



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 肿瘤学临床实践指南 (NCCN指南®)

前列腺癌

2012年第3版

NCCN.org

继续

* James L. Mohler 医学博士/主席 ①
罗兹韦尔公园癌症研究所

* Andrew J. Armstrong 医学博士和科学硕士 †
杜克综合癌症研究中心

Robert R. Bahnson 医学博士 ①
美国俄亥俄州立大学综合癌症中心
詹姆斯肿瘤医院和Solove研究所

Barry Boston 医学博士 † £
St.圣犹达儿童研究医院
田纳西大学癌症研究所

J. Erik Busby 医学博士 ①
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Anthony Victor D'Amico 医学博士和理学博士 §
Dana-Farber/Brigham
及妇女癌症中心/麻省总医院癌症中心

James A. Eastham 医学博士 ①
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

Charles A. Enke 医学博士 §
Nebraska医疗中心UNMC Eppley癌症中心

Thomas Farrington
病患权益宣传

* Celestia S. Higano 医学博士 ① †
Fred Hutchinson
癌症研究中心/西雅图癌症治疗联盟

Eric Mark Horwitz 医学博士 §
Fox Chase 癌症中心

* Philip W. Kantoff 医学博士 †
Dana-Farber/Brigham
及妇女癌症中心/麻省总医院癌症中心

Mark H. Kawachi 医学博士 ①
希望之城综合癌症研究中心

Michael Kuettel 医学博士
工商管理硕士、理学博士 §
罗兹韦尔公园癌症研究所

* Richard J. Lee 医学博士 †
Dana-Farber/Brigham
及妇女癌症中心/麻省总医院癌症中心

Gary R. MacVicar 医学博士 †
西北大学Robert H. Lurie综合癌症中心

Arnold W. Malcolm 医学博士FACR §
Vanderbilt-Ingram 癌症中心

* David Miller 医学博士公共卫生硕士 ①
密歇根大学综合癌症中心

Elizabeth R. Plimack 医学博士和理科硕士 †
Fox Chase 癌症中心

Julio M. Pow-Sang 医学博士 ①
Moffitt Cancer Center

* Mack Roach III 医学博士 §
UCSF Helen Diller
家庭综合癌症中心

Eric Rohren 医学博士和理学博士
德克萨斯大学
安德森医学博士癌症中心

Stan Rosenfeld
加利福尼亚大学旧金山分校
病患服务委员会主席

Sandy Srinivas 医学博士 †
斯坦福综合癌症中心

Seth A. Strope 医学博士和公共卫生硕
Siteman癌症中心Barnes分院
犹太医院和华盛顿大学医学院

Jonathan Tward医学博士和理学博士 §
犹他大学Huntsman癌症研究所

Przemyslaw Twardowski 医学博士 †
希望之城综合癌症中心

Patrick C. Walsh 医学博士 ①
约翰霍普金斯大学Sidney Kimmel
综合癌症中心

NCCN
Maria Ho博士
Dorothy A. Shead理科硕士

继续

§ 放疗/放射肿瘤科

① 泌尿科

† 肿瘤内科

£ 支持治疗包括姑息治疗、疼痛治疗、心理治疗和
肿瘤相关的社会支持。

* 编委会成员

[NCCN 前列腺癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

[前列腺癌的初步诊断、分期检查、复发风险 \(PROS-1 \)](#)

[极低风险、低风险：初始治疗、辅助治疗 \(PROS-2 \)](#)

[中等风险：初始治疗、辅助治疗 \(PROS-3 \)](#)

[高风险、局部晚期和转移 \(PROS-4 \)](#)

[监护 \(PROS-5 \)](#)

[根治性前列腺切除术后复发：检查和主要治疗 \(PROS-6\)](#)

[放射治疗后复发：检查和主要治疗 \(PROS-7\)](#)

[晚期病变：系统治疗 \(PROS-8 \)](#)

[晚期病变:前列腺癌去势后复发的额外系统化治疗 \(PROS-9 \)](#)

[估算预期寿命的原则 \(PROS-A \)](#)

[动态监测原则 \(PROS-B\)](#)

[化疗原则 \(PROS-C \)](#)

[手术原则 \(PROS-D \)](#)

[雄激素去势治疗原则 \(PROS-E \)](#)

[化疗/免疫治疗原则 \(PROS-F \)](#)

[分期 \(ST-1 \)](#)

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

欲在线寻找NCCN成员机构的临床试验，请点击

nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN对证据和共识的分类：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

参阅NCCN[证据和共识分类](#)

这些指南是作者对目前公认治疗方法意见的证据和共识的声明。欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 对于指南内容的使用或应用不做任何陈述或保证，对以任何形式使用或应用这些内容不负任何责任。这些指南的版权属于美国国家综合癌症网络 (NCCN) 。保留一切权利。未得到 NCCN 明确书面许可，不得采用任何形式对这些指南和插图进行复制。©2012。

前列腺癌治疗指南2012年第3版相比2012年第2版的变化汇总包括：

[讨论](#)

- 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变

[PROS-6](#)

- “PSA未能下降到检出限以下”增加单词“水平”

[PROS-F](#)

- “没有内脏转移”改为“没有肝脏转移”

前列腺癌治疗指南 2012年第 2 版相比 2012年第 1版的变化汇总包括：

[PROS-E 3/3页](#)

- 监护/监测
 - ▶ 第三条条目：地诺单抗剂量从每月120mgSQ改为每6个月60mgSQ
 - ▶ 第三条条目：唑来膦酸剂量从每年4mgIV改为每年5mgIV

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

前列腺癌治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：

PROS-1

- 删除“除了高风险患者外没有进一步检查或治疗，直到出现症状”后的箭头

PROS-3

- 增加了决策要点“检测不到PSA”和“可检测到PSA”

PROS-4

- 整页将RT (3D-CRT/IMRT加IGRT) 改为RT
(3D-CRT/IMRT 加“每日” IGRT)

PROS-5

- 初始明确治疗后，每年一次DRE检查，增加“如未能检测到PSA可以不行该检查”

PROS-6

- 去掉页眉“检查”和“主要治疗。”
- ±前列腺活检改为“±前列腺床活检”
- “转移检测结果为阳性，ADT±RT”之后，改为“转移检测结果为阳性，如果承重骨骼受累或出现症状，对转移部位进行ADT±RT”。
- “转移”改为“远处转移”

PROS-7

- 删除页眉“检查”和“主要治疗。”
- “转移”改为“远处转移”

PROS-8

- 经系统化治疗，增加“或LHRH拮抗剂。”
- 考虑活检改为“如怀疑小细胞癌考虑活检”
- “转移”改为“远处转移”
- 神经内分泌改为“小细胞”
- 添加链接“见NCCN 小细胞肺癌指南”

PROS-9

- 页标题由“弥漫性病变”改为“晚期病变”

- “转移检测结果为阴性”后面删除项目“撤除雄激素拮抗剂”
(如果合并雄激素阻断)

- “转移检测结果为阳性”后面：

- ▶ “无症状”后删除项目“内脏疾病”

- ▶ 增加“多西他赛”，作为2A类建议，同时附脚注。

- ▶ 脚注：“尽管大多数无症状患者不愿选择化疗，报告显示伴或不伴症状患者在应用多西他赛后有生存获益。多西他赛可能适用于缺乏症状但伴快速进展迹象或肝转移患者。”

- ▶ “症状”后增加“sipuleucel-T”作为2A类推荐。

- 改变脚注q，Sipuleucel-T 适合于无症状或症状轻微、且 ECOG 体能状态为0-1 的患者。Sipuleucel-T不用于有“肝转移”或预期寿命 <6个月的患者。

PROS-C

- 外照射治疗，改变第二条项目“对于低风险癌症患者，传统分割放疗适合采用75.6-79.2Gy的剂量对前列腺（包括或不包括精囊）进行照射。对于中等风险和高风险疾病患者，增至81.0Gy的剂量可改善PSA评估的疾病控制。”
- 姑息性放疗，更改第二条条目“可采用镭-89 和钷-153（加或不加局部外照射治疗）来缓解广泛性骨转移症状。”

PROS-E

- 优化ADT，第一条条目，增加“或采用LHRH拮抗剂”
- 监护/监测
 - ▶ 第一条条目，增加“包括热潮红、潮热及血管舒缩失调。”
 - ▶ 第三条条目：增加地诺单抗（每月120mg SQ）-

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

初始前列腺癌诊断

初始临床评估

分期检查
(AJCC 分期手册第7版)

复发风险

临床局限性：

极低：

- T1c
- Gleason 评分≤6分
- PSA <10 ng/mL
- 前列腺空心针穿刺阳性针数少于3针，每针癌组织 ≤ 50%
- PSA 密度 <0.15 ng/mL/g

低：

- T1-T2a
- Gleason 评分2-6分
- PSA <10 ng/mL

中危：^c

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

高危：^c

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

局部晚期：

- 极高危：
T3b-T4

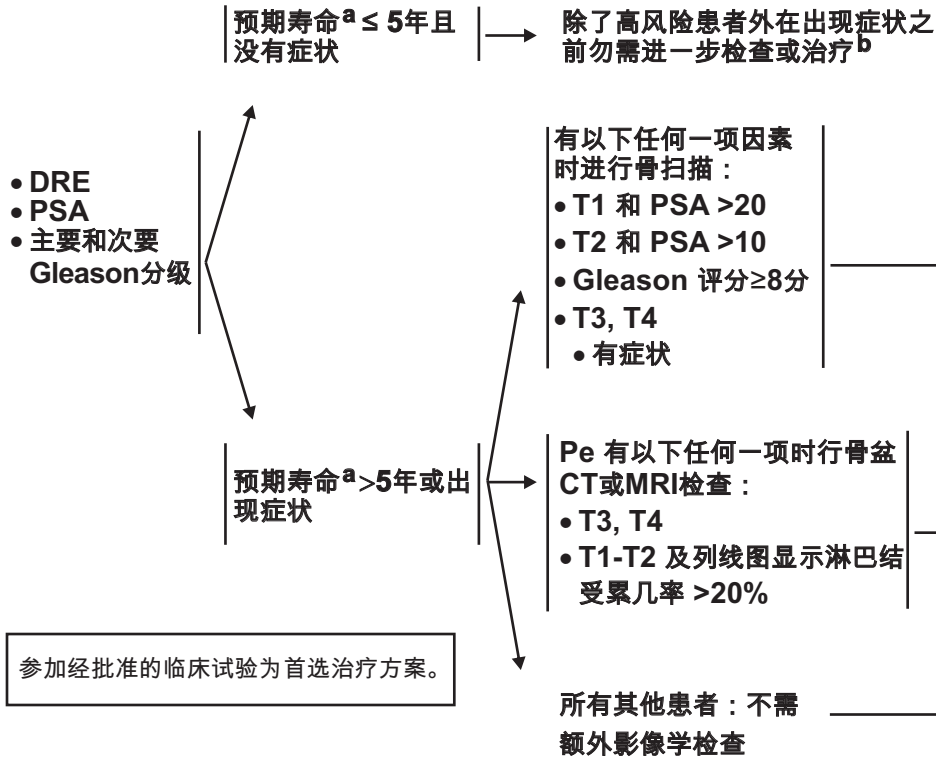
转移：

- 任何T、N1
- 任何T、任何N、M1

见“初始治疗”
(PROS-2)

见“初始治疗”
(PROS-3)

见“初始治疗”
(PROS-4)



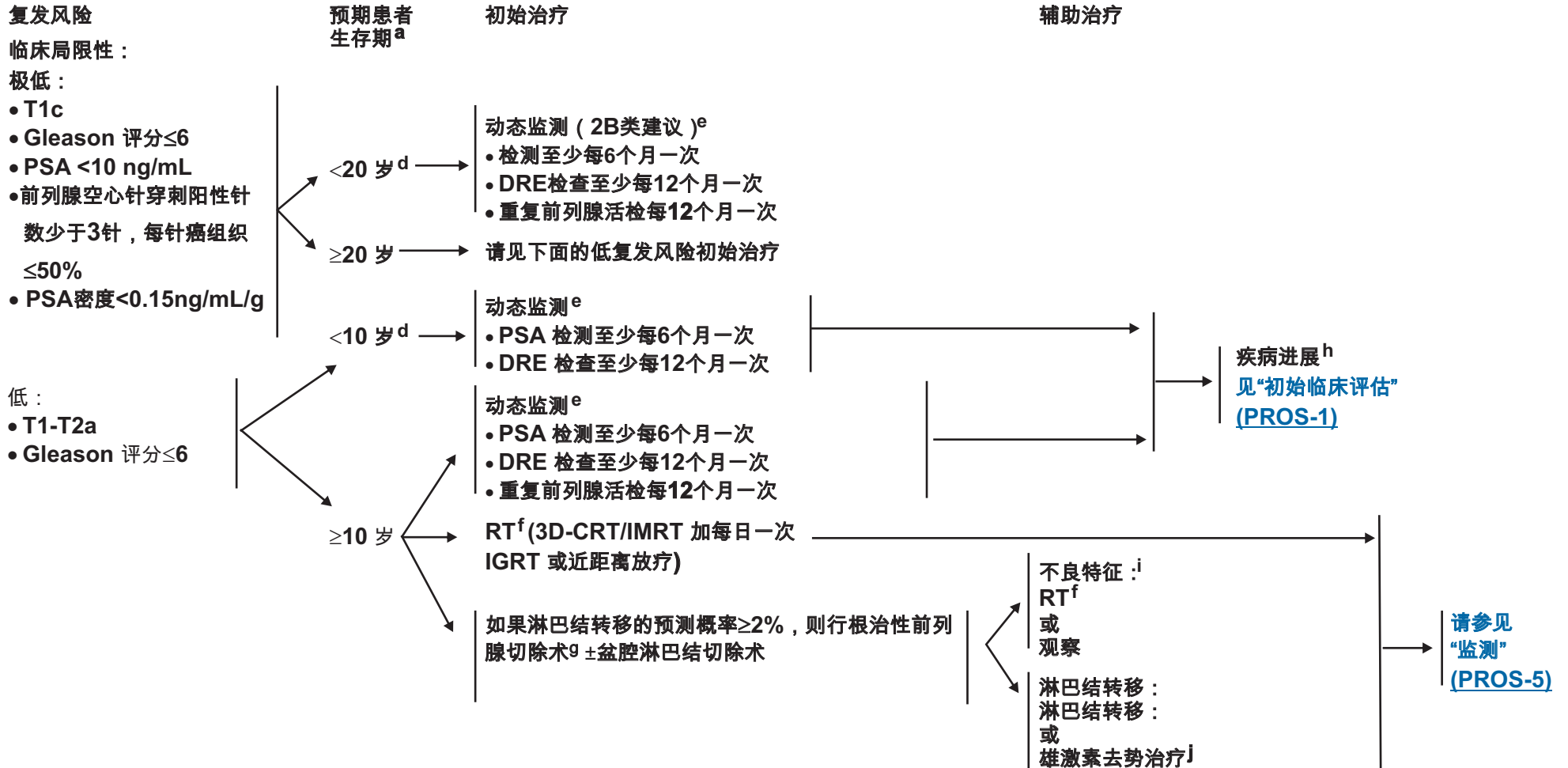
^a 请参见“预期寿命原则”(PROS-A)。

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

^c 有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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



^a请参见“预期寿命原则”(PROS-A)。

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

^e动态监测是指动态监测疾病病程，如果发现癌症进展则进行干预。请参见“动态监测”

^f请参见“放射治疗原则”(PROS-C)。

^g请参见“手术原则”(PROS-D)。

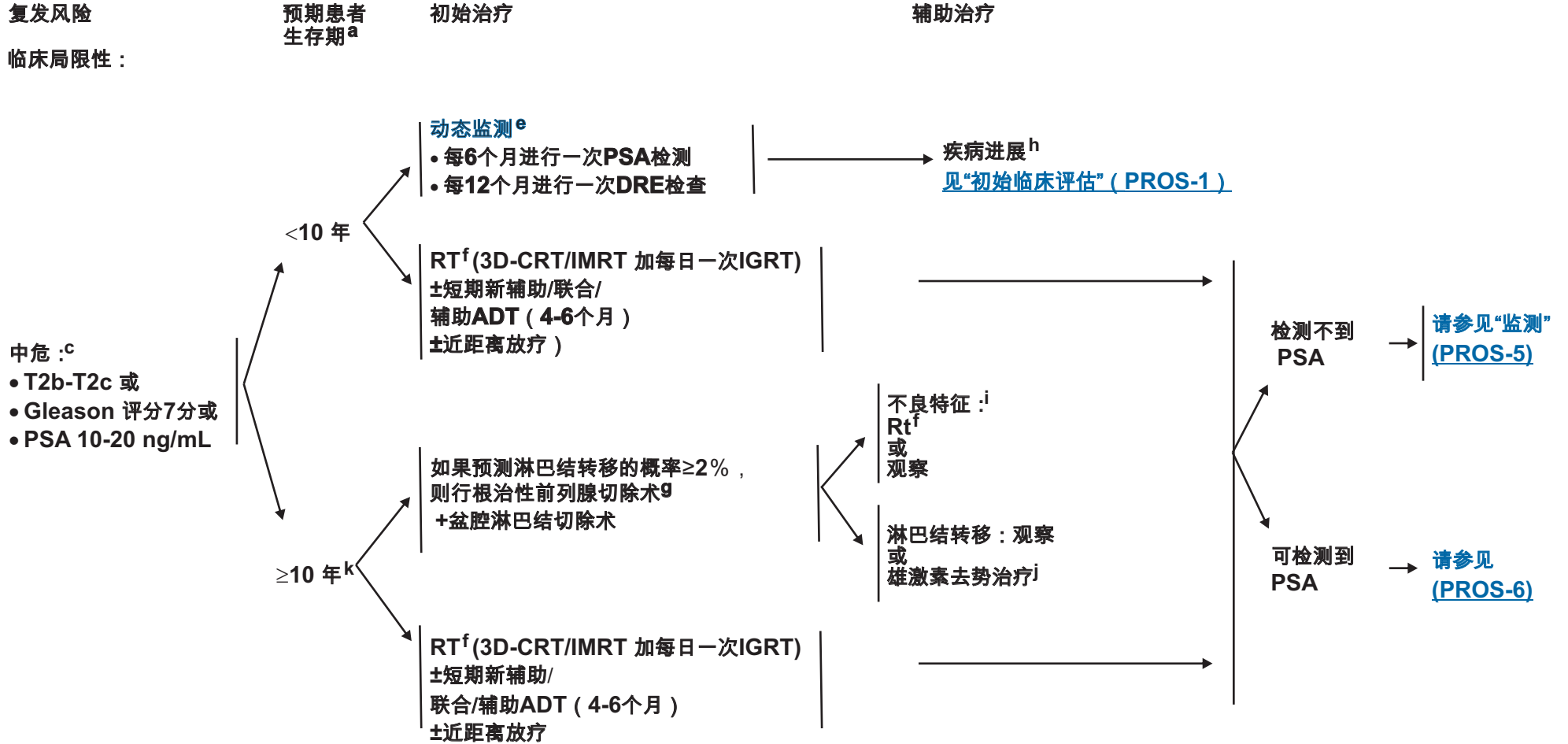
^h判断进展的标准没有明确定义，需要医生自行判断；但是风险分组的变化强烈提示疾病的进展。

