

[illegible]

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Стаховський Едуард Олександрович	керівник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Войленко Олег Анатолійович	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Вітрук Юрій Васильович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Стаховський Олександр Едуардович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Кононенко Олексій Анатолійович	завідувач відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Балака Саятослав Миколайович	завідувач відділення інтервенційної онкології державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Буйвол Олег Васильович	лікар-уролог поліклінічного відділення державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Пікуль Максим Валентинович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Гречко Богдан Олегович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Кошель Деніс Олександрович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Тимошенко Андрій Вячеславович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Головка Тетяна Сергіївна	керівник науково-дослідного відділення променевої діагностики державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Гаврилюк Оксана Миколаївна	завідувач відділенням променевої діагностики з рентгенівськими кабінетами державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Іванкова Валентина Степанівна	керівник науково-дослідного відділення променевої терапії державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Палій Максим Ігоревич	лікар-радіолог відділення дистанційної променевої терапії державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Сакало Анатолій Валерійович	старший науковий співробітник відділу онкоурології державної установи «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» (за згодою);
Сивак Любова Андріївна	керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Касап Наталя Вікторівна	лікар-онколог відділення хіміотерапії солідних пухлин державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Солодяникова Оксана Іванівна	керівник науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;
Даниленко Вікторія Вікторівна	науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некоменційного підприємства «Національний інститут раку»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Молчанов професор кафедри хірургії № 1 та урології Дніпровського
Роберт державного медичного університету, д.мед.н., професор
Миколайович

Сакало Валерій завідувач відділу онкоурології державної установи
Севастьянович «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України»,
доктор медичних наук, професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

mpMRI	мпМРТ	мультипараметрична магнітно-резонансна томографія
AS	АС	активне спостереження
RP	РПЕ	радикальна простатектомія
ADT	АДТ	андрогендеприваційна терапія
SR	СО	систематичний огляд
OR	СШ	Співвідношення шансів
ASR	СВП	Стандартизовані за віком показники
RR	ВР	відносний ризик
MetS	МетС	Метаболічний синдром
EBRT	ЗПТ	Зовнішня променева терапія.
EANM		Європейська асоціація ядерної медицини
EMA		Європейське агентство з лікарських засобів
ESTRO		Європейське товариство радіотерапії та онкології
ESUR		Європейське товариство урогенітальної радіології
ПРД	ПРД	пальцеве ректальне дослідження
USPSTF		Робоча група з профілактичних послуг США
EPE	ЕПР	екстрапростатичне розширення
CAB		комбінована андрогенна блокада
CaP	РПЗ	рак передміхурової залози
PSA-DT	ПСА-ЧП	ПСА-ЧП (Подвоєння часу)
GS	ШГ	Оцінка за шкалою Глісона
	Щ-ПСА	щільність простатоспецифічного антигену
PSAV		Швидкість ПСА
нмРПЗ		неметастатичний РПЗ
BPH	background noise	фоновий шум
PSA (f/t)		Вільний/загальний ПСА
PHI	ІЗПЗ	Індекс здоров'я передміхурової залози
csPCa	кзРПЗ	Клінічно значущий рак передміхурової залози
NCCN		Національна мережа онкологічних центрів
NPV		негативна прогностична цінність
MiPS		Mi(chigan)Prostate Score
«шкала Лікерта»		вираз «шкала Лікерта» може позначати два різних поняття: (1) суммативний психометричний конструкт, то є властивість, що вимірюється сумою цього балу від усіх пунктів, віднесених до властивості; (2) бальна оціночна (рейтингова) шкала для кожного окремого пункту.
BCR	БХР	Біохімічний рецидив При рецидиві раку ПЗ в першу чергу реагує рівень ПСА — простат-специфічного антигена (ПСА). Цей маркер підвищується раніше, ніж з'являються інші симптоми, тому на перших етапах діагностики рецидив раку називають біохімічним
БХБРВ	БХБРВ	біохімічна безрецидивна виживаність

