂肪）提供较少的辐射剂量。这些组织通常不会出现放射治疗的并发症，并且对辐射损伤具有相对弹性；因此，减少对这些类型的正常、非关键组织的剂量的益处并不明显。与前列腺相邻的可导致并发症的关键正常结构包括膀胱、直肠、神经血管束，有时还包括小肠。

目前关于前列腺癌治疗并发症的观点是，接受接近处方辐射剂量的高剂量辐射的直肠和膀胱的体积与长期并发症相关，而不是更高的体积、较低的剂量暴露。大量剂量学研究试图将基于 X 射线的 IMRT 计划与质子治疗计划进行比较，以说明如何使用一种或另一种类型的治疗来使膀胱或直肠免受较高剂量部分的照射。这些研究受到研究人员的自身认识和才能的影响，他们为一种疗法

或另一种疗法创建剂量沉积的计算机模型。⁴⁹³ 尽管计算机上的剂量学研究可以表明正确的治疗计划可以使 IMRT 计划优于质子治疗计划，反之亦然，但它们并不能准确预测具有临床意义的终点。

试图比较质子和光子疗法之间的毒性和肿瘤学结局的有效性研究已发表。接受质子治疗或 EBRT 治疗的患者之间的两项研究报告了相似的早期毒性发生率。^{494,495} 使用 EPIC 工具对 204 名接受 IMRT 的患者和 1234 名接受质子治疗的患者进行前瞻性 QOL 比较得出的结论是：在长达 2 年的随访之后，两个队列之间没有观察到在肠道、尿失禁、尿刺激/梗阻和性方面方面的差异。⁴⁹⁶ 一项对接受质子治疗的 421 名患者和接受 IMRT 治疗的 842 名患者的匹配队列分析显示，在 6 个月时质子治疗的泌尿生殖系统毒性较小，这种差异在 1 年后消失了。⁴⁹⁵ 组间未见其他显著差异。与之相反的是，一项单中心前瞻性收集的 QOL 数据的报告显示，在接受质子治疗后 3 个月、12 个月出现尿失禁、肠功能障碍和阳痿等显著问题，且在 2 年后变得更加严重。⁴⁹⁴ 其中只有 28% 的正常勃起功能的患者在治疗后保持勃起功能。迄今为止，比较 IMRT 与质子治疗的最大回顾性研究使用 SEER-Medicare 索赔数据库对以下长期终点进行：胃肠道发病率、尿失禁、非尿失禁尿路并发症、性功能障碍和髌部骨折。⁴⁹⁷ 通过 80 个月的成熟随访并使用倾向评分和工具变量分析得出的结论是，接受 IMRT 治疗的患者的胃肠道发病率显著低于接受质子治疗的患者，而尿失禁率、非尿失禁尿路并发症、性功能障碍、髌部骨折和其他癌症治疗在两组之间在统计上无明显差别。然而，由于回顾性/观察性研究固有的局限性，无法得出关于质子和光子治疗的毒性或有效性差异的确切结论。

与建造和使用更常见的基于光子直线加速器的实践的费用相比，与质子束设施



建设和质子束处理相关的成本较高。⁴⁹⁵ 美国放射肿瘤学会(ASTRO)在 2014 年⁴⁹⁸ 评估了质子治疗并制定了一项示范政策, 以支持该学会在质子束治疗支付覆盖方面的立场。该政策模型于 2017 年进行了更新, 如果患者入组了机构审查委员会(IRB)批准的研究或多机构登记研究(符合证据开发覆盖(CED)的医疗保险要求), 则建议覆盖质子疗法治疗非转移性前列腺癌。该政策指出: “在前列腺癌的治疗中, 随着疗效证据的积累, 质子束治疗的使用正在不断发展。为了就质子束治疗前列腺癌的效果达成共识, 收集进一步的数据至关重要, 尤其是了解质子治疗与其他 RT 模式(如 IMRT 和近距离放射治疗)相比的有效性。需要更多设计良好的登记研究和具有相当大比较队列的研究, 以帮助加速数据收集。用于前列腺癌初级治疗的质子束治疗应仅在前瞻性临床试验或登记研究的背景下进行。”

一项前瞻性 2 期临床试验招募了 184 名中低危前列腺癌患者, 他们接受了 70Gy 的 28 次大分割质子治疗。⁴⁹⁹ 4 年生生化临床 FFS 率为 93.5% (95%CI, 89%–98%)。≥2 级急性胃肠道和泌尿系统毒性率分别为 3.8%和 12.5%。4 年晚期 GI 和泌尿系统毒性率分别为 7.6%和 13.6%。

NCCN 专家组认为没有明确的证据支持相对于 IMRT 治疗, 质子治疗效果更好或长期毒性降低。在具有适当技术、物理学和临床专业知识的诊所, 常规分割前列腺质子治疗可以被认为是基于 X 射线的治疗方案的合理替代方案。

远处转移的放疗

EBRT 是缓解前列腺癌孤立骨转移的有效手段。研究证实了在加拿大和欧洲, 这是治疗前列腺癌骨转移的常见做法, 即对骨进行短程放射治疗。8Gyx1 的短疗程与 30Gy 分 10 次的效果相同, 且成本更低。⁵⁰⁰ 在一项包含 898 名骨转移

患者的随机试验中, 8Gy 组 2-4 级急性毒性发生率低于 30Gy 组 (10%vs17%, $P = .002$); 然而, 8-Gy 组(18%)的再治疗率更高, (18%vs9%, $P < .001$)。⁵⁰¹ 在另一项纳入 425 名骨转移伴疼痛患者的研究中, 在改善疼痛方面, 单剂量 8Gy 在不劣于 20Gy。⁵⁰² SCORAD 试验未能显示单次 8-Gy/1f 相对于 20Gy/5f 改善走动状态的非劣效性。⁵⁰³

专家组指出, 单次 8Gy 对缓解任何骨部位疼痛的效果与更长疗程的放疗一样有效, 但再治疗率更高。根据临床情况(均为 2B 类), 其他方案(30Gy/10f 或 37.5Gy/15f)可用作替代的姑息性剂量。

对寡转移的放疗也有相应的研究。ORIOLE2 期随机试验将 54 名伴 1-3 个转移灶的复发性去势初治前列腺癌以 2:1 的比例随机至 SABR 或观察。⁵⁰⁴ 主要终点为 6 个月时 PSA 进展率、常规成像检测到的进展、症状进展、因任何原因致 ADT 或死亡。SABR 组患者 6 个月时的进展低于观察组 (19% vs 61%; $P = .005$)。次要终点 PFS 也有所改善(未达到 vs 5.8 个月; HR, 0.30; 95%CI, 0.11-0.81; $P = .002$)。SABR-COMET2 期试验将 10 个中心的 99 名原发肿瘤稳定但伴 1-5 个转移性病灶的患者随机分配至标准护理或护理标准加 SABR 组。⁵⁰⁵ 十六名患者患有前列腺癌。中位随访 51 个月后, SABR 组的 5 年 OS 率 (17.7% vs 42.3%; $P = .006$), 5 年 PFS 率更高 (3.2% vs 17.3%; $P = .001$)。在不良事件或生活质量方面没有发现差异。

专家组认为在以下情况中考虑对转移灶进行 SBRT:

- 患者的椎骨或椎旁区域有限的转移性部位, 以消融为目标(例如, 担心即将发生骨折或肿瘤侵犯脊神经或椎骨)。
- 在以 PFS 为目标的寡转移灶进展者。



- 有症状的患者，病变发生在或紧邻先前照射过的治疗区域。

镭-177vivotide tetraxetan

镭-177vivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) 是一种放射性药物，静脉内给药，适用于 PSMA 阳性、已接受雄激素受体通路抑制和紫杉烷类化疗的 M1 期的 CRPC 患者。⁵⁰⁶ 活性部分是一种放射性核素，向表达 PSMA 的细胞和及其周围细胞提供辐射，诱导 DNA 损伤，从而导致细胞死亡。⁵⁰⁶ Lu-177-PSMA-617 的批准是基于对 831 名 PSMA 阳性转移性 CRPC 患者进行的国际多中心、开放、III 期 VISION 试验。患者之前接受过至少一种雄激素受体导向治疗和一种或两种基于紫杉烷的化疗方案。经镓-68(Ga-68)标记的 PSMA-11PET/CT 成像确定，至少有 1 个 PSMA 阳性转移病灶，没有 PSMA 阴性病灶。以 2:1 的比例随机接受标准治疗（阿比特龙、恩扎卢胺、双磷酸盐、放射治疗、地舒单抗和/或糖皮质激素）和 Lu-177-PSMA-617（每 6 周 7.4GBq 或 200mCi，持续 4-6 个周期）或单独标准治疗。⁵⁰⁷

与对照组相比，Lu-177-PSMA-617 组的中位 OS 和中位 PFS 均有所改善，分别为 15.3vs11.3 月；HR, 0.62; 95%CI, 0.52–0.74; $P < .001$ 和 8.7vs3.4 月；HR, 0.40; 99.2%CI, 0.29–0.57; $P < .001$ 。与对照组相比，Lu-177-PSMA-617 组 ≥ 3 级不良事件（特别是贫血、血小板减少、淋巴细胞减少和疲劳）的发生率显著高于对照组⁵⁰⁷

NCCN 专家组推荐 Lu-177-PSMA-617 作为 1 类证据，在某些情况下可用于治疗 PSMA 阳性病变 ≥ 1 个和/或主要病灶 PSMA 阳性且无 PSMA 阴性病灶的患者，且既往接受过雄激素受体导向治疗和紫杉烷类化疗。PSMA 阴性病变定义为缺乏 PSMA 摄取的转移性疾病，包括软组织病灶 $\geq 1.0\text{cm}$ 、淋巴结短轴 $\geq$

2.5cm、实体器官转移 $\geq 1.0\text{cm}$ 。NCCN 专家组认为 Ga-68PSMA-11 或 F-18-PSMA 成像均可用于确定资格。

镭 223 和其他放射性药物

2013 年 5 月，美国食品和药物管理局(FDA)批准了二氯化镭 223，一种发射 α 粒子的放射性物质，用于治疗有症状性骨转移且无内脏转移 CRPC。批准基于一项多中心、3 期、随机试验(ASYMPCA)的临床数据，该试验包括 921 名有症状的 CRPC、 ≥ 2 处骨转移且没有内脏疾病的患者。⁵⁰⁸ 57% 的患者既往接受过多西他赛治疗，所有患者都接受最佳支持治疗。患者以 2:1 的比例随机分配至每月 6 次镭 223 静脉注射或安慰剂组。与安慰剂相比，镭 223 显著改善了 OS (14.9vs11.3 月；HR, 0.70; 95%CI, 0.058-0.83; $P < .001$)、首次骨骼相关事件(SRE)时间 (15.6vs9.8 月)。预先计划的亚组分析表明，无论是否使用过多西紫杉醇，镭 223 均有生存获益。⁵⁰⁹ 来自 ASYMPCA 研究的意向治疗分析也表明，镭 223 可以降低症状性 SRE 的风险。⁵¹⁰ 可能是由于放射性范围短，3/4 级血液学毒性较低（中性粒细胞减少症 3%、血小板减少症 6%、贫血症 13%）。⁵⁰⁸ 药物的粪便消除通常会导致轻微的非血液学副作用，包括恶心、腹泻和呕吐。ASYMPCA 中患者的 QOL 改善或减慢下降与镭-223 有关。⁵¹¹

一项多中心、国际、双盲、安慰剂对照、3 期 ERA223 试验将既往未接受过化疗的骨转移 CRPC 患者随机分配至阿比特龙联合或不联合镭-223 组。⁵¹² 患者无症状或症状轻微。主要终点（意向治疗人群的无症状骨骼事件生存）未达到。事实上，与安慰剂相比，在阿比特龙中添加镭 223 与骨折频率增加有关。因此，专家小组不推荐这种组合。



镭 223 是治疗无内脏转移的症状性骨转移的 1 类选择。血液学评估应在治疗开始前和后续每次给药前根据 FDA 的标签进行。⁵¹³ 在临床试验之外与化疗（如多西他赛）联合使用的镭 223 具有增加骨髓抑制的可能。⁵¹³ 不建议与多西紫杉醇或除 ADT 外的任何其他全身治疗联合使用。内脏转移患者不宜使用，应与地舒单抗或唑来膦酸合用。

对患有广泛转移性疾病的患者，尤其是当他们不再是有效化疗的候选者时，发射 β 的放射性药物是一种有效且适当的选择。⁵¹⁴ 由于许多患者患有多灶性骨痛，因此对骨骼转移瘤进行全身性靶向治疗具有缓解疼痛的潜力，并且副作用最小。与发射 α 射线的镭 223 不同， β 发射器不提供生存优势，并且是姑息性的。最常用于治疗前列腺癌骨转移性疼痛 β 放射性药物包括锶 89(89Sr)或钐 153(153Sm)。^{515,516} 在开始这种治疗之前，应考虑骨髓抑制的风险，这可能会影响提供额外全身化疗的耐受性。

局部疾病治疗方案的比较

几项大型、前瞻性、基于人群/队列的研究比较了局部前列腺癌患者接受 EBRT、近距离放射治疗、根治性前列腺切除术、观察和/或主动监测的结果。Barocas 等人比较了 2550 名患者接受根治性前列腺切除术、EBRT 和主动监测，3 年后，与 EBRT 或主动监测相比，根治性前列腺切除术与排尿功能和性功能的下降有关。⁵¹⁷ 然而，主动监测与尿道刺激症状的增加有关。各组之间的疾病特异性生存率和健康相关生活质量指标（包括肠道和激素功能）相似。

Chen 等人在 1141 名患者中比较了根治性前列腺切除术、EBRT 和近距离放射治疗与主动监测。⁵¹⁸ 与 Barocas 研究一样，在 3 个月时，根治性前列腺切除术性功能和排尿功能的下降。EBRT 与短期肠道功能恶化有关，而 EBRT 和近

距离放射治疗与尿路梗阻和刺激症状恶化有关。然而，到 2 年时，与主动监测相比，各组之间的差异并不显著。系统性回顾的结果与这些研究相似的发现。

⁵¹⁹

另一项研究包含 2000 多名接受根治性前列腺切除术、近距离放射治疗、EBRT 加或不加 ADT 或主动监测的局限性前列腺癌患者的研究显示，这些患者。⁵²⁰ 5 年后治疗方法之间的大多数功能差异已经很小。然而，与接受 EBRT 和 ADT 治疗相比，在整个队列中，根治性前列腺切除术与更严重的尿失禁相关，在预后不良的中危、高危和极高危的患者中，与更差的性功能相关。

其他局部疗法

许多治疗方法已被研究用于治疗初始疾病和复发情景下的局部前列腺癌，目标是减少副作用并与其他治疗方法匹配。。由于缺乏将这些治疗与放射或根治性前列腺切除术进行比较的长期数据，所以不建议将冷冻疗法或其他局部疗法作为局部前列腺癌的常规主要疗法。目前，专家组仅推荐冷冻手术和高强度聚焦超声（HIFU；2B 类）作为在没有转移性疾病的情况下放疗复发的局部治疗选择。

冷冻手术，也称为冷冻疗法或冷冻消融术，是一种不断发展的微创疗法，通过局部冷冻来破坏肿瘤组织。在初始疾病中，使用不同生化复发定义的低风险疾病患者冷冻治疗后 5 年生化无病率为 65%至 92%。⁵²¹ 一份报告表明冷冻疗法和根治性前列腺切除术对单侧前列腺癌的肿瘤学结局相似。⁵²² Donnelly 及其同事的一项研究⁵²³ 将 244 名 T2 或 T3 疾病患者随机分配至冷冻治疗或 EBRT。所有患者均接受了新辅助 ADT。3 年 OS 或 DFS 没有差异。接受冷冻治疗的患者性功能较差。⁵²⁴ 在一项包含 62 名患者的小型试验中，与 EBRT 相



比，对于局部晚期癌症患者，冷冻消融与 8 年生化无进展率较低相关，尽管疾病特异性生存期和 OS 相似。⁵²⁵

冷冻手术已在 RT 后对复发的患者中进行了评估。⁵²⁶⁻⁵²⁸ 在一项纳入 91 名患者的注册研究中，1、3 和 5 年的生化 DFS 率分别为 95.3%、72.4% 和 46.5%。不良事件包括尿潴留(6.6%)、尿失禁(5.5%)和直肠尿道瘘(3.3%)。⁵²⁸

HIFU 已被研究用于早期疾病的治疗。^{529,530} 一项前瞻性多机构研究，在 111 名局限性前列腺癌患者中使用了 HIFU。⁵²⁹ 2 年时无根治性治疗的生存率为 89%，12 个月时尿控和勃起功能分别保留了 97% 和 78%。发病率是可以接受的，III 级并发症发生率为 13%。在另一项前瞻性多机构研究中，625 名局限性前列腺癌患者接受了 HIFU 治疗。⁵³¹ 队列中的 84% 人群为中危或高危。5 年时 FFS 为 88% (95%CI, 85%–91%)。98% 的参与者报告了无垫尿控。其他系列研究也报道了类似的结果。^{532,533}

HIFU 也可用于放疗后的复发。⁵³⁴⁻⁵⁴⁰ 对接受 HIFU 治疗的放射复发患者的前瞻性登记分析显示，中位生化无复发生存期为 63 个月，5 年 OS 为 88%，癌症特异性生存率为 94%。⁵⁴¹ 并发症可接受，III/IV 级并发症发生率为 3.6%。一项单独的前瞻性登记分析表明，在放疗失败后接受 HIFU 的患者中有 48% 在中位随访 64 个月时能够避免 ADT。⁵⁴²

其他新兴的局部疗法，例如局灶激光消融和血管靶向光动力(VTP)疗法也已经被研究过。^{543,544} 一项多中心、开放、3 期、随机对照的 CLIN1001 PCM301 试验，在 413 名低危前列腺癌患者中比较了 VTP 治疗（静脉注射帕利泊芬、插入前列腺的光纤和随后的激光激活）与主动监测。⁵⁴⁵ 中位随访 24 个月后，VTP 组 28% 的参与者出现疾病进展，而主动监测组为 58%（调整后的 HR，

0.34；95%CI, 0.24-0.46； $P < .0001$ ）。VTP 组的阴性前列腺活检结果更为普遍（49%：14%；调整后的 RR, 3.67；95%CI, 2.53-5.33； $P < .0001$ ）。VTP 组最常见的严重不良事件是尿潴留（3/206），所有病例均在 2 个月内消退。

疾病监测

请参见关于癌症和癌症治疗的常见并发症（例如，心血管疾病风险评估；焦虑、抑郁、创伤和痛苦；激素相关症状；性功能障碍）的 NCCN 生存指南（可在 www.NCCN.org 获得）和促进体力活动、体重管理和适当的免疫接种。

初始根治性治疗后的患者

对于最初以治愈为目的进行治疗的患者，应在前 5 年每 6 至 12 个月测量一次血清 PSA 水平，然后每年测量一次。对于复发风险高的患者，每 3 个月进行一次 PSA 检测可能更好。当在根治性前列腺切除术后复发时，Pound 及其同事发现 45% 的患者在前 2 年内复发，77% 在前 5 年内复发，96% 在 10 年内复发。⁵⁴⁶ 局部复发可能导致严重的并发症，并且在极少数情况下，可能在没有 PSA 升高的情况下发生。因此，每年一次的直肠指诊适合监测前列腺癌复发和检测结直肠癌。同样，在放疗后，建议前 5 年每 6 个月监测一次血清 PSA 水平，然后每年监测一次，并建议每年进行一次直肠指诊。如果 PSA 水平仍然无法检测到，临床医生可能会选择省略直肠指诊。

接受 ADT 去势初治疾病患者

对接受 ADT 的未去势疾病患者的临床监测强度取决于对初始 ADT、EBRT 或



两者的反应。根据临床判断，对这些患者的随访评估应包括每 3 至 6 个月的历史和体格检查和 PSA 测量。可以考虑定期成像以监测治疗反应。随着 PSADT 下降，骨转移或死亡的相对风险增加；一个主要的拐点出现在 8 个月。在这些患者中应该更频繁地进行骨成像。⁵⁴⁷

局部病变进行观察的患者

局部病变进行观察的患者遵循与接受 ADT 治疗未去势患者相同的监测建议，除了体检和 PSA 测量只需要每 6 个月进行一次。进展检查如果患者有临床进展迹象，应记录去势睾酮水平，必要时调整 ADT。如果血清睾酮水平 <50ng/dL，患者应接受骨和软组织成像的疾病检查（更多详细信息请参见上文的成像技术）：

- 通过传统的锆 99mMDP 骨扫描可以实现骨成像。
 - 可考虑使用 F-18 氟化钠、C-11 胆碱、F-18 fluciclovine、Ga-68PSMA-11 或 F-18PyLPSMA 进行平片、CT、MRI 或 PET/CT 或 PET/MRI 初始骨成像结果。
- 骨盆、腹部和胸部的软组织成像可以包括胸部 CT 和腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI。
- 或者，可以考虑将 Ga-68PSMA-11 或 F-18PyLPSMAPET/CT 或 PET/MRI 用于骨骼和软组织（全身）成像。
 - 由于在初始分期和生化复发方面，与传统成像（CT、MRI）相比，PSMA-PET 示踪剂检测微转移性疾病的敏感性和特异性更高，因此专家组认为传统成像不是 PSMA-PET 的必要先决条件，并且 PSMA-PET/CT 或 PSMA-PET/MRI 同样有效，甚至是更有效的一线成像工具。

ASCO 已发布关于晚期前列腺癌患者最佳成像策略的指南。⁵⁴⁸ASCO 的建议与此处提供的观点大致一致。

根治性前列腺切除术后

治疗大多数接受根治性前列腺切除术的患者都治愈了前列腺癌。但部分患者会出现不良病理特征、淋巴结阳性或生化持续或复发。由于前列腺窝中的良性前列腺组织，一些患者在根治性前列腺切除术后可检测到 PSA。他们有低的稳定 PSA，前列腺癌进展的风险非常低。^{549,550}连续 PSA 测量有助于对进展和转移风险最高的患者进行分层。

选择合适的患者进行辅助放疗是困难的。

不良特征的辅助/早期治疗

对于 PSA 持续存在（PSA 未能降至无法检测到的水平）或不良病理特征（即切缘阳性、精囊侵犯、包膜外延伸）且无淋巴结转移的患者，可给予联合或不联合 ADT 的辅助放疗。阳性手术切缘是不利的，特别是如果弥漫性（>10-mm 切缘受累或 ≥3 个阳性部位）或与持续的血清 PSA 水平相关。靶容量应包括前列腺床。⁵⁵¹考虑到可对 PSA 升高或 PSA>0.1ng/mL 进行早期 EBRT，根治性前列腺切除术后监测也是合适的。

关于何时开始根治性前列腺切除术后放疗以及是否包括 ADT 的决定是复杂的。专家组建议使用列线图并考虑年龄和合并症、临床和病理信息、PSA 水平、PSADT 和 Decipher 分子分析来个性化治疗讨论。由 SWOG 和 EORTC 进行的较早试验表明，对合并前列腺外病灶的患者进行前列腺癌根治术后辅助放疗可改善患者的生化 PFS。⁵⁵²⁻⁵⁵⁴最近的使用现代手术和放射技术的随机试



验提供了高水平的证据，可用于为患者提供咨询，并在此进行讨论。

在 RADICALS-RT 试验中，对 1396 名在根治性前列腺切除术后有不良特征的患者进行了中位 4.9 年的随访，在 5 年生化 PFS 方面没有发现差异。⁵⁵⁵ 然而，尿失禁和 3-4 级尿道狭窄在辅助治疗组中更为常见。GETUG-AFU17 试验和 TROG08.03/ANZUPRAVES 试验均因意外的低事件率而提前终止，但同样没有发现使用辅助治疗有额外的肿瘤学获益，但泌尿生殖系统毒性和勃起功能障碍风险增加。^{556,557} 然而，另一项随机试验发现，使用辅助治疗可改善无生化复发的 10 年生存率 (HR, 0.26; 95%CI, 0.14–0.48; $P < .001$)。⁵⁵⁸

系统综述对前列腺切除术后伴不良特征的患者即刻放疗的效用得出了相互矛盾的结论。^{559,560} 一项对超过 26,000 名患者的回顾性队列分析认为，根治性前列腺切除术后出现不良特征的患者（即 Gleason 8–10; pT3/4; pN1）应该是辅助放疗的候选者，因为此类患者全因死亡率降低。⁵⁶¹

在这种情况下，有限的数据表明可以 ADT 联合 EBRT 治疗。正在进行的 SPPOINT 试验(NCT00567580)纳入根治性前列腺切除术后 6 周内 PSA 水平在 0.1 和 2.0 ng/mL 之间的患者，目前已在 clinicaltrials.gov 报告了初步结果。前列腺床接受 EBRT 者 5 年无进展率(FFP)为 70.3(95%CI, 66.2–74.3)，接受 EBRT 和 4-6 个月的 ADT（促黄体激素释放激素[LHRH]激动剂加抗雄激素）者为 81.3(95%CI, 77.9–84.6)。TROG9601 研究显示，对于接受根治性前列腺切除术的患者，PSA 低和 Decipher 评分低的患者从比卡鲁胺中的获益（发生远处转移，OS）更少。⁵⁶² 若错过早期 EBRT 的机会，应强烈考虑对具有高 Decipher 评分 (GC > 0.6) 的患者进行 EBRT 加 ADT。