ⁱ不良实验室/病理特点包括：切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或检测到PSA。

^j请参见雄激素去势治疗原则(PROS-E)。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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



^a 请参见“预期寿命原则”(PROS-A)。

^c 有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

^e 动态监测是指动态监测疾病病程，以期在发现癌症进展时能及时进行干预。请参见“动态监测原则”(PROS-B)。

^f 请参见“放射治疗原则”(PROS-C)。

^g 请参见“手术原则”(PROS-D)。

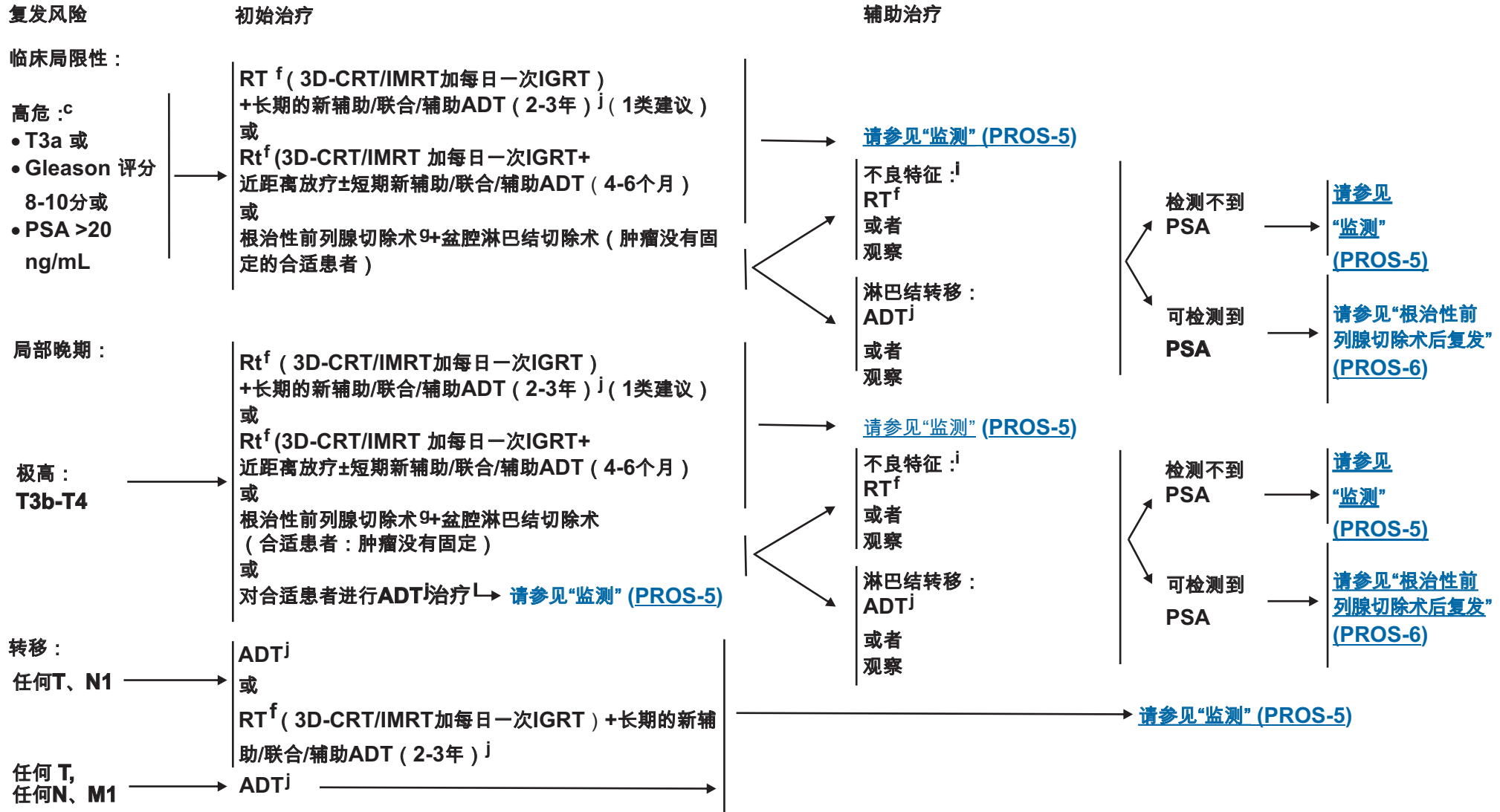
ⁱ 不良实验室/病理特点包括：切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或检测到PSA。

^j 请参见“雄激素去势治疗原则”(PROS-E)。

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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



^c有多重不利因素的患者可转到下一个更高风险组。

^f请参见“放射治疗原则” (PROS-C)。

^g请参见“手术原则” (PROS-D)。

ⁱ不良实验室/病理特点包括：切缘阳性、侵犯精囊、包膜外扩展或检测到PSA。

^j请参见雄激素去势治疗原则 (PROS-E)。

^l使用ADT做为主要治疗应该只用于不适合进行明确治疗的患者。

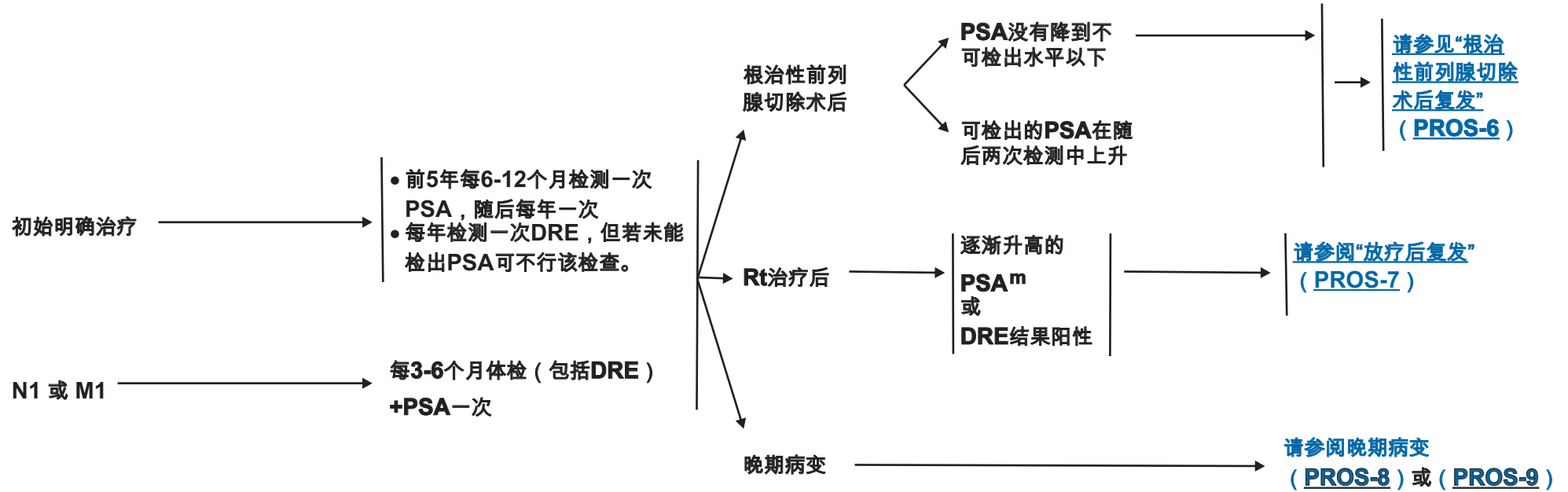
注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

初始治疗或病理

监测

复发

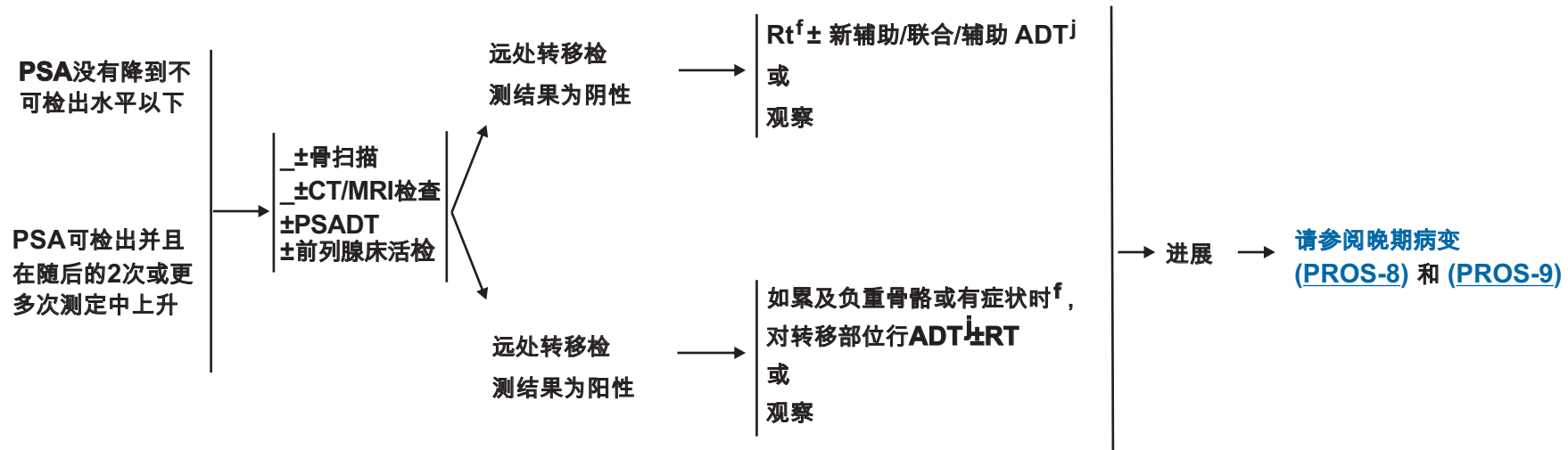


^m RTOG-ASTRO (肿瘤放射治疗协作组—美国放射治疗及肿瘤学会) Phoenix共识-(1)PSA升高2ng/ml或远高于最低PSA是EBRT单一治疗或加用HT治疗的生化失败的标准定义；(2)失败日期应在“发现时”确定，而不应往前追溯。他们建议，在EBRT单一治疗（没有使用激素治疗）后，研究者应使用ASTRO共识定义，并且严格遵照指南进行足够的随访，以避免短期随访造成的假象。例如，如果中位随访时间为5年，则应当引用3年时的控制率。若严格遵守ASTRO定义，便能够以当前现有的大量文献进行对比。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

根治性前列腺切除术后复发



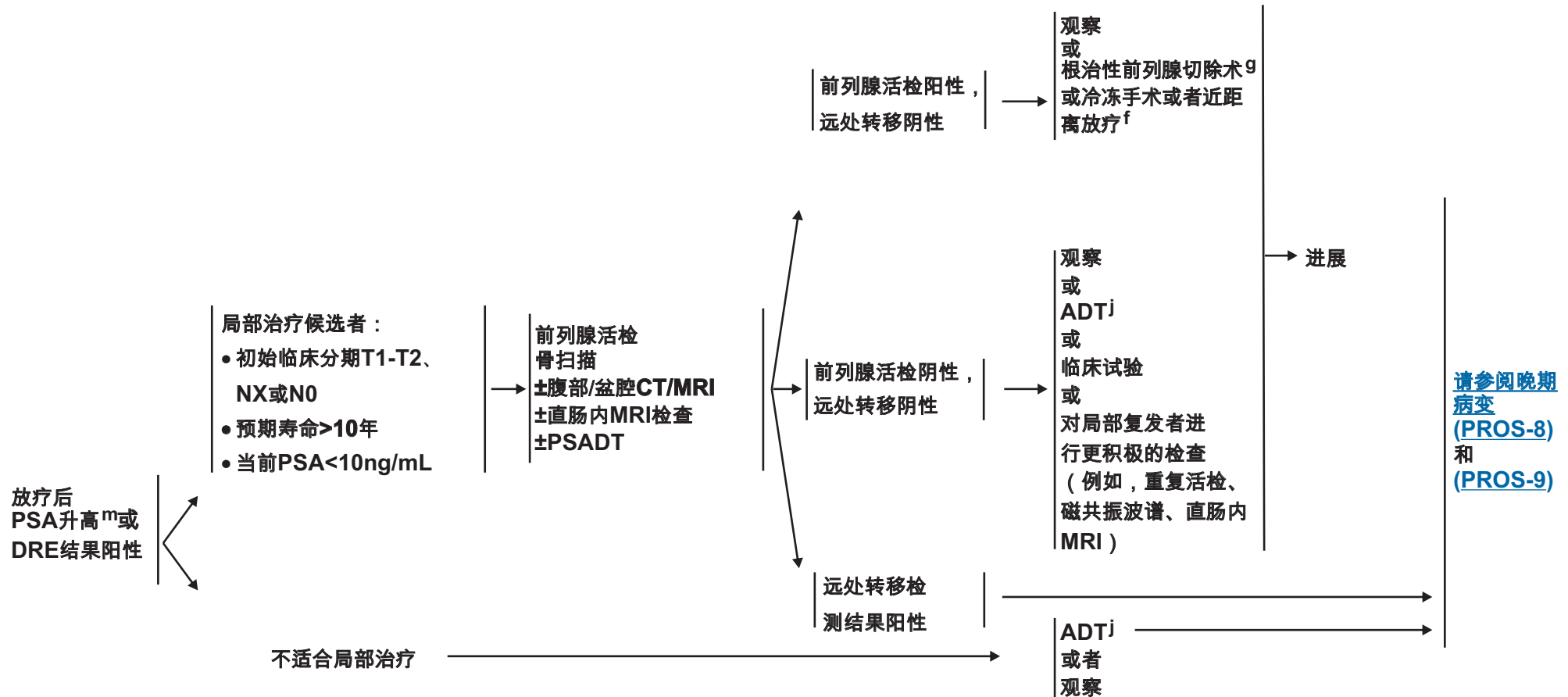
^f 请参见“放射治疗原则” (PROS-C)。

^j 请参见雄激素去势治疗原则 (PROS-E)。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

放疗后复发



^f 请参见“放射治疗原则” (PROS-C)。

^g 请参见“手术原则” (PROS-D)。

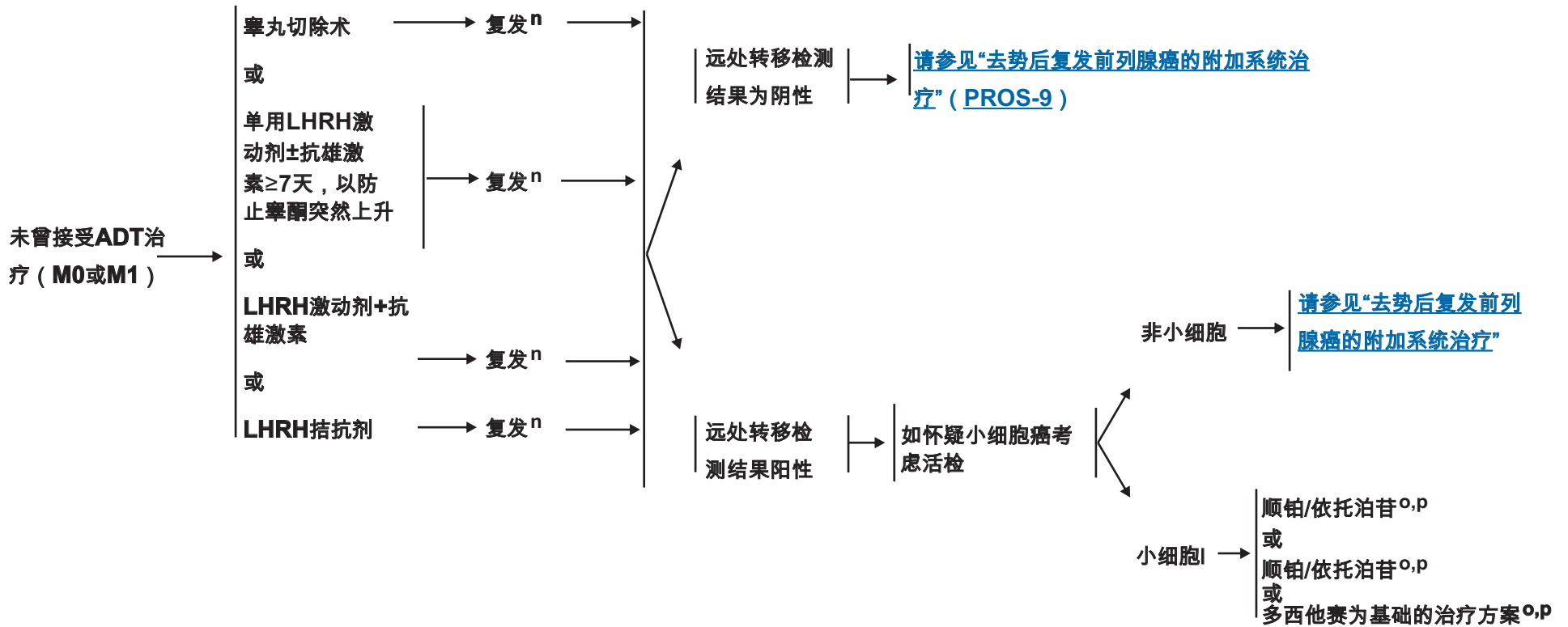
^j 请参见“雄激素去势治疗原则” (PROS-E)。

^m RTOG-ASTRO (肿瘤放射治疗协作组—美国放射治疗及肿瘤学会) Phoenix共识-(1)接受EBRT单一治疗或加用HT治疗生化失败的标准定义为PSA升高2ng/ml或远高于最低PSA (2)应在“发现时”确定失败日期，而不应往前追溯。他们建议，在EBRT单一治疗 (没有使用激素治疗) 后，研究者应按照ASTRO共识定义，严格遵照指南进行足够时长的随访，避免因随访时间短而产生假象。例如，如果中位随访时间为5年，则应当引用3年时的控制率。若严格遵守ASTRO定义，便能够与现有的大量文献进行对比。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