ГнРГ	ГнРГ	гонадотропін-релізінг гормону
SOC	СЛ	Стандарт лікування
UTI	ІСШ	інфекція сечовивідних шляхів
UICC		Союз з міжнародної боротьби з раком
USPSTF		Робоча група з профілактичних послуг США
SV Seminal vesicle		Насіннєвий пухирець
IHC	ІГХ	Імуногістохімія
CSS		специфічна для раку виживаність
PIN	ІНПЗ	Інтраепітеліальне новоутворення передміхурової залози
IPSS		Міжнародна шкала симптомів з боку простати
ISUP		Міжнародне товариство урологічної патології (ступінь)
DSS	disease-specific survival	Специфічна для захворювання виживаність
SV	seminal vesicle	сім'яні пухирці
(DW-MRI)	ДЗ МРТ	Дифузійно-зважена МРТ
eLND	рДЛВ	розширена дисекція лімфатичних вузлів
PSMA	ПСМА	простатоспецифічного мембранного антигену
PARP		полі-АДФ-рибополімераза
ProtecT		Prostate Testing for Cancer and Treatment
PS	ЗС	Загальний стан здоров'я
CFS		Клінічна шкала слабкості
CCI		Індекс супутніх захворювань Чарлсона
WW		Пильне очікування
RARP		роботизований доступ
REDUCE		Reduce by Dutasteride of Prostate Cancer Events
LRP	ЛПЕ	Лапароскопічна простатектомія
RS-RARP		Реціус-зберігаюча роботизована РПЕ
SABR		Стереотактична абляційна променева терапія тіла
SCAP		Рятівна кріоабляція передміхурової залози
SIOG		Міжнародне товариство геріатричної онкології
SNB		біопсія сторожового вузла
DVC	ДВК	дорзальний венозний комплекс
IMRT	ІМПТ	ПТ з модуляцією інтенсивності
VMAT		об'ємно-дугова променева терапія
PFS	ВБП	Виживаність без прогресування
HT	ГТ	гормональна терапія
FDA		Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США
FFF	ВБХКН	відсутність біохімічних або клінічних невдач
SBRT	СТПТ	стереотаксична ПТ тіла
LHRH	Агоністи	агоністи лютеїнізуючого гормону — релізінг-гормону

agonists	ЛГ-РГ	
LINAC		терапія з використанням медичного лінійного прискорювача
LND		дисекція лімфатичних вузлів
FSH	ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
BMD	МЦКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
CAB		Повна (або максимальна повна блокада андрогенів)
ARTA		препарати, націлені на шлях андрогенів
AR	АР	андроген-рецептори
CRPC	КРРПЗ	кастраційна резистентність РПЗ
mHSPC	мГЧРПЗ	метастатичний гормоночутливий РПЗ
nmCRPC	нмКРРПЗ	неметастатичний кастраційно резистентний РПЗ
RPT	РФТ	радіофармацевтична терапія
HIFU	ВІФУЗД	високоінтенсивний фокусований УЗ
CSAP	КХАПЗ	кріохірургічна абляція передміхурової залози
AM	АЛ	альтернативне лікування
HIFU		високоінтенсивне фокусоване УЗД
PCSM		специфічна для РПЗ смертність
SRT	РПТ	рятувальна ПТ
TURP		постімплантаційна трансуретральна резекція простати
WW		спостережливе очікування
АПТ		ад'ювантна ПТ
ДБК	ДБК	дорзальний венозний комплекс
ДІ	ДІ	довірчий інтервал
ДГПЗ	ДГПЗ	доброякісна гіпертрофія передміхурової залози
ЕПП	ЕПП	екстрапростатичне проростання
ЗВ	ЗВ	загальна виживаність
ІГ	ІГ	індекс Глісона
ІЗПЗ	ІЗПЗ	індекс здоров'я передміхурової залози
ІМТ	ІМТ	індекс маси тіла
ІСМ		інвазія сім'яних міхурців
КТ		комп'ютерна томографія
ЛВ		лімфатичні вузли
ЛГ		лютеїнізуючий гормон
ЛГРГ		лютеїнізуючий гормон релізінг гормоном
МРТ		магнітно-резонансна томографія
нмРПЗ		неметастатичний РПЗ
ПЕТ		позитронно-емісійна томографія
ПО		пильне очікування
ПТ		променева терапія
ПСА		простатоспецифічний антиген
ПЯ		побічні явища
РКД		рандомізовані контрольовані дослідження