总体而言，专家组认为，术后辅助或早期 EBRT 可能对具有一项或多项不良实

验室或病理特征的患者有益，包括美国泌尿外科协会(AUA)和 ASTRO 指南中指出的阳性手术切缘、精囊侵犯和/或包膜外延伸。⁵⁶³

由于在两项试验 (TROG9413 和 GETUG01)^{423,424,564,565} 中缺乏 PFS 的获益，所以在这种情况下全盆腔照射的价值尚不清楚；全盆腔放疗可能适合于特定的患者。

pN1 的辅助治疗

对于在根治性前列腺切除术期间或之后发现淋巴结阳性的患者，也可以给予辅助治疗。可以考虑以下几个管理选项。ADT 是一种 1 类选择，如下所述（参见 *针对区域疾病的 EBRT 的新辅助、同时和/或辅助 ADT*）。⁵⁶⁶ 回顾性数据表明，对于部分 N1 病患者在根治性前列腺切除术后进行观察可能是安全的，因为 369 名患者中有 28% 在 10 年时没有生化复发。⁵⁶⁷ 基于 RADICALS-RT、GETUG-AFU17 和 TROG08.03/ANZUPRAVES 研究数据，另一种选择是监测，若发现 PSA 升高 > 0.1 ng/mL 则考虑早期治疗。^{555–557} 第三种选择是在 ADT 的基础上增加盆腔 EBRT (2B 类)。最后一项建议是基于回顾性研究和国家癌症数据库分析，该分析表明，与单纯辅助 ADT 相比，前列腺切除术后 EBRT 和 ADT 可改善生化无复发生存率、癌症特异性生存率和全因生存率。

^{568–571}

根治性前列腺切除术后的生化复发

根治性前列腺切除术后生化复发的患者分为三组：1) 根治性前列腺切除术后 PSA 未能降至检测不到的水平（持续性疾病）；2) 根治性前列腺切除术后 PSA 达到无法检测到的水平，随后检测到 ≥ 2 次持续增长 (PSA 复发)；或 3) 偶发

病例表现为 PSA 持续低水平，归因于 PSA 代谢缓慢或残留的良性组织。共识尚未定义 PSA 的阈值水平，低于该阈值水平 PSA 真正“检测不到。”⁵⁴⁹ 在 PSA 升高之前，第 3 组不需要进一步评估，但第 1 组和第 2 组的检查必须包括对远处转移的评估。

几项回顾性研究评估了治疗前 PSA 水平、Gleason 评分、PSADT 以及是否存在阳性手术切缘的各种组合的预后价值。⁵⁷²⁻⁵⁷⁶ 一项对 501 名根治性前列腺切除术后可检测到且 PSA 升高而接受放射治疗的患者进行的大型回顾性研究⁵⁷⁵ 表明，进展的预测因子是 Gleason 评分 8 至 10、EBRT 前 PSA 水平 >2ng/mL、精囊侵犯、手术切缘阴性和 PSADT ≤ 10 个月。然而，使用临床和病理标准对个体进行有关全身转移、局部复发及术后放疗反应的预测已被证明是不可行的。⁵⁷⁷ 辅助性或复发后 EBRT 可以是治疗性和诊断性的——PSA 的反应表明局部病变持续存在/复发。延迟生化复发需要重新分期，列线图^{125,578} 可能对预测反应有用，但尚未得到验证。

根治性前列腺切除术后早期生化复发患者是否进行影像学检查取决于术前的疾病风险、病理分期、Gleason 分级、PSA 和复发后的 PSADT。中低风险疾病和术后血清 PSA 水平低的患者骨扫描或 CT 扫描阳性的风险非常低。^{579,580} 在对 230 名根治性前列腺切除术后生化复发的患者进行的 414 次骨扫描系列中，PSA > 10ng/mL 患者的骨扫描阳性率仅为 4%。⁵⁸¹

具体的分期检查取决于临床病史，但应包括 PSADT 此外，骨骼成像、胸部 CT、腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI、C-11 胆碱 PET/CT 或 PET/MRI 或 F-18 fluciclovine PET/CT 或 PET/MRI。前列腺床活检可能有用。可以考虑使用 Decipher 分子检测来预测根治性前列腺切除术后的预后（2B 类）。一项纳入

5 项研究共 855 名患者中位随访 8 年的荟萃分析发现，根治性前列腺切除术后被 Decipher 分类为低、中、高风险，10 年累积转移发生率分别为 5.5%、15.0%，和 26.7% ($P < .001$)。⁵⁸²

当患者出现症状或 PSA 水平迅速升高时，适合进行骨成像。在一项研究中，除非 PSA 增加到 40 至 45ng/mL，⁵⁸³ 否则在根治性前列腺切除术后未接受 ADT 的患者骨扫描阳性的概率低于 5%。当影像学提示局部复发时，前列腺床活检可能会有所帮助。

如果未检测到远处转移，根治性前列腺切除术后出现 PSA 复发（初始 PSA 无法检测到，其后两次或更多次可测量到）的患者可进行观察、EBRT 联合或不联合 ADT。

大型回顾性队列研究支持在生化复发的情况下使用 EBRT，因为它与降低全因死亡率和增加前列腺癌特异性生存率有关。^{577,584} 推荐的根治性前列腺切除术后 EBRT 剂量为 64 至 72Gy，对于活检证实的肉眼复发，可增加剂量。目标体积包括前列腺床，在特定患者中可能会包括整个骨盆。⁵⁵¹ 治疗前 PSA 水平低于 0.5ng/mL 时治疗最有效。⁵⁷⁸ 矛盾的是，在对 635 名患者的队列分析中，当 PSADT 时间小于 6 个月时，复发后 EBRT 被证明是最有益的，⁵⁷⁷ 尽管另一项针对 519 名患者的研究报告称，PSADT 小于 6 个月和 PSADT 大于或等于 6 个月的患者死亡率均有所降低。⁵⁸⁴ 大多数 PSADT 延长的患者可以安全观察。⁵⁸⁵

根据 GETUG-16^{586,587} 的结果，PSA 水平升高的患者可进行放射治疗联合 6 个月的同时/辅助 ADT 治疗。然而，对 RTOG9601 的二次分析发现，在 EBRT 中添加比卡鲁胺后，PSA ≤ 0.6ng/mL 的患者的 OS 没有改善。⁵⁸⁸ 根据



RTOG96015892 年的结果，对于根治性前列腺切除术后 PSA 持续或开始治疗时 PSA 水平超过 1.0ng/mL 的患者，除了放射治疗外，可以考虑使用 2 年而不是 6 个月的 ADT 治疗。1 级证据支持每天 150mg 比卡鲁胺，也可以考虑使用 LHRH 激动剂作为替代方案。⁵⁸⁹

当 PSA 复发后证实或高度怀疑远处转移时，可考虑单独的 ADT 治疗。不建议进行盆腔放疗，但如果在承重骨中或患者有症状，可以对骨转移部位进行放疗。对于选定的患者，观察仍然是可以接受的，直到出现症状或 PSA 水平表明症状即将出现再接受延迟 ADT。在所有情况下，全身治疗的介入时机应基于患者的激素状态。

放疗后复发

2016 年根据 ASTRO 和 RTOG 修订了 Phoenix 定义：1) 在放疗后，生化复发的定义是 PSA 较最低值升高 2ng/mL 或更多；2) 当 PSA 被证实升高时，即使高于最低点的升幅尚未达到 2ng/mL，也应考虑进行复发评估，尤其是对于年轻、健康且可接受其他局部治疗的候选者。⁵⁹⁰ 保留 ASTRO 定义的严格版本可允许与大量现有文献进行比较。PSA 的快速增加可能需要在满足 Phoenix 定义之前进行评估（前列腺活检），尤其是在更年轻或更健康的患者中。

RT 复发的检查通常包括 PSADT、骨成像、TRUS 活检和前列腺 MRI；此外，可以考虑胸部 CT、腹部/盆腔 CT 或腹部/盆腔 MRI、C-11 胆碱 PET/CT 或 PET/MRI，或 F-18PET/CT 或 PET/MRI。

当治疗时的 PSA 水平较低（<5ng/mL）时，放疗后的局部复发对其他治疗的反应最为明显。如果分期检查未发现转移性疾病，则应鼓励在放射生化复发时

进行活检。在放射后疑似局部复发的情况下应考虑进行前列腺活检，包括在精囊和前列腺交界处进行活检，因为这是常见的复发部位。

对于活检阳性但怀疑转移至远处器官且预期寿命大于 10 年的患者，治疗选择包括由经验丰富的外科医生在选定病例中进行观察或根治性前列腺切除术和 PLND。RT 复发后的根治性前列腺切除术可长期控制疾病，但通常出现阳痿和尿失禁。⁵⁹¹ 局部干预的其他选择包括冷冻疗法⁵⁹²、HIFU（2B 类）^{534-537,541,542}、和近距离放射疗法（由 Allen 及其同事审查⁵⁹³并在上文复发后近距离放射疗法中讨论）。然而，治疗需要根据患者的进展风险、成功的可能性以及治疗所涉及的风险进行个体化选择。对于预期寿命小于或等于 10 年、活检阳性且无远处转移的患者，观察或 ADT 是合适的选择。

放射后生化复发后 TRUS 活检阴性具有临床不确定性。因此，可以考虑 mpMRI 或全身 PET 成像（参见上文的成像技术）。在活检阴性且没有可检测到的转移灶的情况下，观察或 ADT 是放疗后 PSA 复发患者的选择。

有远处转移的放射学证据的患者应进行 ADT 治疗。

雄激素剥夺治疗

ADT 是区域性或晚期前列腺癌的主要系统性治疗手段，也作为新辅助/同步/辅助治疗联合放疗用于局限性或局部晚期前列腺癌的治疗。

社区 ADT 已被普遍用作早期、低危前列腺癌的初始治疗方法，尤其是在老年患者中。这种做法受到一项纳入 66,717 名 T1-T2 老年患者的大型队列研究的挑战。⁵⁹⁴ 与单独观察相比，接受 ADT 的患者未发现 15 年生存获益。同样，另一项对 15,170 名诊断为临床局限性前列腺癌且未接受根治性治疗的患者的

队列研究报告，在校正人口统计学和临床变量后，初始 ADT 并未带来生存获益。⁵⁹⁵ 早期前列腺癌患者接受 ADT 不应成为治疗常规。

而且研究结果不支持在主要治疗完成后，将抗雄激素单药（比卡鲁胺）作为局限性或局部晚期前列腺癌患者的辅助治疗。^{596,597}

ADT 应使血清睾酮达到去势水平（ $<50\text{ng/dL}$ ； $<1.7\text{nmol/L}$ ），因为在 PR-7 研究中显示低血清睾酮水平与病因特异性生存率改善相关。⁵⁹⁸ 对于药物或手术去势后血清睾酮没有得到充分抑制的患者可以考虑进行额外的激素调控（使用雌激素、抗雄激素、LHRH 拮抗剂或类固醇），但不能明确是否有临床获益。应考虑在首剂 LHRH 治疗 12 周后以及 PSA 增加时检测血清睾酮水平。

ADT 在临床局限性(N0,M0)前列腺癌中的作用

ADT 不应作为临床局限性前列腺癌的单一疗法，除非患者存在明确的局部治疗的禁忌证，如预期寿命少于 5 年、伴有合并症等。在这些情况下，对于高危或极高危人群，ADT 也许是可接受的替代方案。（参见下文姑息性 ADT）

在临床局限性前列腺癌中，LHRH 激动剂或拮抗剂（可单药或与第一代抗雄激素联合）用作 EBRT 的新辅助、同步和/或辅助治疗手段，用于中危、高危、或极高风险患者的治疗，下文将进一步详细描述。

在临床试验之外，强烈反对在根治性前列腺切除术之前将 ADT 用作新辅助治疗。

新辅助、同步和/或辅助 ADT 联合 EBRT 在中危人群中的作用

在包含 20-60% 的中危前列腺癌患者的三项随机试验中，在放疗的基础上添加

短期 ADT 可改善 OS 和癌症特异性生存（Trans Tasman Radiation Oncology Group[TR0G]9601，Dana Farber Cancer Institute [DFCI]95096 和 Radiation Therapy Oncology Group[RT0G]9408）。^{589,599-601} 在高危患者占大部分的第四项试验 RT0G8610 中，仅发现癌症特异性生存获益。⁶⁰² EORTC22991 试验结果表明，与单独放疗相比，加用 6 个月的 ADT 可显著改善中危（占 75% 研究人群）和高危患者的生化 DFS。⁶⁰³ 对 RT0G9408 试验的二次分析发现，能从 ADT 与 EBRT 联合治疗中获益的中危患者仅限于预后不佳的人群。⁶⁰⁴

RT0G9910 和 RT0G9902 强化了 ADT 的最佳持续时间和全身化治疗与 EBRT 联合使用的两个重要原则。^{605,606} RT0G9910 是一项针对中危前列腺癌患者的 3 期随机试验，将 4 个月 ADT 和 9 个月 ADT 治疗进行对比。RT0G9408 结果已表明，与单独使用 EBRT 相比，4 个月 ADT 联合 EBRT 可提高中危患者的生存率。⁶⁰¹ 与早期研究结果一致，RT0G9910 证明在中危人群中与 EBRT 联合使用 4 个月 ADT，没必要进一步延长治疗时间。

RT0G9902 比较了局部晚期、高危前列腺癌患者在长期 ADT 和 EBRT 基础上联合/不联合紫杉醇、雌莫司汀和依托泊苷(TEE)化疗的作用。⁶⁰⁷ 在 397 名患者的随机队列中，中位随访时间 9.2 年，结果显示 ADT+EBRT 与 ADT + EBRT + TEE 在 OS（65%vs.63%； $P=.81$ ）、生化复发（58%vs.54%； $P=.82$ ）、远处转移（16%vs.14%； $P=.42$ ）或 DFS（22%vs.26%； $P=.61$ ）无显著性差异，但毒性明显增加（治疗相关性死亡：3.9%vs.0%），试验提前关闭。⁶⁰⁷ 因此，与单独的 EBRT 相比，6 个月 ADT 改善生存期并不意味着其优于 4 个月 ADT，而系统性化疗在一种情况（高肿瘤负荷转移性疾病或

CRPC) 下有效不应推论假设它在其他情况下也会有益 (例如, 高风险局部疾病)。^{608,609}

目前, 专家组建议将 EBRT 作为预后不良的中危前列腺癌初始治疗的同时, 进行 4-6 个月的 ADT。如果在 EBRT 基础上加用近距离放射治疗, 那么 4-6 个月的 ADT 则为可选治疗。

新辅助、同步和/或辅助性 ADT 联合 EBRT 在极高危/高危人群中的作用

如上文放射治疗部分所述, 对于高危或极高危患者, ADT 联合 EBRT 是一种有效的初始治疗。随机 3 期研究证明, 与单一治疗模式相比, 联合治疗始终与疾病特异性生存率和 OS 改善相关。^{415,416,418,419,610}

越来越多的证据支持对高危和极高危患者进行长期而非短期的新辅助/同步/辅助 ADT。RTOG9202 试验纳入 1521 名在 EBRT 之前和期间接受了 4 个月 ADT 的 T2c-T4 前列腺癌患者。⁶¹¹ 他们被随机分配至无进一步治疗或接受额外 2 年的 ADT。10 年时, 除 OS 之外, 长期治疗组的所有研究终点均更佳。对 Gleason 评分为 8-10 分的患者亚组分析发现, 在 10 年时长期 ADT 的 OS 具有优势 (32%vs.45%, $P=0.0061$)。在中位随访 19.6 年时, 在整个队列中, 长期 ADT 的所有终点 (包括 OS 在内) 均具有优势 (相对降低 12%; $P=0.03$)。⁶¹²

EORTC22961 试验也显示, 970 名患者 (大多数为 T2c-T3、N0) 在 EBRT+6 个月 ADT 基础上加用 2.5 年 ADT 可带来生存获益。⁶¹³ DART01 /05GICOR 试验也报告了在高危患者中具有类似的结果。⁶¹⁴ 在对接受 EBRT 治疗的局部晚期前列腺癌患者进行终身 ADT 的 RTOG8531 二次分析中发现, 遵守该方案的患

者比在 5 年内停止 ADT 的患者生存率更高。⁶¹⁵ 两项随机 3 期试验显示 1.5 年 ADT 并不劣于 3 年 ADT。^{616,617}

对 6 项随机对照试验的 992 名患者的数据进行荟萃分析表明, 较长持续时间的 ADT 和 EBRT 可使第 4 级或第 5 级前列腺癌患者受益。⁶¹⁸

新辅助、同步、辅助性 ADT 联合 EBRT 在复发人群中的作用

根治性前列腺切除术后出现 PSA 复发但没有转移证据的患者可以接受盆腔 EBRT 和新辅助/同步/辅助 ADT (参见下文 *M0 生化复发的 ADT*)。

ADT 在区域转移性前列腺癌中的作用

初始 ADT 在淋巴结转移人群中的作用

初诊为淋巴结阳性且预期寿命 > 5 年的患者可以给予初始 ADT 治疗。主要的 ADT 选择包括睾丸切除术、LHRH 激动剂、LHRH 激动剂+第一代抗雄激素药物或 LHRH 拮抗剂 (2B 类); 或睾丸切除术、LHRH 激动剂或 LHRH 拮抗剂+阿比特龙。另一种选择是 EBRT 联合 2-3 年的新辅助/同步/辅助 ADT (1 类, 参见下文 *针对区域转移性前列腺癌 EBRT 联合新辅助、同步和/或辅助 ADT*)。对于接受前列腺和盆腔淋巴结放射治疗的 N1 患者, 醋酸阿比特龙联合 ADT 总共治疗 2 年。阿比特龙不应与抗雄激素联合用药 (参见下文 *去势初治前列腺癌中的醋酸阿比特龙*)。

EORTC30846 试验将 234 名未接受过治疗的淋巴结阳性前列腺癌患者随机分配到即刻和延迟 ADT 组。⁶¹⁹ 在中位随访 13 年后, 发现两组的生存率相似, 尽管该研究在统计功效无法显示非劣效性。

新辅助、同步和/或辅助性 ADT 联合 EBRT 在区域转移前列腺癌中的作用

初诊为盆腔淋巴结阳性且预期寿命>5 年的患者可以接受 EBRT 联合 2-3 年新辅助/同步/辅助 ADT (1 类) ±阿比特龙的治疗。或者也可以在没有 EBRT 的情况下接受初始 ADT±阿比特龙 (参见上文针对淋巴结转移的初始 ADT 和下文针对去势初治前列腺癌的醋酸阿比特龙)。新辅助/同步/辅助 ADT 选项包括 LHRH 激动剂、LHRH 激动剂+第一代抗雄激素药物或 LHRH 拮抗剂。阿比特龙不应与抗雄激素药物联用。

根治性前列腺切除术后辅助 ADT 的作用仅限于盆腔淋巴结阳性的病例, 尽管该领域研究结果混杂。Messing 及其同事将 98 名在根治性前列腺切除术时发现淋巴结阳性的患者随机分配至即刻持续 ADT 或观察组。⁵⁶⁶ 经过中位随访 11.9 年 (范围: 9.7-14.5 年) 后, 在即刻 ADT 组的 47 名患者中, 30 名仍然存活, 其中 29 名肿瘤无复发, 26 人 PSA 无复发。^{566,620} 即刻 ADT 组患者的 OS 也有显著改善 (HR, 1.84; 95%CI, 1.01-3.35)。

然而, 这与随后发表的 SEER Medicare 基于人群的 ADT 结果不一致。⁶²¹ SEER Medicare 研究中, 对接受根治性前列腺切除术且淋巴结阳性的患者根据使用倾向匹配分组, 来比较术后 120 天内接受 ADT 与接受观察的两组患者的生存。结果显示, 两组存活者的随访时间中位数和范围相似, 但 OS 和前列腺癌特异性生存时间相似。Messing 研究发生在 PSA 时代之前, 但这两项研究在几乎所有其他方面都是相似的。Messing 研究显示出几乎令人难以置信的获益, 而基于人群的 731 名患者的研究却未见获益。此外, 一项荟萃分析导致 ASCO 指南反对 ADT 用于病理性淋巴结转移的前列腺癌。⁶²² 此外, 对 731 名淋巴结阳性患者的分析也未证实与观察对比, 术后 4 个月内开始 ADT 可带来

生存获益。⁶²¹ 目前专家组建议, 在根治性前列腺切除术中发现淋巴结转移的患者应考虑立即进行 ADT (1 类) ±EBRT (2B 类), 但观察也是一种选择。

姑息性 ADT

姑息性 ADT 适用于预期寿命≤5 年且患有高危、极高危、区域转移或远处转移性前列腺癌。观察期间疾病进展的患者也可给予姑息性 ADT, 通常是在出现症状或 PSA 水平变化提示即将出现症状时给药。这种情况下可选择睾丸切除术、LHRH 激动剂或 LHRH 拮抗剂 (LHRH 拮抗剂为 2B 类)。

ADT 在去势初治人群中的作用

术语“去势初治”用于定义既往未接受 ADT 的患者以及在进展时未接受 ADT 的患者。NCCN 前列腺癌专家组使用术语“去势初治”, 即使患者已经接受过新辅助、同步和/或辅助 ADT 作为 RT 的一部分, 前提是他其睾丸功能已恢复。需要 ADT 治疗的去势初治前列腺癌患者的治疗方案取决于其是否有远处转移, 相关治疗选择的完整内容可以在上文的指南方案中找到。

去势初治前列腺癌的 ADT 可以选用双侧睾丸切除术、LHRH 激动剂或拮抗剂、或 LHRH 激动剂+第一代抗雄激素。如下文所述, 对于 M1 患者, 可在睾丸切除术、LHRH 激动剂或 LHRH 拮抗剂的基础上加用阿比特龙或多西他赛。而对于 M0 患者, 观察优于 ADT。

LHRH 激动剂和 LHRH 拮抗剂对晚期前列腺癌患者似乎同样有效。⁶²³

药物或手术去势联合抗雄激素被称为联合雄激素阻断。没有前瞻性随机研究表明联合雄激素阻断比 LHRH 激动剂和抗雄激素序贯使用具有生存优势。⁶²² Meta 分析数据表明, 与 LHRH 激动剂单药相比, 联合比卡鲁胺可使 OS 相对改善 5%-20%。^{624,625} 然而, 其他人的研究结论是, 彻底破坏雄激素轴 (在药物或手术去

势中加入非那雄胺、度他雄胺或抗雄激素）和单纯去势相比，几乎没有任何益处。^{626,627} 联合雄激素阻断治疗增加了成本和副作用效果，尚缺乏前瞻性随机研究数据证实 ADT 联合雄激素阻断比单纯 ADT 更有效。

抗雄激素单药治疗似乎不如药物或手术去势有效，因此不推荐 ADT 作为初始治疗。此外，度他雄胺联合比卡鲁胺对局部晚期或转移性前列腺癌患者的疗效优于比卡鲁胺单药。⁶²⁸

最近的证据表明睾丸切除术可能比 LHRH 激动剂更安全。研究将 1995-2009 年间行睾丸切除术的 429 名转移性前列腺癌患者与接受 LHRH 激动剂治疗的 2866 名患者进行比较。睾丸切除术与较低的骨折、外周动脉疾病和心脏相关并发症的风险有关，尽管两者在糖尿病、深静脉血栓形成、肺栓塞和认知障碍的风险相似。⁶²⁹ 一项比较 LHRH 拮抗剂与 LHRH 激动剂随机试验的事后分析发现，已有心脏病的患者使用 LHRH 拮抗剂治疗发生心脏事件的风险较低。⁶³⁰ 心脏和 T 淋巴细胞具有 LHRH 受体，因此，LHRH 激动剂可能会影响心脏收缩力、血管斑块稳定性和炎症。⁶³¹

在一项针对晚期前列腺癌的随机 3 期研究 HERO 中，对一种新型 LHRH 拮抗剂 relugolix 作为 ADT 进行了研究。⁶³² 622 名患者接受 relugolix（120mg，每天口服一次），308 人接受亮丙瑞林（每 3 个月注射一次），持续 48 周。研究人群包括在初始治疗后复发、新诊断的转移性去势初治疾病或晚期局部疾病被认为不可能通过确定的方法达到治愈的患者。主要研究终点为维持 48 周的去势睾酮水平（<50ng/dL）。结果显示，relugolix 优于亮丙瑞林（96.7%，95%CI，94.9–97.9vs.88.8%，95%CI，84.6–91.8； $P < .001$ ）。relugolix 组在次要终点即第 4 天去势睾酮水平也较对照组改善

（56%vs0%）。然而，与亮丙瑞林相比，relugolix 在无去势抵抗生存这一关键临床次要终点方面并未取得优势（74%vs75%； $P = .84$ ）。relugolix 组和亮丙瑞林组的主要心血管不良事件发生率分别为 2.9%和 6.2%（HR，0.46；95%CI，0.24-0.88）。专家组将 relugolix 单药作为 ADT 的一种选择，用于去势初治的患者。然而，专家组指出，关于口服 relugolix 长期依从性的数据有限，依从性不好可能会对最佳 ADT 产生潜在影响。可以考虑监测睾酮的持续抑制水平（<50ng/dL），如果不确定患者的依从性，relugolix 可能不是首选治疗。

值得注意的是，HERO 试验没纳入接受根治性治疗（即 EBRT+ADT）的患者。此外，relugolix 治疗的睾酮恢复所需时间较短，这可能与前列腺癌死亡风险较高有关。⁶³³ 因此，尽管专家组认为对于怀有治愈意愿的患者而言 relugolix 是可接受的选择，但还需要进一步研究证实。

应询问患者与 ADT 相关的不良反应。对于那些 ADT 副反应显著的患者，应考虑采用间歇性 ADT（参见下文*间歇性与连续性 ADT*）。

ADT 在 M0 生化复发中的作用

当局部治疗失败时，关于 ADT 的时机和持续时间仍存在争议。许多人认为早期 ADT 是最好的，但癌症控制必须与副作用相平衡。早期 ADT 与副作用增加、代谢综合征的潜在发生有关。

根治治疗后 PSA 水平升高，但没有癌症相关症状或临床证据的患者面临是否需要 ADT 的困境。其中一些患者最终将死于癌症。对于 PSA 升高是唯一的肿瘤证据的患者，ADT 的时机受 PSA 速度(PSADT)、患者和医生的焦虑、ADT 的短