晚期病变系统治疗



ⁿ 确保睾酮保持在去势水平。

^o 请参见“化疗/免疫治疗的原则”(PROS-F)。

^p 请参见NCCN小细胞肺癌指南

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

晚期病变去势后复发前列腺癌 (CPRC) 的附加系统治疗



^j请参见雄激素去势治疗原则 (PROS-E)。

^o请参见“化疗/免疫治疗的原则” (PROS-F)。

^qSipuleucel-T 适合于无症状或症状轻微、且ECOG体能状态为 0-1 的患者。Sipuleucel-T 不建议用于有“肝转移”或预期寿命<6个月的患者。

^r用于不适合使用以多西他赛为基础的治疗方案的患者。

^s尽管大多数无症状患者不愿选择化疗, 报告显示伴或不伴症状患者在应用多西他赛后有生存获益。^o多西他赛可能适用于伴快速进展迹象患者或肝转移患者, 即便缺乏临床症状。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

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

预期寿命估计原则

- 预期寿命的估计是前列腺癌早期诊断和治疗的知情决策的关键。
- 对整个男性患者组进行预期寿命估计是可能的，对于单个人却有很大挑战性。
- 可使用社会保障局的表格来估计预期寿命 (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html)
- 预期寿命可以利用整体健康状况的临床评估进行调整如下：
 - 健康最佳四分位 — 加50%
 - 健康最差四分位 — 减50%
 - 健康中间两个四分位— 不作调整
- 年龄以5年递增的例子，复制于[NCCN高级成人肿瘤指南](#)，用于预期寿命估计。¹

¹Howard DH.预期寿命和早期检查价值J Health Econ 2005;24:891-906.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

动态监测原则

- 《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 《NCCN 前列腺早期检测指南》) 仍在关注前列腺癌的过度诊断和过度治疗。专家组建议患者及其所有医生 (泌尿科医生、放射肿瘤科医生、肿瘤科医生、初级保健医生) 应审慎地根据患者前列腺癌风险状况、年龄及健康状况，考虑是否进行动态监测。
- 动态监测通常适用于前列腺癌风险极低且预期寿命<20年的患者或前列腺癌风险低且预期寿命<10年的患者。[请参见“复发风险标准”\(PROS-2\)](#)。
- 动态监测包括对疾病进程的动态监测，以期在发现癌症进展时能及时采取以根治为目的的干预措施。
- 对适合明确治疗、且选择动态监测的临床局限性癌症患者应当定期随访。对年轻人的随访要比对老年人更为严格。随访应当包括：
 - ▶ 至多每3个月一次、但至少每6个月一次的 PSA 检查
 - ▶ 至多每6个月一次，但至少每12个月一次的 DRE
 - ▶ 如果初次活检的针数 < 10 针或评估结果不一致 (例如阳性活检侧的对侧可触及肿瘤) ，应在确诊后 6 个月内重复前列腺针吸活检。
 - ▶ 如果前列腺检查出现变化或PSA升高，应当考虑重复进行前列腺活检，但两个指标均不能可靠地检测前列腺癌进展。
 - ▶ 如果初次前列腺针吸活检≥10针，则应在18个月内实施针吸活检，且每12个月一次年龄超过75岁或预期寿命 < 10年时则不再适合重复前列腺活检。
- ▶ 由于PSA的动态变化可能并非检测疾病进展的可靠监测指标，应当每年进行前列腺活检复查，以对疾病进展进行评估。
- ▶ PSA 倍增时间似乎不能可靠地确定进展性前列腺癌是否仍可治愈。
- 下列情况下可能发生癌症进展：
 - ▶ 重复前列腺活检时发现为Gleason4级或5级癌症
 - ▶ 大量前列腺活检样本或较大范围的前列腺活检显示为癌症
- 动态监测的优点：
 - ▶ 避免明确治疗中可能出现的一些不必要的副作用
 - ▶ 较少影响到生活质量/正常活动
 - ▶ 减少对于小的慢性癌症进行不必要治疗的风险
- 动态监测的缺点：
 - ▶ 可能错过治愈机会
 - ▶ 进展和/或转移的风险
 - ▶ 后续治疗可能更复杂，副作用更多
 - ▶ 可能更难以保留神经，会减少术后保留性能力的机会
 - ▶ 焦虑增加
 - ▶ 需要频繁进行医学检查和定期活检，也可能出现并发症
 - ▶ 前列腺癌的长期自然史不确定

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

放疗原则

外照射放疗：

- 应采用三维适形和IMRT（调强放疗）技术。如果剂量 $\geq 78/\text{Gy}$ ，就需要采用图像引导放疗（IGRT）。
- 对于低风险癌症患者，适合采用75.6-79.2Gy的剂量用传统分割放疗法对前列腺（包括或不包括精囊）进行照射。对于中等风险和高风险疾病患者，增至81.0Gy的剂量可更好地控制病情（以PSA为评估指标）。
- 高风险的癌症患者是盆腔淋巴结照射外加共2-3年新辅助/联合/辅助ADT的候选者（1类推荐）。
- 对中度风险癌症患者可考虑给予盆腔淋巴结照射和4-6个月的新辅助/联合/辅助ADT。
- 低风险癌症患者不应接受淋巴结照射或ADT。
- 应每日进行前列腺定位检查以增强治疗的精确性，以便改善肿瘤治愈率并减少副作用，定位检查可采用的技术包括使用CT的IGRT、超声、植入金属标记、电磁定位/跟踪或直肠内气囊。
- 对于存在不良病理学特征或可检出PSA，并且没有出现癌症扩散的患者，证据支持采用辅助性/补救性RT。

近距离放射治疗：

- 永久性低剂量率（LDR）近距离放疗作为一种单一疗法，适用于低风险癌症患者的治疗。对于中度风险癌症，可采用近距离放疗结合EBRT（40-50Gy）加或不加4-6个月的新辅助/联合/辅助ADT治疗。对于高风险癌症患者，可采用近距离放疗结合EBRT（40-50Gy）加或不加4-6个月的新辅助/联合/辅助ADT治疗。
- 存在极大或极小前列腺、膀胱出口梗阻症状（国际前列腺症状评分（IPSS）较高）或之前接受过经尿道前列腺电切术（TURP）的患者，植入更为困难，可能出现副作用增加。新辅助性雄激素去势治疗可用于将前列腺缩小到可接受的大小。
- 植入后应当进行剂量测定，以记录植入物质量。
- LDR单一治疗的建议处方剂量是碘-125为145Gy，钇-103为125Gy。经过40-50Gy的EBRT治疗后，对应的补量分别为110Gy和90-100Gy。
- “高剂量率（HDR）近距离放疗可联用EBRT（40-50Gy），以替代LDR。常用的增强方案包括9.5-10.5Gy分2次，5.5-7.5Gy分3次以及4.0-6.0Gy分4次。

姑息性放疗：

- 800 对于无椎体转移患者，应当采用800cGy单次照射来取代3000cGy分10次照射。
- 可采用镭-89和钷-153（加或不加局部外照射治疗）来缓解广泛性骨转移症状。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

手术原则

盆腔淋巴结切除术 (PLND) :

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

根治性前列腺切除术：

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

雄激素去势治疗原则 (第1页, 共3页)

用于临床局限性病变的雄激素去势治疗(ADT)

- 非常不建议采用新辅助ADT来替代根治性前列腺切除术。
- 放疗前、放疗期间以及放疗后实施ADT治疗可延长适合放疗患者的生存期。
- 短期 (4-6个月) 和长期 (2-3年) 新辅助ADT研究均采用完全雄激素阻断。是否有必要加入抗雄激素仍需要进一步研究。
- 除非为经挑选的采用放疗的高风险患者, 在主要治疗后给予辅助ADT并非目前的标准治疗 (参见PROS-3)。小体积高级别前列腺癌适合采用4-6个月的辅助ADT, 但也可考虑持续治疗2-3年。
- 到目前为止, 在单纯采用高剂量 (150mg) 抗雄激素比卡鲁胺进行的最大规模的随机临床试验中, 疾病的复发时间推迟但生存期没有改善。需要更长期的随访。
- 在一项随机临床试验中, 根治性前列腺切除术后淋巴结阳性的患者立即并持续使用ADT比推迟接受ADT更能显著改善总体生存期。因此, 这类患者应当考虑立即使用ADT。
- 持续使用ADT的副作用随着治疗时间的延长而增加。

晚期疾病 (PSA复发或转移性疾病) 的ADT使用时机

- 对于PSA水平升高作为唯一癌症证据的患者, 其使用ADT的时机受到PSA变化速度、患者焦虑程度以及ADT的短期和长期副作用的影响。
- 这些患者中有很大大一部分最终因癌症而死亡; 绝对PSA水平、PSA水平变化速率 (PSA“倍增时间”)、以及明确治疗时的初始分期、分级和PSA水平为估计预后的最佳指标。
- 较早使用ADT可能优于延迟使用ADT, 虽然早期和晚期的定义 (即PSA水平为多少) 仍存在争议。由于早期使用ADT的益处尚不明确, 治疗应个体化直至完成确定的研究。对于PSA升高 (>50ng/mL) 和/或PSA倍增时间较短 (也称为PSA变化速率) 但预期寿命长的患者, 应当鼓励其尽早接受ADT治疗。
- 如果存在肿瘤相关症状或明显转移表现, 应立即开始治疗 (1类)。较早使用ADT会延迟症状和转移的出现, 但尚不清楚较早使用ADT是否会延长生存期。长期使用ADT的并发症尚未全面记录。

优化ADT

- LHRH 激动剂或拮抗剂 (药物去势) 和双侧睾丸切除术 (手术去势) 两者同样有效。
- 对于存在转移性病变的患者, 未证实联合雄激素阻断 (药物或手术去势联合一种抗雄激素药物) 更优于单纯去势药物。
- 对于明显转移且有可能因初期单纯使用LHRH激动剂治疗引起睾酮急剧增加而出现相关症状的患者, 抗雄激素治疗应当与初始LHRH治疗同时开始, 或者提前开始, 并应当持续这种联合治疗至少7天。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

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

[转下页](#)

雄激素去势治疗原则 (第2页, 共3页)

- 抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势, 因此不应被推荐。其副作用不同, 而且总体上耐受性更差。
- 无临床资料支持使用三联雄激素阻断 (非那雄胺或度他雄胺联合雄激素阻断)。
- 与连续ADT治疗相比, 间歇性ADT可降低副作用但不能改变生存期, 而间歇性ADT的长期疗效仍有待证实。
- 对于使用药物或手术去势后没有出现血清睾酮充分抑制 (低于50ng/dl) 的患者, 可考虑采用其它激素治疗 (采用雄激素、抗雄激素, 或甾体激素), 但是临床获益不明。

二线激素治疗

- 雄激素受体激活和自分泌/旁分泌雄激素合成是前列腺癌在ADT治疗期间复发 (去势后复发前列腺癌[CRPC]) 的潜在机制。因此, 应用额外治疗时, 应将睾酮维持在去势水平。
- 初始ADT治疗失败后有多种可改善临床获益的策略可选, 包括: 停用抗雄激素药物、给予抗雄激素药物 (比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺)、给予肾上腺/旁分泌雄激素合成抑制剂 (酮康唑或醋酸阿比特龙) 或者使用己烯雌酚 (DES) 等雌激素。但是, 无证据表明这些药物可延长未经化疗患者的总体生存期。
- 一项随机、安慰剂对照的III期临床试验显示, 醋酸阿比特龙和小剂量强的松联合使用可以延长曾接受过多西他赛治疗的转移性CRPC患者的总生存期。同时, 至进展时间、肿瘤治疗有效性以及PSA也出现有显著统计学意义的改善。因此, 对于多西他赛治疗失败的患者, 给予醋酸阿比特龙 (1000mg/天, 不与食物同服) 和强的松 (5mg/次, 每天两次) 是一种合理治疗方案。使用醋酸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、肝损伤和疲劳, 以及ADT和长期使用皮质类固醇的已知副作用。
- 对于不适合进行化疗的转移性CRPC患者, 也可考虑使用醋酸阿比特龙进行化疗。基于单组2期临床试验的资料, 醋酸阿比特龙适用于此前未接受多西他赛治疗的患者。在未接受多西他赛治疗的患者中进行的一项安慰剂对照三期临床试验已经完成, 但是结果尚未公布。在这些结果出来前, 多西他赛仍然是二线激素治疗无效、适合化疗的CRPC患者治疗的标准药物。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

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

雄激素去势治疗原则 (第3页, 共3页)

监护/监测

- ADT可产生多种不良影响, 包括热潮红、潮热、血管舒缩失调、骨质疏松、较高的临床骨折发生率、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变、较高的糖尿病和心血管疾病风险。治疗前应告知患者以及医生这些风险的信息。
- 建议按照美国国家骨质疏松症基金会 (www.nof.org) 对普通人群的指南来筛查和治疗骨质疏松症。国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议: (1)所有50岁以上的男性补充钙 (每日1,200mg) 和维生素D3 (每日800-1,000IU) , 以及(2)当男性髌骨骨折的10年可能性 $\geq 3\%$ 或严重骨质疏松症相关性骨折的10年可能性 $\geq 20\%$ 时, 便应给予额外治疗。可利用世界卫生组织最近发布的FRAX®算法工具(www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm)来评估骨折风险。根据FRAX®算法工具, ADT应视为引起“继发性骨质疏松症”。
- 地诺单抗(每半年60mgSQ)、唑来膦酸 (每年5mg静注) 和阿屈膦酸盐 (每周70mg口服) 可在ADT治疗前列腺癌期间增加骨矿物质密度 (这是骨折风险的指标) 。如果绝对骨折风险需要采用药物治疗, 建议采用地诺单抗、唑来膦酸或阿屈膦酸盐来治疗。
- 建议对接受ADT的男性患者进行筛查和干预, 以预防/治疗糖尿病和心血管病。这些疾病常见于老年人中, 目前尚不确定接受ADT的患者与普通人群在糖尿病和心血管病的筛查、预防和治疗策略上是否应存在差别。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

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

化疗/免疫治疗原则

- 应当鼓励晚期前列腺癌患者参与临床试验并及早转诊到肿瘤科医生处。
- 除了参与临床试验的患者外，去势后复发转移前列腺癌患者应继续接受全身性化疗。
- 根据在有症状的去势后复发前列腺癌患者中进行的3期临床试验的数据，将每3周一次的多西他赛和强的松治疗作为优先考虑的一线化疗选择。有症状患者如果不适合以多西他赛为基础的治疗方案，可以采用米托蒽醌和强的松进行治疗。
- 有症状的去势后复发转移前列腺癌患者，应考虑进行化疗。
- 晚期患者处于较早期者可考虑进行免疫治疗。
 - ▶ 一项3期临床试验表明，Sipuleucel-T可使平均生存期从对照组的21.7个月延长到治疗组的25.8个月，使死亡风险下降22%。
 - ▶ Sipuleucel-T的耐受性良好，常见的并发症包括畏寒、发热、头痛。
 - ▶ 对于符合以下条件的去势后复发前列腺癌患者，可以考虑使用Sipuleucel-T：
 - ◇ 良好的体能状态 (ECOG0-1) 估
 - ◇ 计预期寿命>6个月
 - ◇ 无肝转移
 - ◇ 没有症状或有轻微症状
- 只有每3周用药一次的多西他赛方案能对改善生存期有益。应当根据对受益和毒性的评估来决定治疗的持续时间。在确定多西他赛化疗方案生存优势的枢纽临床试验中，如果没有出现疾病进展以及禁忌用药的毒性，患者可接受最多10个疗程的治疗。
- PSA升高不应当用作疾病进展的唯一标准。有效性评估应当结合临床和影像学标准。
- 多西他赛为基础的化疗方案失败时，应鼓励患者参与临床试验。然而，一项随机3期临床研究显示，与米托蒽醌加强的松相比，卡巴他赛与强的松一起使用能够延长总体生存期、无进展生存期以及PSA的反应和放疗的有效性，并被FDA批准用于多西他赛治疗后的二线治疗。考虑到该人群中中性粒细胞减少和其它副作用的高风险性，必须选择没有中性粒细胞减少且有足够肝、肾和骨髓功能的患者，同时要考虑预防性注射粒细胞生长因子。
- 对于以前用多西他赛治疗的患者，米托蒽醌没有表现出生存期改善，但仍是一个姑息治疗方案，尤其是对于那些不适合卡巴他赛治疗的患者。到目前为止，没有证实任何化疗方案可在卡巴他赛治疗后改善生存期或生活质量，应当强烈鼓励患者参与临床试验。除了一项临床试验，一些单组临床试验显示有多种全身作用药物具有缓解症状作用。应当根据合并症和功能状况实现治疗决策的个体化。最后，对于在之前的多西他赛治疗中未表现出明确进展证据的患者，可尝试再度采用这种药物进行治疗。

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

化疗/免疫治疗原则

- 在有骨转移的去势后复发前列腺癌患者中，地诺单抗和唑来膦酸已被证明可以防止疾病相关的骨骼并发症，其中包括骨折、脊髓压迫或骨需要手术或放疗。
 - ▶ 与唑来膦酸相比，地诺单抗被证明在预防骨骼相关事件上有优势。
 - ▶ 药物的选择可能取决于潜在的合并症、患者以前是否用过唑来膦酸、治疗逻辑、和/或费用的考虑。
 - ◇ 唑来膦酸静脉滴注，每3-4周一次。剂量取决于每次给药前测定的血清肌酐浓度，剂量必须根据肾功能受损程度调整。肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ 则不建议使用唑来膦酸。
 - ◇ 地诺单抗是皮下注射给药，每4周一次。虽然不需要肾功能监测，但不建议将地诺单抗用于肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{min}$ 的患者。若肌酐清除率 $<60\text{mL}/\text{min}$ ，则严重低血钙的风险增加。即使对于肾功能正常的患者，使用地诺单抗者低血钙的发生率是使用唑来膦酸者的两倍，使用地诺单抗的所有患者应定期监测血钙水平，并用维生素D和钙剂治疗。
 - ▶ 两种药物的使用者中均出现颌骨坏死，拔牙、口腔卫生不佳或使用牙科器械的患者的颌骨坏死风险更大。
 - ▶ 地诺单抗或唑来膦酸治疗的最佳持续时间仍不明。
 - ▶ 地诺单抗用于以前采用唑来膦酸治疗患者的毒性谱不明。
 - ▶ 评估唑来膦酸或地诺单抗在雄激素去势治疗的骨转移患者中的作用的临床试验正在进行中。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