ССС		сечостатева система
СРПЗ		спадковий РПЗ
ТНМ		терапія, направлена на метастазування
ТУРПЗ		трансуретральна резекція передміхурової залози
ХГТ		хіміо-гормональна терапія
ФДГ		фтордезоксиглюкоза
ФДТ		фотодинамічна терапія
ФСГ		фолікулостимулюючий гормон
ШГ		шкала Глісона
5-ARI		інгібітори 5-альфа-редуктази

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови ***EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer (2022)***, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком передміхурової залози, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Рак передміхурової залози» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ	9
1. ВСТУП.....	12
1.1 Цілі та сфера застосування.....	12
1.2 Склад групи	12
1.3 Доступні публікації	12
1.4 Історія публікації та короткий опис змін	12
1.4.1 Історія публікацій.....	12
1.4.2 Резюме змін	12
2. МЕТОДИ	16
2.1 Ідентифікація даних.....	16
2.2 Огляд.....	17
2.3 Майбутні цілі	17
3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ.....	18
3.1 Епідеміологія	18
3.2 Етіологія	19
3.2.1 Сімейний анамнез/спадковий рак передміхурової залози	19
3.2.2 Фактори ризику	20
4. СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЙ	22
4.1 Класифікація.....	22
4.2 Оцінка Глісона та Міжнародне товариство урологічної патології 2014 року	23
4.3 Клінічно значущий рак передміхурової залози	24
4.4 Прогностична значимість стратифікації.....	25
4.5 Рекомендації з систем класифікації та встановлення стадії	25
5 ДІАГНОСТИЧНА ОЦІНКА	26
5.1 Скринінг і раннє виявлення	26
5.2 Клінічний діагноз	32
5.3 Діагноз - клінічне визначення стадії.....	58
5.4 Оцінка очікуваної тривалості життя та стану здоров'я	65
6.ЛІКУВАННЯ.....	71
6.1 Методи лікування.....	71
6.2 Лікування за стадіями захворювання	105
6.3 Лікування пацієнтів з біохімічним рецидивом після радикального лікування	129
6.4 Лікування метастатичного раку передміхурової залози	152

6.5 Лікування: резистентний до кастрації РПЗ (CRPC)	162
6.6 Резюме рекомендацій щодо лікування раку простати	181
7. Спостереження	191
7.1 Спостереження: після місцевого лікування.....	192
7.2 Спостереження: під час гормонального лікування першої лінії (андрогенчутливий період)	195
8. РЕЗУЛЬТАТИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПРИ РАКУ ПРОСТАТИ	200
8.1 Вступ	200
8.2 Побічні ефекти терапії PCa	201
8.3 Загальна якість життя чоловіків з PCa	206
9. REFERENCES.....	214

EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer

1. ВСТУП

1.1 Цілі та сфера застосування

Комісія з рекомендацій з раку передміхурової залози (РПЗ) підготувала цю настанову, щоб допомогти медичним професіоналам у лікуванні РПЗ на основі доказів.

Слід підкреслити, що клінічні настанови представляють найкращі докази, доступні експертам, але дотримання рекомендацій не обов'язково призведе до найкращого результату. Клінічні настанови ніколи не можуть замінити клінічний досвід під час прийняття рішень щодо лікування окремих пацієнтів, а радше допомагають зосередити увагу на рішеннях з урахуванням також особистих цінностей та вподобань/індивідуальних обставин пацієнтів. Рекомендації не є повноваженнями та не мають на меті бути правовими стандартами допомоги.

1.2 Склад групи

Група з розробки настанови з РПЗ включає міжнародну мультидисциплінарну групу урологів, радіаційних онкологів, медичних онкологів, радіологів, патологоанатома, геріатра та представника пацієнтів.