期和长期副作用以及患者基础合并症的影响。早期 ADT 是可以接受的，另一种选择是密切观察直至癌症进展，届时再考虑合适的治疗方案，即延迟治疗。早期 ADT 可能优于延迟治疗，尽管有关早期和晚期（即 PSA 的水平）的定义仍存在争议。多中心 3 期 TROG03.06/VCOGPR01-03[TOAD]试验将 293 名术后或放疗后 PSA 复发（n=261）或不考虑行根治性治疗（n=32）的患者随机分配至即刻 ADT 组或延迟 ADT 组（推荐延迟间隔≥2 年）。⁶³⁴与延迟 ADT 组相比，即刻 ADT 组的 5 年 OS 有所改善（91.2%vs.86.4%；log-rank $P=0.047$ ）。2 年时次要研究终点全球健康相关 QOL 无显著差异。⁶³⁵此外，5 年期间，总体 QOL、身体机能、角色或情绪机能、失眠、疲劳、呼吸困难或缺乏男性特征的感觉等方面均无差异。然而，延迟 ADT 组相比，即刻 ADT 组的性活动较低，激素治疗相关症状评分较高。大多数临床试验对该患者群体的入组要求是 PSA 水平≥0.5mg/dL（根治性前列腺切除术后）或“最低点+2”（放疗后）。

专家组认为早期 ADT 的好处并不确定，必须与 ADT 副作用的风险相平衡。应鼓励 PSA 升高和/或 PSADT（快速 PSA 速度）较短以及预期寿命较长的患者尽早考虑 ADT。选择 ADT 的患者应考虑间歇性疗法。ADT 的启动时机应根据 PSA 速度、患者焦虑和潜在副作用进行个体化治疗。应鼓励 PSADT 较短或 PSA 速度快和预期寿命较长的患者更早考虑 ADT。PSADT 延长且年龄较大的患者是观察随访的极好候选者。

初始 ADT 在 M1 去势初治中的作用

对于大多数转移性前列腺癌患者，首选治疗强化的 ADT。单纯 ADT 适合一部分患者。⁶²²ADT 7 个月后 PSA 值≤4ng/mL 与初诊为转移性前列腺癌患者的生

存率改善相关。⁶³⁶M1 去势初治前列腺癌的 ADT 选择包括：

- 睾丸切除术±多西他赛
- LHRH 激动剂单药±多西他赛
- LHRH 激动剂 + 第一代抗雄激素±多西他赛
- LHRH 拮抗剂±多西他赛
- 睾丸切除术 + 阿比特龙、阿帕他胺或恩扎卢胺
- LHRH 激动剂 + 阿比特龙、阿帕他胺或恩扎卢胺
- LHRH 拮抗剂 + 阿比特龙、阿帕他胺或恩扎卢胺在伴有明显承重骨转移的患者中，如果在初始 LHRH 激动剂单药

治疗时有发生睾酮闪烁相关症状的风险，应先于 LHRH 激动剂或与 LHRH 激动剂共同给予抗雄激素治疗至少 7 天，以减少配体与雄激素受体的结合。

^{637,638} LHRH 激动剂在性腺机能减退前先刺激 LHRH 受体，而 LHRH 拮抗剂则不同，可快速直接抑制雄激素的释放。LHRH 拮抗剂与初始发作无关，无需同时给予抗雄激素药物。

在这种情况下，支持在 ADT 中添加阿比特龙、阿帕他胺、恩扎卢胺或多西他赛的数据将在下文讨论。这些都是 1 类证据级别的首选方案；阿比特龙细颗粒制剂（在下文 *M1CRPC 的醋酸阿比特龙* 中讨论）可以作为 2B 类选项与 ADT 联合。ADT（LHRH 激动剂、LHRH 拮抗剂或睾丸切除术）联合 EBRT 用于治疗原发为低肿瘤负荷的转移性前列腺癌在上文“*EBRT 在低肿瘤负荷 M1 原发性肿瘤中的作用*”章节进行了讨论。

阿比特龙在去势初治前列腺癌中的作用

2018 年 2 月，FDA 批准阿比特龙联合泼尼松治疗转移性去势初治前列腺癌。



^{639,640} 该批准基于阿比特龙和低剂量泼尼松联合 ADT 的两项随机 3 期临床试验。这些试验证明，在新诊断的转移性或高危或淋巴结阳性的前列腺癌患者（STAMPEDE 和 LATITUDE）中，阿比特龙和低剂量泼尼松联合 ADT 较单独使用 ADT 可改善 OS。⁶⁴¹ 在 LATITUDE 研究中，1199 名高危、转移性、去势初治前列腺癌患者随机接受阿比特龙联合泼尼松 5mgQd 治疗或匹配的安慰剂。高危的定义为以下至少两项：Gleason 评分 8-10、≥3 处骨转移和内脏转移。⁶⁴¹ 在第一次中期分析中即证明了疗效，故试验揭盲。研究达到了主要终点 OS，且有利于阿比特龙（HR, 0.62; 95%CI, 0.51-0.76; $P < .0001$ ）。在 30 个月的随访中，估计的 3 年 OS 率从 49% 提高到 66%。次要终点包括延迟去势抵抗性放射学进展（从中位时间 14.8-33.2 个月）、PSA 进展（7.4-33.2 个月）、疼痛进展时间和化疗启动时间均得到改善。在第一次中期分析后，72 名患者从安慰剂组交叉到阿比特龙组。中位随访 51.8 个月后，对 LATITUDE 的最 OS 分析显示，阿比特龙组的中位 OS 显著长于安慰剂组（53.3 个月 vs. 36.5 个月；HR, 0.66; 95%CI, 0.56-0.78; $P < .0001$ ）。⁶⁴²

阿比特龙联合泼尼松的不良事件发生率较高，但通常为轻度，主要与盐皮质激素过量（即高血压、低钾血症、水肿）、激素效应（即疲劳、潮热）和肝毒性有关。⁶⁴¹ 心房颤动等心脏事件少见，但使用阿比特龙时略有增加。因副作用导致的总体停药率为 12%。添加阿比特龙后，患者报告的结局得到改善，包括疼痛强度进展、疲劳、功能衰退、前列腺癌相关症状和整体健康相关 QO 等。⁶⁴³ 该试验不足之处是安慰剂组只有 27% 的患者在进展时接受了阿比特龙或恩扎卢胺，只有 52% 的患者接受了任何延长生存的治疗。⁶⁴¹

第二项随机试验(STAMPEDE)纳入 1917 名去势初治前列腺癌患者，显示出类

似的 OS 获益。⁴³⁰ 然而，与 LATITUDE 不同的是，STAMPEDE 研究的入组人群除了占大多数（ $n=941$ ）的 M1 患者外，还包括高危 N0、M0（以下 3 个高危因素中的 2 个：T3/4 期、PSA>40 或 Gleason 评分 8-10; $n=509$ ）或 N1、M0（盆腔淋巴结转移; $n=369$ ）的患者。大多数患者是新诊断的，少数在局部治疗后出现复发、高危或转移性疾病（ $n=98$ ）。因此，STAMPEDE 研究是高危、非转移性、淋巴结阳性或 M1 疾病患者的异质性组合。在 M1 患者中，阿比特龙联合泼尼松治疗持续至疾病进展。在 N1 或 M0 疾病患者中，如果进行根治性 EBRT，则行 2 年阿比特龙联合泼尼松治疗。结果显示，总体人群（HR, 0.63; 95%CI, 0.5-0.76; $P < .0001$ ）、M1 和 N1 亚组的 OS 均得到改善，转移状态的治疗效果无任何异质性。阿比特龙在年龄 < 70 岁的患者中的生存获益大于老年患者（HR, 0.94 vs. HR, 0.51）。老年患者的毒性也增加，这表明不同年龄和合并症的临床获益存在异质性。次要终点 FFS（包括 PSA 复发），无论是总体（HR, 0.29; $P < .0001$ ）还是所有亚组，包括 M1（HR, 0.31）、N1（HR, 0.29）或 M0（HR, 0.21），均得到改善。未观察到基于亚组或年龄的 FFS 异质性。在该试验中，对照组中有 58% 患者后续接受了延长生存的治疗，其中 22% 接受了阿比特龙，26% 接受了恩扎卢胺。因此，这些数据反映了在新诊断患者中初始阿比特龙与延迟治疗至 CRPC 阶段相比具有生存优势。STAMPEDE 中的不良事件与 LATITUDE 中报告的相似，但在老年患者中有所增加，阿比特龙 3-5 级不良事件发生率较高（47% vs 33%），治疗相关死亡为 9 vs 3 例。10% 患者出现严重的高血压或心脏疾病，7% 患者出现 3-5 级肝毒性，这说明需要监测血压以及肾肝功能。

综上所述，基于这些数据，NCCN 专家组推荐阿比特龙联合泼尼松 5 mgQd 作为新诊断、M1、去势初治前列腺癌（1 类）患者 ADT 的治疗选择。或者，



可以使用阿比特龙细粒制剂（2B 类；参见下文 *M1CRPC 中的醋酸阿比特龙*）。对于因 N1 接受根治性治疗的患者，阿比特龙可联合 EBRT 和 2-3 年新辅助/同步/辅助 ADT，或可与 ADT 联合治疗去势初治患者（无 EBRT）。阿比特龙细粒制剂是一种选择（2B 类；参见下文 *M1CRPC 中的醋酸阿比特龙*）。然而，尚无足够的生存期、FFS 数据和随访推荐高危或极高危 NOM0 前列腺癌患者使用阿比特龙。在这部分以治愈为目的的放疗人群中，需要进一步的随访数据和开展针对性的临床试验。

阿比特龙可以以 250mgQd 方式给药，并在低脂早餐后服用，作为空腹过夜后 1000mgQd 剂量的替代方案（参见下文 *M1CRPC 中的醋酸阿比特龙*）。⁶⁴⁴ 治疗费用降低可减轻经济负担和提高依从性。

阿帕他胺在去势初治前列腺癌中的作用

3 期双盲 TITAN 试验将 1052 名转移性、去势初治前列腺癌患者随机分配到 ADT 联合阿帕他胺（240mg/天）组或安慰剂组。⁶⁴⁵ 参与者根据诊断时的 Gleason 评分、地域和先前是否接受过多西他赛治疗进行分层。中位随访时间 22.7 个月，两个主要终点均已达到：影像学 PFS（24 个月时 68.2% vs 47.5%；影像学进展或死亡的 HR，0.48；95%CI，0.39–0.60； $P < .001$ ）和 OS（24 个月时 82.4% vs 73.5%；死亡 HR，0.67；95%CI，0.51–0.89； $P = .005$ ）。阿帕他胺组比安慰剂组更常见的不良事件包括皮疹、甲状腺功能减退和缺血性心脏病。治疗期间健康相关的 QOL 维持稳定。⁶⁴⁶ 在 TITAN 的最终分析中，经中位随访 44 个月后，阿帕他胺联合 ADT 组的中位 OS 较单独 ADT 组得到改善（NR vs 52.2 个月；HR，0.65；95%CI，0.53–0.79； $P < .001$ ）。⁶⁴⁷

阿帕他胺是 M1 去势初治前列腺癌患者的 1 类选择。FDA 于 2019 年 9 月批准了该适应证。^{648,649}

恩扎卢胺在去势初治前列腺癌中的作用

开放标签、随机 3 期 ENZAMET 试验在 1125 名转移性去势初治前列腺癌患者中比较了恩扎卢胺（160mg/天）+ADT（LHRH 类似物或手术去势）与第一代抗雄激素（比卡鲁胺、nilutamide 或氟他胺）+ADT 的疗效。⁶⁵⁰ 研究按肿瘤负荷、是否计划早期使用多西他赛、是否计划使用骨保护制剂、合并症评分和试验地点进行分层。经中位随访 34 个月，在第一次中期分析中即达到主要研究终点 OS（死亡 HR，0.67；95%CI，0.52–0.86； $P = .002$ ）。恩扎卢胺还改善了次要终点，例如使用 PSA 水平的 PFS 和临床 PFS。

在双盲随机 3 期 ARCHES 临床试验中，1150 名转移性去势初治前列腺癌患者随机接受 ADT 联合恩扎卢胺（160mg/天）或安慰剂治疗。参与者按疾病负荷和先前是否使用过多西他赛进行分层。主要终点是影像学 PFS。在中位随访 14.4 个月后，恩扎卢胺组的影像学 PFS 较安慰剂组明显改善（19.0 个月 vs 未达到；HR，0.39；95%CI，0.30–0.50； $P < .001$ ）。⁶⁵¹ 上述试验中恩扎卢胺的安全性与既往在去势抵抗人群中开展的试验数据相似。与恩扎卢胺相关的不良事件包括疲劳、癫痫发作和高血压。^{650,651}

恩扎卢胺是 M1 去势初治前列腺癌患者的 1 类选择。

间歇性与连续性 ADT

ADT 与显著副作用相关，通常随治疗持续时间的延长而增加。间歇性 ADT 是一种基于以下前提的方法，即雄激素剥夺周期后再暴露可能会延迟“雄激素非



依赖性”，降低治疗发病率并改善 QOL。^{652,653} 一些没有 ADT 相关并发症的患者可能会认为间歇性治疗不确定而不接受这种疗法。尤其是在停药期间，间歇性 ADT 需要密切监测 PSA 和睾酮水平，一旦出现疾病进展的迹象，患者可能需要及时调整进入持续治疗状态。

非转移状态下间歇性 ADT

加拿大主导的 PR.7 试验是一项 3 期试验，旨在对比间歇性与连续性 ADT 在初治或挽救性 EBRT 后发生生化复发的非转移性前列腺癌患者中的作用。⁶⁵⁴ 1386 名 PSA > 3 ng/mL 的患者被随机分配至间歇性 ADT 或连续性 ADT。经中位随访 6.9 年，间歇性 ADT 在 OS 方面不劣于连续性 ADT（分别为 8.8 和 9.1 年；HR, 1.02; 95%CI, 0.86-1.21）。间歇性 ADT 组（120/690 例）死于前列腺癌的患者多于连续 ADT 组（94/696 例），但连续 ADT 组中更多患者死于非前列腺癌，两者死亡相平衡。间歇性 ADT 组患者在身体机能、疲劳、泌尿问题、潮热、性欲和勃起功能障碍显示出适度的改善。由于试验人群存在异质性，因此尚不清楚对于无症状的患者是否从间歇性 ADT 中获益。这些患者中的许多人可能延迟 ADT 而不会造成伤害。试验人群的肿瘤负荷较低，试验中 59% 的死亡与前列腺癌无关。对于疾病特异性死亡，可能需要超过 6.9 年的随访，才能超过其他原因导致的死亡。

试验的计划外 Cox 回归分析显示，连续 ADT 组中 Gleason 总和 > 7 的患者中位生存期（8 年）比间歇 ADT 组中 Gleason 总和相同的患者（6.8 年）长 14 个月。⁶⁵⁴ 在这种情况下，应该让患者选择，权衡 ADT 对 QOL 的影响与对生存的可能影响，尽管没有对病理学进行中心审查，且该研究无把握度检测基于 Gleason 总和的生存期微小差异。⁶⁵⁵

欧洲多国 ICELAND 试验将 702 名患有局部晚期或生化复发前列腺癌受试者随机分配至连续或间歇性 ADT。⁶⁵⁶ 两组的临床结果相似，包括 PSA 进展时间、PSAPFS、OS、随时间变化的平均 PSA 水平、QOL 和不良反应事件。

2015 年的一项荟萃分析纳入 6 项随机对照试验，比较了局部晚期前列腺癌患者的连续性与间歇性 ADT，发现死亡率和疾病进展无差异，而间歇性方法在 QOL 和不良反应方面具有优势。⁶⁵⁷

转移状态下间歇性 ADT

Hussain 及其同事⁶⁵⁸ 开展 SWOG9346 试验，以在转移性前列腺癌中比较间歇性和连续性 ADT。诱导 ADT 7 个月后，1535 名 PSA 降至 ≤ 4 ng/mL（从而证明雄激素敏感性）的患者被随机分配至间歇性或连续性 ADT。中位随访 9.8 年，间歇 ADT 组的中位生存期为 5.1 年，连续 ADT 组的中位生存期为 5.8 年。间歇性 ADT 死亡 HR 为 1.10，90%CI 为 0.99-1.23，超过了预先设定的非劣效性上限 1.20。作者表示，生存结果尚无定论，不能排除间歇性 ADT 增加了 20% 的死亡风险。该研究表明，在 3 个月时接受间歇性 ADT 的患者的勃起功能和心理健康状况更好，但此后差异变得并不显著，最有可能是由于部分间歇性 ADT 组患者在预先规定的时间点前已经恢复 ADT 治疗，导致评估受到污染。对 SWOG9346 的二次分析发现，间歇性 ADT 不会减少内分泌、骨骼或认知事件发生，但会增加缺血和血栓事件的发生率。⁶⁵⁹

在试验的事后分层分析中，轻微疾病患者接受间歇性 ADT 的中位生存期为 5.4 年，接受连续 ADT 的中位生存期为 6.9 年 (HR, 1.19; 95%CI, 0.98-1.43)。

⁶⁵⁸ 对于广泛病变患者，间歇性 ADT 组的中位生存期为 4.9 年，而连续 ADT 组为 4.4 年 (HR, 1.02; 95%CI, 0.85-1.22)。这些亚组分析是假设生成的。



一项以人群为基础的分析纳入了 9772 名 ≥66 岁的晚期前列腺癌患者，结果显示，与连续 ADT 相比，间歇性 ADT 可将总严重心血管事件的风险降低 36%，心力衰竭风险降低 38%，病理性骨折风险降低 48%。⁶⁶⁰ 此外，随机对照试验的几项荟萃分析报告间歇性 ADT 和连续性 ADT 之间的生存率没有差异。⁶⁶¹⁻⁶⁶³ 最近另一项分析得出结论，间歇性 ADT 与连续性 ADT 在生存率方面的非劣效性尚未明确。⁶⁶⁴ 尽管如此，在大多数研究中，与连续方法相比，间歇性 ADT 显著改善 QOL，故专家组认为应认真考虑间歇性 ADT。

更个性化的方法可能是用 ADT 治疗所有转移性疾病患者。ADT 7 个月后，可根据当时的 PSA 值对患者进行风险分类⁶³⁶：低危定义为 PSA < 0.2ng/mL（中位生存期为 75 个月）；中危定义为 PSA 在 0.2 和 4.0 ng/mL 之间（中位生存期为 44 个月），高风险定义为 PSA > 4.0 ng/mL（中位生存期为 13 个月）。那些在治疗 7 个月后几乎没有或没有与 ADT 相关症状的患者在 QOL 方面不会受益于间歇性 ADT，因此连续 ADT 是合理的，因为其更容易给药。⁶⁵⁵ 然而，对于那些有明显副作用、QOL 受到影响的患者，在讨论对生存期的影响后，应考虑对低中危患者采用间歇性 ADT。最后一个考虑是基于对 S9346 的亚组分析，该分析提示最初表现为疼痛的患者连续 ADT 的生存优于间歇 ADT。

传统 ADT 的不良反应

ADT 具有多种不良反应，包括潮热、血管舒缩不稳定、性欲减退、勃起功能障碍、阴茎和睾丸收缩、肌肉质量和力量下降、疲劳、贫血、乳房增大和压痛/酸痛，抑郁和情绪波动、脱发、骨质疏松症、临床骨折发生率增加、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变以及糖尿病、急性肾损伤和心血管疾病的风险增加。⁶⁶⁵⁻

⁶⁶⁷ 这些副作用的强度和范围差别很大。一般来说，连续 ADT 的副作用随着治疗时间的延长而增加。此外，某些形式的 ADT 可能比其他形式的风险更低。例如，在 HERO3 期研究中，与亮丙瑞林相比，relugolix 与主要不良心血管事件的风险较低相关（另参见上文 *ADT 用于去势初治阶段*），尽管 FDA 认为 HERO 中的这些结果是探索性的，因此没有允许将这些数据包含在 relugolix 的处方信息中。⁶³² 总体而言，迄今为止，非常有限的前瞻性头对头研究将 LHRH 激动剂与 LHRH 拮抗剂的心血管毒性作为主要终点进行了评估。

最近有证据提示，ADT 可能与认知能力下降、痴呆或未来阿尔茨海默病之间存在联系，尽管数据不一致，风险较低，并且其中的联系仍有待进一步证实。

⁶⁶⁸⁻⁶⁷⁵ 应在治疗前将这些风险告知于患者及其医疗服务提供者。ADT 的许多副作用是可逆的，或者可以减轻甚至避免。例如，体育锻炼可以对抗其中许多症状，应予以推荐（参见现有 NCCN 指南，详见 www.NCCN.org）。还应考虑使用他汀类药物。

ADT 期间的骨骼健康

药物或手术 ADT 与更大的骨质疏松症和临床骨折风险相关。例如，在基于人群的大型研究中，ADT 与骨折风险相对增加 21%-54% 相关。⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁸ 更长的治疗时间会带来更大的骨折风险。年龄和合并症也与较高的骨折发生率相关。在一个包含 3295 名患者的人群队列中，与使用 LHRH 激动剂的药物去势相比，手术去势与骨折风险显著降低相关（HR, 0.77; 95%CI, 0.62-0.94; $P = .01$ ）。⁶³¹ ADT 可增加骨转换并降低骨矿物质密度（可替代非转移性疾病患者的骨折风险）。⁶⁷⁹⁻⁶⁸² 在初始治疗阶段，髌部和脊柱的骨矿物质密度每年降低约 2% 至 3%。大多数研究报告称，骨矿物质密度在长期治疗期间持续稳定



下降。ADT 显著降低了肌肉质量。⁶⁸³ 而与治疗相关的肌肉减少症似乎导致老年患者虚弱和跌倒风险增加。

NCCN 指南小组建议根据国家骨质疏松症基金会的普通人群指南进行骨质疏松症的筛查和治疗。⁶⁸⁴ 应考虑对接受 ADT 的患者进行基线骨矿物质密度研究。

美国国家骨质疏松症基金会指南包括：1) 钙（每天从食物和补充剂中摄取 1000-1200 毫克）和维生素 D3（每天 400-1000IU）；2) 对 ≥50 岁男性进行额外治疗（T 评分在 1.0 和 -2.5，骨量减少），通过双能 x 线吸收测定法（DEXA）扫描在股骨颈、全髌或腰椎处，10 年髌部骨折概率 ≥3% 或 10 年严重骨质疏松相关骨折概率 ≥20%。可使用 WHO 最近发布的方案 FRAX® 评估骨折风险。⁶⁸⁵ FRAX® 方案中 ADT 被视为“继发性骨质疏松”。

早期随机对照试验表明，在 ADT 期间，双膦酸盐可增加骨矿物质密度（骨折风险的替代指标）。⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸ 2011 年，FDA 批准地舒单抗作为预防 ADT 期间骨质流失和骨折的治疗方法。地舒单抗结合并抑制 NF-κB 配体（RANKL）的受体活化剂，从而减弱破骨细胞功能并延缓全身骨吸收和局部骨破坏。一项 3 期研究将 1468 名接受 ADT 的非转移性前列腺癌患者随机分配到一年两次的地舒单抗或安慰剂组。在 24 个月时，与安慰剂相比，地舒单抗增加了 6.7% 的骨矿物质密度并减少了骨折发生（1.5% vs. 3.9%）。⁶⁸⁹ 基于此研究，2011 年，FDA 批准地舒单抗作为 ADT 期间预防骨质流失和骨折的治疗药物。此外，地舒单抗还被批准用于预防骨转移患者的 SRE（参见化疗、免疫治疗和靶向治疗）。

目前，当绝对骨折风险需要药物治疗时，推荐使用地舒单抗（60mg，每 6 个月）、唑来膦酸（5mg IV，每年一次）或阿仑膦酸（70mg PO，每周一次）进

行治疗。国际临床密度测量学会建议在治疗开始前进行基线 DEXA 扫描，并在治疗一年后进行随访 DEXA 扫描以监测反应。不推荐使用骨转换生化标志物。目前尚无关于检测维生素 D 最佳频率的指南，但可以在获得 DEXA 扫描时测量维生素 D 水平。

糖尿病和心血管疾病

在一项具有里程碑意义的基于人群的研究中发现，ADT 与较高的糖尿病和心血管疾病发病率相关。⁶⁹⁰ 在控制其他变量（包括年龄和合并症）后，GnRH 激动剂 ADT 与新发糖尿病（HR, 1.44; $P < .001$ ）、冠状动脉疾病（HR, 1.16; $P < .001$ ）和心肌梗塞（HR, 1.11; $P = .03$ ）的风险增加相关。评估 ADT 与心血管死亡率之间潜在关系的研究得到了不同的结果。^{602,690-697} 在丹麦的 31,571 名前前列腺癌患者队列研究中，药物去势与心肌梗死（HR, 1.31; 95%CI, 1.16–1.49）和中风（HR, 1.19; 95%CI, 1.06–1.35）风险增加相关，而手术去势与之无关。⁶⁹⁸ 其他基于人群的研究也得出了类似的结果。^{631,699} 然而，中国台湾省国民健康保险研究数据库分析发现，LHRH 激动剂治疗或睾丸切除术的缺血事件无差异。⁷⁰⁰ 一项法国数据库研究表明，服用 LHRH 激动剂和拮抗剂的患者心血管风险相似。⁷⁰¹ 但也有数据表明，与激动剂相比，LHRH 拮抗剂可能与既存心血管疾病（心肌缺血、冠状动脉疾病、心肌梗死、脑血管意外、心绞痛或冠状动脉旁路移植术史）的男性 1 年内心脏事件风险较低相关。⁶³⁰ 近期有心血管疾病病史的患者似乎有更高的风险，⁷⁰² 增加体力活动可能会减轻接受 ADT 治疗的患者的症状和心血管副作用。⁷⁰³

另外还有一些机制可能会增加 ADT 期间患糖尿病和心血管疾病的风险。ADT 会增加脂肪量并降低去脂体重。^{683,704,705} ADT 与 LHRH 激动剂会增加空腹血浆



胰岛素水平，^{706,707}并降低胰岛素敏感性。⁷⁰⁸ADT 还会增加血清胆固醇和甘油三酯水平。^{706,709}

ADT 还可能延长 QT/QTc 间期。应考虑 ADT 的益处是否大于先天性长 QT 综合征、充血性心力衰竭和频繁电解质异常以及服用已知可延长 QT 间期药物的患者的潜在风险。应纠正电解质异常，并考虑定期监测心电图和电解质。