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

表1.
前列腺癌TNM分级系统原发肿瘤 (T)
临床

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

*注：穿刺活检在一叶或双叶前列腺中发现肿瘤，但不能被扪及。

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

病理 (pT) *

pT2	局限于器官内
pT2a	单侧，侵犯前列腺的一叶的二分之一或更少
pT2b	单侧，侵犯前列腺一叶的二分之一以上，但不是双侧
pT2c	侵犯前列腺的两叶
pT3	肿瘤前列腺外扩展
PT3a	前列腺外扩展或显微镜下可见侵及膀胱颈**
pT3b	侵犯精囊
pT4	侵犯膀胱、直肠

*注：没有病理学T1分类。

**注：切缘阳性，应由R1描述符注明 (残留微小疾病)。

区域淋巴结 (N)

临床

NX	区域淋巴结无法评价
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移

病理

PNX	未获取区域淋巴结样本
pN0	无阳性区域淋巴结
pN1	区域淋巴结转移或可靠地影像学证据，归类为T1c。

远处转移 (M) *

M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	有区域淋巴结以外的淋巴结转移
M1b	骨转移
M1c	其它远处器官转移

*注：如果存在一处以上的转移，则按最晚期分类。pM1c为最晚期。

继续

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和主要来源是Springer科学与商业媒体公司 (SBM) 公司出版的AJCC癌症分期手册第七版 (2010年)。(关于分期表的完整支持信息和数据，请访问www.springer.com) 所有对这些材料的引证和引用，必须将AJCC标注为主要来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可，此处列出的此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

解剖分期/预后分组 *

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

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

组织病理学分型

这种分类适用于腺癌和鳞癌，不适用于前列腺肉瘤或移行细胞癌。用于描述腺癌的形容词包括粘液性、印戒细胞、导管和神经内分泌分化（包括小细胞癌）。前列腺移行细胞（泌尿道上皮）癌归类为尿道肿瘤。应当以组织学方法确认。

病理组织学分级 Grade (G)

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

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

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会（AJCC）许可使用。这些信息的原始出处和主要来源是Springer科学与商业媒体公司（SBM）公司出版的AJCC癌症分期手册第七版（2010年）。（关于分期表的完整支持信息和数据，请访问www.springer.com）所有对这些材料的引证和引用，必须将AJCC标注为主要来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可，此处列出的此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

讨论

NCCN 对证据和共识的分类

分类 1: 基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。

分类 2A: 基于低水平证据，NCCN 一致认此治疗合理。

分类 2B: 基于低水平证据，NCCN 大多数成员认为此项治疗合理。

分类 3: 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，所有建议均为 2A 类。

概述

上世纪 80 年代末到 90 年代初，美国男性中新确诊前列腺癌者急剧增加，且前列腺癌超过了肺癌成为男性中最常见的癌症。一般认为这些变化是由于推广了前列腺特异性抗原（PSA）筛查，这项筛查可检测出很多早期前列腺癌患者。例如，患低风险疾病的患者的比例已经从 1989--1992 年的 30% 上升到 1999--2001 年的 45% ($P<.0001$)¹。前列腺癌的发生率，在 1995--2001 年以每年 2% 的速率递增，然后开始下降。在 2012 年，新发前列腺癌病例预计为 24 万 1740 例，占 2012 年男性新发癌症病例的 29%^{2,3}。幸运的是，经过年龄调整过的前列腺癌死亡率也有所下降（1994 至 2001 年每年下降 4.1%）。研究人员预计，2012 年死于前列腺癌者大约为 2 万 8170 人²。这种相对较低的死亡率表明，若不是前列腺癌的生物性恶性变弱，那就应该是公众对于前列腺癌早期检查和治疗的认知已有所提高，已开始影响到这种常见癌症的死亡率。然而，对于不会危及预期寿命的前列腺癌的早期检查和治疗也产生了一些不必要的副作用，其中包括降低生活质量和增加医疗开支，同时还会降低 PSA 和直肠指检的早期诊断价值（见下文）。

为了正确确诊和治疗前列腺癌或其它恶性肿瘤患者，医生必须深入了解疾病的自然史和它的诊断、分期和治疗。为此，由成员机构的泌尿、放射肿瘤以及医学肿瘤学领域内的顶尖专家组成的 NCCN 指南专家组针对前列腺癌的治疗编写了本指南。代表 NCCN 成员机构的专家组每年审查并更新前列腺指南，并将此指南发布在 NCCN 网站上 (www.nccn.org)。指南中的治疗算法和建议为专家组基于当前试验证据对前列腺癌的可行治疗方法达成的共识，并非泛泛的治疗规程。医生治疗具体前列腺癌患者时，要根据独立判断来制定具体治疗方案。

预期寿命评估

随着 PSA 检查的广泛应用，大部分患者在无症状时以及临床局部癌症病变时被诊断出来。结合 Gleason 评分、PSA 水平和分期，就能够有效地将患者区分为治愈可能性不同的类别。然而，除了考虑治愈可能性外，初始治疗方案的选择在很大程度上还受预期寿命评估、合并症、潜在治疗副作用以及患者偏好的影响。临床局限性前列腺癌的初始治疗方案包括动态监测、根治性前列腺切除术或放疗。

预期寿命评估已经成为治疗决策的一项关键性决定因素，尤其是在考虑进行动态监测时（见下文）。虽然估计各组男性的预期寿命是有可能的，但具体到单个患者则困难得多。估计预期寿命可以使用明尼苏达州大都会人寿保险表或社会保障局人寿保险表⁴。然后可根据个体患者是否在 25% 最健康组人群中或者在 25% 最不健康人群中，将其预期寿命增加或减少 50%。⁵ 例如，社会保障局预估一名 65 岁美国男子的预期寿命是 16.05 年。若判断为处于最健康 25% 组内，其预期寿命为 24 年。若判断为最不健康 25% 组内，其预期寿命为 8 年。这样，若一位 65 岁老人的健康状况被判断为极差或极佳，根据 NCCN 指南该患者的治疗会有显著差异。应当用社会保障局人寿保险表⁴来估计预期寿命，然后由临床医生对总体健康状况评估后做进一步调整。年龄以 5 岁递增的例子转载

自《NCCN 老年人肿瘤学指南》。其它预后指标也曾被研究过，但均难以在临床上应用。例如，Lee 和他的同事结合共存疾病和功能评估，制定出了 4 年死亡率预后指数。⁶ 他们识别出 12 个独立死亡预测指标，包括两项人口统计测量（年龄和性别）、六项共存疾病（包括身体质量指数）和四个功能变量的不良情况。

列线图 and 预测模型

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

预测预后对于患者决策、治疗方案选择和辅助治疗都很关键。本 NCCN 指南纳入了风险分层策略，采用最小分期、分级和 PSA 水平将患者指定到某一风险组。根据风险组来选择合适的治疗方法，并在确定治疗方案后预计生化学复发的概率（即 PSA 指标上升的概率，这也被称为 PSA 生化复发或 PSA 异常）⁷。这种风险组分层流行很广并已得到验证，根据它所得治疗建议要比单独根据临床分期得出方案要好^{8,9}。

帕丁(Partin)表^{10,11}是第一种广泛应用于临床局限性前列腺癌患者的预测方法。这些表结合了临床分期、活检 Gleason 分级以及术前 PSA 水平，预测病理学分期到四个相互排斥的组：（1）器官局限性（2）囊外（即前列腺外）的延伸；（3）精囊侵犯；或（4）淋巴结转移¹¹。根据该表格可得出处于一定临床分期、Gleason 分级以及 PSA 水平的患者患有每个病理分期癌症的概率（95%的置信区间）。

为了更精确地量化风险，可以设计列线图来整合多种预后因素的互动影响，以便精确预测个体的分期和预后。列线图作为一种预测工具，通过输入一系列数据（变量）得出一个特定的结果。列线图要比风险分组更能精确预测个体患者，因为这些列线图将相关预后变量结合在一起，而无论输入什么数值。归属于某风险分组的癌症，可根据单个不良预后因素将其分为中度风险或高风险。利用列线图，一些不协调的数值（例如 PSA 水平高，但是 Gleason 总分低和临床分期低）可以获得更准确的预测。无论采用何种模型，计算至 PSA 异常时间所用的临床相关资料越多，结果也就越精确。

对考虑行动态监测¹²、根治性前列腺切除术¹³⁻¹⁵、根治性前列腺切除术中神经血管束保留¹⁶⁻¹⁸或者遗漏盆腔淋巴结清扫术¹⁹、近距离放射疗法^{13,20,21}或者外照射放射治疗（EBRT）^{13,22}的患者，可以用列线图来告知治疗决策。可以用年龄、诊断性血清 PSA、以及病理分级和分期，在术后重新评估生化无进展生存率^{6,23}。在根治性前列腺癌切除术失败后，是否存在辅助放疗和补救放疗成功的可能性，也可以用列线图来评估^{13,24}。

目前为止没有模型可以进行完美预测，仅有部分模型可以预测癌症的转移率^{6,13,25,26}和某种癌症的具体死亡率^{15,27}。对新的独立预后因素的研究正在进行中²⁸。由于死亡因素的相互作用，许多 PSA 异常的患者可能无法存活到预期寿命，要么发展为临床上的肿瘤远处转移，要么死于前列腺癌。短时间内 PSA 倍增的患者死亡风险最大。并非所有的 PSA 异常都具有临床意义，因此，PSA 倍增时间用于预测死亡风险相对更有用²⁹。现在医学界正用分子标记法和其他前列腺癌放疗评价方法，来进一步调查如何细化患者癌症复发的风险计算。然而，这些方法仍属于探索性质，当前并未实际应用也未针对常规使用进行验证。NCCN 指南专家

组建议在讨论临床局限性前列腺癌的治疗方案时采用 NCCN 风险分类，并使用列线图来提供更多和更个体化的信息。

动态监测

动态监测（也称为观察、观察等待、期待治疗或*延迟治疗*）包括动态监测疾病过程，以及癌症进展时进行干预治疗。动态监测的优点有：(1)避免可能不需要的确定治疗所引起的副作用；(2)维持生活质量和正常活动；(3)小的惰性癌症没有必要接受过度治疗；以及(4)减少初期治疗成本。动态监测的缺点有：(1)可能错过治愈的机会；(2)癌症可能在治疗前进展或转移；(3)较大更具侵袭性的癌症在治疗时可能更复杂并产生更多的副作用；(4)在随后的前列腺切除时可能更难保留神经，并因此降低术后性功能保留的机会；(5)癌症不治疗使患者在生活中焦虑增加³⁰；(6)需要频繁进行医学检查，定期进行前列腺活检；(7)未经治疗的前列腺癌的长期自然史不确定；以及(8)定期影像学检查的时机和价值尚未明确。

前列腺活检时前列腺癌的高发生率³¹、直肠指检和血清 PSA 检测正常的男性中前列腺活检阳性的高发生率³²、前列腺癌发生率和死亡率之间的反差，以及预计需要治疗 37 例筛选出的前列腺癌患者^{33,34}或 100 位低风险前列腺癌患者³⁵才能预防一例死于前列腺癌，都使得对是否要对所有前列腺癌患者进行诊断及治疗的争论更为激烈。关于前列腺癌的过度治疗和前列腺癌早期筛查价值的争议³³⁻³⁹，被哥德堡研究项目（欧洲前列腺癌筛查随机研究 ERSPC 的分支）的成果进一步明朗化⁴⁰。许多人认为这项研究的 PSA 同用于早期筛查的正确值最接近，因为该研究基于全体居民，自 2005 年开始，对以 1:1 比例随机抽取的 20000 人，每两年测量一次，以 PSA>3 和 PSA>2.5 为临界值，做前列腺穿刺活检。它的 14 年的随访也远超过欧洲整体的研究（9 年）和前列腺、肺、结直肠和卵巢（PLCO）（11.5 年）。筛查组中前列腺癌的诊断率为 12.7%，与之相比，对照组为 8.2%。筛查组中前列腺癌的死亡率为 0.5%，而对照

组为 0.9%，即前列腺癌死亡绝对累积风险降低 40%（与之相比，ERSPC 降低 20%而 PLCO 降低 0%）。最使人印象深刻的是，40%的患者在开始时采取动态监测，而在分析这些结果时仍有 28%坚持动态监测。为防止一例前列腺癌患者死亡，需要诊断和治疗 12 位男性，而 ERSPC 研究总体上则需要治疗 37 位患者。因此，如果应用得当，早期发现可以降低前列腺癌死亡率。然而，这种降低死亡率的代价是过度治疗，在因 PSA 查出前列腺癌而接受治疗的患者中，可能高达 50%会受到过度治疗⁴¹。

根据前列腺癌的检测和进展估计的最佳模型估计，美国所有筛查发现的癌症患者中，有 23%至 42%为过度治疗⁴²，PSA 检测的领先时间偏倚可高达 12.3 年⁴³。2010 年，NCCN 指南专家组经过慎重考虑后对这些不断变化的数据做出响应，建议以下男性进行主动监测：具有非常低风险前列腺癌的男性和预期寿命评估<20 年的男性，或患低风险癌症和预期寿命男性<10 年的男性。但是，NCCN 指南专家组承认，对其他竞争性原因引起死亡几率的估计、极低或低风险前列腺癌的定义、发现疾病进展而不会耽误治愈机会的能力、以及治疗副作用的几率和后果等因素都具有不确定性。

Epstein 等人提出一些临床标准，来预测病理上“无意义”的前列腺癌⁴⁴。根据 Epstein 等人的看法，“无意义”前列腺癌根据以下标准鉴别：临床分期 T1c 期、活检 Gleason 评分≤6、核心切片病灶小于 3 个、而且≤50%的前列腺癌累及任何核心，而且 PSA 浓度<0.15 毫微克/毫升/克。虽然这些标准有用，医生们仍谨慎拒绝把它们作为独立判断的指标。有研究表明，多达 8%的癌症按照 Epstein 标准是无意义癌症，而术后却发现是非器官局限的^{23,45}。新建一个新列线图可能会更好⁴⁶。虽然根据这个定义，又提出了许多其他变形（Bastian 等人回顾⁴⁷），但是 NCCN 指南专家组达成共识，无意义前列腺癌，尤其是由血清 PSA 早期检出

时，对预期寿命<20年的男性只构成很小的威胁。PSA早期检测导致的领先时间偏倚范围在55岁老年人中估计为12.3年，在75岁老人中为6年，这一点进一步增强了患极低风险前列腺癌的美国人出现前列腺癌死亡的风险极小的可信度⁴³。

对于低风险癌症患者或对于预期寿命短的患者，动态监测被认为是最佳选择。最近，Lu-Yao及其同事⁴⁸报告称在选择动态监测的患者中，在1992年到2002年间诊断的患者的疾病特异性死亡率与以前（PSA检测罕见）诊断的患者相比最多降低74%。PSA检查的应用使得早期诊断更为提前，因此动态监测的作用也更为重要。然而，延期策略和即刻治疗的随机或队列研究的结果不统一，一部分是由于患者人群的异质性引起（Sanda和Kaplan综述⁴⁹）。例如，3331参与者的队列研究组平均随访7.7年其转移率或病变所致死亡率无明显变化⁵⁰，而在695例早期疾病的随机试验表明，前列腺癌根治术组比主动监测组死亡风险减少^{51,52}。

最后，必须根据以下细化的个性化的因素方可建议患者进行主动监测：如预期寿命、疾病特征、一般健康状况、潜在的副作用的治疗和病人的偏好。

参与动态监测的患者和医生都必须意识到随着时间的推移，PSA可能会升高而且肿瘤可能会生长。患者不应该认为肿瘤会无限期保持稳定，而必须准备再次评估决定是否推迟治疗。根据PSA、病理进展、或临床进展的触发点进行治疗已被使用⁵³⁻⁵⁵。NCCN的指南专家组建议发现重复活检Gleason分级为4级或5级的男性、多处前列腺活检发现癌症病灶增多或病变程度加深、或是PSA倍增时间少于3年的男性，大部分需要治疗。这些触发点最终是否会得到证实尚不明朗。

2011年NCCN指南更新内容澄清了动态监测计划的内容。应至少每6个月测量PSA一次，应至少每12个月直肠指检一次，通常每12个月可重复一针活检。每个主要观测系列采用了不同的再分类标准^{53,56-59}。多伦多研究组中位随访7年发现有23%的患者符合再分类标准⁵⁷，约翰霍普金斯大学组中位随访3年有33%患者符合⁵⁹，在加州大学旧金山分校组中位随访3.5年有16%患者符合该标准⁵⁶（见表1）。由于再分类标准的不确定性以及为了避免错过治愈的机会，在过去几年内有不少报告对常用再分类标准进行了验证。多伦多组表明PSA倍增时间的PSA触发点<3年不能使用PSA阈值为10或20进行改进，PSA倍增时间可以以多种方式计算，或PSA增长速率>2毫微克/毫升/年⁶⁰。约翰霍普金斯大学的研究小组将活检证实Gleason分级4或5或活检肿瘤体积增加作为再分类的唯一标准。290例每年行前列腺穿刺活检的患者，35%患者中位随访2.9年时进行了再分类⁶¹。不幸的是，PSA倍增时间（AUC0.59）和PSA升高速度（AUC0.61）均与前列腺穿刺活检再分类不存在相关性。两组的结论均认为PSA的动态变化不能替代常规前列腺活检，尽管大部分前列腺活检证实为再分类的患者都接受了治疗，这就使得活检再分类做为治疗标准或生存期减少的标准无法得到评估。