Усі розділи з візуалізації в тексті розроблено спільно з Європейським товариством уrogenітальної радіології (ESUR) та Європейською асоціацією ядерної медицини (EANM). Представники ESUR та EANM панелі з РПЗ (в алфавітному порядку): Dr.A.Farolfi, Dr.D. Oprea-Lager, Prof.Dr. O. Rouvière and Dr. I.G. Schoots.

Усі розділи променевої терапії (ПТ) розроблені спільно з Європейським товариством радіотерапії та онкології (ESTRO). Представниками Панелі ESTRO з РПЗ (в алфавітному порядку): Prof.Dr. A.M. Henry, Prof.Dr. M.D. Mason and Prof.Dr. T. Wiegel.

Міжнародне товариство урологічної патології представляють Dr. T. van der Kwast.

Dr. S. O'Hanlon, геріатр-консультант, який представляє Міжнародне товариство геріатричної онкології (SOIG), зробив внесок у розділи, присвячені, зокрема, очікуваній тривалості життя, стану здоров'я та якості життя.

Dr. E. Briers, експерт-захисник пацієнтів Хасселт-Бельгія, який представляє голос пацієнтів, делегований Європейською коаліцією проти раку простати/Europrostate UOMO.

Усі експерти, задіяні у створення цього документа, подали заяви про потенційний конфлікт інтересів, які можна переглянути на веб-сайті EAU Uroweb: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

1.3 Доступні публікації

Короткий довідковий документ (кишенькова настанова) доступний як у друкованому вигляді, так і як програма для пристроїв iOS та Android. Це скорочені версії, які можуть вимагати консультації разом із повною текстовою версією. Доступно декілька наукових публікацій [1, 2], а також низка перекладів усіх версій настанови з РПЗ. Усі документи доступні на веб-сайті EAU: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

1.4 Історія публікації та короткий опис змін

1.4.1 Історія публікацій

Настанова EAU з РПЗ була вперше опублікована в 2001 році. Цей документ 2022 року представляє обмежене оновлення публікації настанови EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG PCa 2021 року.

1.4.2 Резюме змін

Література до повного документа була оцінена та оновлена на основі перегляду всіх рекомендацій і створення відповідних форм GRADE. Підсумки доказів і рекомендації були змінені в поточному документі та додано кілька нових розділів.

Усі розділи Настанови з РПЗ 2022 оновлено. Нові дані включено в наступні розділи, що призвело до появи нових розділів і нових і переглянутих рекомендацій:

- **4.3 Клінічно значущий рак передміхурової залози**
- 4 5.1.2.4. Оцінка ризику для визначення необхідності біопсії
- 4 5.2.1.2 Повторне тестування на ПСА – Таблиця 5.5: Таблиця даних ризику клінічно значущого раку передміхурової залози (кзРПЗ), пов'язана з оцінкою PI-RADS і категоріями ПСА-D у чоловіків, які раніше не проходили біопсію, з підозрою на клінічно значиме захворювання
- Розділ 5.2.7.1.4 До «розширеної» біопсії під контролем МРТ?

5.2.3.4 Рекомендації з оцінки ризику у безсимптомних чоловіків

Рекомендація	Рейтинг вагомості
У безсимптомних чоловіків з рівнем простатспецифічного антигену (ПСА) між 3–10 нг/мл і нормальним пальцевим ректальним дослідженням повторіть тест на ПСА перед подальшим дослідженням.	Слабка

5.2.8 Резюме доказів та рекомендацій з біопсії передміхурової залози

Резюме доказів	Рівень доказів
Огляд літератури, включно зі схемами багаторазової біопсії, свідчить про те, що схема з 10-12 зразками є оптимальною для більшості пацієнтів з початковою та повторною біопсією, залежно від розміру передміхурової залози. Ці схеми біопсії мають бути спрямовані на латеральний аспект і верхівку передміхурової залози, щоб максимізувати взяття зразка з периферичної зони [3].	3
Систематичний огляд і мета-аналіз, у якому порівнювали трансректальну біопсію під контролем МРТ та трансперинеальну біопсію контролювану МРТ, аналізуючи 8 досліджень, показали вищу чутливість у виявленні кзРПЗ (клінічно значущого раку ПЗ) при трансперинеальному доступі (86% проти 73%).	2
Сучасна література, включаючи систематичні огляди та мета-аналізи, не демонструє чіткої переваги однієї методики візуалізації (когнітивне керування, програмне забезпечення для синтезу УЗД/МРТ або техніки «in-bore») над іншим.	2