心血管疾病和糖尿病是普通人群发病和死亡的主要原因。基于观察到 ADT 对代谢的不良影响以及 ADT 与糖尿病和心血管疾病高发病率之间的关联，建议对接受 ADT 的患者进行筛查和干预以预防/治疗糖尿病和心血管疾病。暂不确定接受 ADT 患者的糖尿病和心血管疾病的筛查、预防和治疗策略是否应与普通人群有所不同。

CRPC 的管理

大多数晚期患者最终会失去对传统 ADT 的反应，发展为去势抵抗（也称为去势复发，CRPC）。CRPC 阶段尽管血清睾酮的去势水平低下（ $<50\text{ng/dL}$ ），但在临床、影像学或生化方面仍会进展。⁷¹⁰在初始 ADT 期间疾病进展为 CRPC 的患者应接受实验室评估，以确保去势后的睾酮水平（ $<50\text{ ng/dL}$ ； $<1.7\text{ nmol/L}$ ）。影像学检查用于监测远处转移的迹象。影响影像学检查频率的因素包括个体风险、年龄、患者整体健康状况、PSA 速度和 Gleason 分级。

对于 CRPC 患者，应继续使用 LHRH 激动剂或拮抗剂进行 ADT 以维持去势血清睾酮水平（ $<50\text{ ng/dL}$ ）。

如果 PSADT 大于 10 个月，常规影像学检查(M0)没有远处转移迹象的 CRPC

患者可以首选考虑在 ADT 继续治疗的基础上进行观察，因为这些患者的病史相对惰性。⁷¹¹如下文所述，持续性 ADT 合并二级激素疗法主要适用于 PSADT 较短（ ≤ 10 个月）的患者，因为他们的雄激素受体可能保持活跃。

对于发生转移性 CRPC 的患者，建议行转移灶活检，如果既往没做 MSI/MMR 检测，则建议补做。一旦发现为 MSI-H 或 dMMR，应转诊至遗传咨询以评估林奇综合征的可能性。这类患者需完善胚系和肿瘤组织检测，以明确是否存在同源重组基因（即 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*）突变。⁷¹²这些信息可用于遗传咨询、铂类化疗的早期应用，PARP 抑制剂的使用，或判断是否合适参加临床试验。

还应考虑对转移性 CRPC 患者进行 TMB 检测，以告知在后期治疗中能否使用帕博利珠单抗（参见下文帕博利珠单抗）。

转移性 CRPC 患者继续使用 ADT，同时依次应用其他疗法，包括二级激素疗法、化疗、免疫疗法、放射性药物和/或靶向疗法，这部分内容会在下文进一步阐述；所有患者都应接受最佳支持治疗。专家组根据既往是否接受过多西他赛和新型激素疗法为患者制定治疗方案。新型激素疗法包括转移性去势初治阶段、M0CRPC 阶段接受阿比特龙、恩扎卢胺、达罗他胺或阿帕他胺治疗或 M1CRPC 阶段的任何线数接受过上述药物的治疗。

专家组指出，目前尚未对 relugolix（口服 GnRH 拮抗剂）联合强效雄激素受体抑制剂（如恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺或醋酸阿比特龙）进行充分研究，也未对其联合化疗药物如多西他赛、卡巴他赛注射液进行研究。潜在的药物相互作用包括诱导细胞色素 P450 酶和降低 relugolix 与恩扎卢胺或阿帕他胺的浓度和疗效，以及与阿比特龙联用时对心脏 QTc 的相互作用。故需要进一步研究

relugolix 与晚期前列腺癌常用药物联合使用的剂量和药物相互作用，以确保患者的安全和适当的剂量。因此，目前不建议将 relugolix 与其他药物联合使用。在一线或多线治疗方案进展后，CRPC 患者下一步的治疗方案的制定取决高水平证据的相关药物的安全性、有效性和耐受性，以及应用于患者个体化治疗的证据。应考虑既往治疗药物的暴露情况。目前并没有很多数据证实在转移性 CRPC 中最佳的给药前后顺序（见下文 *CRPC 治疗顺序*）。治疗的选择主要基于临床考虑，包括患者偏好、既往治疗、有无内脏转移、症状和潜在的副作用。

NCCN 建议使用放射学成像（即 CT、骨成像）、PSA 检测和临床检查对接受治疗的 CRPC 患者进行密切监测，以发现疾病进展的证据。在 PSA 或骨影像学改变提示可能为肿瘤闪烁而非真正临床进展的情况下，应继续治疗直至明确的临床进展或患者无法耐受。^{713,714} 对于适合进一步行系统性治疗的患者，可合理地有序应用抗肿瘤药物。另外可选的方案是临床试验和最佳支持治疗。

CRPC 二级激素疗法

研究表明，在接受 ADT 的患者的肿瘤微环境中，雄激素自分泌和/或旁分泌合成增强。^{715,716} CRPC 中非性腺来源的雄激素可导致雄激素信号传达，从而驳斥了原先认为的 CRPC 会抵抗进一步激素治疗的错误观点。新型激素药物在非转移性和转移性 CRPC 状态中均显示出疗效，极大改变了 CRPC 治疗的范式。

阿比特龙在 M1CRPC 中的作用

2011 年 4 月，FDA 批准雄激素合成抑制剂阿比特龙与低剂量泼尼松联合用于治疗既往接受过含多西他赛化疗失败的转移性 CRPC 患者。

FDA 批准该适应证是基于一项 3 期、随机、安慰剂对照试验(COU-AA301)的结果。该试验的受试者人群为既往接受过含多西他赛治疗失败的转移性 CRPC 患者。^{717,718} 患者随机接受口服阿比特龙 1000 mg Qd(n=797)或安慰剂(n=398)，两组均接受每日泼尼松治疗。最终分析发现，阿比特龙组和安慰剂组的中位生存期分别为 15.8 个月和 11.2 个月 (HR, 0.74; 95%CI, 0.64-0.86; $P < .0001$)。⁷¹⁸ 阿比特龙还改善了至影像学进展时间、PSA 下降和疼痛缓解。^{718,719}

2012 年 12 月 10 日 FDA 进一步批准阿比特龙与低剂量泼尼松联合用于未使用过多西他赛治疗的无症状或症状轻微的转移性 CRPC。该批准基于阿比特龙联合泼尼松(n=546)与单独泼尼松(n=542)对比的随机 3 期 COU-AA-302 试验。⁷²⁰ 该试验的大多数参与者没有服用止痛药来治疗癌症疼痛，并且所有患者均无内脏转移，既往未接触过酮康唑治疗。结果显示，共同主要终点放射学 PFS 从对照组的 8.3 个月提高到实验组的 16.5 个月 (HR, 0.53; $P < .001$)。经中位随访 49.2 个月，最终分析显示 OS 得到改善 (34.7 个月 vs 30.3 个月; HR, 0.81; 95%CI, 0.70-0.93; $P = .003$)。⁷²¹ 关键次要终点症状恶化时间、开始化疗的时间、疼痛进展的时间和 PSAPFS 在阿比特龙治疗后改善显著，PSA 下降（下降幅度超过 >50% 者，62% vs 24%）和影像学反应 (RECIST 评效，36% vs 16%) 更为普遍。

阿比特龙/泼尼松最常见的不良反应 (>5%) 包括疲劳 (39%)；背部或关节不适 (28%-32%)；外周水肿 (28%)；腹泻、恶心或便秘 (22%)；低钾血症 (17%)；低磷血症 (24%)；心房颤动 (4%)；肌肉不适 (14%)；潮热 (22%)；尿路感染、咳嗽、高血压 (22%，4% 重度高血压)；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是天冬氨酸氨基转移酶和/或丙氨酸氨基转移酶升高（11%–12%），或心脏疾病（19%，严重者 6%）。

2018 年 5 月，FDA 批准了一种新型阿比特龙细颗粒制剂联合甲基泼尼松龙用于治疗转移性 CRPC 患者。^{722,723} 对健康男性的研究中证明，这种 500mg 的制剂相当于 1000mg 原研制剂。^{724,725} 在一项 2 期治疗等效性研究中，允许 53 名先前未接受阿比特龙、恩扎卢胺、镭 223 或化疗的转移性 CRPC 患者（多西他赛治疗转移性 CRPC 在入组前 1 年以上完成）被随机分配到新型细颗粒制剂 500mgQd+甲基泼尼松龙 4mgbid 口服或 1000mg 原始制剂 1000mgQd+泼尼松 5mgbid 口服。⁷²⁶ 根据血清睾酮水平、PSA 反应和阿比特龙药代动力学证实药物剂量的生物等效性。两组的总不良事件发生率和 3/4 级不良事件发生率相似，肌肉骨骼和结缔组织疾病在原研治疗患者中的发生率更高（37.9% vs 12.5%）。专家组认为，在治疗转移性 CRPC 患者时，可以使用阿比特龙细颗粒制剂替代阿比特龙原制剂（2A 类）。

根据上述研究结果，阿比特龙为 1 类证据，是既往未接受过新型激素治疗的转移性 CRPC 的首选方案。对于转移性 CRPC 且既往接受过新型激素治疗的患者，阿比特龙包含在*其他推荐的治疗方案类别中*。阿比特龙细颗粒制剂作为可选方案包含在所有转移性 CRPC 状态下的其他推荐选项中。

阿比特龙应与类固醇同时使用（口服泼尼松 5 mgbid 或甲基泼尼松龙 4 mg bid，取决于给予的制剂）以消除可能由于治疗引起的盐皮质激素过量情况的发生。这些体征包括高血压、低钾血症和外周水肿。因此，在阿比特龙治疗期间，有必要每月监测肝功能、钾和磷酸盐水平以及血压。有必要对心脏病进行

症状导向评估，特别是针对已患有心血管疾病的患者。

一项针对 75 名 M1CRPC 患者的随机 2 期非劣效性研究比较了隔夜禁食后 1000 mg/天的阿比特龙和低脂早餐后 250 mg/天的阿比特龙。⁶⁴⁴ 主要终点是 PSA 的对数变化，次要终点是 PSA 反应($\geq 50\%$)和 PFS。结果发现，主要终点（PSA 的对数变化，-1.59vs-1.19）和次要终点 PSA 反应（58% vs 50%）均有利于低剂量组，两组的 PFS 相同，均为 9 个月。根据预定标准明确了低剂量治疗的非劣效性。因此，对于不服用或负担不起标准剂量的患者，阿比特龙可以在低脂早餐后以 250 mg/天的剂量给药，作为隔夜禁食后 1000 mg/天的剂量的替代方案。节省的成本可以减少经济压力并提高依从性。食物对药物吸收的影响无法预测；如果在修改剂量（250 mg 与食物同服）中观察到毒性过度，应监测副作用并改用标准剂量（空腹 1000 mg）。

阿比特龙联合地塞米松在 M1CRPC 中的作用

对于使用任一阿比特龙制剂出现疾病进展的转移性 CRPC，可以考虑将泼尼松转换为地塞米松 1mg/天。试验表明，使用这种策略可以改善 PSA 反应和 PFS 以及安全性。

SWITCH 研究是一项单臂、开放标签、2 期研究，纳入了 26 名患者。⁷²⁷ 主要终点，即 6 周内 PSA 下降 $\geq 30\%$ 的患者比例为 46.2%。没有观察到明显的毒性，并且观察到两个放射学反应。在另一项研究中，48 名连续使用阿比特龙联合泼尼松后疾病进展的 mCRPC 患者改用阿比特龙联合 0.5mg/天地塞米松。⁷²⁸ 中位 PFS 的主要终点为 10.35 个月，56%的患者 PSA 水平下降或稳定。

恩扎卢胺在 M0 和 M1 CRPC 中的作用



2012 年 8 月 31 日，FDA 批准了新一代抗雄激素药物恩扎卢胺，用于治疗既往接受过多西他赛化疗失败的转移性 CRPC。^{729,730} 该批准是基于一项随机、3 期、安慰剂对照 AFFIRM 试验的结果。^{731,732} 该试验将 1199 名患者以 2:1 的比例随机分配到恩扎卢胺或安慰剂组，主要终点是 OS。恩扎卢胺的中位生存期从 13.6 个月提高到 18.4 个月 (HR, 0.63; $P < .001$)。所分析的所有亚组的生存率都有所提高。次要终点包括 PSA 下降 >50% 的患者比例 (54% vs 2%)、影像学反应 (29% vs 4%)、影像学 PFS (8.3 vs 2.9 个月) 和首次 SRE 的时间 (16.7 个月 vs 13.3 个月) 均有显著改善。与安慰剂相比，使用恩扎卢胺 QOL 得到改善。不良事件轻微，包括疲劳 (34% vs 29%)、腹泻 (21% vs 18%)、潮热 (20% vs 10%)、头痛 (12% vs 6%) 和癫痫发作 (0.6% vs 0%)。心脏疾病的发生率在两组之间没有差异。恩扎卢胺的剂量为每天 160 mg。AFFIRM 研究中的患者继续接受 LHRH 激动剂/拮抗剂治疗，并且可以接受骨支持治疗药物。恩扎卢胺 FDA 标签中的癫痫发作风险为 0.9%，而 AFFIRM 研究中为 0.6%。^{729,731}

另一项 3 期试验 PREVAIL 研究了化疗前恩扎卢胺的作用。研究将 1717 名未接受过化疗的转移性前列腺癌患者随机分配到恩扎卢胺或安慰剂组。^{733,734} 由于治疗组获益显著，该研究提前停止。与安慰剂组相比，恩扎卢胺组中位 PFS (20.0 个月 vs 5.4 个月) 和中位 OS (35.3 个月 vs 31.3 个月) 均有所提高。所有次要终点也得以改善 (例如，直到化疗开始或第一次 SRE 的时间)。

两项随机临床试验结果显示恩扎卢胺可能优于比卡鲁胺。TERRAIN 研究以 1:1 的方式将 375 名初治转移性 CRPC 患者随机分配至恩扎卢胺 160 mg/天或比卡鲁胺 50 mg/天。⁷³⁵ 与比卡鲁胺组相比，恩扎卢胺组的 PFS 改善显著 (定义

为 PSA 进展、软组织进展、或发生额外骨转移)，两组的中位进展时间分别为 5.8 个月 vs 15.7 个月 (HR, 0.44; 95%CI, 0.34-0.57)。

STRIVE 试验以 1:1 的方式将 396 名 M0 或 M1 初治 CRPC 患者随机分配至恩扎卢胺 160 mg/天或比卡鲁胺 50 mg/天。⁷³⁶ 本研究的主要终点是 PFS，定义为 PSA 进展、放射学检查疾病进展或任何原因导致的死亡。与比卡鲁胺相比，恩扎卢胺将进展或死亡风险降低了 76% (HR, 0.24; 95%CI, 0.18-0.32)。这些研究表明，在选择抗雄激素药物进行 CRPC 二级激素治疗的患者中，恩扎卢胺较比卡鲁胺能进一步延长 PFS。鉴于药物的不同副作用以及恩扎卢胺的成本增加，某些患者仍可考虑使用比卡鲁胺。

因此，恩扎卢胺是既往未接受过新型抗雄激素药物治疗的转移性 CRPC 的 1 类首选推荐。对于既往接受过新型抗雄激素治疗的转移性 CRPC，恩扎卢胺包含在*其他推荐的方案组中*。

随机、双盲、安慰剂对照的 3 期 PROSPER 试验评估了恩扎卢胺在 1401 名非转移性 CRPC 患者中的应用。⁷³⁷ PSADT ≤ 10 个月的患者根据 PSADT (<6 个月 vs. ≥6 个月) 和是否使用骨保护制剂进行分层，并以 2:1 的比例随机分配到恩扎卢胺 (160mg/天) + ADT 或安慰剂加 ADT。与安慰剂相比，恩扎卢胺改善了无转移生存的主要终点 (36.6 个月 vs 14.7 个月; 转移或死亡的 HR, 0.29; 95%CI, 0.24-0.35; $P < .0001$)，延长中位 OS (67.0 个月 vs. 56.3 个月; 死亡 HR, 0.73; 95%CI, 0.61-0.89; $P = .001$)。⁷³⁸ 不良事件包括疲劳 (33% vs. 14%)、高血压 (12% vs 5%)、主要不良心血管事件 (5% vs 3%) 和精神障碍 (5% vs 2%)。与安慰剂相比，恩扎卢胺延缓了疼痛进展、症状恶化和功能状态下降。⁷³⁹



FDA 于 2018 年 7 月 13 日将恩扎卢胺的批准范围扩大到包括非转移性 CRPC 患者，^{729,730} 专家组认为，PSADT≤10 个月的 M0 CRPC 患者可以选择恩扎卢胺（1 类，首选）。

接受恩扎卢胺的患者对食物摄入没有限制，允许但不要求同时使用泼尼松。⁷³¹

阿帕他胺在 M0 CRPC 中的作用

2018 年 2 月 14 日 FDA 批准阿帕他胺用于治疗非转移性 CRPC。⁶⁴⁸ 该批准基于对 1207 名 PSADT≤10 个月 M0CRPC 患者进行的 3 期 SPARTAN 试验。

⁷⁴⁰ 参与者根据 PSADT (>6 个月 vs.≤6 个月)、有无使用骨保护制剂和有无转移性盆腔淋巴结 (N0vs.N1) 进行分层。中位随访 20.3 个月后，与安慰剂联合 ADT 相比，阿帕他胺 240mg/天联合 ADT 改善了主要终点无转移生存期 (40.5 个月 vs 16.2 个月；转移或死亡的 HR, 0.28；95%CI, 0.23–0.35; $P < .001$)。不良事件包括皮疹 (24% vs 5.5%)、骨折 (11% vs 6.5%) 和甲状腺功能减退 (8% vs 2%)。故可向 PSADT≤10 个月 M0 CRPC 患者提供阿帕他胺（1 类）。对 SPARTAN 研究的一项预先指定的探索性分析中发现，阿帕他胺组和安慰剂组患者 QOL 均维持稳定。⁷⁴¹

中位随访 52 个月后显示，与安慰剂相比，SPARTAN 参与者的中位 OS 得到改善 (73.9 个月 vs 59.9 个月；HR, 0.78；95%CI, 0.64–0.96； $P = .016$)。

⁷⁴² 尽管有 19% 的参与者从安慰剂组交叉到阿帕他胺组，但实验组的 OS 还是达到了预设的统计学意义。

阿帕他胺是 PSADT≤10 个月的 M0CRPC 患者的 1 类首选方案。

达罗他胺在 M0 CRPC 中的作用

2019 年 7 月 30 日 FDA 批准达罗他胺用于治疗非转移性 CRPC。^{743,744} 3 期 ARAMIS 研究将 1509 名 PSADT≤10 个月的 M0CRPC 和按 2:1 随机分配到达罗他胺 (600 mg, bid) 或安慰剂。⁷⁴⁵ 参与者根据 PSADT (>6 个月 vs.≤6 个月) 和破骨细胞靶向药物的使用进行分层。经中位随访 17.9 个月，与安慰剂相比，达罗他胺改善了主要终点无转移生存时间 (40.4 个月 vs 18.4 个月；转移或死亡的 HR, 0.41；95%CI, 0.34–0.50； $P < .001$)。ARAMIS 安慰剂组的患者交叉入达罗他胺 (n=170) 或接受其他延长生存的药物 (n=137)。在中位随访 29.0 个月后，最终分析显示，达罗他胺组的死亡风险比安慰剂组降低 31% (死亡 HR, 0.69；95% CI, 0.53–0.88； $P = 0.003$)。⁷⁴⁶ 两组的 3 年 OS 分别为 83% (95%CI, 80–86) 和 77% (95%CI, 72–81)。治疗组发生率更高的不良事件包括疲劳 (12.1% vs 8.7%)、四肢疼痛 (5.8% vs 3.2%) 和皮疹 (2.9% vs 0.9%)。达罗他胺和安慰剂之间的骨折发生率相似 (4.2% vs 3.6%)。⁷⁴⁵

达罗他胺是 PSADT≤10 个月的 M0CRPC 患者的首选选择（1 类证据）。

其它二级激素治疗

二级激素治疗的其他选择包括第一代抗雄激素、抗雄激素停药、皮质类固醇或酮康唑（肾上腺酶抑制剂）和氢化可的松。^{747–749} 然而，这些策略中没有一个在随机临床试验中被证明可以延长生存期。

一项随机 2 期试验 TRANSFORMER 比较了双极雄激素治疗 (BAT) 与恩扎卢胺对 195 名无症状转移性 CRPC 患者的 PFS 的影响，这些患者之前曾使用阿比特龙治疗。⁷⁵⁰ BAT 导致血清睾酮水平在高低之间快速变化循环，从而能破坏低水平睾酮状态下雄激素受体的适应性上调。BAT 组的患者接受环戊丙酸睾酮



400 mg Q28 天肌肉注射。两组的 PFS 均为 5.7 个月 (HR, 1.14; 95%CI, 0.83–1.55; $P = .42$)。疾病进展后允许交叉, 两组 OS 相似。BAT 组患者报告的 QOL 更佳。专家小组等待有关该研究数据的进一步更新。

化疗、免疫及靶向治疗在 M1 前列腺癌中的作用

最近的研究增加了转移性 CRPC 的治疗选择, 这取决于患者的症状存在与否、转移灶的位置和某些生物标志物的存在。

多西他赛

两项随机 3 期研究在 1006 名患者中评估了在有症状或快速进展的 CRPC 中进行多西他赛为基础的治疗方案 (TAX 327 和 SWOG 9916)。^{609,751,752}TAX 327 在 1006 名患者中比较了多西他赛 (Q3w 或 Qw) 加泼尼松与米托蒽醌加泼尼松两种治疗方案。⁷⁵¹多西他赛 Q3w 的中位 OS 高于米托蒽醌 (18.9 个月 vs. 16.5 个月; $P = .009$)。这种生存获益在长期随访中得以维持。⁷⁵²SWOG 9916 研究还显示, 与米托蒽醌加泼尼松相比, 多西他赛联合雌莫司汀可提高生存率。⁶⁰⁹

多西他赛已获 FDA 批准用于转移性 CRPC。标准方案是每 3 周一次。多西他赛 Q3w 的替代方案是 50 mg/m²Q2w。该方案基于一项大型随机 2 期试验。试验纳入 346 名转移性 CRPC 患者, 随机接受多西他赛每 2 周一次或每 3 周一次化疗, 每名患者均维持 ADT 和泼尼松治疗。⁷⁵³2 周疗法的患者平均生存时间为 19.5 个月, 而 3 周疗法为 17.0 个月 ($P = .015$)。疾病进展时间和 PSA 下降率两个指标也更支持 2 周疗法, 且该组患者的耐受性提高; 发热性中性粒细胞发生率从 3 周疗法的 14% 下降为 4%, 其他毒性和总体 QOL 相似。

多西他赛是治疗有症状转移性 CRPC 的传统支柱, 一般不常用于无症状患者, 但当患者出现快速进展或内脏转移迹象但无症状时可考虑使用。在转移性 CRPC 状态下, 患者使用多西他赛治疗 ≥ 8 个周期, OS 获益可能更佳, 但在转移性去势初治和 CRPC 状态下, 需要进行前瞻性试验来测试多西他赛 6 个 vs 10 个治疗周期的获益情况。⁷⁵⁴GETUG-AFU15 试验的回顾性分析表明, 多西他赛仅对在去势初治状态下接受多西他赛治疗的部分 CRPC 患者有益。⁷⁵⁵

因此, 多西他赛是治疗既往未接受过该化疗药物的转移性 CRPC 的 1 类首选方案。专家组认为, 如果在去势初治状态下行多西他赛化疗, 后在转移性 CRPC 阶段行新型抗雄激素进展后, 可以选择多西他赛再挑战进行治疗。

根据两项 3 期试验 (ECOG 3805/CHAARTED 和 STAMPEDE) 的结果, 多西他赛也被列为去势初治前列腺癌和远处转移患者的前线选择。^{429,756}

CHAARTED 将 790 名转移性初治前列腺癌患者随机分配至多西他赛组 (75 mg/m²IVq3 周 x6 剂) 加 ADT 或单独 ADT。⁷⁵⁶中位随访 53.7 个月后, 联合组患者的 OS 比 ADT 组长 (57.6 个月 vs 47.2 个月; HR, 0.72; 95% CI, 0.59–0.89; $P = .002$)。⁷⁵⁷亚组分析表明, 65% 的高肿瘤负荷参与者的生存获益更明显 (HR, 0.63; 95% CI, 0.50–0.79; $P < .001$)。在 CHARTED 中, 低肿瘤负荷患者并没有从多西他赛中生存获益 (HR, 1.04; 95% CI, 0.70–1.55; $P = .86$)。

STAMPEDE 试验是一项多组、多阶段 3 期试验, 纳入 M0 和 M1 去势初治前列腺癌患者。⁴²⁹M1 人群的结果基本上证实了 CHARTED 试验中多西他赛 (75 mg/m²IVq3 周 x6 剂) 联合 ADT 的疗效。在 STAMPEDE 中, 未对 1087 名转移性疾病患者的疾病范围进行评估, 但在所有 M1 疾病患者中, ADT 联合多



西他赛组的中位 OS 组为 5.4 年，而 ADT 组为 3.6 年（两组之间的差异为 1.8 年，而 CHARTED 研究中两组的差异为 1.1 年）。STAMPEDE 试验的结果似乎证实了 CHARTED 试验的结果。

低肿瘤负荷转移灶患者可早期给予多西他赛联合 ADT 治疗；然而，与高肿瘤负荷患者相比，他们从治疗中获益相对较低，因为在 ECOG CHARTED 研究或类似的欧洲试验(GETUG-AFU 15)中，该亚组的生存结果均没有明确改善。

^{756,758,759} 随机对照试验 meta 分析的结论是，多西他赛在这种情况下（转移性前列腺癌）有 OS 获益，但治疗获益不取决于肿瘤负荷的大小。⁷⁶⁰⁻⁷⁶²

在 STAMPEDE 中，多西他赛+ADT 和阿比特龙+ADT 进行了直接随机对比。结果显示，两种治疗方案在转移性去势初治前列腺癌患者中的疗效和安全性结果相似。⁴³¹