多伦多组报告，在450例男性中有5例患者死于前列腺癌⁵⁷。这3例死亡病例促使他们修改了标准，因为这3名男子中任何一个在参加主动监测时都有可能已发生转移性病变。450例中位随访6.8年发现，总生存率为78.6%和前列腺癌特异性生存率为92.2%⁵⁷。其中的30%（N=145）病情有进展，8%的患者Gleason评分增加，14%的PSA倍增时间<3年，1%发展为前列腺结核，3%的患者有焦虑。这145位患者中有135位接受了治疗；35位接受了根治性前列腺切除术，90位接受了放疗或放疗联合雄激素去势治疗，另有10位单纯采用雄激素去势治疗。其中有110位患者完成了随访，接受根治性前列腺切除术的受试者中，5年生化无进展生存率仅为62%，而接受放疗的受试者仅为

43%。比较而言，根据 JohnsHopkins 经验，192 位在确诊后接受动态监测延迟治疗中位数 2 年的患者中⁵⁹，接受手术者的 5 年生化无进展生存率为 96%，而接受放疗者的相应生存率为 75%。这些经验与 UCSF 经验截然不同，UCSF 经验中，对 74 位采用动态监测发现进展后行根治性前列腺切除术的患者与 148 位临床指标相匹配的患者进行了对比。这两组有着相似的病理学 Gleason 分级、病理分期和切缘阳性率。动态监测发现疾病进展后接受根治性前列腺切除术的所有患者在中位随访 37.5 个月内保持生化无进展，与之相比，一开始就接受根治性前列腺切除术的患者中有 97%在中位随访 35.5 个月内保持生化无进展。

专家组认为，目前迫切需要对动态监测方法的推荐标准、动态监测时再分类的标准以及动态监测的时间安排（尤其涉及前列腺活检时）做进一步临床研究，而这很不幸会伴随医疗负担的增加。最近的文献显示，接受前列腺活检的患者中多达 7%会出现不良事件³⁷，而尿路感染不良事件常表现为氟喹诺酮类抗生素耐药⁶²，而且多组活检后根治性前列腺切除术在技术方面会变得困难，尤其涉及到保留性功能时⁶³。

放射线疗法

外照射放疗

EBRT 是临床局限性前列腺癌的一种主要治疗方案。NCCN 指南专家组的共识是，现代放疗（RT）和手术系列研究显示低风险患者进行根治性前列腺切除术或 RT 的无进展生存期类似，虽然手术治疗效果研究通常随访期更长。

在过去的几十年间随着 RT 技术的发展，已能够安全地采用较高的照射剂量进行治疗。例如，直至上世纪 90 年代早期仍在使用的标准二维放疗由于急性和慢性毒性将总剂量限制为 67-70Gy。上世纪 90 年代开发的三维放疗降低了急性毒性风险，因此可以采用更高剂量进行治疗。三维适

形放疗（3D-CRT）使用计算机软件结合治疗部位内部解剖 CT 图像，从而使接受高照射剂量的体积更为精确地适合前列腺的形状。3D-CRT 可以提供更高的累积剂量，而发生远期副作用风险更低^{25,64-66}。二代 3D 技术和增强放射治疗（IMRT），与 3D-CRT 相比，能显著降低胃肠道毒性的风险^{67,68}。每天前列腺定位图像引导放射治疗（IGRT）对于减少目标边缘和治疗的准确性是至关重要的。成像技术，包括超声、植入金属标记物、电磁定位和跟踪、或直肠内气囊，都有助于改善治愈率并尽可能减少并发症。

这些技术允许更安全的剂量提升，且临床随机试验的结果表明，剂量提升与生化结果的改善具有相关性⁶⁹⁻⁷²。Kuban 等⁷²最近发表了 301 例 T1b 期到 T3 前列腺癌试验的最新递增剂量分析报告。经过长达 8.7 年的中位随访，作者报告称，随机接受 78Gy 组患者有着比 70Gy 组更优的无生化失败率或无临床失败率（78%对 59%，P=0.004）。而在初始 PSA >10ng/mL 的患者中，这种差别甚至更大（78%对 39%，P=0.001）。基于这些发现，常规采用的 70Gy 已经不够。对低风险癌症患者适合针对前列腺采用 75.6-79.2Gy 的传统分割放疗（包括或不包括精囊）。中等风险和高风险患者应接受的剂量可达到 81.0Gy^{67,73,74}。

RT 方案的一个关键问题是确定哪些患者可以从盆腔淋巴结照射外加雄激素去势（ADT）治疗获益。高风险前列腺癌患者是盆腔淋巴结照射的候选者（78-80+Gy），如果他们存在单个高危不良因素，可附加共 2-3 年或 4-6 个月的新辅助/联合/辅助 ADT。中度风险癌症患者可考虑给予盆腔淋巴结照射和 4-6 个月的新辅助/联合/辅助 ADT。低风险癌症患者不应接受盆腔淋巴结照射或 ADT。对于存在不良实验室结果或病理学特征或可检出 PSA 的男性患者，在根治性前列腺切除术后使用辅助/补救性 RT 已得到随机临床试验提供的证据支持（参见“高复发风险/极高复发风险的辅助治疗”一节）。

前列腺癌的 EBRT 治疗显示出几项超越手术治疗的明显优势。RT 可避免与手术有关的并发症，例如出血和输血相关的影响以及与麻醉有关的风险，如心肌梗死和肺栓塞。三维适形放疗和 IMRT 技术在社区医疗中广泛采用，可能适用于更广泛年龄范围的患者。这种疗法导致尿失禁和狭窄的风险是非常低的，同时对短期保留勃起功能是一个很好的机会⁷⁵。联合 ADT 治疗，放疗提高了晚期癌症患者的生存质量，因为治疗可能消除肿瘤超出前列腺的边缘⁷⁶。然而，联合使用 ADT 可增加发生勃起功能障碍的风险⁷⁷。

EBRT 的缺点之一为疗程需要 8 到 9 周。高达 50% 的患者在治疗过程中会出现暂时的膀胱或肠道症状，会有一定风险发生放射性直肠炎而出现长期直肠症状，而且治疗时间越长发生勃起功能障碍的风险就越大^{75,77}。此外，如果癌症复发，补救性手术比首次手术发生并发症的风险更高⁷⁸。RT 的禁忌症包括前盆腔照射、活动性炎性肠病或永久性留置导尿管。相对禁忌症包括极低膀胱容量、慢性中度或重度腹泻、需要置入耻骨上导尿管的膀胱出口梗阻以及非活动性溃疡性结肠炎。

质子治疗

质子束可做为一种替代的辐射源。理论上，质子可到达位于深处的肿瘤，而对周围组织破坏很少。然而，目前不建议常规使用质子治疗，因为尚未有临床试验数据证明前列腺癌质子束放射治疗优于常规外照射治疗或与其疗效相当。

立体定向放疗

前列腺癌的增殖速度相对缓慢，反映在低 α/β 比值⁷⁹，最常见的比值在 1 和 4 之间。这些值和直肠粘膜的相类似。由于前列腺癌的 α/β 比率低于周围组织或与其相近，放疗中两者均接受大量的毒性，所以采用大分割方案合理地设计放疗区域并进行计划，可得到类似的癌症控制率而并不

增加晚期毒性的风险。立体定向放射治疗 (SBRT) 可为 5 个或以下分割区提供高度适形、高剂量的辐射，只有精确照射才能达到安全操作⁸⁰。单一机构系列中位随访 5 年⁸¹⁻⁸⁵ 报告，无生化进展生存期为 90-100%，而且早期毒性（膀胱、肠癌和生活质量）与其他标放疗技术相似⁷⁹⁻⁸⁵。我们需要更长时间的随访和多机构前瞻性的数据来评估长远的结果，因为理论上大分割方案比传统分割方案（每分割区为 1.8~2.0Gy）的晚期毒性更厉害。

近距离放疗

近距离放疗是将放射源置入前列腺组织内。大部分医疗中心都采用永久性植入物，即放射源植入到前列腺内，它将逐渐失去放射性。由于这些低能量放射源的照射距离很短，因此既可在前列腺癌肿内施加足够剂量水平的放射物，同时又可避免过度照射膀胱和直肠。使用近距离放疗不可能提供极高的剂量，因为辐射剂量是以远比 EBRT 慢的速率释放，这降低了生物学疗效。当前的近距离放疗技术试图改善放射性粒源放置的位置和放射剂量的分布。对于局限于器官内的早期前列腺癌（cT1c-T2a、Gleason 分级 2-6、PSA<10ng/mL），前列腺近距离放疗作为单一疗法成为了一种流行的治疗方案。

近距离放疗的优点是这种治疗在 1 天完成，不会耽误太多正常活动时间。中期随访显示对于某些合适的低风险的患者采用近距离放疗的癌症控制率同外科手术效果相当（超过 90%）⁸⁶。此外，对于经尿道切除的前列腺(turp)的患者和勃起功能短期保留⁷⁷的患者，近距离放疗发生小便失禁的风险最小。近距离治疗的缺点包括一般麻醉的风险和急性尿潴留。植入后刺激性排尿症状常可持续 1 年。由于急性尿潴留和膀胱颈挛缩 TURP 术后近距离放疗发生尿失禁的风险要更高，而且很多患者在几年内出现进行性勃起功能障碍。与碘-125 或钷-103 永久性粒源植入相比，

IMRT 较少引起急性和迟发性泌尿生殖毒性，且有着类似的无生化失败率^{87,88}。

永久性近距离放疗作为一种单一疗法适于治疗低风险癌症患者。对于中度风险的癌症，近距离放疗可结合 EBRT（45Gy），以及加用或不加用新辅助 ADT，但是并发症发生率增加^{89,90}。通常认为高风险癌症患者不适合采用近距离放疗；然而，加用 EBRT 和 ADT 后，近距离放疗或对某些合适患者有效。D'Amico 及其同事研究了 1,342 位 PSA 超过 20ng/ml 且临床分期为 T3/T4 和/或 Gleason 评分 8-10 的患者队列⁹¹。近距离放疗联合 EBRT 或 ADT 后并不比单独使用近距离放疗优越。但是与单独使用近距离放疗相比，三者联用降低了前列腺癌特异性死亡率（调整后 HR=0.32；95%CI，0.14-0.73）。Sathya 等⁹²将 104 位晚期局部前列腺癌患者随机分组接受近距离放疗联合 EBRT 或单纯使用 EBRT 治疗。中位随访 8.2 年后，联合治疗组中生化失败率（29%对 61%；HR=0.42；P=0.0024）和放疗后活检阳性率（24%对 51%；OR=0.30；P=0.015）明显更低。两组的总体生存期相似。

联用 EBRT 和高剂量率（HDR）近距离放疗，在中度或高风险前列腺癌患者中便可安全地递增放射剂量⁹³⁻⁹⁶。与低剂量率（LDR）近距离放疗（永久性粒源植入物）相比，观察到采用高剂量率近距离放疗的两组发生尿频、尿急和直肠疼痛的风险更低^{97,98}。而且，Vargas 等⁹⁹报道，HDR 近距离放疗的勃起功能障碍风险低于 LDR 近距离放疗。

前列腺很大或很小、有膀胱出口梗阻症状（国际前列腺症状评分高）、或之前接受过 TURP 的患者并非近距离放疗的理想候选者。对于这些患者，植入可能会更困难，且发生副作用的风险增加。新辅助 ADT 可用于将前列腺缩小到可接受的大小。植入后应当进行剂量测定以记录植入物质量¹⁰⁰。单一治疗的推荐处方剂量是碘为 145Gy¹²⁵，钷为 125Gy¹⁰³。经过 40-50Gy 的 EBRT 治疗后，对应的补量分别为 110 和 100Gy。

姑息性放疗

对于前列腺癌的骨转移，放疗是一种有效的姑息疗法。最近研究证实了加拿大和欧洲将短期放疗做为前列腺癌骨转移的常规疗法。与分 10 次共照射 30Gy 相比，短期 8Gyx1 照射同样有效且成本较低¹⁰¹。在 898 位骨转移患者中实施的一项随机临床试验中，8Gy 组（10%）中 2-4 级急性毒性的发生率少于 30Gy 组（17%）（P=0.002）；然而，8Gy 组（18%）中再次治疗率要高于 30Gy 组（9%）（P<0.001）¹⁰²。对于非椎体转移的患者，根据美国放射学会的治疗指南，大部分都应当采用单次 8Gy 治疗¹⁰³。

对于广泛转移的患者，放射性药物治疗是有效而且适当的治疗方案，尤其是当他们不适合进行有效化疗时¹⁰³。由于很多患者存在多灶性骨痛，骨转移的全身性靶向治疗可能会缓解疼痛，而且副作用最小。最常用于治疗前列腺癌骨转移疼痛的放疗药物包括锶-89 和钷-153¹⁰⁴。

手术

根治性前列腺切除术

根治性前列腺切除术适用于治疗任何临床上局限于前列腺内的肿瘤。然而，由于有发生围手术期并发症的可能，根治性前列腺切除术应用于预期寿命 10 年或 10 年以上的患者。数据显示低分级前列腺癌患者在 20 年随访中癌症特异死亡率低于 10%，这一建议与此资料相符^{105,106}。

Stephenson 及其同事¹⁵报告，接受根治性前列腺切除术患者的 15 年前列腺癌特异性死亡率低至 12%（而低风险患者为 5%），但尚不清楚这种良好预后是因为手术效果好还是因为 PSA 的普及使得癌症的致死率降低。

大部分采用耻骨后和会阴径路手术的患者都取得了长期的癌症控制；患者流量大的医学中心内经验丰富的外科医生通常可以提供很好的结果。

腹腔镜和机器人辅助根治性前列腺切除术是经常采用的方法，如由经验丰富的医生操作，这些方法可取得与常规手术相当的效果^{107,108}。最近，在采用美国流行病监督及最终结果数据库（SEER）Medicare 计划关联数据对 8837 位患者所进行的一个队列研究中，微创手术与开放手术相比住院天数较短，输血需求较少，手术并发症少，但尿失禁和勃起功能障碍发生率较高¹⁰⁹。使用其它疗法评估的肿瘤学结局则相似。对 19 项观察性研究汇总的荟萃分析（n=3893）报告称，微创手术与开放手术相比，失血较少，输血率较低¹¹⁰。两者的切缘阳性风险相似。

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，术后恢复可获得改善。利用现代手术技术，造成长期尿失禁风险增加的吻合口狭窄已较少发生。术后勃起功能的恢复与海绵体神经的保留、手术时年龄以及术前勃起功能直接相关。排尿功能改善还可见于使用保留神经的技术¹¹¹。对于实施神经血管束广泛切除的患者，通过神经移植植物来替代切除的神经并没有疗效¹¹²。

盆腔淋巴结切除术（PLND）

是否实施 PLND 应按淋巴结转移的概率来决定。NCCN 指南专家组选择 2% 做为 PLND 的临界点，因为这以遗漏 12.1% 的阳性淋巴结的代价避免 47.7% 的 PLND¹¹³。

应当采用扩大技术来实施 PLND^{114,115}。扩大 PLND 术包括切除所有带淋巴结的组织，其区域边界为：前为髂外静脉，侧为盆腔侧壁，内为膀胱壁，后为盆腔底部，远侧为耻骨韧带，近侧为髂内动脉。清除更多淋巴结可提高发现淋巴结转移的概率，因此可使分期更完全¹¹⁶⁻¹¹⁸。几项研究表明更为广泛的淋巴结切除术的生存率更优，这可能是由于扫除了微小转移病变^{117,119-121}。PLND 可安全地采用腹腔镜、机器人技术或开放手术来完成，而且三种手术方式的并发症发生率应当相似。

雄激素去势治疗

雄激素去势治疗（ADT）是一种常用的前列腺癌治疗方法。ADT 可采用双侧睾丸切除术（手术去势）或促黄体生成素释放激素（LHRH，又称促性腺激素释放激素或激素）的激动剂或拮抗剂（药物去势），两者同样有效。对于明显转移且有可能由初期单纯使用 LHRH 激动剂治疗引起睾酮大量增加、相关症状加重的患者，抗雄激素治疗应当与 LHRH 治疗同时开始，或者是提前开始，并应当持续这种联合治疗至少 7 天^{122,123}。

LHRH 受体拮抗剂是一种较新的用于前列腺癌的 ADT 药物。与 LHRH 激动剂先激发 LHRH 受体再引起性腺功能低下不同，该药物开始即迅速并直接地抑制雄激素的释放。因此，使用这些药物没有初始的热潮红症状，也不必与抗雄激素一起共同给药。地加瑞克是首个经美国食品和药品监督管理局（FDA）批准（于 2008 年）的可用于治疗男性晚期前列腺癌的 LHRH 受体拮抗剂。这项枢纽临床试验是一项 610 例患者参与的随机、开放标签的研究¹²⁴。对三种方案进行了评估：240mg 地加瑞克连续给药一个月，每月随访，维持剂量为 80mg 或 160mg 或每月 7.5mg 醋酸亮丙瑞林。地加瑞克和醋酸亮丙瑞林的睾酮抑制达到同一水平；96% 的接受地加瑞克治疗的患者睾酮在 3 天内 ≤50ng/dL。然而，由于注射部位的不同（皮下），地加瑞克注射部位的反应比醋酸亮丙瑞林明显更多（40% < 1%）。

药物去势或外科去势联合一种抗雄激素制剂被称为联合雄激素阻断（CAB）。虽然尚未有前瞻性随机研究证实 CAB 比按顺序使用 LHRH 激动剂和抗雄激素有生存优势，荟萃分析数据认为非醋酸环丙孕酮抗雄激素（例如比卡鲁胺）比使用 LHRH 激动剂单一治疗可使总体生存率改善 5-20%^{125,126}。三联雄激素阻断（非那雄胺或度他雄胺、抗雄激素，外加药物或外科去势）比单纯去势药物有更好的疗效（未经证明）。抗雄激素单药治疗的有效性似乎不及药物或手术去势，并非像主流 ADT 一样

可作为常规选择。其副作用与 ADT 不同，而且总体上认为抗雄激素药物单药治疗耐受性更差。

ADT（新辅助/联合/辅助）联合放疗是局部或者局部晚期前列腺癌的首选方案，也是晚期疾病的首选系统性治疗方法。ADT 常作为主要治疗用于早期阶段、低风险疾病，尤其是对于老年人。一项 19271 例老年男性 T1-T2 期肿瘤的大规模队列研究对这一做法提出了挑战¹²⁷。和单独观察的患者相比，接受 ADT 治疗的患者中 127 例未发现生存获益。ADT 不应作为老年早期前列腺癌患者的常规治疗方法。