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Принаймні 8 систематичних біопсій рекомендується для передміхурової залози розміром близько 30 куб см і від 10 до 12 біопсій рекомендується для більших за розміром передміхурових залоз, при цьому > 12 біопсій не є більш переконливими.	Сильна
Трансперинеальна біопсія є кращою в порівнянні з трансректальною	Сильна
Якщо МРТ виявила підозріле ураження, можна провести цільову біопсію керовану МРТ за допомогою когнітивних інструкцій, програмного забезпечення для синтезу УЗ/МР або техніки «in-bore».	Слабка

5.2.8.2.1 Рекомендована термінологія для звітування про біопсію простати

Рекомендація	Рейтинг вагомості
Аденокарцинома - представьте тип і підтип, а також наявність або відсутність крибріформи.	Сильна

5.3.5 Резюме доказів та рекомендації щодо визначення стадії раку передміхурової залози

Резюме доказів	Рівень доказів
PSMA PET/КТ є більш точною для визначення стадії, ніж КТ і сканування кісток з приводу захворювання високого ризику, але на сьогоднішній день немає даних про результати для інформування подальшого ведення.	1b

Рекомендація	Рейтинг вагомості
Локалізоване захворювання високого ризику/місцево поширене захворювання	
Використовуючи PSMA PET або МРТ всього тіла для підвищення чутливості, майте на увазі відсутність результатів подальших змін у лікуванні	Сильна

• 6.1.4.1.1.3.4. Радіофармацевтична терапія

6.1.6 Загальні рекомендації щодо лікування раку передміхурової залози

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Хірургічне лікування	
Не виконуйте нервозберігаючу операцію, якщо існує ризик іпсилатерального екстракапсулярного поширення (на основі стадії cT, ступеня ISUP, магнітно-резонансної томографії або з цією інформацією об'єднану в номограму).	Слабка

Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте брахітерапією з низькодозовою (LDR) монотерапією пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та захворюванням з низьким або проміжним ризиком ступеня 2 за ISUP та <33% задіяних біоптатів для біопсії.	Сильна
Запропонуйте LDR або підсилення брахітерапії дозою високої сили (HDR) у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання з захворюванням середнього ризику з ISUP G3 та/або ПСА 10-20 нг/мл.	Слабка
Запропонуйте LDR або бустер брахітерапії HDR у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та захворюванням високого ризику та/або місцево поширеним захворюванням.	Слабка

• 6.2.1.2.1 Монотерапія АДТ

6.2.1.3 Резюме доказів і рекомендацій щодо лікування захворювань низького ризику

Резюме доказів	Рівень доказів
У протоколах АС заплановано проведення систематичних біопсій, кількість і частота біопсій різноманітна, затвердженого стандарту немає.	NR

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Активне спостереження (АС)	
<i>Відбір пацієнтів</i>	
Якщо МРТ недоступна, слід провести підтверджуючу біопсію передміхурової залози відповідно до протоколу	Слабка
<i>Спостереження пацієнтів</i>	
Повторні біопсії слід проводити не рідше одного разу на 3 роки протягом 10 років	Слабка
У разі прогресування ПСА або зміни результатів ПРД або МРТ не переходьте до активного лікування без повторної біопсії.	Слабка
Активне лікування	
<i>Радіотерапевтичне лікування</i>	
Запропонуйте брахітерапію низькою дозою пацієнтам з РПЗ низького ризику та хорошою функцією сечовипускання.	Сильна