卡巴他赛注射液

2010 年 6 月，FDA 批准了卡巴他赛注射液，一种半合成紫杉烷衍生物，用于既往接受过含多西他赛治疗的转移性 CRPC。一项国际随机 3 期试验(TROPIC) 将 755 名转移性 CRPC 患者随机分配接受卡巴他赛注射液 25mg/m² 或米托蒽醌 12mg/m²，每人每天使用泼尼松。⁷⁶³ 与米托蒽醌相比，卡巴他赛注射液组的 OS 改善了 2.4 个月 (HR, 0.72; *P* < .0001)。生存率的提高与卡巴他赛注射液的较高毒性死亡率相平衡 (4.9% vs 1.9%)，这在很大程度上是由于败血症和肾衰竭发生率的差异。在 7.5% 的卡巴他赛注射液治疗患者和 1.3% 的米托蒽醌治疗患者中观察到发热性中性粒细胞减少症。在卡巴他赛注射液治疗的患者中，严重腹泻(6%)、疲劳(5%)、恶心/呕吐(2%)、贫血(11%)和血小板减少症(4%)的发生率也较高，说明在这种情况下需要保持警惕，预防或及时处

理，以防止发热性中性粒细胞减少症的发生。在中位随访 25.5 个月的更新分析中，卡巴他赛注射液组的生存获益继续维持。⁷⁶⁴ 此外，该试验的事后分析结果表明，卡巴他赛注射液治疗后发生 ≥3 级中性粒细胞减少症与 PFS 和 OS 的改善有关。⁷⁶⁵

3 期开放标签、多国、非劣效性 PROSELICA 研究在 1200 名使用多西他赛治疗进展的转移性 CRPC 患者中比较了卡巴他赛注射液 20 mg/m² 和卡巴他赛注射液 25 mg/m²。⁷⁶⁶ 发现低剂量不劣于高剂量，两组的中位 OS 分别为 13.4 个月 (95%CI, 12.19–14.88) 和 14.5 个月 (95%CI, 13.47–15.28)，并且 3/4 级不良事件减少 (39.7% vs. 54.5%)。特别是，低剂量组和高剂量组的 ≥3 级中性粒细胞减少率分别为 41.8% 和 73.3%。卡巴他赛注射液 20 mg/m² Q3w ± 生长因子支持，可推荐给合适的患者。对于希望治疗更激进的体能良好的患者，则可以考虑使用卡巴他赛注射液高剂量 25mg/m²。

FIRSTANA3 期研究的最新结果表明，卡巴他赛注射液对未接受过化疗的 m CRPC 患者具有临床活性。⁷⁶⁷ 在 20 mg/m² 卡巴他赛注射液、25 mg/m² 卡巴他赛注射液和 75mg/m² 多西他赛三组中，主要终点中位 OS 相似，分别为 24.5 个月、25.2 个月和 24.3 个月。与多西他赛相比，卡巴他赛注射液的周围感觉神经病变发生率较低，特别是在 20 mg/m² 时发生率更低 (12% vs 25%)。因此，不适合或不耐受多西他赛，或既往有轻度周围神经病变的患者应考虑使用卡巴他赛注射液。⁷⁶⁷

NCCN 指南小组将卡巴他赛注射液列为有症状转移性 CRPC 在多西他赛治疗进展后的一种选择。根据随机 3 期研究数据（参见上文的卡巴他赛注射液），对于既往还接受过新型激素治疗的患者，此为 1 类推荐。^{763,767} NCCN 专家组成



员一致认为，多西他赛再挑战可能对某些患者有用（2A 类而不是 1 类证据），尤其是那些在先前多西他赛的治疗中没有明确进展人群。在转移性去势初治状态下接受过多西他赛联合 ADT 的患者可以考虑多西他赛再挑战。

多中心 CARD 研究是一项随机、开放标签的临床试验，在 255 名既往接受过多西他赛和阿比特龙或恩扎卢胺治疗的转移性 CRPC 患者中比较了卡巴他赛注射液与阿比特龙或恩扎卢胺的疗效。⁷⁶⁸ 与阿比特龙或恩扎卢胺相比，卡巴他赛注射液 25mg/m² 联合类固醇改善了主要研究终点影像学 PFS (8.0vs3.7 个月；HR, 0.54; $P < .0001$)，并降低了死亡风险 (13.6vs11.0 个月；HR, 0.64; $P = .008$)。卡巴他赛注射液还与疼痛反应率增加、疼痛进展时间延迟和 SRE 相关。⁷⁶⁹ 因此，卡巴他赛注射液作为转移性 CRPC 使用多西他赛进展后的首选方案写入指南（是多西他赛和一种新型的激素疗法治疗进展后的 1 类推荐）。

卡巴他赛注射液应与类固醇同时使用（化疗当天每天使用泼尼松或地塞米松）。医师应遵循当前的预防性白细胞生长因子使用的准则，尤其在既往接受过多重治疗的高危人群中。此外，支持治疗应包括止吐药（预防性抗组胺药、H2 拮抗剂和皮质类固醇预防）和缓解症状的止泻药等。在一项小型 I 期剂量递增研究中，卡巴他赛注射液在肝功能不全患者中进行了测试。⁷⁷⁰ 卡巴他赛注射液在轻度至中度肝功能不全患者中是可耐受的。但是严重肝功能不全的患者不应使用卡巴他赛注射液。临床疾病进展或不耐受时应停用卡巴他赛注射液。

卡巴他赛注射液/卡铂

卡巴他赛注射液 20 mg/m²+卡铂 AUC4 mg/mL/分钟再联合生长因子支持，可考虑用于部分侵袭性变异型转移性 CRPC 的合适患者（如内脏转移、低 PSA 和大体积肿瘤、乳酸脱氢酶高、癌胚抗原高、溶解性骨转移、NEPC 组织学）

或带有预后不佳的基因组学（*PTEN*、*TP53* 和 *RB1* 中至少 2 个缺陷）患者。该建议基于 1-2 期、开放标签、随机研究。⁷⁷¹ 在 2 期部分中，160 名患者随机接受卡巴他赛注射液单药或联合卡铂的治疗，主要终点是研究者评估的 PFS。在意向治疗人群中，卡巴他赛注射液组的中位 PFS 为 4.5 个月，而卡巴他赛注射液/卡铂组为 7.3 个月 (HR, 0.69; 95%CI, 0.50-0.95; $P = .018$)。最常见的 3-5 级不良事件，包括疲劳、贫血、中性粒细胞减少和血小板减少在联合治疗组中更为常见。事后分析显示，与卡巴他赛注射液组相比，联合组中患有侵袭性变异型疾病的患者的中位 PFS 更长 (7.5 个月 vs.1.7 个月; $P = .017$)。另一方面，对于没有侵袭性变异肿瘤的患者，两组的中位 PFS 相似 (6.5 个月 vs.6.3 个月; $P = .38$)。

Sipuleucel-T (免疫治疗)

2010 年 4 月，sipuleucel-T 成为第一个获得 FDA 批准的新型癌症免疫治疗药物。这种自体癌症“疫苗”的制备过程需要从每位患者身上收集含有抗原呈递细胞的白细胞成分；然后将收集的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)；最后进行细胞回输。关键研究是一项 3 期、多中心、随机、双盲试验(D9902B)。⁷⁷² 512 名症状轻微或无症状的转移性 CRPC 患者按 2:1 随机分配接受 sipuleucel-T 或安慰剂治疗。18.2% 的患者之前接受过化疗，其中包括多西他赛；要求入组前 3 个月不进行化疗和 1 个月不使用类固醇。疫苗组的中位生存期为 25.8 个月，而对照组为 21.7 个月。在子集分析中发现，先前接受和未接受过化疗的患者均从 sipuleucel-T 治疗中获益。Sipuleucel-T 治疗使死亡风险降低了 22% (HR, 0.78; 95%CI, 0.61–0.98; $P = .03$)。常见并发症包括轻度至中度寒战



(54.1%)、发热 (29.3%) 和头痛 (16.0%)，这些症状通常是短暂的。

前瞻性注册研究 PROCEED 从 2011 年到 2017 年招募了 1976 名转移性 CRPC 患者，中位随访时间为 46.6 个月。⁷⁷³ sipuleucel-T 的安全性和耐受性与之前的研究结果一致，中位 OS 为 30.7 个月 (95%CI, 28.6-32.2 个月)。

Sipuleucel-T 是部分既往未接受过多西他赛或新型激素治疗转移性 CRPC 患者的 1 类选择。未见内脏转移患者使用 sipuleucel-T 的获益报道，故不推荐用于内脏转移的患者。Sipuleucel-T 也不推荐用于小细胞/神经内分泌前列腺癌患者。专家组更倾向于将 sipuleucel-T 作为无症状或症状轻微的转移性 CRPC 患者的初始治疗，因为这类患者肿瘤负荷小，免疫功能可能更完整。对于既往接受过多西他赛或新型激素治疗的转移性 CRPC，sipuleucel-T 也是一种选择，但不适用于这两种治疗都失败后的患者。患者应具有良好的体能水平 (ECOG 0-1)，预计预期寿命大于 6 个月，且无肝转移。临床医生和患者应该意识到通常的获益标志物 (PSA 下降和骨扫描或 CT 扫描改善) 不会出现。因此，使用当前可用的测试手段无法明确个体患者的获益。

sipuleucel-T 失败后的治疗应根据临床指征进行，特别是在出现症状的时候。

帕博利珠单抗

FDA 于 2017 年 5 月 23 日批准抗 PD1 抗体帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者，这些患者在先前的治疗中出现进展，并且没有令人满意的替代治疗方案。⁷⁷⁴ 适应证此后已扩大到包括几种癌症类型，但不包括前列腺癌。⁷⁷⁵ 针对这一适应证的帕博利珠单抗的成人推荐剂量为每 3 周 200 mgQ3w 或 400 mgQ6w。

FDA 加速批准的依据是在涉及 MSI-H 或 dMMR 结直肠癌 (n=90) 或非结直肠癌 (n=59) 癌症的五项临床研究中 对 149 名患者的治疗，客观缓解率为 40% (59/149)。⁷⁷⁴ 所有患者均接受了 ≥1 种先前治疗方案。在非结直肠队列中，两名患者患有转移性 CRPC：一名获得部分客观缓解，另一名患者病情稳定超过 9 个月。

据报道，越来越多的转移性 CRPC 患者接受了帕博利珠单抗治疗。^{79,776-780} 在一项早期研究中，10 名非内脏转移 (骨=7；淋巴结=2；骨和肝=1) 使用过恩扎卢胺进展的 CRPC 患者接受了恩扎卢胺联合帕博利珠单抗的联合治疗。⁷⁷⁶ 一些患者既往还接受过其他治疗 (去势初治阶段使用多西他赛、阿比特龙和/或 sipuleucel-T)。10 名经治患者中有 3 名 PSA 接近 CR。这三名患者中有两名有放射影像学可测量的疾病，并取得了影像学 PR (包括肝转移反应)。在其余患者中，3 名 SD，4 名没有临床获益的证据。对两名 PSA 应答者和两名 PSA 无应答者的活检组织进行遗传分析显示，一名应答者为 MSI-H 肿瘤，而另一名应答者和两名无应答者则并非 MSI-H 肿瘤。非随机 Ib 期 KEYNOTE-028 试验包括 23 名晚期进展性前列腺癌患者，其中 74% 患者既往接受过 ≥ 两种治疗方案。⁷⁷⁸ 研究者评估的客观缓解率为 17.4% (95%CI, 5.0%-38.8%)，有 4 个确认的 PR。8 名患者 (34.8%) SD。在中位随访 7.9 个月 后，61% 患者发生了与治疗相关的不良事件；17% 经历了 3/4 级事件 (即 4 级脂肪酶升高、3 级周围神经病变、3 级虚弱、3 级疲劳)。

KEYNOTE-199 是一项多队列、开放标签的 II 期研究，在 258 名既往接受过多西他赛和至少一种新的激素疗法的转移性 CRPC 患者中进行，无论患者 MSI 状态如何，以评估帕博利珠单抗的疗效。⁷⁸¹ 队列 1 和 2 包括患者分别为 PD-



L1 阳性(n=133)和 PD-L1 阴性(n=66)人群。队列 3 包括那些以骨转移为主且 PD-L1 表达阳性或阴性的患者 (n=59)。队列 1 和 2 中 ORR 的主要终点是分别为 5% (95%CI, 2%–11%) 和 3% (95%CI, <1%–11%)。反应持久 (范围, 1.9–≥21.8 个月)。

帕博利珠单抗最常见的不良事件是疲劳、瘙痒、腹泻、厌食、便秘、恶心、皮疹、发烧、咳嗽、呼吸困难和肌肉骨骼疼痛。帕博利珠单抗还可能与免疫介导的副作用有关, 包括结肠炎、肝炎、内分泌病、肺炎或肾炎。

根据现有数据, 对于在转移性 CRPC 阶段已使用至少一种系统性治疗的患者, 专家组支持在 MSI-H 或 dMMR 转移性 CRPC 患者中使用帕博利珠单抗, 在转移性 CRPC 中 MMR 缺乏的发生率估计为 2-5%^{43,777}, 可以使用 DNA 检测或免疫组织化学检测 MSI-H 或 dMMR。如果确定肿瘤为 MSI-H 或 dMMR, 专家组建议转诊至遗传咨询, 以考虑进行林奇综合征的胚系检测。

2020 年 6 月, FDA 加速批准帕博利珠单抗用于无法切除或转移性 TMB(TMB-H)[≥10 个突变/兆碱基(mut/Mb)]实体瘤的患者, 这些实体瘤在既往治疗后进行展缺乏令人满意的替代治疗选择。⁷⁷⁵ 该批准基于多队列、非随机、开放标签、2 期 KEYNOTE-158 试验的前瞻性生物标志物分析结果。⁷⁸² 该试验纳入 233 名不可切除或转移性实体瘤患者, 其中 6 人为前列腺癌。⁷⁸⁰ 这项前瞻性 TMB 研究包括肛门癌、胆管癌、宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、神经内分泌癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、甲状腺癌和外阴癌患者。在高 TMB 组的 30/102 名 (29%; 95%CI, 21%–39%) 和 TMB 不高组的 43/688 名患者 (6%; 95%) 中观察到客观缓解 (置信区间, 5%–8%)。基于帕博利珠单抗的其他研究, 安全性符合预期。因此, 专家组将帕博利珠单抗作为既往多西他赛和/

或新型激素治疗失败且 TMB>10 mut/Mb 的转移性 CRPC 患者的一种选择。

米托蒽醌

两项随机试验评估了米托蒽醌在转移性 CRPC 中的作用。^{783,784} 尽管 OS 没有改善, 但使用米托蒽醌可以看到姑息反应和 QOL 改善。

米托蒽醌可用于缓解有症状的转移性 CRPC 患者, 这些患者在既往多西他赛治疗后疾病进展后不能耐受其他治疗。

DNA 修复基因突变的治疗选择

早期研究表明, 同源重组修复(HRR)基因 (例如 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2*) 的胚系和体细胞突变预示着使用多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂可能会带来临床获益。⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷ PARP 抑制剂是通过合成致死性概念发挥其活性的口服药物。⁷⁸⁸ 目前, FDA 批准了两种 PARP 抑制剂用于前列腺癌 (参见下文 *奥拉帕利* 和 *卢卡帕尼*)。^{789,790}

据报道, DNA 修复缺陷也可预测 CRPC 和其他癌症对铂类药物的敏感性。⁷⁹¹⁻⁷⁹⁵ 铂类药物在没有分子选择的 CRPC 患者中显示出一些活性。⁷⁹⁶ 有必要针对 DNA 修复基因突变的 CRPC 患者开展铂类药物的研究。

此外, 最近的一项研究表明, DNA 修复基因胚系突变的转移性 CRPC 选择阿比特龙或恩扎卢胺可能会比紫杉醇类药物治疗预后更佳。但是需要注意的是, 带 HRR 基因突变和没有突变的转移性 CRPC 疗效相似。^{797,798}

CDK12 突变往往有侵袭性, 患者转移率高, OS 短。对激素疗法、PARP 抑制剂或紫杉烷类反应也不佳。两项大型、多机构、回顾性研究表明, 11%-33%



带有 *CDK12* 突变的转移性 CRPC 患者对 PD-1 抑制剂（即纳武利尤单抗、帕博利珠单抗）有治疗反应，且其中一部分疗效持久。^{799,800} 专家组等待更多关于在 *CDK12* 突变患者中使用 PD-1 抑制剂的报道。

奥拉帕利

奥拉帕利的前期临床数据表明，该药物对 HRR 基因突变的患者有良好的活性，但对没有 HRR 突变的患者无效。^{786,787,801} 随机对照 PRO found 3 期研究评估在既往至少使用过一种新型激素治疗（阿比特龙或恩扎卢胺，允许最多使用过一种紫杉烷制剂但不强制）进展的转移性 CRPC 患者中，使用奥拉帕利 300mgbid 与医生选择阿比特龙或恩扎卢胺治疗的效果。⁸⁰² 患者必须有体细胞或生殖系 HRR 基因突变，被分配到两个队列之一：队列 A 包括具有 *BRCA1/2* 或 *ATM* 突变的患者，队列 B 包括在其他 12 个 HRR 基因（*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 或 *RAD54L* 中至少有一个突变的患者）。在队列 A 中使用奥拉帕利达到了主要终点放射学 PFS 的改善（HR，0.34；95%CI，0.25-0.47；*P* < .001），并且在包括两个队列的整个研究人群中，放射学 PFS 也优于对照组（HR，0.49；95%CI，0.38–0.63；*P* < .001）。

最终分析显示，在队列 A 中，尽管对照组 131 名患者中有 86 例（66%）在疾病进展后交叉使用奥拉帕利，但奥拉帕利组的 OS 仍得到改善（HR，0.69；95%CI，0.50-0.97；*P* = .02）。⁸⁰³

专家组指出，不同的基因突变对奥拉帕利的反应可能存在异质性。例如，具有 *BRCA2* 突变的患者在使用奥拉帕利时 OS 获益（HR，0.59；95%CI，0.37–

0.95），而 *ATM* 突变患者的 OS 则无获益（HR，0.93，95%CI，0.53–1.75）。⁸⁰³ 此外，在 PROfound 研究中，某些发生突变的基因的患者数目很少。例如，只有 4 名患者具有 *BRIP1* 突变（奥拉帕利组 2 名，对照组 2 名），2 名具有 *RAD51D* 突变（均在奥拉帕利组），没有患者有 *RAD51C* 突变。⁸⁰²

由于 PROfound 试验疗效数据良好，FDA 于 2020 年 5 月批准奥拉帕利（300mg，bid）用于 14 个基因（*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 或 *RAD54L*）中至少有一个基因存在有害或疑似有害的胚系或体细胞 HRR 基因突变，并且之前接受过恩扎卢胺或阿比特龙治疗的转移性 CRPC。⁸⁰⁴ *PPP2R2A* 突变被排除在外，因为初步证据表明奥拉帕利在该亚组中的疗效较差。

由于 PROfound 研究中未强制要求既往使用过紫杉烷治疗，因此在转移性 CRPC 患者中，无论多西他赛治疗前后使用奥拉帕利可能都是合理的选择。奥拉帕利可能的不良事件包括贫血（包括需要输血）、疲劳、恶心或呕吐、厌食、体重减轻、腹泻、血小板减少、肌酐升高、咳嗽和呼吸困难。罕见但严重的副作用包括血栓栓塞事件（包括肺栓塞）、药物性肺炎以及理论上出现骨髓增生异常或急性髓细胞白血病风险。⁸⁰²

专家组建议将奥拉帕利作为既往雄激素受体治疗失败，具有 HRR 突变的转移性 CRPC 的治疗选择，无论他们既往是否接受过多西他赛的治疗（1 类）。考虑使用奥拉帕利的 HRR 基因包括 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、

RAD51C、*RAD51D*和*RAD54L*。PROfound 试验中具有 *PPP2R2A* 突变的患者风险获益情况不佳；因此，不建议将奥拉帕利用于 *PPP2R2A* 突变的患者。

任何市售的经分析和临床验证的体细胞肿瘤和 ctDNA 检测和胚系检测均可用于识别患者以进行治疗。建议在奥拉帕利治疗期间密切监测全血细胞计数和肝肾功能，可能需要输血支持和/或进行减量（因严重贫血或其他不能耐受的不良反应）。

卢卡帕尼

卢卡帕尼是第二个获批用于转移性 CRPC 的 PARP 抑制剂。⁷⁹⁰ 根据 TRITON2 临床试验的初步有利数据，该药物于 2020 年 5 月获得 FDA 加速批准。在该开放标签的单臂 2 期试验中，之前接受过一种新型激素药物加一种紫杉烷化疗且具有有害或疑似有害胚系或体细胞 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的 mCRPC 患者，接受卢卡帕尼 600 mg bid 治疗。⁸⁰⁵ TRITON2 的主要研究终点是可测量病灶的患者的客观缓解率。结果显示，ORR 为 43.5% (95%CI, 31.0%–56.7%)。关键的次要终点中位影像学 PFS 为 9.0 个月 (95%CI, 8.3–13.5)。⁸⁰⁵ 卢卡帕尼 (600 mg, bid) 的 FDA 获批适应证是用于有害或疑似有害生殖系或体细胞的患者 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变，并且之前接受过一种新型激素药物（恩扎卢胺或阿比特龙）以及一种含紫杉烷化疗的转移性 CRPC 患者。基于这些信息，专家组不建议在先前未接受紫杉烷类药物的 *BRCA1/2* 突变 mCRPC 患者中使用卢卡帕尼，除非该患者不适合化疗。此外，卢卡帕尼不应用于除 *BRCA1/2* 外的其它 HRR 基因突变患者。⁸⁰⁶ 卢卡帕尼的不良事件包括贫血（包括需要输血）、疲劳、虚弱、恶心或呕吐、厌食、体重减轻、腹泻或便秘、血小板减少、肌酐升高、肝转氨酶升高和皮疹，罕见但严重的副作用

包括骨髓发育不良或急性髓性白血病的理论风险，以及胎儿致畸性。

^{805,806} FDA 对卢卡帕尼的完全获批有待于该药物在 TRITON3 3 期研究 (NCT02975934) 中的数据结果。该随机试验针对具有胚系或体细胞 *BRCA1/2* 或 *ATM* 突变的，既往曾接受过一种新型激素药物但未接受过化疗的转移性 CRPC 患者，比较卢卡帕尼与医生选择的治疗方法（阿比特龙、恩扎卢胺或多西他赛）的疗效和安全性。该试验的结果尚在等待中。

专家组推荐卢卡帕尼作为既往接受过新型激素治疗且具有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的转移性 CRPC 的一种选择。如果患者不适合化疗，即使没有接受过紫杉烷类治疗，也可以考虑使用卢卡帕尼。

筛选卢卡帕尼治疗的患者的首选方法是使用循环肿瘤 DNA 样本对 *BRCA1* 和 *BRCA2* 进行体细胞分析。与奥拉帕利一样，在使用卢卡帕尼治疗期间，密切监测全血细胞计数和肝肾功能，可能需要输血支持和/或进行减量（因严重贫血或其他不能耐受的不良反应）

小细胞/神经内分泌前列腺癌

未经治疗的前列腺癌中很少出现小细胞癌，这种病理类型极具侵袭性。⁸⁰⁷ 而在转移性 CRPC 患者中发现治疗相关小细胞/神经内分泌前列腺癌更为常见。⁸⁰⁸ 在一项多中心前瞻性研究中纳入 202 名转移性 CRPC，所有患者均接受了转移灶活检，结果发现，其中 17% 存在小细胞/神经内分泌组织学病变。⁸⁰⁸ 与既往阿比特龙和/或恩扎卢胺的腺癌患者相比，既往使用阿比特龙和/或恩扎卢胺的小细胞/神经内分泌肿瘤患者的 OS 较短 (HR, 2.02; 95%CI, 1.07–3.82)。基因组分析显示，DNA 修复突变和小细胞/神经内分泌组织学几乎是相互排斥的。

对 ADT 无反应且转移灶检查呈阳性的患者应考虑前列腺小细胞/神经内分泌癌。这类相对罕见的肿瘤往往转移负担和内脏病灶较大，但 PSA 水平低下。⁸⁰⁹ 初始分级为 5 级的患者风险尤高。应考虑对具有内脏转移的患者进行转移病灶活检，以识别具有小细胞/神经内分泌组织形态学特征的人群。⁸¹⁰

这些病例可以通过细胞毒性化疗（即顺铂/依托泊苷、卡铂/依托泊苷、多西他赛/卡铂、卡巴他赛注射液/卡铂）进行治疗。^{771,811,812} 医生应参见小细胞肺癌 NCCN 指南（详见 www.NCCN.org），因为前列腺小细胞/神经内分泌癌的行为与肺小细胞癌相似。

骨转移

在一项多中心研究中，643 名无症状或症状轻微骨转移的 CRPC 患者被随机分配至每 3 周一次静脉注射唑来膦酸组或安慰剂组。⁸¹³ 在 15 个月时，唑来膦酸组发生 SRE 事件少于安慰剂组（33% vs 44%； $P = .02$ ）。24 个月时的数据更新还显示首次 SRE 的中位时间有所增加（488 天 vs 321 天； $P = .01$ ）。⁸¹⁴ 未发现两组的 OS 存在显著差异。其他双膦酸盐未显示可有效预防与疾病相关的骨骼并发症。在去势初治前列腺癌骨转移的患者中早期使用唑来膦酸与降低 SRE 的风险无关，通常在发展为转移性 CRPC 前不应将其用于预防 SRE。⁸¹⁵

随机 TRAPEZE 试验使用 2X2 因子设计，在骨转移性 CRPC 患者中单独使用多西他赛或唑来膦酸、89Sr 或两者联合治疗，主要研究终点为临床 PFS（疼痛进展、SRE 或死亡），在 757 例骨转移性 CRPC。⁸¹⁶ 在未经校正的分析中，骨导向治疗对主要结果或 OS 没有统计学意义的影响。然而，校正后分析显示，89Sr 对临床 PFS 影响很小（HR, 0.85；95%CI, 0.73-0.99； $P = .03$ ）。与