虽然 ADT 是局部和局部晚期疾病主要放疗常规附加的治疗方法（见“NCCN 的建议”中关于不同的风险类别的讨论），新辅助或辅助 ADT 的治疗并没有给接受了根治性前列腺癌的患者带来多少益处¹²⁸。术后辅助性 ADT 的作用仅限于盆腔淋巴结阳性的情况下。在这方面的研究，揭示了不同的结果。Messing 和同事将患者随机分组为立即接受 ADT 治疗组和发现有淋巴结阳性的前列腺癌根治术的观察组¹²⁹。在 11.9 年中位随访时间内，那些立即接受 ADT 治疗的患者总体生存期有显著改善（HR=1.84，95%CI，1.01-3.35）。这项临床试验的结果受到质疑。一项荟萃分析得出的结果是反对 ASCO 指南中使用 ADT 治疗淋巴结转移性前列腺癌¹³⁰。最近一项对 731 位淋巴结阳性的患者的队列分析中未能证实根治性前列腺切除术后 4 个月内开始使用 ADT 比观察组有生存获益¹³¹。

在局部或局部晚期前列腺癌患者中还研究了主要治疗完成后做为辅助治疗的抗雄激素单药治疗。早期前列腺癌（EPC）试验是至今实施的最大规模的一项前列腺癌临床试验，试验中评估了 8,113 位采用观察等待、放疗或根治性前列腺切除术的前列腺癌患者每日接受比卡鲁胺做为辅助治疗的疗效¹³²。中位随访 7.4 年，局部疾病患者并未在增加比卡鲁胺后

临床获益。然而，无论采用何种主要治疗，在标准治疗中加入比卡鲁胺可改善局部晚期前列腺癌患者的无进展生存期。

这项试验北美地区的结果已经单独进行了报告¹³³。在此亚组中，所有患者都接受了前列腺切除术或放疗；其中未包括盆腔淋巴结阳性的患者。患者通过随机分组在两年内每日接受 150mg 的比卡鲁胺辅助治疗或安慰剂。比卡鲁胺显著延长了至 PSA 进展时间，但并不是生存的时间。作者的结论是试验数据不支持比卡鲁胺辅助治疗对于早期前列腺癌患者存在好处。这些作者还注明这些结果与整体试验报告的结果不一致。

明确治疗后 PSA 水平升高但没有癌症症状或临床证据的患者在是否使用 ADT 上处于两难的境地。这些患者中有一些最终因癌症而死亡。对于 PSA 水平升高做为唯一前列腺癌证据的患者，其使用 ADT 的时机受到 PSA 变化速度、患者和医生焦虑程度以及 ADT 的短期和长期副作用的影响。虽然早期持续使用 ADT 是可以接受的，一种代替方案是密切观察至癌症进展，届时可考虑采用适当的治疗方案。较早使用 ADT 可能比延迟治疗要好，虽然对早期和晚期的定义（即 PSA 水平）仍存在争议。在完成确定性研究前，由于 ADT 的益处尚不明确¹³⁰，治疗应当个体化。PSA 升高和/或 PSA 倍增时间较短（PSA 变化迅速）、合理治疗可能有很长预期寿命的患者，应当鼓励其考虑尽早接受 ADT 治疗。

间歇性 ADT 是一种晚期病变广泛应用的可以减少副作用的治疗方法。目前有两组对比间歇性和持续性 ADT 的大规模组间研究（西南肿瘤学组 [SWOG]9346 美国国家癌症研究所 [NCI] 加拿大 PR7）。

醋酸阿比特龙

2011 年 4 月，FDA 批准了雄激素合成抑制剂醋酸阿比特龙联合低剂量强的松用于治疗存在转移性 CRPC 的患者，这些患者之前曾接受含有多西他赛的化疗方案。众所周知很多患者在接受 ADT 治疗期间，其肿瘤微环

境中自分泌和/或旁分泌雄激素的合成受到强化，而醋酸阿比特龙可抑制其中一种关键酶，即细胞色素 P450c17（裂解酶，羟化酶），这种酶可代谢来自于来自肾上腺的较小量雄激素睾酮/双氢睾酮¹³⁴。

FDA 的批准是基于在先前曾接受含多西他赛方案治疗的转移性 CRPC 患者中实施的一项三期随机安慰剂对照临床试验的结果¹³⁵。患者随机分组接受每日一次口服 1000mg 醋酸阿比特龙（N=797）或每日一次安慰剂（N=398），且两组每日均接受强的松。当接受醋酸阿比特龙的患者在预定中期被证实总体生存期（OS）获得统计学显著改善后，对该实验进行揭盲。阿比特龙组和安慰剂组的中位生存期分别为 14.8 个月和 10.9 个月（HR0.646；95%CI, 0.54-0.77；P<0.0001）¹³⁵。至出现影像学进展的时间（5.6 对 3.6 个月）、PSA 降低（29%对 6%）和疼痛缓解（44%对 27%）也在醋酸阿比特龙治疗后获得改善。

使用醋酸阿比特龙/强的松最常见的不良反应（>5%）是关节肿胀或不适、低血钾、水肿、肌肉不适、潮热、腹泻、尿路感染、咳嗽、高血压、心律失常、尿频、夜尿、消化不良或上呼吸道感染。导致停药的最常见药物不良反应包括谷草转氨酶和/或谷丙转氨酶水平升高、尿脓毒症或心衰（均见于<1%使用阿比特龙的患者中）。接受阿比特龙治疗的患者中最常见的电解质失衡是低钾血症（28%）和低磷血症（24%）。

雄激素去势治疗的不良效应

ADT 可产生各种不良影响，包括骨质疏松、较高的临床骨折发生率、肥胖、胰岛素抵抗、血脂改变、较高的糖尿病和心血管疾病风险。总体而言，持续使用 ADT 的副作用随着治疗时间的延长而增加。治疗前应告知患者以及医生这些风险的信息。

雄激素去势治疗过程中的骨健康

骨质疏松症是全球男性中一个重要但被低估的问题¹³⁶。在美国，两百万男性患有骨质疏松症，另有一千两百万男性存在患这种疾病的风险。性腺功能低下、长期糖皮质激素治疗以及酗酒都是男性患上继发性骨质疏松症的主要原因。

ADT 与更高的临床骨折风险有关。例如，在大规模人群研究中，ADT 与骨折风险相对增加 21-54%相关¹³⁷⁻¹³⁹。较长的治疗时间使骨折的危险性也更大。年龄和合并症也与较高的骨折发生率相关。ADT 加速骨代谢并降低骨矿物质密度¹⁴⁰⁻¹⁴³，这是骨折风险的一个信号。初始治疗期间，髌骨和脊椎骨的骨矿物质密度以每年约 2-3%的速度降低。大部分研究都曾报告骨矿物质密度在长期治疗期间持续稳定降低。ADT 显著降低肌肉质量¹⁴⁴，而治疗相关性肌肉减少症似乎会造成老年男性虚弱和跌倒风险增加。

建议按照美国国家骨质疏松症基金会对一般人群的指南来筛查和治疗骨质疏松症¹⁴⁵。国家骨质疏松症基金会指南包括如下各项建议：(1)所有 50 岁以上的男性补充钙（每日 1,200mg）和维生素 D3（每日 800-1,000IU），以及(2)当男性髌骨骨折的 10 年可能性≥3%或严重骨质疏松症相关性骨折的 10 年可能性≥20%时，便应给予额外治疗。可利用世界卫生组织最近发布的 FRAX®算法工具来评估骨折风险¹⁴⁶。按照 FRAX®算法，ADT 应视为引起“继发性骨质疏松症”。

几项小型随机对照临床试验证实二磷酸盐类药物会增加 ADT 治疗期间的骨矿物质密度，后者是骨折风险信号。在一项为期 12 个月的多中心安慰剂对照临床试验中，106 位前列腺癌男性患者每三个月一次静脉输注唑来膦酸后，髌骨和脊椎骨的骨矿物质密度分别增加 3.9%和 7.8%¹⁴⁷。类似的结果还见于每年使用唑来膦酸的报告中¹⁴⁸。在一项随机对照试验中，112 位男性前列腺癌患者接受了 12 个月的阿屈磷酸盐后，髌骨和脊

椎骨的骨矿物质密度分别增加 2.3% 和 5.1%¹⁴⁹。在 2011 年，FDA 批准了一种新的人类单克隆抗体靶向受体激活的 NF- κ B 的配体（RANKL）地诺单抗，作为一种治疗防止在 ADT 骨质流失和骨折的药物。FDA 的批准是建立在一项 III 期研究的基础上的，一项 1,468 例、随机、非转移性前列腺癌患者接受 ADT 为一年两次的地诺单抗或安慰剂的治疗研究项目。在 24 个月时，和安慰剂组相比，地诺单抗组患者骨密度增加 6.7%，骨折减少（1.5% 对 3.9%）¹⁵⁰。地诺单抗也被批准用于预防骨骼相关事件的骨转移患者（见“化疗和免疫治疗”一节）。

目前，如果药物治疗会引起绝对骨折风险，便建议采用地诺单抗（每 6 个月 60mg），唑来膦酸（每年 4mg 静注）或阿屈磷酸盐（每周 70mg 口服）治疗。

糖尿病和心血管疾病

一项基于人群的具有里程碑意义的研究显示，ADT 与较高的糖尿病和心血管疾病发生率相关¹⁵¹。对其他指标（包括年龄和合并症）进行控制后，ADT 与 GnRH 激动剂同较高的新发糖尿病（HR1.44；P<0.001）、冠心病（HR1.16；P<0.001）以及心肌梗死（HR1.11；P=0.03）风险相关。研究表明评估 ADT 与心血管疾病死亡率潜在相关性的研究结果不统一¹⁵¹⁻¹⁵⁸。

ADT 治疗期间较高的糖尿病和心血管病风险可由几种机制进行说明。ADT 会增加脂肪量，减少去脂体重^{144,159,160}。ADT 与 GnRH 激动剂可增加空腹血浆胰岛素水平^{161,162}并降低胰岛素灵敏度¹⁶³。ADT 还会增加血清胆固醇和甘油三酯的水平^{161,164}。

心血管疾病和糖尿病是一般人群发病率和死亡率的主要原因。根据所观察到的由 ADT 引起的不良代谢反应以及 ADT 与较高糖尿病和心血管疾病发生率间的相关性，建议对接受 ADT 治疗的男性患者进行筛查和干

预，以预防/治疗糖尿病和心血管病。尚不确定接受 ADT 治疗的男性患者和一般人群在糖尿病和心血管疾病的筛查、预防和治疗策略上是否存在差别。

化疗和免疫治疗

最近的研究已将这些治疗方案扩展到转移性 CRPC 患者，而其根据的是是否存在症状。当前，已有四种药物可改善这种情况下的总体生存期：多西他赛、Sipuleucel-T、卡巴他赛和醋酸阿比特龙。醋酸阿比特龙我们在“雄激素去势疗法”中已经讨论过。

多西他赛

两项 III 期随机的临床研究已经评估了多西他赛对有症状或急性进展疾病的效果（TAX327 和 SWOG9916）¹⁶⁵⁻¹⁶⁷。TAX327 对比了 1006 例男性中，多西他赛（每三周或每周）加泼尼松与米托蒽醌加泼尼松的效果¹⁶⁶。每 3 周多西他赛治疗组的整体存活率中位数比米托蒽醌治疗组的要高（18.9 对 16.5 个月，P=0.009）。延期随访中持续存在生存获益¹⁶⁷。

SWOG9916 的研究同样表明，多西他赛联合雌莫司汀比米托蒽醌加泼尼松更能改善生存率¹⁶⁵。多西他赛是 FDA 批准用于转移性 CRPC 治疗的药物。

Sipuleucel-T

2010 年 4 月，sipuleucel-T 做为首个新类癌症免疫治疗药物通过了美国食品和药品监督管理局（FDA）的审批。这种自体癌症“疫苗”的制作过程是，采集每一位患者的含有抗原呈递细胞的一小部分白细胞，将这些细胞暴露于前列腺酸性磷酸酶粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（PAP-GM-CSF 重组融合蛋白），然后将这些细胞重新回输给患者。这项关键研究是一项三期、多中心、随机双盲试验（D9902B）¹⁶⁸。512 位存在微小症状或无症状性转移性 CRPC 的患者在此研究中以 2:1 的比例随机分组接

受 sipuleucel-T 或安慰剂。疫苗组的中位生存期为 25.8 个月，与之相比，对照组为 21.7 个月。Sipuleucel-T 治疗使得死亡风险降低了 22% (HR=0.78; 95%CI, 0.61-0.98; P=0.03)。常见并发症包括轻度到中度畏寒 (54.1%)、发热 (29.3%) 和头疼 (16.0%)，这些并发症大部分都是暂时性的。

卡巴他赛

2010 年 6 月，FDA 根据一项国际性随机三期试验的结果，批准了半合成的紫杉烷衍生物卡巴他赛，用于以前曾使用含多西他赛方案治疗的转移性 CRPC 患者¹⁶⁹。在该临床研究中，755 位进展性转移性 CRPC 患者被随机分组接受卡巴他赛 25mg/m² 或米托蒽醌 12mg/m²，各给予每日口服 10mg 强的松。与米托蒽醌组相比，卡巴他赛组的总体生存期提高 2.4 个月 (HR0.72, P<0.0001)。卡巴他赛组中生存期的改善被较高的毒性死亡率抵消 (4.9%对 1.9%)，这在很大程度上是由于败血症和肾衰发生率上的差别所致。接受卡巴他赛治疗的患者中有 7.5% 出现发热性中性粒细胞减少，而米托蒽醌治疗的患者中的相应比例为 1.3%。接受卡巴他赛治疗的患者中严重腹泻 (6%)、疲劳 (5%)、恶心/呕吐 (2%)、贫血 (11%) 以及血小板减少 (4%) 的发生率也较高，这说明在此种情况下需要警惕、治疗或预防发热性中性粒细胞减少。

CRPC 患者的骨骼健康相关药物

唑来膦酸是一种静脉注射用二膦酸盐。一项多中心研究中，643 位患有 CRPC 和无症状性或轻度症状性骨转移的患者经随机分组接受每 3 周一次的静脉内唑来膦酸或安慰剂治疗¹⁷⁰。第 15 个月时，唑来膦酸 4mg 组中出现 SRE 的患者人数少于安慰剂组 (33%对 44%，P=0.02)，这点同这项研究的无进展生存期相符。24 个月时的更新报告显示至首次骨骼相关性事件的中位时间增加 (488 天对 321 天; P=0.01)¹⁷¹。总体生存

期未发现显著性差异。尚不知晓其它二膦酸盐类是否可有效预防疾病相关性骨并发症。

地诺单抗是一种皮下给药的纯人源性的单克隆抗体，用于结合并抑制 RANK 配体，因此减弱破骨细胞的功能并延迟全身骨吸收和局部骨质破坏。一项随机、双盲、安慰剂对照研究在 CRPC 患者中对比了地诺单抗和唑来膦酸的疗效¹⁷²。两组中 SRE 的绝对发生率相似，然而，与唑来膦酸组相比，地诺单抗组首次 SRE 的中位时间推迟了 3.6 个月 (20.7 对 17.1 个月，非劣效性 P=0.0002，优效性 P=0.008)。地诺单抗组的重要 SRE 发生率与唑来膦酸组相似，包括脊髓压迫症 (3%对 4%)、需要放疗 (19%对 21%) 和病理性骨折 (14%对 15%)。

报告称唑来膦酸和地诺单抗的治疗相关性毒性类似，其中包括低钙血症 (更常见于地诺单抗，13%对 6%)、关节痛和颌骨坏死 (ONJ，发生率 1%-2%)。虽然并非全部，大部分出现 ONJ 的患者之前都先发生牙齿疾病¹⁷³。

NCCN 建议

初始前列腺癌诊断

对于前列腺癌的初始怀疑是基于直肠指检 (DRE) 结果异常或 PSA 水平升高。正常 PSA 水平为 4.0ng/mL 或更低；然而，“正常”PSA 水平的男性中有 15% 将会出现前列腺癌，并有 2% 将会出现高分级前列腺癌。事实上，并非 PSA 水平低到某个值以下就不会出现前列腺癌；一些 PSA 值为 0.5ng/mL 或更低的男性在诊断性活检时发现存在高分级前列腺癌³²。一个单独的 NCCN 指南专家组曾针对前列腺癌的早期发现编写了其他一些指导 (参见《[NCCN 前列腺癌早期发现指南](#)》)。确诊需要进行前列腺活检，通常由泌尿外科医生采用经直肠超声引导穿刺完成。然后由一位病理学家为活检标本判定一个 Gleason 主要和次要分级。临床分期

是根据 AJCC（美国癌症联合委员会）分期手册第 7 版制定的 TNM2009 分类¹⁷⁴。然而，NCCN 的治疗建议是根据风险分层（见下文）而非 AJCC 预后分组。NCCN 治疗指南的目标是提高癌症生存期，同时尽可能减少治疗相关并发症。

病理学简报（方案）是有效的外科标本检查结果报告方式；这些报告有助于病理科医生提供临床上有用的相关信息。NCCN 指南专家组赞成美国病理学家学会（CAP）制定的病理学简报¹⁷⁵。

2004 年 1 月 1 日，美国外科医师学会癌症委员会（COC）授权使用这些方案的特定检查单做为癌症研究项目标准的一部分，用于已批准的癌症研究项目。因此，病理医生应当熟悉这些文件。CAP 方案符合 COC 规定。

初始临床评估和分期评估

在对患者进行诊断以确定初始治疗方案时，应根据个体患者预期寿命以及根据他们是否出现癌症症状来进行分层。

对于预期寿命短于 5 年并且没有临床症状的患者，可推迟进一步检查或治疗直至其出现症状。如果存在发生肾积水或转移的高风险因素（巨块型 T3-T4 期癌症或 Gleason 评分 8-10），可考虑 ADT 或放疗（RT）。如果经过权衡认为治疗的风险和并发症超过了寿命延长或改善生活质量等治疗获益，晚期癌症患者可候选观察方法。

对于存在症状和/或预期寿命大于 5 年的患者，可对存在下列任何一项的患者进行骨扫描：1) T1 期且 PSA 超过 20ng/mL 或 T2 期且 PSA 超过 10ng/mL¹⁷⁶；2) Gleason 评分为 8 分或更高；3) T3 到 T4 期或有症状。如果为 T3 或 T4 期、或 T1 或 T2 期且列线图显示累及淋巴结的几率超过 20%，建议实施盆腔计算机断层（CT）或核磁共振成像（MRI）扫

描，虽然在淋巴结阳性几率达到 45% 前实施分期研究可能不具有成本效益¹⁷⁷。发现可疑结节应进行活检以便进一步评估。对于所有其它患者，不需要其它图像资料来分期。

进行分期检查后，按照复发风险将患者分类为低、中、高复发风险临床局限性前列腺癌，或具有极高复发风险的局部晚期前列腺癌，或存在转移者。

低复发风险

根据 NCCN 指南的定义，低生化复发风险患者包括 T1 到 T2a 期肿瘤、低 Gleason 评分（≤6）以及血清 PSA 水平低于 10ng/mL 的患者。虽然 50 岁以上老年男性中 40% 有潜伏性前列腺癌，但其中仅有 1/4 会有临床表现，且仅有 1/14 最终死于前列腺癌。因此，对于低风险前列腺癌以及预期寿命短于 10 年的男性，建议采取动态监测。对于这种方法的证据支持数据显示，除了分化不良者外，大部分前列腺癌患者的 5 到 10 年癌症特异性死亡率极低^{105,106,178}。

如果患者的预期寿命为 10 年或更长时间，治疗建议中还包括了根治性前列腺切除术或者同时行盆腔淋巴结切除，盆腔淋巴结切除的前提是盆腔淋巴结受累的预测可能性为 2% 或更高。Johansson 及其同事的一项研究评估了 21 年随访期间 223 位未经治疗的早期前列腺癌患者的长期自然病史¹⁷⁹。他们发现大部分确诊为早期的前列腺癌的病程缓慢；然而，长时间后会出现局部肿瘤进展和发展为侵袭性转移性前列腺癌。与随访的最初 5 年相比，15 年随访的死亡率显著增高。这项发现支持早期行根治性前列腺切除术，尤其对于估计预期寿命超过 15 年的患者。采用 3D-CRT/IMRT 外加每日 IGRT 或近距离放疗的放疗方案则是另一种可选治疗方案。手术、EBRT 和近距离放疗各有不同的副作用，可能会影响决策。对 475 位因局限性前列腺癌接受治疗的男性进行的分析显示，前列

腺切除术后与放疗后相比，尿失禁发生率较高，恢复基线性功能的可能性较低。但肠道功能紊乱发生率较低¹⁸⁰。

ADT 作为局限性前列腺癌的主要治疗并不会改善生存期，因而不为 NCCN 指南专家组所推荐¹²⁷。

冷冻手术，又称为冷冻治疗或冷冻消融，是一种发展中的微创治疗，它通过局部冷冻来破坏肿瘤组织。根据不同的生化失败定义，低风险患者经过冷冻治疗后所报告的 5 年生化无病率范围在 65%到 92%之间¹⁸¹。然而，由于缺乏与放疗和根治性前列腺切除术对比的长期研究数据，这项技术尚未被推荐为主要治疗。

极低复发风险

由于全球范围内采用广泛 PSA 进行早期发现或筛查导致前列腺癌确诊率增加，NCCN 指南专家组仍在关注相关的过度治疗问题（请参见《NCCN 前列腺癌早期检测指南》）。考虑到明确治疗可能出现的副作用，对所患前列腺癌符合极低风险标准并且估计预期寿命 < 20 年的男性患者应当采取动态监测。推荐在患者评估中纳入修订的 Epstein 标准来帮助鉴别临床非显著性的肿瘤，而对这部分肿瘤最好采取动态监测法。这一推荐为 2B 类，这反映了在动态监测策略的风险和收益平衡上仍存在争议，而且缺乏高水平证据，还有待正在进行的临床试验证实。对于符合极低风险标准且预期寿命在 20 年或以上的患者，专家组一致认为动态监测、放疗或根治性前列腺切除术均是可行的方案。

专家组成员还强调了区分因不同原因而接受动态监测的患者的重要性。老年男性或存在严重合并症的男性更有可能死于其它原因。既然他们的前列腺癌没有可能治愈，那么根据医生的判断而在尽可能长的时间内进行观察就是一种合理的选择。与此相反，对于患有慢性癌症的较年轻男性，动态监测的目的则是为了推迟治疗以及治疗可能引起的副作用。由

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

中度复发风险

根据 NCCN 指南的定义，中度风险类别包括了存在任何 T2b 到 T2c 期癌症、Gleason 评分为 7 或 PSA 值在 10 到 20ng/mL 之间的患者。存在多项不良因素的患者可转至极高风险类别。

对于预期寿命低于 10 年的患者，动态监测仍是合理选择。Johansson 及其同事¹⁸²观察到仅有 13% 的诊断 T0-T2 期前列腺癌的患者在 15 年内发生转移，且仅有 11% 最终死于前列腺癌。RT 是另一种可选治疗方案。EBRT（3D-CRT/IMRT 加每日 IGRT，加或不加近距离放疗）可包括新辅助/联合/辅助 ADT。应当进行 4 到 6 个月的 ADT 短期治疗。

预期生存期为 10 年或 10 年以上的患者的治疗方案包括 RT 和根治性前列腺切除术。如果淋巴结转移的预测概率为 2% 或更高，根治性前列腺切除术应当包括盆腔淋巴结切除术。一项在 695 位早期前列腺癌患者（大多数为 T2 期）中实施的随机临床试验对比了根治性前列腺切除术和观察等待⁵²。经过 11 年的中位随访后，分入到根治性前列腺切除术组患者的疾病特异性死亡率、总死亡率和转移及局部进展风险出现显著性改善。这项临床试验的结果为支持根治性前列腺切除术作为一种可选治疗方案提供了高质量证据。

EBRT（3D-CRT/IMRT 加每日 IGRT，加或不加近距离放疗），加或不加 4 到 6 个月的新辅助/联合/辅助 ADT 是另一可选治疗方案。三个试验发现 ADT 放疗改善了总体和癌症特异性生存率，这三个随机试验含有 20%~60% 的中度风险前列腺癌患者（Tran Tasman 放射肿瘤组 [TROG]9601、Dana Farber 癌症研究所 [DFCI]95096、及肿瘤放射治疗协作组 [RTOG]9408 号）¹⁸³⁻¹⁸⁵。只有在第四个招募的大多是高风险患者

试验中 (RTOG8610) 才有癌症特异性生存获益¹⁵³。总体而言, 中度复发风险的患者, 增加短程 ADT 至 RT 是一个可行的治疗选择。

对于这组患者, 不建议以近距离放疗做为单一疗法。对于(1)Gleason 分级为 4 或 5 的癌症或(2)血清 PSA 值大于 10ng/mL 的患者, 根据无生化复发的生存期的风险分层分析显示, 单纯近距离放疗的效果劣于 EBRT 或根治手术⁹。

预期寿命超过 10 年的患者不建议进行动态监测 (分类 1)。

高复发风险

根据 NCCN 指南专家组建议, 临床上表现为局限性 T3a 期、Gleason 评分为 8 到 10、或 PSA 水平超过 20ng/ml 的前列腺癌患者归类为明确治疗后高复发风险。存在多项不良因素的患者可转为极高风险类别。高风险前列腺癌患者经过积极治疗后的 5 年总体生存率和疾病特异性生存率均比观察至症状出现者更好¹⁸⁶, 因此, 除非预期寿命为 5 年或更短, 都应当给予及时治疗。

对于高风险疾病患者, 存在几种治疗方案。首选治疗方法是 3D-CRT/IMRT 加每日 IGRT 联合长期 ADT (分类 1); 单纯 ADT 疗效不够。尤其是小体积高级别肿瘤患者, 应确保给予积极的局部放疗外加通常为 2-3 年的 ADT。两项随机 III 期临床试验评估了患者 (大部分由 T3 期患者组成) 长期接受 ADT 治疗 (加或不加放疗) 的疗效^{187,188}。另一项研究随机抽取了 415 例患者接受 EBRT 单独治疗或者 EBRT 治疗加上 3 年 ADT 治疗¹⁸⁹。在第四个研究 (RTOG8531) 中, 977 例接受 RT 治疗的 T3 期患者, 随机接受辅助 ADT 治疗或在复发期使用 ADT 治疗¹⁹⁰。在所有四项研究中, 联合治疗组的疾病改善和整体生存率明显优于单一治疗组。

对于高风险患者, 越来越多的证据倾向于认为长期新辅助/联合/辅助 ADT 优于相应的短期治疗。RTOG9202 试验包括 1,521 例 T2C-T4 期前列腺癌患者, 他们都在 RT 治疗前和治疗中接受了 4 个月的 ADT 治疗¹⁹¹。他们被随机分配到无进一步治疗组或额外 2 年 ADT 治疗组。在 10 年中, 长期治疗组在除了总体生存率之外的所有终点上均占优势。Gleason 评分 8-10 的患者亚组分析发现, 长期 ADT 治疗在总体生存率上存在优势 (32%对 45%, P=0.0061)。欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 22961 临床试验中, 970 位患者接受 RT 联合 6 个月 ADT 后进行 2.5 年的 ADT 治疗显示出在生存期方面的优势, 这些患者大部分为 T2c-T3、N0 期¹⁹²。在 RTOG8531 的二次分析中, 按要求坚持长期 ADT 治疗的患者的生存率优于那些在 5 年内终止 ADT 治疗的患者¹⁹³。

越来越多的数据显示高风险患者中较低的生化失败率与给 EBRT 附加近距离放疗有关^{92,194}。在一项 12745 例高危患者队列分析中发现, 近距离放射疗法或近距离放射疗法加上 EBRT 治疗, 和单纯 EBRT 治疗相比, 可以降低癌症特异性死亡率¹⁹⁵。这种加用或不加用 ADT 的联合治疗方案目前已被列入到主要治疗方案中。然而, 这种情况下 ADT 的最佳持续时间仍未确定。

对于癌肿未固定于邻近器官的合适患者, 根治性前列腺切除术加盆腔淋巴结切除术仍是可选治疗方案之一。对于 Gleason 评分 8 分或以上的患者, 根治性前列腺切除术后报告的无进展生存率为 36%¹⁹⁶。

极高复发风险

根据 NCCN 指南的定义, 有极高复发风险的患者是指临床分期为 T3b 到 T4 期 (局部晚期) 的患者。该组的治疗方案包括: (1)3D-CRT/IMRT 和每日 IGRT 和短期 ADT 的联合 (1 类); (2)EBRT 外加近距离放疗, 合用或不合用 ADT; (3)对于癌肿未固定于邻近器官的合适患者, 根治性前列腺切除术加盆腔淋巴结切除术, 或(4)ADT (仅适用于不适合实施明确

治疗的患者)。证明了高危患者采用联合 RT 和长期 ADT 治疗有生存获益的三项随机试验中, 同样也包含此类患者¹⁸⁷⁻¹⁸⁹。

前列腺癌转移

ADT 或放疗加新辅助/联合/辅助 ADT (2-3 年) 是 N1 期患者的可选方案^{187,188}。EORTC30846 试验中 234 例淋巴结阳性的初治患者随机地立即接受或延迟接受 ADT 治疗¹⁹⁷。在 13 年中, 尽管研究无法显示出非劣效性, 但是作者报告了两组相类似的生存率。

M1 期癌症患者推荐使用 ADT 治疗。

动态监测

预期寿命 10 年或更长时间而选择动态监测的患者如果出现癌症进展, 可能会从明确局部治疗中获益。因此, 适当的监测包括 PSA 测定 (每三个月至多一次, 但每 6 个月至少一次)、DRE (每 6 个月至多一次, 但每 12 个月至少一次) 和每年一次前列腺重复活检。如果最初采集了患者的 10 到 12 个针芯活检样本, 可在 18 个月内实施重复穿刺活检。对于预期寿命短于 10 年的患者, 监测频度可稍低; PSA 和 DRE 的频度可稍低 (每 6-12 个月一次), 而随访时很少有必要进行前列腺活检。

虽然风险似乎较小, 但建议通过再次活检来确定是否涉及到一些较高级别的因素¹⁹⁸, 因为可能会影响到预后, 且会因此影响到是选择继续进行动态监测还是选择明确的局部治疗。初次重复活检后, 随后的活检可根据观察医生的判断来实施。在 JohnsHopkins 研究中, 对每年前列腺活检时出现 Gleason 分级 4 的所有患者进行治疗, 迄今为止使 769 位患者避免了前列腺癌死亡风险⁵⁹。然而, 仍不确定是否有必要对所有进展到 Gleason 分级 4 的患者进行治疗。目前仍在研究如何找出选择延迟治疗后的最佳的治疗启动触发点, 在该点上以治愈为目的的干预仍可可靠

的成功率。疾病进展的标准尚未明确界定, 仍需要医生判断; 然而, 风险分组的改变强烈提示疾病进展。如果发现疾病进展, 患者可能需要接受 RT 或根治性前列腺切除术。

治疗后监测

以治愈为目的的初始治疗患者, 应当在治疗后最初 5 年内每 6 到 12 个月测量一次血清 PSA, 然后每年复查一次。在根治性前列腺切除术后前列腺癌复发时, Pound 及其同事发现 45% 的复发患者出现在最初 2 年内, 77% 出现在最初 5 年内, 96% 出现在最初 10 年内¹⁹⁹。由于局部复发可能导致高发病率, 而且在一些罕见病例中, 复发时未见 PSA 升高, 因此每年一次的 DRE 还适于监测前列腺癌复发以及适于监测结直肠癌。同样, RT 治疗后, 建议在头 5 年内每 6 个月监测一次血清 PSA 水平, 然后每年一次, 并建议每年至少一次 DRE 检查。如果 PSA 水平不够, 临床医生可能会忽视 DRE 检查。

对于存在淋巴结阳性或转移性疾病的患者, 临床监测的强度可根据初始 ADT、放疗或两种疗法并用的有效性来决定。这些患者的随访评估应当包括每 3 到 6 个月一次的病史采集和体检、DRE 和 PSA 测定。

接受药物或手术 ADT 的患者存在发生骨质疏松症并进一步发展的风险。对该组患者, 应当考虑对基线骨矿物质密度进行研究。建议采用钙剂 (500mg) 和维生素 D (400IU) 给予补充治疗。存在骨质减少/骨质疏松症的患者应当考虑接受二膦酸盐治疗。

根治性前列腺切除术后的辅助或补救治疗

大部分接受根治性前列腺切除术的患者都可获得前列腺癌治愈。然而, 一些患者会出现病理或生化学失败。而选择出适于接受辅助或补救放疗的患者比较困难。然而, 最近发表的一些临床试验给出的高水平证据可为患者提供更适当的咨询建议。Thompson 及其同事报告了 SWOG8794

试验的结果，该临床试验招募了 425 位前列腺外存在癌变且接受了根治性前列腺切除术的患者。患者随机分组后接受辅助 RT 或一般性治疗，目前中位随访时间已达 12.6 年²⁰⁰。最初研究报告显示，辅助 RT 可降低 PSA 再度上升和疾病复发的风险²⁰¹。更新的报告称高风险患者（精囊阳性）中，接受前列腺切除术后辅助化疗者与接受观察者相比，显示出 10 年无生化失败生存率改善（36%对 12%； $P=0.001$ ）²⁰²。而最近，SWOG8794 研究证实了总体生存率和无转移生存率的改善²⁰⁰。欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）²⁰³实施的另一项随机临床试验中，在 1,005 位患者中对比了前列腺癌切除后的观察法和辅助 RT 的疗效。所有患者均存在前列腺外扩展和/或切缘阳性。对于切缘阳性的患者，接受 RT 者的 5 年生化无进展生存率优于接受观察法的患者（78%对 49%），但对于切缘阴性的患者却未见这种获益。最近，Wiegel 等人实施的一项德国研究报告了对 268 位患者的研究结果²⁰⁴。所有参与者均为 pT3 期，且在根治性前列腺切除术后检测不到 PSA 水平。与单纯观察相比，术后放疗改善了 5 年生化无进展生存率（72%对 54%； $HR=0.53$ ；95%CI, 0.370.79）。总体而言，这些临床试验结果说明这些患者组在持续随访时可能表现出生存率优势。

根据这些结果，手术恢复后（通常在 6 个月以内）辅助 RT 很可能对有着各种不良化验结果或病理学特征（包括切缘阳性、侵犯精囊和/或包膜外扩展）的患者有益。如果出现扩散（切缘受累 $>10\text{mm}$ 或 ≥ 3 处阳性）或持续检出血清 PSA 水平，则切缘阳性特别不利。如果考虑使用辅助 RT，就应当在 PSA 超过 1.5ng/ml 前实施这种治疗。对于手术时发现淋巴结阳性的患者，可考虑给予辅助 ADT。然而，有关早期和连续 ADT¹²⁹ 的生存率优势的报告遭到了最近一些报告的反驳^{130,131}。因此，建议观察至出现可检出 PSA，届时应当考虑参加临床试验或进行 ADT。

几项回顾性研究评估了治疗前 PSA 水平、Gleason 评分、PSA 倍增时间以及存在或不存在手术切缘阳性的各种组合的预后预测价值²⁰⁵⁻²⁰⁹。一项大规模回顾性研究回顾了 501 位因前列腺切除术后²⁰⁸出现可检出的和不断增加的 PSA 而接受补救性放疗的患者，结果显示进展的预测因素包括 Gleason 评分 8-10、RT 前 PSA 水平大于 2ng/ml、侵犯精囊、切缘阴性以及 PSA 倍增时间为 10 个月或更短。然而，已经证实，对于个体患者不可能采用临床和病理学标准将患者划分为可能存在局部复发者和存在全身转移者，以及对术后放疗有效或者无效者²¹⁰。不幸的是，给予辅助或补救性 RT 同时具有治疗价值和诊断价值——PSA 有反应则表明为局部残留/局部复发。延迟生化复发需要重新分期，而新的列线图^{13,24}或可用于预测疗效，但尚未获得证实。

前列腺切除术后出现生化复发的患者可分为三组：(1) 术后 PSA 水平没有降低到可检出水平以下者，或(2) 术后 PSA 水平不可检出，而后在两次或多次试验室测定时出现可检测的 PSA 水平增加，或(3) 偶尔，其他症状稳定而持续，但由于新陈代谢缓慢或残留的良性组织导致非常低的 PSA 水平稳定的情况下，第(3)组无需后续检查，直到 PSA 的上升。由于单纯 PSA 升高并不一定会导致临床治疗失败²¹¹，针对(1)组合(2)组的检查主要集中于对远处转移的评估。这些特异性检测根据的是临床病史，但可能包括骨扫描、活检、PSA 倍增时间评估或 CT/MRI。当患者出现症状或当 PSA 水平迅速增加时，则适合进行骨扫描检查。一项研究中，对于根治性前列腺切除术后未接受 ADT 治疗的患者，骨扫描阳性的概率低于 5%，除非是 PSA 增加到 40 到 45ng/mL²¹²。