单独使用多西他赛相比，唑来膦酸改善了次要研究结果无 SRE 事件（HR, 0.78；95%CI, 0.65–0.95； $P = .01$ ）并降低了总 SRE 的发生（424 vs 605）。

在一项针对 CRPC 患者的随机、双盲、安慰剂对照研究中，将地舒单抗与唑来膦酸进行了比较。⁸¹⁷ 两组的 SRE 绝对发生率相似；然而，地舒单抗组较唑来膦酸组首次 SRE 的中位时间延迟了 3.6 个月（20.7 月 vs 17.1 月；非劣效性 $P = .0002$ ，优效性 $P = .008$ ）。地舒单抗的重要 SRE 发生率与唑来膦酸相似，包括脊髓压迫（3% vs 4%）、需要放疗（19% vs 21%）和病理性骨折（14% vs 15%）。

唑来膦酸和地舒单抗报告的治疗相关毒性相似，包括低钙血症（地舒单抗更常见，分别为 13% 和 6%）、关节痛和颌骨坏死（ONJ，1%–2% 的发生率）。大多数（但不是全部）发生 ONJ 的患者治疗前即存在牙齿问题。⁸¹⁸

因此，对于有骨转移的 CRPC 患者，建议每 4 周一次地舒单抗（1 类）或每 3 至 4 周一次唑来膦酸，以预防或延缓疾病相关的 SRE。SRE 包括病理性骨折、脊髓压迫、手术或骨 EBRT。目前尚不清楚骨转移 CRPC 患者使用唑来膦酸或地舒单抗的最佳持续时间。一项针对 1822 名骨转移性前列腺癌、乳腺癌或多发性骨髓瘤患者的多机构、开放标签、随机试验发现，每 12 周一年的唑来膦酸不劣于每 4 周一年的唑来膦酸。⁸¹⁹ 12 周组和每 4 周组分别有 28.6% 和 29.5% 患者在随机分组后的 2 年内经历了 ≥ 1 次 SRE。

建议对高危人群进行口腔卫生、基线牙科评估，在治疗期间避免侵入性牙科手术，以降低 ONJ 的风险。⁸²⁰ 如果需要进行侵入性牙科手术，骨保护制剂治疗应推迟到牙医确认患者从牙科手术已痊愈。建议在接受地舒单抗或唑来膦酸的

患者中补充钙和维生素 D 以预防低钙血症的发生。

需要监测肌酐清除率来指导唑来膦酸给药。肾功能受损患者（估计肌酐清除率 30-60 mL/min）应减少唑来膦酸的剂量，肌酐清除率 < 30 mL/min 时停药。

⁸²¹ 地舒单抗也许可用于肾功能受损甚至血液透析的患者；然而，这类患者出现严重低钙血症和低磷血症的风险高，目前尚不明确这类患者使用地舒单抗的剂量、用药计划 and 安全性。仅有一项研究针对肌酐清除率 < 30 mL/min 或接受血液透析的 55 名患者使用 60 mg 地舒单抗治疗进行了评估。⁸²² 在开始地舒单抗治疗前应纠正低钙血症。使用地舒单抗和唑来膦酸治疗期间需监测血清钙，并按需补充。

镭-223 用于治疗无内脏转移的症状性骨转移（1 类选择），并可联合 89Sr 或 153Sm 用于姑息性全身放射（参见上文 镭-223 和其他放射性药物）。

关于预防或延缓疾病扩散到骨骼的临床研究仍在继续。一项针对 1432 名骨转移高风险的非转移性 CRPC 患者进行的 3 期随机试验表明，与安慰剂相比，地舒单抗将骨转移发生延迟了 4 个月。⁸²³ 但由于 OS 没有随之改善，FDA 没有批准地舒单抗的这一适应证。

内脏转移

专家组将内脏转移定义为发生在肝、肺、肾上腺、腹膜或脑中的转移。软组织/淋巴结部位不被视为内脏转移。有关内脏转移 CRPC 的治疗数据相对于无内脏转移 CRPC 的要少，尤其对于既往已经接受多西他赛和一种新型激素疗法的患者更是如此，所有全身疗法都是 2B 类推荐。

CRPC 的序贯治疗

卡巴他赛注射液治疗失败后，尽管除了米托蒽醌外，还有多个全身性治疗方案（即卡铂、环磷酰胺、多柔比星、长春瑞滨、卡铂/依托泊苷、多西他赛/卡铂、吉西他滨/奥沙利铂、紫杉醇/卡铂⁸²⁴⁻⁸³³）在临床试验中也显示出姑息性和放射学疗效，但没有一个放疗方案可以改善患者的生存以及 QOL。低剂量泼尼松或地塞米松可能在化疗难治的情况下提供姑息性益处。⁸³⁴ 与序贯单药治疗方案相比，联合治疗方案没有带来生存获益，且毒性更高。在医生和患者就治疗目标、风险/副作用及替代方案进行告知讨论后，可以考虑使用这些药物进行治疗，其中必须包括最佳支持治疗。鼓励患者参与临床试验。

尚无报道在既往接受过阿比特龙或恩扎卢胺治疗的患者中比较紫杉烷化疗与新型激素治疗的随机对比试验。一些数据表明阿比特龙和恩扎卢胺之间存在交叉耐药性。⁸³⁵⁻⁸³⁸ 在循环肿瘤细胞（CTC）中如果监测出 AR-V7，可能有助于在阿比特龙或恩扎卢胺进展后选择适当的治疗（参见下文 *AR-V7 测试*），故可将其作为分子生物标志物。⁸³⁹ 一项随机、开放标签、2 期交叉试验的结果证明，阿比特龙继以恩扎卢胺的治疗顺序比反向治疗的疗效更好。⁸⁴⁰

AR-V7 检测

新型雄激素受体途径抑制剂之间的交叉耐药在序贯治疗中非常常见。如果转移性 CRPC 患者对阿比特龙和恩扎卢胺缺乏反应，特别是在恩扎卢胺或阿比特龙失败后出现这情况，与使用基于 RNA 的聚合酶链反应（PCR）测定法检测到循环肿瘤细胞中的 AR-V7 mRNA 相关。⁸⁴¹ AR-V7 的存在并不排除紫杉烷化疗（多西他赛和卡巴他赛注射液）的临床获益。⁸⁴² 虽然明显存在其他交叉耐药机制，但与新型激素疗法（阿比特龙和恩扎卢胺）相比，AR-V7 阳性 CTC 患者使用紫杉烷表现出更好的 PFS；在 AR-V7 阴性 CTC 患者中这两类药物的 PFS 相



当。一项验证性研究使用了一种不同的 CTC 检测方法，该检测方法使用免疫荧光检测核定位的 AR-V7 蛋白。与阿比特龙或恩扎卢胺相比，AR-V7 阳性 CTC 患者使用紫杉烷类的 OS 优于阿比特龙或恩扎卢胺，而在 AR-V7 阴性 CTC 患者中，两类药物的 OS 没有差异。⁸⁴³

一项在三个癌症中心进行的盲法、相关性研究探索了在转移性 CRPC 中二线治疗前 AR-V7 结果与 OS 之间的相关性。⁸⁴⁴ 大约一半的验证队列在一线接受紫杉烷治疗，而另一半接受雄激素受体信号抑制剂。在该队列的一个高风险亚组中，AR-V7 阴性患者接受雄激素受体信号传导抑制剂治疗的 OS 优于接受紫杉烷治疗的患者（中位 OS，19.8 个月 vs. 12.8 个月；HR，1.67；95%CI，1.00–2.81； $P = .05$ ）。

一项前瞻性多中心验证研究 PROPHECY 纳入了 118 名正在开始使用阿比特龙或恩扎卢胺治疗的转移性 CRPC 患者。⁸⁴⁵ 主要终点是验证基线 CTC 中 AR-V7 对影像学或临床 PFS 的预测意义。次要终点包括 OS。如果计划进行替代激素治疗，则允许之前暴露于恩扎卢胺或阿比特龙。在调整 CTC 数量和临床预后因素后发现，无论是作为一线抑或二线 AR 抑制剂治疗，AR-V7 均与更短的 PFS（HR，1.9 [$P = .032$] 或 2.4 [$P = .020$]，取决于所使用的测试）和 OS（HR，4.2 [95% CI，2.1–8.5] 或 3.5 [95% CI，1.6–8.1]，取决于所使用的测试）相关。在更新的最终分析中，CTC AR-V7 被证实是 AR 治疗的独立不良预后因素，但不能预测多西他赛或卡巴他赛注射液的疗效，因为无论 AR-V7 的状态如何，结果都相似。⁸⁴⁶

这些临床经验表明，AR-V7 检测可能是转移性 CRPC 患者对阿比特龙和恩扎卢胺耐药的有用预测指标，特别是在先前使用恩扎卢胺或阿比特龙后进展后。

在接受恩扎卢胺、阿比特龙和紫杉烷类药物治疗之前，患者中 AR-V7 阳性的患病率仅为 3%，⁸⁴³ 因此专家组认为，在给予这些治疗之前，检测 AR-V7 对治疗决策没有帮助。另一方面，阿比特龙或恩扎卢胺进展后 AR-V7 阳性率较高（19%–39%⁸⁴¹），但数据已经表明阿比特龙/恩扎卢胺交叉治疗很少有患者疗效能长期维持，而紫杉烷类药物在这种情况下更有效。专家组建议可以考虑通过 AR-V7 测试来帮助指导阿比特龙/恩扎卢胺治疗后转移性 CRPC 患者的治疗选择。

总结

指南的目的是提供一个框架，以作为治疗决策的基础。前列腺癌是一种复杂的疾病，在管理上存在不少争议之处，且许多治疗建议缺乏可靠的数据来支持。患者和医生必须结合预期寿命、疾病特征、预测结果和患者偏好等方面进行考虑并讨论，以制定出个体化的前列腺癌治疗策略。



表 1. 用于前列腺癌危险分层/预后评估的现有的基于组织的检测

检测	平台	研究人群	结果汇报 (测试可独立预测)	参考文献	分子针对服务项目推荐
解码器	全转录组 1.4M RNA 表达 (46,050 个基因和非编码 RNA) 针对 FFPE 组织优化的寡核苷酸微阵列	根治性前列腺癌切除术后, 不良病理学/高危特征	转移 前列腺癌特异性死亡 术后放疗敏感性	155,158,159,58 47-860	为 NCCN 极低风险、低风险和预后良好的中风险、预后不佳的中风险前列腺癌的活检后承保, 这些患者的预期寿命至少为 10 年, 但未接受前列腺癌治疗, 并且是主动监测或确定治疗的候选人 覆盖前列腺癌根治术后 1) pT2 阳性切缘; 2) 任何 pT3; 3) PSA 升高(超过基线)
		根治性前列腺癌切除术后, 生化复发/PSA 持续	转移 前列腺癌特异性死亡 术后放疗敏感性		
		根治性前列腺癌切除术后, 辅助, 或复发放疗后	转移 前列腺癌特异性死亡 术后放疗敏感性		
		活检, 局限性前列腺癌根治性切除术或外照射放疗后	RP 上非器官限制性 pT 3 或 3 级肿瘤 淋巴结转移 生化失败/复发 转移 前列腺癌特异性死亡 RP 上分级 ≥4 的肿瘤		
		无转移 CRPC	无转移生存时间		
Ki-67	免疫组化	活检, 保守性处理 (密切监测)	前列腺癌特异性死亡	861-864	不推荐
		活检, 低-中危根治性前列腺癌切除术后	RP 上的非器官限制性 pT3 或分级 ≥4 的肿瘤 生化复发		
Oncotype DX Prostate	对 12 个前列腺癌相关基因和 5 个对照的管家基因定量 RT-PCR	活检, 极低-高危根治性前列腺癌切除术后	RP 上的非器官限制性 pT3 或分级 =4 的肿瘤 生化复发 转移 前列腺癌特异性死亡	157,865,866	为 NCCN 极低风险、低风险和预后良好的中风险前列腺癌患者活检后承保, 这些患者的预期寿命至少为 10 年, 但未接受前列腺癌治疗, 并且是主动监测或确定治疗的候选人
Prolaris PTEN	对 31 个细胞周期相关的基因和 15 个对照的管家基因定量 RT-PCR	活检, 保守性处理 (密切监测)	前列腺癌特异性死亡	150-153,867-869 870-874	为 NCCN 极低风险、低风险和预后良好的中风险前列腺癌患者活检后承保, 这些患者的预期寿命至少为 10 年, 但未接受前列腺癌治疗, 并且是主动监测或确定治疗的候选人。 不推荐
		活检, 局限性前列腺癌	生化复发 转移		
		活检, 中危外照射放疗	生化复发		
		RP, 淋巴结阴性的局限性前列腺癌	生化复发		
		活检, Gleason 评分 3+3 或 3+4	RP 上的非器官限制性 pT3 或 分级 ≥3 的肿瘤		
PTEN	原位荧光杂交或免疫组化	活检, 分级 1 组	根治性前列腺癌切除术后分级提高至 ≥3 组	870-874	不推荐
		根治性前列腺癌切除术后, 高危局限性	生化复发		



表 2. 前列腺癌研究的主要 PET 成像示踪剂的总结*

示踪剂	半衰期 (min)	生产	作用机制	排泄	检测率*	专家建议
Ga-68 PSMA-11 (PSMA-HBED-CC) ^{195,875}	68	产生器或回旋离子加速 (区域性)	和 PSMA 的胞外表位结合	肾脏	40% 敏感性和95%的特异性, 以检测在中危、高危和极高危患者的初级分期中淋巴结受累情况 在 BCR 中 92%患者级阳性预测值	可用于检测肿瘤的初始分期、生化复发以及骨骼和软组织中的疾病进展 (更多信息请参见 NCCN Guidelines 方案)
F-18 piflufolastat (DCFPyL) ^{198, 876}	110	回旋离子加速器 (区域性)	和 PSMA 的胞外表位结合	肾脏	31%–42% 敏感性和96%-99% 的特异性, 以检测在预后不佳的中危、高危和极高危患者的初级分期中淋巴结受累情况 在 BCR 中 85%-87%患者级 CLR**	可用于检测肿瘤的初始分期、生化复发以及骨骼和软组织中的疾病进展 (更多信息请参见 NCCN Guidelines 方案)
C-11 胆碱 ⁸⁷⁷	20	回旋离子加速器 (现场)	细胞摄取并参与细胞膜/脂肪合成	肝肾	在 BCR 中 53%–96% 阳性预测值	可用于检测骨和软组织中生化复发和肿瘤进展 (详细信息请参见 NCCN Guidelines 算法)
F-18 氟昔洛韦 (FACBC) ⁸⁷⁸	110	回旋离子加速器 (区域性)	通过氨基酸转运子 ASCT2, LAT1 和 SNAT2 被细胞摄取	肾脏	在 BCR 中 87%-91%CLR**	可用于检测骨和软组织中生化复发和肿瘤进展 (详细信息请参见 NCCN Guidelines 方案)
F-18 氟化钠 ²¹⁷	110	回旋离子加速 (区域性)	由成骨细胞吸附至骨基质	肾	对骨转移具有 77%–94% 敏感性, 92%–99% 特异性, 82%–97% 阳性预测值	可用作骨闪烁扫描的替代方法

* 谨慎解读。在可能的情况下, 纳入使用组织病理学证实的研究, 但并非所有研究都使用组织学证实作为金标准。检测值可能会因病变部位和疾病发展过程的阶段而异。

** CLR: 正确的本地化率。患者级阳性预测值+解剖病变共定位。在 BCR 患者分析中优先于敏感性和特异性。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
2. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer Med 2015;5:136-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628287>.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. Cancer 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786851>.
5. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine 2012;157:120-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>.
6. Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the United States. Eur Urol Focus 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162421>.
7. Jemal A, Culp MB, Ma J, et al. Prostate Cancer Incidence 5 Years After US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. J Natl Cancer Inst 2021;113:64-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432713>.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
9. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, et al. Effect of the USPSTF grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. J Urol 2015;194:1587-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087383>.
10. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National prostate cancer screening rates after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation discouraging prostate-specific antigen-based screening. J Clin Oncol 2015;33:2416-2423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056181>.
11. Etzioni R, Gulati R. Recent trends in PSA testing and prostate cancer incidence: A look at context. JAMA Oncol 2016;2:955-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010657>.
12. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. JAMA Intern Med 2017;177:1040-1042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437537>.
13. Halpern JA, Shoag JE, Artis AS, et al. National trends in prostate biopsy and radical prostatectomy volumes following the US Preventive Services Task Force guidelines against prostate-specific antigen screening. JAMA Surg 2017;152:192-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806151>.
14. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate-specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the US, 2004-2013. J Urol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965781>.
15. Kearns JT, Holt SK, Wright JL, et al. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. Cancer 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29781117>.



16. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. JAMA 2015;314:2054-2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575061>.

17. Maurice MJ, Kim SP, Abouassaly R. Current status of prostate cancer diagnosis and management in the United States. JAMA Oncol 2016;2:1505-1507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356204>.

18. Sammon JD, Abdollah F, Choueiri TK, et al. Prostate-specific antigen screening after 2012 US Preventive Services Task Force recommendations. JAMA 2015;314:2077-2079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575066>.

19. Zavaski ME, Meyer CP, Sammon JD, et al. Differences in prostate-specific antigen testing among urologists and primary care physicians following the 2012 USPSTF recommendations. JAMA Intern Med 2016;176:546-547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857148>.

20. Prostate cancer: Screening. The US Preventive Services Task Force (USPSTF); 2018. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/prostate-cancer-screening>. Accessed November 14, 2021.

21. PubMed Overview. National Institutes of Health; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed November 14, 2021.

22. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 8th Edition). New York: Springer; 2017.

23. Protocol for the Examination of Radical Prostatectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. College of American Pathologists; 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-malegenital-prostate-radicalprostatectomy-20-4101.pdf>. Accessed November 14, 2021.

24. Social Security Administration. Period Life Table. 2017. Available at: <https://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed November 14, 2021.

25. Life Tables By Country. World Health Organization; Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.60000?lang=en>. Accessed November 14, 2021.

26. Male Life Expectancy Survey. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Available at: <https://webcore.mskcc.org/survey/surveyform.aspx?preview=true&excelurveyid=4>. Accessed November 14, 2021.

27. 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>.

28. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate 2015;75:390-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408531>.

29. Bratt O, Drevin L, Akre O, et al. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2016;108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400876>.

30. Jansson F, Drevin L, Frisell T, et al. Concordance of non-low-risk disease among pairs of brothers with prostate cancer. J Clin Oncol 2018;JCO2017766907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652556>.

31. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, et al. Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol 2020;38:1807-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208047>.

32. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. J Clin Oncol



2018;JCO1800283. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376427>.

33. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16:553-557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434690>.

34. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:437-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24425144>.

35. Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012;11:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187320>.

36. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015;121:269-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224030>.

37. Pilie PG, Johnson AM, Hanson KL, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. *Cancer* 2017;123:3925-3932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657667>.

38. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:515-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31085765>.

39. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020;38:2798-2811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516092>.

40. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment

for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:186-193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454609>.

41. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-1757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569316>.

42. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2016;71:740-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989354>.

43. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215-1228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000489>.

44. Cancer Genome Atlas Research N. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544944>.

45. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75:743-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30309687>.

46. Wu Y, Yu H, Li S, et al. Rare germline pathogenic mutations of DNA repair genes are most strongly associated with grade group 5 prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2020;3:224-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31948886>.

47. Giri VN, Obeid E, Gross L, et al. Inherited mutations in men undergoing multigene panel testing for prostate cancer: Emerging implications for personalized prostate cancer genetic evaluation. *JCO Precision Oncol* 2017;published online May 4, 2017. Available at: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.16.00039>.

48. Yadav S, Hart SN, Hu C, et al. Contribution of inherited DNA-repair gene mutations to hormone-sensitive and castrate-resistant metastatic



prostate cancer and implications for clinical outcome. JCO Precis Oncol 2019;3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32923857>.

49. Boyle JL, Hahn AW, Kapron AL, et al. Pathogenic germline DNA repair gene and HOXB13 mutations in men with metastatic prostate cancer. JCO Precis Oncol 2020;4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32923906>.

50. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846>.

51. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37:490-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625039>.

52. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30450585>.

53. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. JAMA Oncol 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730552>.

54. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997;336:1401-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145676>.

55. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10:2918-2921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131025>.

56. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 1999;91:1310-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620>.

57. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res 2009;15:1112-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188187>.

58. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907678>.

59. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2115-2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215531>.

60. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer 2012;106:1697-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516946>.

61. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099>.

62. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.

63. Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, et al. The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland. J Med Genet 2002;39:457-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114473>.

64. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med



Genet 2005;42:711-719. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>.

65. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. J Clin Oncol 2017;35:2240-2250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448241>.

66. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim results from the IMPACT study: Evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers. Eur Urol 2019;76:831-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31537406>.

67. Mano R, Tamir S, Kedar I, et al. Malignant abnormalities in male BRCA mutation carriers: Results from a prospectively screened cohort. JAMA Oncol 2018;4:872-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710070>.

68. Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS, et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. Nat Genet 2015;47:906-910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098866>.

69. Erkko H, Xia B, Nikkila J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. Nature 2007;446:316-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287723>.

70. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. J Clin Oncol 2016;34:1208-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884562>.

71. Wu Y, Yu H, Zheng SL, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. Prostate 2018;78:607-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520813>.

72. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J

Cancer 2008;98:502-507. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182994>.

73. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. Br J Cancer 2008;99:371-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577985>.

74. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1002-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733824>.

75. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2007;99:929-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565157>.

76. Wei Y, Wu J, Gu W, et al. Prognostic value of germline DNA repair gene mutations in de novo metastatic and castration-sensitive prostate cancer. Oncologist 2020;25:e1042-e1050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190957>.

77. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med 2020;22:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.

78. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut 2018;67:1306-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754778>.

79. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. JAMA Oncol 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589920>.



80. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31:S71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297491>.

81. Porter LH, Lawrence MG, Ilic D, et al. Systematic review links the prevalence of intraductal carcinoma of the prostate to prostate cancer risk categories. *Eur Urol* 2017;72:492-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342640>.

82. Chua MLK, Lo W, Pintilie M, et al. A prostate cancer "nimbusus": Genomic instability and SCHLAP1 dysregulation underpin aggression of intraductal and cribriform subpathologies. *Eur Urol* 2017;72:665-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511883>.

83. Seipel AH, Whittington T, Delahunt B, et al. Genetic profile of ductal adenocarcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 2017;69:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457729>.

84. Bottcher R, Kweldam CF, Livingstone J, et al. Cribriform and intraductal prostate cancer are associated with increased genomic instability and distinct genomic alterations. *BMC Cancer* 2018;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295717>.

85. Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA, et al. Genomic characterization of prostatic ductal adenocarcinoma identifies a high prevalence of DNA repair gene mutations. *JCO Precis Oncol* 2019;3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31123724>.

86. Antonarakis ES, Shaukat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. *Eur Urol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337059>.

87. Antonarakis ES, Shaukat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. *Eur Urol* 2019;75:378-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337059>.

88. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC, et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018;78:401-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368341>.

89. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun* 2017;8:13671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067867>.

90. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol* 2015;67:496-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154392>.

91. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366:141-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224>.

92. Kote-Jarai Z, Mikropoulos C, Leongamornlert DA, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2015;26:756-761. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595936>.

93. Jensen K, Konnick EQ, Schweizer MT, et al. Association of Clonal Hematopoiesis in DNA Repair Genes With Prostate Cancer Plasma Cell-free DNA Testing Interference. *JAMA Oncol* 2021;7:107-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151258>.

94. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol* 2017;2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30211344>.



95. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, et al. MSH2 loss in primary prostate cancer. Clin Cancer Res 2017;23:6863-6874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790115>.

96. Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. J Immunother Cancer 2018;6:29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665853>.

97. Dess RT, Suresh K, Zelefsky MJ, et al. Development and validation of a clinical prognostic stage group system for nonmetastatic prostate cancer using disease-specific mortality results from the international staging collaboration for cancer of the prostate. JAMA Oncol 2020;6:1912-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33090219>.

98. Zelic R, Garmo H, Zugna D, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: A head-to-head comparison in a nationwide cohort study. Eur Urol 2020;77:180-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31606332>.

99. 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40:244-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>.

103. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. Eur Urol 2016;69:428-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>.

104. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Gleason grade groups in a nationwide population-based cohort. Eur Urol 2016;69:1135-1141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707871>.

105. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, et al. New prostate cancer grading system predicts long-term survival following surgery for Gleason score 8-10 prostate cancer. Eur Urol 2016;71:907-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876305>.

106. Delahunt B, Egevad L, Srivley JR, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. Pathology 2015;47:520-525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325671>.

107. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: a multi-institutional European validation study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017;20:197-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28071673>.

108. Leapman MS, Cowan JE, Simko J, et al. Application of a prognostic Gleason grade grouping system to assess distant prostate cancer outcomes. Eur Urol 2016;71:750-759. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940155>.

109. He J, Albertsen PC, Moore D, et al. Validation of a contemporary five-tiered Gleason grade grouping using population-based data. Eur Urol



2017;71:760-763. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939073>.

110. Pompe RS, Davis-Bondarenko H, Zaffuto E, et al. Population-based validation of the 2014 ISUP Gleason grade groups in patients treated with radical prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation, or no local treatment. *Prostate* 2017;77:686-693. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28156003>.

111. Kirmiz S, Qi J, Babitz SK, et al. Grade Groups provide improved predictions of pathological and early oncologic outcomes compared with Gleason score risk groups. *J Urol* 2019;201:278-283. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30195846>.

112. 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>.

113. Muralidhar V, Chen MH, Reznor G, et al. Definition and validation of "favorable high-risk prostate cancer": implications for personalizing treatment of radiation-managed patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:828-835. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530751>.

114. Gandaglia G, Karnes RJ, Sivaraman A, et al. Are all grade group 4 prostate cancers created equal? Implications for the applicability of the novel grade grouping. *Urol Oncol* 2017;35:461 e467-461 e414. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359746>.