如果生化复发期间认为远处转移可能性很小，主要补救治疗可以采用单独放疗或联合新辅助/联合/辅助 ADT。如果已证实或高度怀疑存在远处转移，那么主要补救治疗可采用单纯 ADT。虽然不建议采用单纯放疗，但是对一些病灶转移或者出现症状（承重骨）的患者来说，放疗联合

ADT 则对一些特定病例有效，如出现骨转移者。对于选定的患者仍可接受观察措施。对于所有病例，主要或二线全身性治疗的形式应当根据该患者的激素状况来确定。

放疗后复发

根据由 ASTRO 和肿瘤放射治疗协作组在菲尼克斯修订的 2006 Phoenix 定义²¹³，PSA 升高至比最低 PSA（是指所测得的最低 PSA）高 2ng/mL 或更高是单用 EBRT 或 EBRT 联合新辅助 ADT 治疗后生化失败的当前标准定义。失败日期应确定为“发现时”，而不应往前追溯。为避免短期随访造成的假象，所报告的控制日期应当比中位随访时间短两年。例如，如果中位随访时间为 5 年，则应当引用 3 年时的控制率。若严格遵守 ASTRO 定义，便能够以当前现有的大量文献进行对比。

对于被考虑为局部治疗候选者的患者，仍需进一步的检查。这些患者包括最初临床分期为 T1-2 期、预期寿命超过 10 年且当前 PSA 低于 10ng/mL 的患者²¹⁴。针对他们的检查包括前列腺活检、骨扫描以及有临床指征时的其他检查，例如腹部/盆腔 CT、MRI 或 PSA 倍增时间评估。

对于活检阳性但是近距离器官转移可能性很低的患者，主要补救治疗的方案包括观察或在合适病例中实施补救性前列腺切除术。与根治性前列腺切除术做为初始治疗相比，并发症发生率（包括尿失禁、勃起功能障碍和膀胱颈挛缩）仍显著较高²¹⁵。其他局部干预治疗方案包括冷冻疗法²¹⁶和近距离放疗（Allen 等人综述²¹⁷）。然而，需要根据患者的疾病进展风险、治疗成功的可能性以及与治疗有关的风险进行个体化治疗。

放疗后生化复发后的活检阴性患者的临床治疗不确定。观察、ADT 或进入临床试验都是可行的方案。此外，可给予患者更为积极的检查，例如重复活检、磁共振波谱和/或直肠内 MRI^{218,219}。

存在表明癌症转移的阳性结果的患者或并非适合初始局部治疗的患者应当进行观察或接受 ADT 治疗。

雄激素去势治疗晚期疾病

利用药物或手术去势的 ADT 是最常见的全身治疗方法。对于存在转移的影像学证据并接受单纯 LHRH 激动剂治疗的患者，在治疗开始的头几周内可能出现血清 LH（促黄体生成素）和睾酮“急剧升高”，有可能加重既有疾病。因此，LHRH 激动剂常常与抗雄激素联合使用至少 7 天，以阻断配体与雄激素受体的结合。LHRH 激素拮抗剂治疗并不需要短期抗雄激素。CAB 是一个可以接受的选择^{125,126}。ASCO 指南¹³⁰中对 ADT 使用的建议是，在开始使用 ADT 时的风险/收益平衡讨论应当包括 LHRH 激动剂联合比卡鲁胺的 CAB（如果可以耐受）的潜在风险和利益。这种联合治疗可能产生额外的成本和更多副作用，而且该决策目前仍然缺乏前瞻性随机证据信息。

CRPC

主要 ADT 后出现去势后复发前列腺癌（CRPC）的患者应当接受试验室评估来确定睾酮的去势水平。应当根据肿瘤转移状况来考虑一些全身性治疗方案。

无转移迹象 CRPC

对于没有转移征兆（M0）的患者，参加临床试验是首选。观察是另一种选择，因为是辅助激素治疗，雄激素受体可能保持活跃。对于已实施 CAB 的患者，抗雄激素治疗应当中断，从而排除“抗雄激素撤药反应”^{220,221}。可以使用一种抗雄激素（对于最初接受药物或手术去势的患者）、酮康唑（肾上腺酶抑制剂）、甾体激素、DES 或其它雌激素类药物达到这一目的^{222,223}。然而，在尚未接受过多西他赛为基础的化疗的患者中进行的随机临床试验中，所有这些策略均未能表现出延长生存期的效果。

前列腺小细胞癌

患者采用 ADT 不再有效以及转移测试呈阳性时应考虑前列腺小细胞癌可能。初始 Gleason 评分为 9 或 10 分的患者尤其有此风险。即使这些相对罕见的肿瘤存在大转移灶或伴有内脏疾病，其 PSA 通常呈低水平。²²⁴。因此，应考虑取病变活检，以确定病人的小细胞组织形态学²²⁵。这些病例可以应用如顺铂/依托泊苷、卡铂/依托泊苷、或多西他赛为基础的细胞毒性化疗方案^{226,227}。医生应参考 NCCN 小细胞肺癌指南，因为前列腺小细胞癌的症状和肺小细胞癌很相似。值得注意的是，前列腺小细胞癌和神经内分泌的前列腺癌是不同的，后者的组织学可能更常见，应该不影响治疗。

预防 CRPC 治疗中骨骼的相关症状

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

因此建议通过对高风险患者的口腔卫生、基线牙科评估以及治疗期间避免侵入性牙科手术来降低 ONJ 风险²²⁸。推荐接受地诺单抗或唑来膦酸的患者通过补充钙剂和维生素 D 来预防低钙血症。

需要监测肌酐清除率来指导唑来膦酸用药。对于肾功能损伤（肌酐清除率估计为 30-60ml/min）患者，应当降低唑来膦酸剂量，并在肌酐清除率 < 30ml/min 时停止用药²²⁹。地诺单抗可用于肾功能损伤的患者，包括正在接受透析的患者，但该群体中出现严重低钙血症和低磷血症的可能性较高，而且地诺单抗在该群体中的用药剂量、用药时间安排以及安全性均未确定。一项单独研究中对肌酐 < 30ml/min 或正在接受血液透析的 55 位患者评估了 60mg 剂量地诺单抗的使用情况²³⁰。开始地诺单抗

治疗前应纠正低钙血症，而地诺单抗治疗期间需要监测血钙水平，并建议在唑来膦酸治疗期间进行同样监测，需要时进行适当补充治疗。

临床研究仍处于预防骨骼疾病或推迟其发病的阶段。在一项 III 期随机试验中，涉及 1,432 例非转移性 CRPC 高风险骨累及的患者中，报告称与安慰剂相比，地诺单抗可延缓骨转移 4 个月²³¹。不过，整体存活率并没有改善，地诺单抗这项具体作用没有被 FDA 批准。

转移性 CRPC 的全身治疗

III 期随机试验的结论中，对那些有不错的表现水平（ECOG0-1）和至少 6 个月的预期寿命的，转移性 CRPC 且无任何自觉症状的患者，使用 Sipuleucel-T 是 1 类推荐。临床医生和患者应当意识到，常见的治疗获益标志（PSA 降低、骨扫描或 CT 扫描改善）通常不会显现，因此利用现有的检测方法并不能确定个体患者是否获益。Sipuleucel-T 治疗之后的治疗应当根据临床指征进行，尤其是在出现症状时。二线 ADT（包括在此设置的 2B 类推荐阿比特龙醋酸）、多西他赛或者参与临床试验均可作为 sipuleucel-T 之后的替代品。虽然多西他赛不常用于无症状患者，但可用于那些进展迅速或肝脏受累的患者（2A 类推荐）。

对于有症状的患者，每 3 周的多西他赛和泼尼松治疗是首选一线化疗方案（在此设置中的第 1 类推荐）¹⁶⁵⁻¹⁶⁷。单纯 PSA 升高并不能确定多西他赛治疗失败。如果临床进展不明显，患者可从持续化疗中获益。已经发现在多西他赛中加入雌氮芥只会增加副作用却不能增强疗效，因此不建议采用²³²。

对于不能耐受多西他赛的症状性患者，米托蒽醌可提供姑息性治疗获益。对于存在局灶性疼痛或即将发生病理性骨折的患者，针对症状性骨转移疾病的传统性糖皮质激素和 EBRT 治疗方案仍然有效。姑息性化疗或全身性止痛药无效且不适合进行局部 EBRT 的广泛转移性、疼痛和骨累

及的患者，镥-89 或钐-153 全身性放疗偶尔会见效¹⁰⁴。开始这项治疗前应当考虑骨髓抑制风险，这可能影响接受其它全身性化疗的能力。进入临床试验也是一种可选方案。NCCN 同时认为一些转移性 CRPC 患者不适合采用多西他赛化疗。对于这些患者，醋酸阿比特龙联合强的松可能是合适治疗，该方案具有生存期和病情缓解获益以及合理的毒性谱（2B 类推荐）。然而，在多西他赛化疗前不鼓励将该方案作为常规治疗，因为目前实施的醋酸阿比特龙联合强的松对比单纯强的松的随机研究尚未针对这种情况给出高水平证据。这项临床试验已经完成患者招募，预计很快便会给出初步结果。

二线全身治疗

当前对于转移性 CRPC 患者采用多西他赛治疗失败后的其它最佳治疗方案尚未达成共识。各种方案包括醋酸阿比特龙（1 类推荐）、卡巴他赛（1 类推荐）、挽救性化疗、多西他赛的再次使用、米托蒽醌、加用 ADT 以及参与临床试验。

醋酸阿比特龙已经表现出临床获益，因此成为用于转移性 CRPC 的多西他赛化疗失败后患者的一种新治疗标准（1 类推荐）。醋酸阿比特龙应当与每日两次、每次口服 5mg 的强的松一起使用。醋酸阿比特龙应当在空腹状态下服用以防止治疗产生的盐皮质激素过量症状，而与食物一起服用时，药物暴露水平较高。这些症状可包括高血压、低血钾和周围性水肿。治疗期间应密切监测血清电解质。

NCCN 专家组将卡巴他赛纳入到症状性转移 CRPC 患者经多西他赛治疗失败后的二线治疗方案中。基于随机 III 期临床试验数据这项建议为 1 类推荐，但是其生存期延长相对较短，副作用较高。医生应当遵循当前的预防性使用白细胞生长因子的指南，尤其对于已经经过大量治疗的高危人群。此外，支持性治疗应当包括止吐药（包括预防性抗组胺药物、H2 受体拮抗剂以及预防性使用甾体激素）和对症抗腹泻药物。卡巴他赛尚

未在肝功能不全患者中进行测试，因此不应用于这些患者。一旦临床疾病进展或出现不能耐受，就应停止使用卡巴他赛。

决定是否应开始对多西他赛治疗过的 CRPC 患者行醋酸阿比特龙联合强的松，或卡巴他赛联合强的松治疗，应当基于这些药物在安全性、有效性和耐受性上是否存在高水平证据以及该证据对于个体患者的适用性。尚未有随机临床试验对比研究这两种药物，当前也未发现能识别出哪些患者可从其中某一方案获益的预测性模型或生化标记物。治疗方案的选择在很大程度上是根据临床情况做出的，包括患者偏好。NCCN 建议通过影像学（CT、骨扫描）、PSA 检测和临床检查对患者进行密切监测，以发现疾病进展证据。PSA 或骨扫描结果变化可能是暂时性急剧加重而非真正的临床疾病进展的病例中，应继续治疗直至疾病进展或对药物不耐受²³³。对于仍可做为全身性治疗候选者的患者，按顺序使用这些药物是合理方案。

NCCN 的专家小组成员一致认为，多西他赛可能对某些患者（2A 类，而不是在此设置的第 1 类）有用。对于不适合基于紫杉烷的治疗方案的患者，米托蒽醌仍可做为姑息治疗方案，其依据是以往的随机研究表现出症状缓解效应和缓解收益持续时间上的改善。虽然有限的证据显示米托蒽醌、强的松、地塞米松和各种化疗药物可能具有症状缓解效果，但尚未有随机研究证实这些药物在多西他赛治疗失败后可改善生存率。在医生和患者对于治疗目标和风险/副作用以及各种替代方案进行知情讨论后，可以考虑使用这些药物治疗，期间必须包括最佳的支持性治疗。

最近一项三期 sipuleucel-T 临床试验中，仅 18.2% 的患者之前曾接受过化疗（包括多西他赛），因为入选资格要求包括入选前 3 个月内不得接受化疗以及入选前 1 个月内未使用过甾体激素¹⁶⁸。而且，这些患者还应无症状或为微小症状。一项亚组分析中，之前曾接受以及之前未接受化疗（其他符合入选资格标准）的患者均可从 sipuleucel-T 治疗中获益。

专家组认为在治疗和或化疗失败后，都可使用 Sipuleucel-T 作为一个备选治疗（2A 类，而不是在此设置第 1 类）。然而，患者如果疾病进展迅速、肝转移、或预期寿命少于 6 个月，则不应使用 sipuleucel-T。考虑到已获许可的多种全身性治疗方案的疗效有限，因此鼓励所有转移性 CRPC 患者参加临床试验。

总结

本指南的目的是为治疗决策提供一个基础框架。前列腺癌是一种复杂的疾病，在治疗上存在很多争议，并且缺少很好的证据来支持各种治疗建议。医生和患者在权衡个体患者的前列腺癌治疗时必须要考虑多个指标（包括预期寿命、疾病特征、预测结局和患者偏好）。

表 1.北美动态监测经验

中心	多伦多 ⁵⁷	约翰霍普金斯大 学	加州大学旧金山 分校 ⁵⁶
患者数量	450	769	531
年龄（岁）	70	66	63
随访（月）	82	36	43
总体生存率	68%	98%	98%
CSS	97%	100%	100%
治疗	30%	33%	24%
再分类原因			
分级改变	8%	14%	38%
PSA 上升	14%*	-	26%†
阳性淋巴结	1%	-	-
焦虑	3%	9%	8%
CSS=癌症特异性生存率			
*PSA 倍增时间<3 年			
†PSA 变化速率>0.75ng/mL/年			

参考文献

1. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169800>.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010. Available at: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/caac.20073v1>.
4. Social Security Administration. Period Life Table. 2001. Available at: <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed February 22, 2012.
5. 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>.
6. 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>.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95:281-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124827>.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
10. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. Accessed February 22, 2012.
11. 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>.
12. 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>.
13. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed February 22, 2012.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247353>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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>.
43. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.

47. 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>.

48. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-1209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755699>.

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

50. Shappley WV, 3rd, Kenfield SA, Kasperzyk JL, et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:4980-4985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720918>.

51. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>.

52. 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>.

53. 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>.

54. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>.

55. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002;59:652-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992834>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active Surveillance Program for Prostate Cancer: An Update of the Johns Hopkins Experience [Epub ahead of print]. *J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464416>.

60. 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>.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577865>.

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.
76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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>.
83. Katz AJ, Santoro M, Ashley R, et al. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol* 2010;10:1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122161>.
84. King CR, Brooks JD, Gill H, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1043-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755555>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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>.
89. Lee N, Wu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate

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

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

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

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *J Urol* 2005;174:882-887. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. 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>.
104. 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>.
105. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-2101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
106. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.

118. 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>.

119. 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>.

120. 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>.

121. 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>.

122. 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>.

123. 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>.

124. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*

2008;102:1531-1538. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>.

125. 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>.

126. 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>.

127. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-181. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612114>.

128. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.

129. 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-3748. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470933>.

135. 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>.

136. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-1482. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385499>.

137. 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>.

138. Smith MR, Boyce SP, Moynour 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. National Osteoporosis Foundation. NOF Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008. Available at: <http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines>. Accessed February 22, 2012.

146. World Health Organisation. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Accessed February 22, 2012.
147. 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>.
148. 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>.
149. 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>.
150. 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>.
151. 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>.
152. 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>.
153. 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>.
154. 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>.
155. 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>.
156. 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>.
157. 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>.
158. 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>.
159. 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>.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

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

175. College of American Pathologists. Prostate Protocol. 2006. Available at:

http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2006/prostate06_pw.pdf. Accessed February 22, 2012.

176. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. Eur Urol 2009. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034730>.

177. Wolf JS, Jr., Cher M, Dall'era M, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995;153:993-999. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>.

178. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 1994;330:242-248. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>.

179. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004;291:2713-2719. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>.

180. Gore JL, Kwan L, Lee SP, et al. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:888-892. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509365>.

181. 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>.

182. 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>.

183. 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>.

184. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2011;365:107-118. Available at:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012348>.

185. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011. Available at:

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

186. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997;79:235-246. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.

187. 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>.

188. 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>.
189. 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>.
190. 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>.
191. 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>.
192. 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>.
193. 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>.
194. 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>.
195. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270175>.
196. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002;167:117-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743287>.
197. 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>.
198. 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>.
199. 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>.
200. 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>.
201. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized

clinical trial. JAMA 2006;296:2329-2335. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.

202. 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>.

203. 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>.

204. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 2009;27:2924-2930. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. 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>.

209. 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>.

210. 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>.

211. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. Urology 1999;54:884-890. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565752>.

212. 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>.

213. 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>.

214. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;153:104-110. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>.

215. 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>.
216. 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>.
217. 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>.
218. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005;236:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972335>.
219. Westphalen AC, Kurhanewicz J, Cunha RM, et al. T2-Weighted endorectal magnetic resonance imaging of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Int Braz J Urol* 2009;35:171-180; discussion 181-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409121>.
220. 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>.
221. 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>.
222. 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>.
223. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPE5, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3705-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>.
224. 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>.
225. 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>.
226. 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>.
227. 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>.
228. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008;98:1736-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506174>.
229. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Zometa (zoledronic acid) [package insert]. East Hanover, NJ: 2011. Available at:

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=50538>. Accessed February 22, 2012.

230. Amgen. Xgeva (denosumab) [package insert]. Thousand Oaks, CA: 2010. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=33043>. Accessed February 22, 2012.

231. 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>.

232. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5261-5268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794543>.

233. Ryan CJ, Shah SK, Efstathiou E, et al. Phase II Study of Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Displaying Bone Flare Discordant With Serologic Response. *Clin Cancer Res* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632851>.