115. Dinh KT, Muralidhar V, Mahal BA, et al. Occult high-risk disease in clinically low-risk prostate cancer with $\geq 50\%$ positive biopsy cores: should national guidelines stop calling them low-risk? *Urology* 2015;87:125-132. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391387>.

116. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, et al. Incidence and predictors of upgrading and up staging among 10,000 contemporary patients with low

risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194:343-349. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681290>.

117. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895-902. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541457>.

118. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at:

<https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/specialties/conditions-and-treatments/prostate-cancer/fighting-prostate-cancer/partin-table.html>. Accessed November 14, 2021.

119. 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>.

120. Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:878-886. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529282>.

121. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int* 2017;119:676-683. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367645>.

122. 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>.

123. Leyh-Bannurah SR, Dell'Oglio P, Tian Z, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk



prostate cancer patients. World J Urol 2017;35:189-197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289238>.

124. Wong LM, Neal DE, Finelli A, et al. Evaluation of models predicting insignificant prostate cancer to select men for active surveillance of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18:137-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667108>.

125. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed November 14, 2021.

126. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, Jr., et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. Eur Urol 2014;65:1171-1177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587869>.

127. 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>.

128. 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>.

129. 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2017;72:632-640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412062>.

135. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. Eur Urol 2019;75:506-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342844>.

136. 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>.

137. 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>.

138. Potters L, Roach M, 3rd, Davis BJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic



variable. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1061-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540064>.

139. 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>.

140. 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>.

141. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334537>.

142. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, et al. Validation of the Kattan nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:1395-1401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799510>.

143. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. Dell'Oglio P, Suardi N, Boorjian SA, et al. Predicting survival of men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Cancer 2016;54:27-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707594>.

148. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. Eur Urol 2014;65:554-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094576>.

149. 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>.

150. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. J Urol 2014;192:409-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508632>.

151. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol 2011;12:245-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310658>.

152. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. Br J Cancer 2012;106:1095-1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361632>.

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



154. Klein EA, Cooperberg MR, Carroll PR. Reply to Yuri Tolkach, Markus Kuczyk, Florian Imkamp's Letter to the Editor re: Eric A. Klein, Matthew R. Cooperberg, Cristina Magi-Galluzzi, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014;66:550-60. *Eur Urol* 2014;66:e117-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150174>.

155. Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:1612-1620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743920>.

156. Sinnott JA, Peisch SF, Tyekucheva S, et al. Prognostic utility of a new mRNA expression signature of Gleason score. *Clin Cancer Res* 2017;23:81-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663590>.

157. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score as a predictor of metastases and prostate cancer death in surgically treated men with clinically localized disease. *Eur Urol* 2018;73:129-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988753>.

158. Kim HL, Li P, Huang HC, et al. Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542054>.

159. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jimenez M, et al. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:581-590. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185869>.

160. Berlin A, Murgic J, Hosni A, et al. Genomic classifier for guiding treatment of intermediate-risk prostate cancers to dose-escalated image guided radiation therapy without hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:84-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170099>.

161. Kornberg Z, Cooperberg MR, Cowan JE, et al. A 17-gene genomic prostate score as a predictor of adverse pathology in men on active surveillance. *J Urol* 2019;202:702-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026214>.

162. Herlemann A, Huang HC, Alam R, et al. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:136-143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455846>.

163. Lin DW, Zheng Y, McKenney JK, et al. 17-gene genomic prostate score test results in the canary prostate active surveillance study (PASS) cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:1549-1557. Available at:

164. Hu JC, Tosoian JJ, Qi J, et al. Clinical utility of gene expression classifiers in men with newly diagnosed prostate cancer JCO Precis Oncol 2018;published online, October 19, 2018 Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.18.00163>.

165. Marascio J, Spratt DE, Zhang J, et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:295-302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31719663>.

166. Vince RA, Jr., Jiang R, Qi J, et al. Impact of Decipher Biopsy testing on clinical outcomes in localized prostate cancer in a prospective statewide collaborative. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34285350>.

167. Merdan S, Womble PR, Miller DC, et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology* 2014;84:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096341>.

168. Risko R, Merdan S, Womble PR, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology* 2014;84:1329-1334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288575>.



169. Mason BR, Eastham JA, Davis BJ, et al. Current status of MRI and PET in the NCCN Guidelines for Prostate Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:506-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31085758>.

170. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS Committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review. AJR Am J Roentgenol 2021;216:3-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32812795>.

171. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol 2016;70:233-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215604>.

172. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol 2011;186:1818-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089>.

173. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 2013;64:713-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787357>.

174. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. J Urol 2013;191:1749-1754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333515>.

175. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol 2014;66:343-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102>.

176. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. N Engl J Med 2020;382:917-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130814>.

177. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. J Urol 2013;190:1728-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680307>.

178. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2014;192:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440235>.

179. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? Prostate 2014;74:469-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774>.

180. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:694-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503>.

181. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? Eur Urol 2012;62:68-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187>.

182. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. Clin Nucl Med 2012;37:637-643. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691503>.



183. Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, et al. Dual tracer 11C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol* 2010;12:210-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543774>.

184. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4761-4769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000572>.

185. Rosar F, Dewes S, Ries M, et al. New insights in the paradigm of upregulation of tumoral PSMA expression by androgen receptor blockade: Enzalutamide induces PSMA upregulation in castration-resistant prostate cancer even in patients having previously progressed on enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:687-694. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31901103>.

186. Staniszevska M, Fragoso Costa P, Eiber M, et al. Enzalutamide enhances PSMA expression of PSMA-low prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34299051>.

187. Emmett L, Yin C, Crumbaker M, et al. Rapid modulation of PSMA expression by androgen deprivation: serial (68)Ga-PSMA-11 PET in men with hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer commencing androgen blockade. *J Nucl Med* 2019;60:950-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552200>.

188. Calais J, Ceci F, Eiber M, et al. (18)F-fluciclovine PET-CT and (68)Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1286-1294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375469>.

189. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411132>.

190. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791990>.

191. Hoffmann MA, Buchholz HG, Wieler HJ, et al. PSA and PSA kinetics thresholds for the presence of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-detectable lesions in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32046318>.

192. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of (18)F- and (68)Ga-PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:947-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908968>.

193. Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, et al. PSMA-targeted radiotracers versus (18)F-fluciclovine for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2020;296:44-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396045>.

194. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: A multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1635-1642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34529005>.

195. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: A prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856-863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30920593>.

196. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate specific membrane antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPReY). *J Urol* 2021;206:52-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33634707>.



197. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:509-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32789599>.

198. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res* 2021;27:3674-3682. Available at:

199. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol* 2012;81:e893-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621862>.

200. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al. 18F-fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40:e386-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053708>.

201. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38:305-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334>.

202. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;43:55-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693>.

203. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:55-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693>.

204. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:301-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756592>.

205. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434294>.

206. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol* 2013;189:1308-1313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123372>.

207. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1601-1610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960562>.

208. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:9-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828534>.

209. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52:423-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>.

210. Umbehre MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628493>.



211. Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(18)F]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1773-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091135>.

212. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, et al. Anti-3-[(18)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2014;191:1446-1453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144687>.

213. Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, et al. Effect of (18)F-fluciclovine positron emission tomography on the management of patients with recurrence of prostate cancer: Results from the FALCON trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:316-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32068113>.

214. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, et al. The impact of positron emission tomography with (18)F-fluciclovine on the management of patients with biochemical recurrence of prostate cancer: Results from the LOCATE trial. *J Urol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179618>.

215. Wu SY, Boreta L, Shinohara K, et al. Impact of staging (68)Ga-PSMA-11 PET scans on radiation treatment plans in patients with prostate cancer. *Urology* 2019;125:154-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30580002>.

216. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on the management of recurrent prostate cancer in a prospective single-arm clinical trial. *J Nucl Med* 2020;61:1793-1799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32358094>.

217. Zacho HD, Fonager RF, Nielsen JB, et al. Observer agreement and accuracy of (18)F-sodium fluoride PET/CT in the diagnosis of bone metastases in prostate cancer. *J Nucl Med* 2020;61:344-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31481577>.

218. Rowe SP, Li X, Trock BJ, et al. Prospective comparison of PET imaging with PSMA-targeted (18)F-DCFPyL versus Na(18)F for bone lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2020;61:183-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451492>.

219. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:287-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>.

220. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:448-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738117>.

221. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, et al. Determination of skeletal tumor burden on 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:1507-1512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135112>.

222. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34:935-945. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903557>.

223. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS version 1.0: A step towards standardizing the interpretation and reporting of PSMA-targeted PET imaging studies. *Eur Urol* 2018;73:485-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132714>.

224. Toriihara A, Nobashi T, Baratto L, et al. Comparison of 3 interpretation criteria for (68)Ga-PSMA11 PET based on inter- and intrareader agreement. *J Nucl Med* 2020;61:533-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562226>.



225. Walsh L, Shore R, Auvinen A, et al. Risks from CT scans--what do recent studies tell us? J Radiol Prot 2014;34:E1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594968>.

226. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. 2020. Available at: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>. Accessed November 14, 2021.

227. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. 2021. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf. Accessed November 23, 2021.

228. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Available at: <http://www.acr.org/quality-safety/appropriateness-criteria>. Accessed November 14, 2021.

229. 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>.

230. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:3379-3385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324359>.

231. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:272-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512465>.

232. Cooley LF, Emeka AA, Meyers TJ, et al. Factors Associated with Time to Conversion from Active Surveillance to Treatment for Prostate Cancer in a Multi-Institutional Cohort. J Urol 2021;206:1147-1156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34503355>.

233. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. Eur Urol 2015;67:233-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993868>.

234. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol 2007;51:1244-1250; discussion 1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520>.

235. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol 2008;54:1297-1305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430>.

236. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. Eur Urol 2016;70:954-960. Available at:

237. Newcomb LF, Thompson IM, Jr., Boyer HD, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. J Urol 2015;195:313-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327354>.

238. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. J Urol 2015;193:807-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261803>.

239. 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>.

240. Maggi M, Cowan JE, Fasulo V, et al. The long-term risks of metastases in men on active surveillance for early stage prostate cCancer. J Urol 2020;204:1222-1228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33157570>.

241. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active



surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:993-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616709>.

242. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-1424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>.

243. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised controlled trial according to treatment received. *Eur Urol* 2020;77:320-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31771797>.

244. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1425-1437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626365>.

245. Carter G, Clover K, Britton B, et al. Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: a systematic review of psychological morbidity and quality of life. *Cancer Treat Rev* 2015;41:46-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467109>.

246. Jeldres C, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer: Active surveillance versus radical prostatectomy. *Cancer* 2015;121:2465-2473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845467>.

247. Parker PA, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int* 2015;117:469-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714186>.

248. 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>.

249. Pham KN, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality of life in men choosing active surveillance compared to those biopsied but not diagnosed with prostate cancer. *J Urol* 2016;196:392-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976206>.

250. Loeb S, Byrne N, Makarov DV, et al. Use of conservative management for low-risk prostate cancer in the Veterans Affairs Integrated Health Care System from 2005-2015. *JAMA* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800017>.

251. Mahal BA, Butler S, Franco I, et al. Use of active surveillance or watchful waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010-2015. *JAMA* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30743264>.

252. Loppenberg B, Friedlander DF, Krasnova A, et al. Variation in the use of active surveillance for low-risk prostate cancer. *Cancer* 2018;124:55-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902401>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.



257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Long-term results of active surveillance in the Goteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol 2016;70:760-766. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090975>.

264. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, et al. Eighteen-year follow-up of the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol 2018;52:27-37.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254399>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. 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>.

272. 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>.

273. Ng SP, Duchesne G, Tai KH, et al. Support for the use of objective comorbidity indices in the assessment of noncancer death risk in prostate cancer patients. *Prostate Int* 2017;5:8-12. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352617>.

274. Cooperberg MR, Zheng Y, Faino AV, et al. Tailoring Intensity of Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Based on Individualized Prediction of Risk Stability. *JAMA Oncol* 2020;6:e203187. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32852532>.

275. Lonergan PE, Washington SL, 3rd, Cowan JE, et al. Risk factors for biopsy reclassification over time in men on active surveillance for early stage prostate cancer. *J Urol* 2020;204:1216-1221. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32519915>.

276. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:228-234. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115873>.

277. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>.

278. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700844>.

279. Dalela D, Karabon P, Sammon J, et al. Generalizability of the prostate cancer intervention versus observation trial (pivot) results to contemporary north american men with prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:511-514. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638094>.

280. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: Survival outcomes in the Sunnybrook

experience. *J Urol* 2016;196:1651-1658. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569437>.

281. Patel HD, Tosoian JJ, Carter HB, Epstein JI. Adverse pathologic findings for men electing immediate radical prostatectomy: Defining a favorable intermediate-risk group. *JAMA Oncol* 2018;4:89-92. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715578>.

282. Gearman DJ, Morlacco A, Cheville JC, et al. Comparison of pathological and oncologic outcomes of favorable risk Gleason score 3 + 4 and low risk Gleason score 6 prostate cancer: Considerations for active surveillance. *J Urol* 2018;199:1188-1195. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29225057>.

283. Aghazadeh MA, Frankel J, Belanger M, et al. National Comprehensive Cancer Network(R) favorable intermediate risk prostate cancer-Is active surveillance appropriate? *J Urol* 2018;199:1196-1201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29288120>.

284. Loeb S, Folkvaljon Y, Bratt O, et al. Defining intermediate-risk prostate cancer suitable for active surveillance. *J Urol* 2018. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240688>.

285. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1473-1480. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33056955>.

286. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin* 2016;66:290-308. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910411>.

287. Mahal BA, Berman RA, Taplin ME, Huang FW. Prostate cancer-specific mortality across Gleason scores in black vs nonblack men. *JAMA* 2018;320:2479-2481. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561471>.



288. 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;31:2991-2997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775960>.

289. Vora A, Large T, Aronica J, et al. Predictors of Gleason score upgrading in a large African-American population. Int Urol Nephrol 2013;45:1257-1262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864415>.

290. Leapman MS, Freedland SJ, Aronson WJ, et al. Pathological and biochemical outcomes among African-American and caucasian men with low risk prostate cancer in the SEARCH Database: implications for active surveillance candidacy. J Urol 2016;196:1408-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352635>.

291. Qi R, Moul J. African American men with low-risk prostate cancer are candidates for active surveillance: The Will-Rogers effect? Am J Mens Health 2017;11:1765-1771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830287>.

292. Abern MR, Bassett MR, Tsivian M, et al. Race is associated with discontinuation of active surveillance of low-risk prostate cancer: results from the Duke Prostate Center. Prostate Cancer Prostatic Dis 2013;16:85-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069729>.

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

294. Sundi D, Faisal FA, Trock BJ, et al. Reclassification rates are higher among African American men than Caucasians on active surveillance. Urology 2015;85:155-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440814>.

295. Deka R, Courtney PT, Parsons JK, et al. Association between African American race and clinical outcomes in men treated for low-risk prostate

cancer with active surveillance. JAMA 2020;324:1747-1754. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141207>.

296. Faisal FA, Sundi D, Cooper JL, et al. Racial disparities in oncologic outcomes after radical prostatectomy: long-term follow-up. Urology 2014;84:1434-1441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432835>.

297. Kovtun KA, Chen MH, Braccioforte MH, et al. Race and mortality risk after radiation therapy in men treated with or without androgen-suppression therapy for favorable-risk prostate cancer. Cancer 2016;122:3608-3614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490845>.

298. Bickell NA, Lin JJ, Abramson SR, et al. Racial disparities in clinically significant prostate cancer treatment: The potential health information technology offers. J Oncol Pract 2018;14:e23-e33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194001>.

299. Friedlander DF, Trinh QD, Krasnova A, et al. Racial disparity in delivering definitive therapy for intermediate/high-risk localized prostate cancer: The impact of facility features and socioeconomic characteristics. Eur Urol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28778619>.

300. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of black race with prostate cancer-specific and other-cause mortality. JAMA Oncol 2019;5:975-983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31120534>.

301. Alexander M, Zhu K, Cullen J, et al. Race and overall survival in men diagnosed with prostate cancer in the Department of Defense Military Health System, 1990-2010. Cancer Causes Control 2019;30:627-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997591>.

302. Halabi S, Dutta S, Tangen CM, et al. Clinical outcomes in men of diverse ethnic backgrounds with metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2020;31:930-941. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289380>.



303. Riviere P, Luterstein E, Kumar A, et al. Survival of African American and non-Hispanic white men with prostate cancer in an equal-access health care system. *Cancer* 2020;126:1683-1690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31984482>.

304. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.

305. Ginsburg KB, Jacobs JC, Qi J, et al. Impact of early confirmatory tests on upgrading and conversion to treatment in prostate cancer patients on active surveillance. *Urology* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32946908>.

306. Kornberg Z, Cowan JE, Westphalen AC, et al. Genomic prostate score, PI-RADS version 2 and progression in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2019;201:300-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179620>.

307. Gallagher KM, Christopher E, Cameron AJ, et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113755>.

308. Cantiello F, Russo GI, Kaufmann S, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487646>.

309. Liss MA, Newcomb LF, Zheng Y, et al. Magnetic resonance imaging for the detection of high grade cancer in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *J Urol* 2020;204:701-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343189>.

310. Chu CE, Lonergan PE, Washington SL, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging alone is insufficient to detect grade

reclassification in active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2020;78:515-517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32631744>.

311. 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>.

312. 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>.

313. 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>.

314. 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>.

315. Bonekamp D, Bonekamp S, Mullins JK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging characterization of prostate lesions in the active surveillance population: incremental value of magnetic resonance imaging for prediction of disease reclassification. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:948-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270118>.

316. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013;111:1037-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464904>.

317. Nassiri N, Margolis DJ, Natarajan S, et al. Targeted biopsy to detect Gleason score upgrading during active surveillance for men with low



versus intermediate risk prostate cancer. J Urol 2016;197:632-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639713>.

318. Ma TM, Tosoian JJ, Schaeffer EM, et al. The role of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy in active surveillance. Eur Urol 2017;71:174-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236496>.

319. Recabal P, Assel M, Sjoberg DD, et al. The efficacy of multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in risk classification for patients with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2016;196:374-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920465>.

320. Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active surveillance. Eur Urol 2016;72:275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595378>.

321. 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>

[http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(12\)00691-4/pdf/active-surveillance-for-prostate-cancer-a-systematic-review-of-the-literature](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)00691-4/pdf/active-surveillance-for-prostate-cancer-a-systematic-review-of-the-literature).

322. 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>.

323. 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>.

324. 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>.

325. 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>.

326. 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>.

327. 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>.

328. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, et al. Gleason upgrading with time in a large prostate cancer active surveillance cohort. J Urol 2015;194:79-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660208>.

329. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. J Urol 2016;195:1409-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707510>.

330. Tosoian JJ, Sondi D, Trock BJ, et al. Pathologic outcomes in favorable-risk prostate cancer: comparative analysis of men electing active surveillance and immediate surgery. Eur Urol 2015;69:576-581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456680>.

331. Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, et al. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. BJU Int 2011;107:1232-1237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804478>.



332. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, et al. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:458-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138041>.

333. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.

334. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597866>.

335. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319-2329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30575473>.

336. 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>.

337. Moschini M, Briganti A, Murphy CR, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69:193-196. Available at:

338. Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol* 2018;73:452-461. Available at:

339. Jang TL, Patel N, Faiena I, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy with adjuvant radiotherapy versus radiotherapy plus androgen deprivation therapy for men with advanced prostate cancer. *Cancer* 2018;124:4010-4022. Available at:

340. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.

341. 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>.

342. 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>.

343. 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>.

344. 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>.

345. 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>.

346. 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>.

347. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895658>.



348. 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>.

349. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. J Clin Oncol 2014;32:1419-1426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733797>.

350. 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>.

351. 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>.

352. 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>.

353. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol 2018;19:1051-1060. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017351>.

354. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016;388:1057-1066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474375>.

355. 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>.

356. 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;15:223-231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440474>.

357. 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>.

358. 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>.

359. Avulova S, Zhao Z, Lee D, et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. J Urol 2018;199:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253578>.

360. 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>.

361. Leyh-Bannurah SR, Budaus L, Pompe R, et al. North American population-based validation of the National Comprehensive Cancer Network practice guideline recommendation of pelvic lymphadenectomy in contemporary prostate cancer. Prostate 2017;77:542-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093788>.

362. 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>.



363. 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>.

364. 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>.

365. 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>.

366. 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>.

367. 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>.

368. 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>.

369. 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>.

370. Fossati N, Willemse PM, van den Bergh RC, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72:84-109. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>.

371. Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017755371. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29561693>.

372. 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>.

373. 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>.

374. 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>.

375. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *JAMA* 2013;309:2587-2595. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935>.

376. 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>.

377. 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>.



378. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:162-168. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790288>.

379. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA Intern Med* 2013;173:1136-1143. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689844>.

380. 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>.

381. 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>.

382. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate Hypofractionation In High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results Of A Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1891-1897.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355113>.

383. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>.

384. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-1060. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>.

385. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-283. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.

386. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325-2332.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>.

387. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1884-1890. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582>.

388. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized trial of hypofractionated, dose-escalated, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2943-2949. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106637>.

389. Bruner DW, Pugh SL, Lee WR, et al. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer treated with hypofractionated vs conventional radiotherapy: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763425>.

390. Yu JB. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Further evidence to tip the scales. *J Clin Oncol* 2017;35:1867-1869. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355114>.

391. Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling TE, et al. Patient-reported functional outcomes after hypofractionated or conventionally fractionated radiation for prostate cancer: A national cohort study in England. *J Clin Oncol* 2020;38:744-752. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31895608>.

392. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA



evidence-based guideline. J Clin Oncol 2018;JCO1801097. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30307776>.

393. 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>.

394. 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>.

395. 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>.

396. 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>.

397. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:464-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581940>.

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

399. Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys

2019;104:790-797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30836166>.

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

401. 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>.

402. 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>.

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

404. 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>.

405. 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>.

406. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:971-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054865>.



407. Miller LE, Efsthathiou JA, Bhattacharyya SK, et al. Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3:e208221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32585020>.

408. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97:976-985. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209443>.

409. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. Pract Radiat Oncol 2018;8:e7-e15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951089>.

410. Schorghofer A, Drerup M, Kunit T, et al. Rectum-spacer related acute toxicity - endoscopy results of 403 prostate cancer patients after implantation of gel or balloon spacers. Radiat Oncol 2019;14:47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876433>.

411. Levy JF, Khairnar R, Louie AV, et al. Evaluating the cost-effectiveness of hydrogel rectal spacer in prostate cancer radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2019;9:e172-e179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342180>.

412. 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>.

413. 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>.

414. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543933>.

415. 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>.

416. 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>.

417. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the Intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2143-2150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691677>.

418. 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>.

419. 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>.

420. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol 2016;70:684-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025586>.



421. Royce TJ, Chen MH, Wu J, et al. Surrogate end points for all-cause mortality in men with localized unfavorable-risk prostate cancer treated with radiation therapy vs radiation therapy plus androgen deprivation therapy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:652-658. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097317>.

422. Parry MG, Sujenthiran A, Cowling TE, et al. Treatment-related toxicity using prostate-only versus prostate and pelvic lymph node intensity-modulated radiation therapy: A national population-based study. *J Clin Oncol* 2019;37:1828-1835. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31163009>.

423. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316827>.

424. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646-655. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.

425. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1234-1242. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33497252>.

426. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:787-796. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33471548>.

427. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:787-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028518>.

428. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: The randomized phase III NRG Oncology RTOG 0521 trial. *J Clin Oncol* 2019;JCO1802158. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860948>.

429. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.

430. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-351. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533216/pdf/emss-73080.pdf>.

431. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29:1235-1248. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529169>.

432. Rexer H. [Metastatic, hormone-naïve prostate cancer interventional study : Multicenter, prospective, randomized study to evaluate the effect of standard drug therapy with or without radical prostatectomy in patients with limited bone metastasized prostate cancer (G-RAMPP - the AUO AP 75/13 study)]. *Urologe A* 2015;54:1613-1616. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573673>.



433. A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (PEACE1). ClinicalTrials.gov; 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436>. Accessed November 14, 2021.

434. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: a randomized controlled feasibility trial. BJU Int 2017;120:E8-E20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581205>.

435. A Prospective, Multi-Institutional, Randomized, Phase II Trial of Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery) of the Primary Tumor in Metastatic (M1) Prostate Cancer (PC). ClinicalTrials.gov; 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751438>. Accessed November 15, 2021.

436. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer. ClinicalTrials.gov; 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>. Accessed November 15, 2021.

437. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the HORRAD trial. Eur Urol 2019;75:410-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309>.

438. 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>.

439. 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>.

440. 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>.

441. 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>.

442. 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>.

443. 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>.

444. 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>.

445. 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>.

446. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. JAMA Netw Open 2019;2:e188006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735235>.

447. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. J Clin Oncol 2014;32:1195-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616315>.



448. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* 2016;59:142-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035363>.

449. Halpern JA, Sedrakyan A, Hsu WC, et al. Use, complications, and costs of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2016;122:2496-2504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224858>.

450. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:778-789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30959121>.

451. Vargas CE, Schmidt MQ, Niska JR, et al. Initial toxicity, quality-of-life outcomes, and dosimetric impact in a randomized phase 3 trial of hypofractionated versus standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer. *Adv Radiat Oncol* 2018;3:322-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30202801>.

452. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1531-1543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31540791>.

453. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:385-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31227373>.

454. 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>.

455. 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>.

456. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017;16:1-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27771243>.

457. 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>.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. 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>.



463. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>.

464. Badakhshi H, Graf R, Budach V, Wust P. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases. *Strahlenther Onkol* 2015;191:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339309>.

465. Krauss DJ, Ye H, Martinez AA, et al. Favorable preliminary outcomes for men with low- and intermediate-risk prostate cancer treated with 19-Gy single-fraction high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:98-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979460>.

466. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. *BJU Int* 2018;121:781-790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319928>.

467. Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Kjellen E, et al. Low-dose rate brachytherapy with I-125 seeds has an excellent 5-year outcome with few side effects in patients with low-risk prostate cancer. *Acta Oncol* 2016;55:1016-1021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174603>.

468. Matzkin H, Chen J, Agai R, et al. Long-term biochemical progression-free survival following brachytherapy for prostate cancer: Further insight into the role of short-term androgen deprivation and intermediate risk group subclassification. *PLoS One* 2019;14:e0215582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002732>.

469. Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, et al. Prospective phase 2 trial of permanent seed implantation prostate brachytherapy for intermediate-risk localized prostate cancer: Efficacy, toxicity, and quality of life outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:374-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229325>.

470. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017;24:8728-8733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436359>.

471. 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>.

472. 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>.

473. 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>.

474. 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>.

475. 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>.

476. 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>.



477. 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;103:217-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794>.

478. 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>.

479. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:275-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473>.

480. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. Ascende-rt: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:286-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433432>.

481. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:581-589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581398>.

482. Spratt DE, Carroll PR. Optimal radical therapy for localized prostate cancer: Recreation of the self-fulfilling prophecy with combination brachytherapy? *J Clin Oncol* 2018;36:2914-2917. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782208>.

483. 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;11:250-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436516>.

484. 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>.

485. 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>.

486. 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>.

487. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847945>.

488. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA* 2018;319:896-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509865>.

489. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, et al. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1192-1198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489433>.



490. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245439>.

491. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13:111-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762>.

492. Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, et al. A prospective phase II trial of trans-perineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy (NRG Oncology/RTOG - 0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312717>.

493. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:715-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521685>.

494. 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>.

495. 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>.

496. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1076-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382757>.

497. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307:1611-1620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>.

498. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Proton Beam Therapy Model Policy. 2014. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf. Accessed November 15, 2021.

499. Grewal AS, Schonewolf C, Min EJ, et al. Four-year outcomes from a prospective phase II clinical trial of moderately hypofractionated proton therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:713-722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31199994>.

500. 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>.

501. 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>.

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

503. Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V, et al. Effect of single-fraction vs multifraction radiotherapy on ambulatory status among patients with spinal canal compression from metastatic cancer: The SCORAD randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:2084-2094. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794625>.



504. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6:650-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215577>.

505. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol 2020;38:2830-2838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484754>.

506. Prescribing Information for lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan injection, for intravenous use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215833s0001bl.pdf. Accessed May 9, 2022.

507. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021;385:1091-1103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34161051>.

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

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

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

511. Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol 2016;27:868-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912557>.

512. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:408-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738780>.

513. Package Insert. XOFIGO (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203971s0161bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

514. 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>.

515. 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>.

516. Seider MJ, Pugh SL, Langer C, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. Ann Nucl Med 2018;32:553-560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094545>.

517. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. JAMA 2017;317:1126-1140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324093>.



518. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. JAMA 2017;317:1141-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324092>.
519. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: A systematic review. Eur Urol 2017;72:869-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301>.
520. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA 2020;323:149-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31935027>.
521. 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>.
522. 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>.
523. 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>.
524. 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>.
525. 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>.

526. de Castro Abreu AL, Bahn D, Leslie S, et al. Salvage focal and salvage total cryoablation for locally recurrent prostate cancer after primary radiation therapy. BJU Int 2013;112:298-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826840>.

527. Eisenberg ML, Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. Urology 2008;72:1315-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597824>.

528. Li YH, Elshafei A, Agarwal G, et al. Salvage focal prostate cryoablation for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy: initial results from the cryo on-line data registry. Prostate 2015;75:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283814>.

529. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. Eur Urol 2017;71:267-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720531>.

530. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, et al. Comparing high-intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. J Endourol 2017;31:14-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799004>.

531. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. Eur Urol 2018;74:422-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29960750>.

532. Glybochko PV, Amosov AV, Krupinov GE, et al. Hemiablation of localized prostate cancer by high-intensity focused ultrasound: A series of 35 cases. Oncology 2019;97:44-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31071712>.



533. Abreu AL, Peretsman S, Iwata A, et al. High intensity focused ultrasound hemigland ablation for prostate cancer: Initial outcomes of a United States series. J Urol 2020;204:741-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32898975>.

534. Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. Cancer 2012;118:4148-4155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907704>.

535. Baco E, Gelet A, Crouzet S, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. BJU Int 2014;114:532-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930692>.

536. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. Radiother Oncol 2012;105:198-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068708>.

537. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. Cancer 2012;118:3071-3078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071795>.

538. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int 2017;119:896-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>.

539. Palermo G, Totaro A, Sacco E, et al. High intensity focused ultrasound as first line salvage therapy in prostate cancer local relapse after radical prostatectomy: 4-year follow-up outcomes. Minerva Urol Nefrol 2017;69:93-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681490>.

540. Kanthabalan A, Peters M, Van Vulpen M, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int

2017;120:246-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>.

541. Siddiqui KM, Billia M, Arifin A, et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of a prospective registry of salvage high intensity focused ultrasound ablation for radiorecurrent prostate cancer. J Urol 2016;197:97-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422297>.

542. Shah TT, Peters M, Kanthabalan A, et al. PSA nadir as a predictive factor for biochemical disease-free survival and overall survival following whole-gland salvage HIFU following radiotherapy failure. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19:311-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431499>.

543. 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>.

544. Walser E, Nance A, Ynalvez L, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: Results in 120 patients with low- to intermediate-risk disease. J Vasc Interv Radiol 2019;30:401-409 e402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819483>.

545. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;18:181-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>.

546. 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>.

547. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific



antigen doubling time. J Clin Oncol 2013;31:3800-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043751>.

548. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:1963-1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31940221>.

549. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, et al. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? J Urol 2014;192:1390-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859441>.

550. 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>.

551. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:361-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158>.

552. 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>.

553. 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>.

554. 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>.

555. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002429>.

556. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:1341-1352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002438>.

557. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2020;21:1331-1340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002437>.

558. Hackman G, Taari K, Tammela TL, et al. Randomised trial of adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in prostate cancer patients with positive margins or extracapsular extension. Eur Urol 2019;76:586-595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375279>.

559. Sachdev S, Carroll P, Sandler H, et al. Assessment of Postprostatectomy Radiotherapy as Adjuvant or Salvage Therapy in Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32852528>.

560. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002431>.

561. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical



Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. J Clin Oncol 2021;39:2284-2293. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34086480>.

562. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, et al. Validation of a 22-Gene Genomic Classifier in Patients With Recurrent Prostate Cancer: An Ancillary Study of the NRG/RTOG 9601 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021;7:544-552. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33570548>.

563. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline amendment 2018-2019. J Urol 2019;202:533-538. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31042111>.

564. Millar J, Boyd R, Sutherland J. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions: in regard to Lawton et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:646-655.). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:316; author reply 316. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406900>.

565. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007;25:5366-5373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.

566. 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>.

567. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol 2014;65:20-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619390>.

568. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:3939-3947. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.

569. 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>.

570. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol 2011;59:832-840. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.

571. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435>.

572. 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>.

573. 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>.

574. 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>.

575. 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>.

576. 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>.

577. 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>.

578. 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>.

579. 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>.

580. 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>.

581. 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>.

582. Spratt DE, Yousefi K, Dehesi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the Decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. J Clin Oncol 2017;35:1991-1998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358655>.

583. 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>.

584. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. Cancer 2011;117:3925-3932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437885>.

585. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. J Clin Oncol 2005;23:4975-4979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051949>.

586. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:747-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160475>.

587. Carrie C, Magne N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol 2019;20:1740-1749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31629656>.

588. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. JAMA Oncol 2020;6:735-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215583>.

589. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med 2017;376:417-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658>.



590. 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>.

591. Mohler JL, Halabi S, Ryan ST, et al. Management of recurrent prostate cancer after radiotherapy: long-term results from CALGB 9687 (Alliance), a prospective multi-institutional salvage prostatectomy series. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385835>.

592. 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>.

593. 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>.

594. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:1460-1467. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023796>.

595. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1324-1330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638009>.

596. 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>.

597. 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>.

598. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33:1151-1156. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732157>.

599. 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>.

600. 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;12:451-459. Available at:

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

601. 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>.

602. 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>.

603. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34:1748-1756.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>.



604. Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, et al. Effect of androgen deprivation on long-term outcomes of intermediate-risk prostate cancer stratified as favorable or unfavorable: A secondary analysis of the RTOG 9408 randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020;3:e2015083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32902647>.

605. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol 2015;33:332-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534388>.

606. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:672-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990504>.

607. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:294-302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209502>.

608. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:821-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.

609. 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>.

610. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Clin Oncol 2020;38:3024-3031. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396488>.

611. 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>.

612. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of NRG Oncology RTOG 9202. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:296-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463149>.

613. 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>.

614. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:320-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.

615. 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>.

616. Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized phase III trial. Eur Urol 2018;74:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980331>.



617. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20:267-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30579763>.

618. Kishan AU, Wang X, Seiferheld W, et al. Association of Gleason grade with androgen deprivation therapy duration and survival outcomes: A systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326032>.

619. 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>.

620. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.

621. 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>.

622. 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>.

623. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily

antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167:1670-1674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>.

624. 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>.

625. 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>.

626. 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>.

627. Vitzthum LK, Straka C, Sarkar RR, et al. Combined androgen blockade in localized prostate cancer treated with definitive radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1497-1504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31805534>.

628. Dijkstra S, Witjes WP, Roos EP, et al. The AVOCAT study: Bicalutamide monotherapy versus combined bicalutamide plus dutasteride therapy for patients with locally advanced or metastatic carcinoma of the prostate-a long-term follow-up comparison and quality of life analysis. *Springerplus* 2016;5:653. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330919>.

629. Kolinsky M, de Bono JS. The ongoing challenges of targeting the androgen receptor. *Eur Urol* 2016;69:841-843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585581>.

630. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210090>.



631. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500-507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720632>.

632. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-2196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469183>.

633. D'Amico AV, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH. Duration of testosterone suppression and the risk of death from prostate cancer in men treated using radiation and 6 months of hormone therapy. *Cancer* 2007;110:1723-1728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828774>.

634. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:727-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155740>.

635. Duchesne GM, Woo HH, King M, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1192-1201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760403>.

636. 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>.

637. 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>.

638. 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>.

639. Package Insert. ZYTIGA® (abiraterone acetate) tablets. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202379s0251.pdf. Accessed November 15, 2021.

640. Package Insert. ZYTIGA® (abiraterone acetate) tablets. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202379s0351.pdf. Accessed November 15, 2021.

641. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>.

642. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987939>.

643. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29326030>.

644. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1389-1395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590007>.



645. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.

646. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1518-1530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578173>.

647. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;39:2294-2303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33914595>.

648. Package Insert. ERLEADA™ (apalutamide) tablets, for oral use. Horsham, PA: Janssen Products, LP; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210951s001bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

649. Package Insert. ERLEADA™ (apalutamide) tablets, for oral use. Horsham, PA: Janssen Products, LP; 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210951s006bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

650. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157964>.

651. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-2986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516>.

652. 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>.

653. 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>.

654. 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>.

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

656. Schulman C, Cornel E, Matveev V, et al. Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND). *Eur Urol* 2016;69:720-727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520703>.

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

658. 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>.

659. Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Adverse health events following intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:453-461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308>.



660. Tsai HT, Pfeiffer RM, Philips GK, et al. Risks of serious toxicities from intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a population based study. J Urol 2017;197:1251-1257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993663>.

661. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2014;14:9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605>.

662. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.

663. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol 2013;31:2029-2036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.

664. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. J Clin Oncol 2015;34:280-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421>.

665. 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>.

666. 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>.

667. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. JAMA 2013;310:289-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860987>.

668. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. J Clin Oncol 2015;33:2021-2027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964245>.

669. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's Disease risk. J Clin Oncol 2015;34:566-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522>.

670. Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:201-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870566>.

671. Baik SH, Kury FSP, McDonald CJ. Risk of Alzheimer's disease among senior medicare beneficiaries treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:3401-3409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841388>.

672. Deka R, Simpson DR, Bryant AK, et al. Association of androgen deprivation therapy with dementia in men with prostate cancer who receive definitive radiation therapy. JAMA Oncol 2018;4:1616-1617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325986>.

673. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, et al. Association between androgen deprivation therapy use and diagnosis of dementia in men with prostate cancer. JAMA Netw Open 2019;2:e196562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31268539>.

674. Ospina-Romero M, Glymour MM, Hayes-Larson E, et al. Association Between Alzheimer Disease and Cancer With Evaluation of Study Biases: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3:e2025515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33185677>.

675. Sari Motlagh R, Quhal F, Mori K, et al. The Risk of New Onset Dementia and/or Alzheimer Disease among Patients with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and



Meta-Analysis. J Urol 2021;205:60-67. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32856962>.

676. 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>.

677. 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>.

678. 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>.

679. 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>.

680. 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>.

681. 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>.

682. 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>.

683. 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>.

684. National Osteoporosis Foundation. Learn about Osteoporosis. Available at: <http://nof.org/patients>. Accessed November 15, 2021.

685. World Health Organisation. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Accessed November 15, 2021.

686. 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>.

687. 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>.

688. 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>.

689. 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>.

690. 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>.



691. 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>.

692. 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>.

693. 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>.

694. 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>.

695. 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>.

696. 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>.

697. Voog JC, Paulus R, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality following short-term androgen deprivation in clinically localized prostate cancer: An analysis of rtoq 94-08. Eur Urol 2016;69:204-210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362090>.

698. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. Eur Urol

2014;65:704-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433805>.

699. Schmid M, Sammon JD, Reznor G, et al. Dose-dependent effect of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer on adverse cardiac events. BJU Int 2015;118:221-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074405>.

700. Chen DY, See LC, Liu JR, et al. Risk of cardiovascular ischemic events after surgical castration and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: A nationwide cohort study. J Clin Oncol 2017;35:3697-3705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968166>.

701. Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. Eur J Cancer 2017;77:99-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390298>.

702. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:1243-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732167>.

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

704. 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>.



705. 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>.

706. 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>.

707. 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>.

708. 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>.

709. 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>.

710. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>.

711. 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>.

712. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825054>.

713. 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>.

714. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579>.

715. 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>.

716. 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>.

717. 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>.

718. 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>.



719. 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;13:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.

720. 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>.

721. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>.

722. Package Insert. YONSA® (abiraterone acetate) tablets, for oral use. Cranbury, NJ: Sun Pharmaceutical Industries, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210308s0001bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

723. Package Insert. YONSA® (abiraterone acetate) tablets, for oral use. Cranbury, NJ: Sun Pharmaceutical Industries, Inc.; 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210308s001bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

724. Hussaini A, Olszanski AJ, Stein CA, et al. Impact of an alternative steroid on the relative bioavailability and bioequivalence of a novel versus the originator formulation of abiraterone acetate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:479-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695267>.

725. Goldwater R, Hussaini A, Bosch B, Nemeth P. Comparison of a novel formulation of abiraterone acetate vs. The originator formulation in healthy male subjects: Two randomized, open-label, crossover studies. *Clin*

Pharmacokinet 2017;56:803-813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425029>.

726. Stein CA, Levin R, Given R, et al. Randomized phase 2 therapeutic equivalence study of abiraterone acetate fine particle formulation vs. originator abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: The STAAR study. *Urol Oncol* 2018;36:81 e89-81 e16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29150328>.

727. Romero-Laorden N, Lozano R, Jayaram A, et al. Phase II pilot study of the prednisone to dexamethasone switch in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with limited progression on abiraterone plus prednisone (SWITCH study). *Br J Cancer* 2018;119:1052-1059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30131546>.

728. Fenioux C, Louvet C, Charton E, et al. Switch from abiraterone plus prednisone to abiraterone plus dexamethasone at asymptomatic PSA progression in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2019;123:300-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099821>.

729. Package Insert. XTANDI® (enzalutamide) capsules, for oral use. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415Orig1s014lbl.pdf. Accessed November 15, 2021.

730. Package Insert. XTANDI® (enzalutamide) capsules, for oral use. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203415s016bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

731. 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>.

732. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-



resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104109>.

733. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

734. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525>.

735. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774508>.

736. Penson DF, Armstrong AJ, Conception R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2098-2106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811535>.

737. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-2474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494>.

738. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197-2206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469184>.

739. Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-

blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770294>.

740. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164>.

741. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1404-1416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213449>.

742. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32907777>.

743. Package Insert. NUBEQA (darolutamide) tablets, for oral use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed November 15, 2021.

744. Package Insert. NUBEQA (darolutamide) tablets, for oral use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212099s001bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

745. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-1246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142>.

746. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040-1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32905676>.



747. 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>.

748. 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>.

749. 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>.

750. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, et al. TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:1371-1382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33617303>.

751. 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>.

752. 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>.

753. 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>.

754. de Morree ES, Vogelzang NJ, Petrylak DP, et al. Association of survival benefit with docetaxel in prostate cancer and total number of

cycles administered: A post hoc analysis of the mainsail study. *JAMA Oncol* 2017;3:68-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27560549>.

755. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, et al. Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naïve prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur Urol* 2018;73:696-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074061>.

756. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.

757. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-1087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384722>.

758. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.

759. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2015;70:256-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858>.

760. Abdel-Rahman O. Combined chemohormonal strategy in hormone-sensitive prostate cancer: A pooled analysis of randomized studies. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:203-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768966>.



761. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;69:563-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422676>.

762. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2015;17:243-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>.

763. 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>.

764. 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;24:2402-2408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295>.

765. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer* 2016;56:93-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829012>.

766. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-3206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809610>.

767. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant

prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;JCO2016721068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753384>.

768. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506-2518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.

769. Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32926841>.

770. Sarantopoulos J, Mita AC, He A, et al. Safety and pharmacokinetics of cabazitaxel in patients with hepatic impairment: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:339-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058445>.

771. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1432-1443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31515154>.

772. 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>.

773. Higano CS, Armstrong AJ, Sartor AO, et al. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2019;125:4172-4180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31483485>.

774. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031bl.pdf. Accessed November 15, 2021.



775. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s117_s118lbl.pdf. Accessed October 7, 2021.

776. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:52810-52817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429197>.

777. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

778. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992241>.

779. Tucker MD, Zhu J, Marin D, et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Med* 2019;8:4644-4655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270961>.

780. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

781. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774688>.

782. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours

treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

783. 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>.

784. 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>.

785. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

786. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020>.

787. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880291>.

788. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829967>.

789. Package Insert. LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2021. Available at:



https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208558s019s020lbl.pdf. Accessed November 15, 2021.

790. Package Insert. RUBRACA® (rucaparib) tablets, for oral use. Boulder, CO: Clovis Oncology, Inc.; 2021. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209115s009bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

791. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2011;9:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21819606>.

792. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69:992-995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724258>.

793. Pomerantz MM, Spisak S, Jia L, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017;123:3532-3539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28608931>.

794. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. *JCO Precis Oncol* 2020;4:355-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32856010>.

795. Schmid S, Omlin A, Higano C, et al. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2021692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33112397>.

796. Hager S, Ackermann CJ, Joerger M, et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. *Ann Oncol* 2016;27:975-984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052650>.

797. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Germline DNA-repair gene mutations and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line abiraterone and enzalutamide. *Eur Urol* 2018;74:218-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439820>.

798. Mateo J, Cheng HH, Beltran H, et al. Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: Retrospective analysis from an international study. *Eur Urol* 2018;73:687-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429804>.

799. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W, et al. CDK12-Altered Prostate Cancer: Clinical Features and Therapeutic Outcomes to Standard Systemic Therapies, Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors, and PD-1 Inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020;4:370-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462107>.

800. Schweizer MT, Ha G, Gulati R, et al. CDK12-Mutated Prostate Cancer: Clinical Outcomes With Standard Therapies and Immune Checkpoint Blockade. *JCO Precis Oncol* 2020;4:382-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671317>.

801. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31806540>.

802. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-2102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.

803. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.

804. Package Insert. LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020. Available at:



https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014/bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

805. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;JCO2001035. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32795228>.

806. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis from the phase II TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2487-2496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32086346>.

807. Beltran H, Tagawa ST, Park K, et al. Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:e386-389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169519>.

808. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 2018;36:2492-2503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29985747>.

809. 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>.

810. 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>.

811. 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>.

812. 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>.

813. 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>.

814. 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>.

815. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:1143-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>.

816. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: The trapeze randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:493-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>.

817. 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>.

818. 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>.

819. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*



2017;317:48-58. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

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

821. Package Insert. Zometa® (zoledronic acid) Injection. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021223s041bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

822. Package Insert. Xgeva (denosumab) injection, for subcutaneous use. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2021. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125320s207bl.pdf. Accessed November 15, 2021.

823. 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>.

824. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2004;15:1613-1621. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520061>.

825. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2013;19:3621-3630. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649003>.

826. Beer TM, Garzotto M, Katovic NM. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. Am J Clin Oncol 2004;27:535-541. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596926>.

827. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized Phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urology 2006;67:354-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442593>.

828. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2002;1:37-41. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046711>.

829. Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, et al. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. Anticancer Res 2010;30:4317-4323. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036758>.

830. Lee JL, Ahn JH, Choi MK, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus prednisolone is active in patients with castration-resistant prostate cancer for whom docetaxel-based chemotherapy failed. Br J Cancer 2014;110:2472-2478. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736579>.

831. Loria Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. Ann Oncol 2009;20:703-708. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179557>.

832. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2008;101:308-312. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184327>.

833. Torti FM, Aston D, Lum BL, et al. Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1983;1:477-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668511>.



834. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al. A multi-centre randomised phase III trial of dexamethasone vs dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104:620-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990>.

835. 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>.

836. Lortot 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>.

837. 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>.

838. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017;72:10-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314611>.

839. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM, Luo J. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:231-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184811>.

840. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1730-1739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31727538>.

841. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630>.

842. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:582-591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181238>.

843. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1441-1449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262168>.

844. Scher HI, Graf RP, Schreiber NA, et al. Assessment of the validity of nuclear-localized androgen receptor splice variant 7 in circulating tumor cells as a predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1179-1186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955787>.

845. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: The PROPHECY study. *J Clin Oncol* 2019;37:1120-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865549>.

846. Armstrong AJ, Luo J, Nanus DM, et al. Prospective Multicenter Study of Circulating Tumor Cell AR-V7 and Taxane Versus Hormonal Treatment Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol* 2020;4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33154984>.

847. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013;8:e66855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826159>.



848. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J Urol 2013;190:2047-2053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770138>.

849. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. Eur Urol 2015;67:778-786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466945>.

850. Prensner JR, Zhao S, Erho N, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SChLAP1. Lancet Oncol 2014;15:1469-1480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456366>.

851. Tomlins SA, Alshalalfa M, Davicioni E, et al. Characterization of 1577 primary prostate cancers reveals novel biological and clinicopathologic insights into molecular subtypes. Eur Urol 2015;68:555-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964175>.

852. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. Eur Urol 2015;69:157-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058959>.

853. Yamoah K, Johnson MH, Choeurng V, et al. Novel biomarker signature that may predict aggressive disease in African American men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2789-2796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195723>.

854. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. Eur Urol 2015;67:326-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998118>.

855. Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after

prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145624>.

856. Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:1038-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035207>.

857. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. J Clin Oncol 2015;33:944-951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667284>.

858. Freedland SJ, Choeurng V, Howard L, et al. Utilization of a genomic classifier for prediction of metastasis following salvage radiation therapy after radical prostatectomy. Eur Urol 2016;70:588-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806658>.

859. Klein EA, Santiago-Jimenez M, Yousefi K, et al. Molecular analysis of low grade prostate cancer using a genomic classifier of metastatic potential. J Urol 2017;197:122-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569435>.

860. Karnes RJ, Choeurng V, Ross AE, et al. Validation of a genomic risk classifier to predict prostate cancer-specific mortality in men with adverse pathologic features. Eur Urol 2018;73:168-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400167>.

861. Khor LY, Bae K, Paulus R, et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. J Clin Oncol 2009;27:3177-3184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470936>.

862. Verhoven B, Yan Y, Ritter M, et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474109>.



863. Li R, Heydon K, Hammond ME, et al. Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: an analysis of patients in radiation therapy oncology group protocol 86-10. Clin Cancer Res 2004;10:4118-4124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217948>.

864. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. Br J Cancer 2013;108:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329234>.

865. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol 2014;66:550-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836057>.

866. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. Eur Urol 2015;68:123-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465337>.

867. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. Br J Cancer 2015;113:382-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103570>.

868. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J Clin Oncol 2013;31:1428-1434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460710>.

869. Tosoian JJ, Chappidi MR, Bishoff JT, et al. Prognostic utility of biopsy-derived cell cycle progression score in patients with National Comprehensive Cancer Network low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy: implications for treatment guidance. BJU Int 2017;120:808-814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481440>.

870. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. Br J Cancer 2013;108:2582-2589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695019>.

871. Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB, et al. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. Mod Pathol 2015;28:128-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993522>.

872. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. Clin Cancer Res 2011;17:6563-6573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878536>.

873. Lotan TL, Wei W, Ludkovski O, et al. Analytic validation of a clinical-grade PTEN immunohistochemistry assay in prostate cancer by comparison with PTEN FISH. Mod Pathol 2016;29:904-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174589>.

874. Troyer DA, Jamaspishvili T, Wei W, et al. A multicenter study shows PTEN deletion is strongly associated with seminal vesicle involvement and extracapsular extension in localized prostate cancer. Prostate 2015;75:1206-1215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939393>.

875. Package insert. Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection, for intravenous use. Los Angeles, CA: University of California, Los Angeles 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212642s0001.pdf. Accessed June 23, 2021.

876. Package Insert. PYLARIFY® (piflufolastat F 18) injection, for intravenous use. Billerica, MA: Progenics Pharmaceuticals, Inc.; 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214793s0001.pdf. Accessed October 11, 2021.



877. Package Insert. Choline C 11 Injection, for intravenous use.
Rochester, Minnesota: Mayo Clinic PET Radiochemistry Facility; 2012.

Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203155s000lbl.pdf. Accessed October 11, 2021.

878. Package Insert. AXUMIN (fluciclovine F 18) injection, for intravenous use. Oxford, UK: Blue Earth Diagnostics Ltd; 2021. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208054s034lbl.pdf. Accessed October 11, 2021.