6.2.2.5 Рекомендації з лікування захворювань середнього ризику

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Активне спостереження (АС)	
Запропонуйте АС ретельно відібраним пацієнтам з захворюванням 2 ступеня ISUP (тобто <10% зразка 4, ПСА <10 нг/мл, <cT2a, низьким ступенем захворювання на візуалізації та низьким ступенем за біопсією [визначається як <3 позитивних ядер і ураження раком <50% ядер [ДІ]/на ядро]), або іншим єдиним елементом захворювання середнього ризику з низьким ступенем захворювання на візуалізації та низьким ступенем за результатами біопсії, враховуючи потенційно підвищений ризик прогресування метастазів.	Слабка
Пацієнти з захворюванням групи 3 ступеня за ISUP повинні бути виключені з протоколів АС	Сильна
Перекласифікуйте пацієнтів із захворюванням групи 2 ступеня ISUP з малим об'ємом, включених у протоколи АС, якщо повторні систематичні біопсії без МРТ, проведені під час моніторингу, виявляють >3 позитивних ядер або максимальний ДІ >50%/ядро захворювання за ISUP 2.	Слабка
Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте низькодозову брахітерапію пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та сприятливим захворюванням середнього ризику	Сильна
Запропонуйте підсилення низькодозової брахітерапії в поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та несприятливим захворюванням середнього ризику в поєднанні з короткочасною андрогендеприваційною терапією (АДТ) (4–6 місяців).	Слабка
Запропонуйте підвищення високодозової брахітерапії у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та несприятливим захворюванням середнього ризику в поєднанні з короткостроковою АДТ (4–6 місяців).	Слабка
У пацієнтів, які не бажають проходити АДТ, використовуйте загальну дозу IMRT/VMAT плюс IGRT (76–78 Гр) або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фр. за 4 тижні або 70 Гр/28 фр. за 6 тижнів) або комбінацію з підсиленням низькодозової або високодозової брахітерапії.	Слабка

6.2.3.4 Рекомендації з радикального лікування високолокалізованого захворювання

Рекомендація	Рейтинг вагомості
Радіотерапевтичне лікування	

У пацієнтів із локалізованим захворюванням високого ризику та хорошою функцією сечовипускання використовуйте IMRT/VMAT плюс IGRT з посиленням брахітерапії (високодозової або низькодозової) у поєднанні з довготривалою АДТ (2-3 роки).	Слабка
--	--------

6.2.4.5 Рекомендації щодо радикального лікування місцево поширених захворювань

Рекомендація	Рейтинг вагомості
Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте пацієнтам з місцево поширеним захворюванням та хорошою функцією сечовипускання IMRT/VMAT плюс IGRT з підсиленням брахітерапії (високодозової або низькодозової) в поєднанні з довготривалою АДТ	Слабка
Пропонуючи IMRT/VMAT плюс IGRT на простату плюс на таз, призначайте абіратерон протягом 2 років (при cN1) у поєднанні з тривалою АДТ пацієнтам з M0 з cN1 або > 2 факторів високого ризику (cT3–4, оцінка Глісона > 8 або ПСА > 40 нг/мл).	Сильна

6.3.4.4 Резюме доказів і рекомендацій з візуалізації у пацієнтів з біохімічним рецидивом

Резюме доказів	Рівень доказів
Після РПЕ не існує конкретного порогу ПСА, що визначає рецидив	NR

6.4.9 Рекомендації щодо лікування першої лінії метастатичного захворювання

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте антагоністи рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону (LHRH) або орхіектомію перед початком АДТ, особливо пацієнтам з загрозливими клінічними ускладненнями, такими як компресія спинного мозку або обструкція вихідного отвору сечового міхура.	Сильна
Запропонуйте раннє системне лікування пацієнтам з M1, які не мають симптомів пухлини.	Сильна

6.5.15 Рекомендації щодо систематичного лікування стійких до кастрації захворювань

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Нові препарати	
Запропонуйте ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 попередньо пролікованим пацієнтам з mCRPC з одним або декількома метастатичними ураженнями, високою експресією PSMA (що перевищує поглинання в печінці) на діагностичному ПЕТ/КТ-скануванні PSMA з радіоактивною міткою	Сильна

2. МЕТОДИ

2.1 Ідентифікація даних

Для настанови з РПЗ 2022 року були виявлені нові та відповідні докази, зіставлені та оцінені за допомогою структурованої оцінки літератури. Був проведений комплексний широкий пошук літератури, що охоплював усі розділи настанови з РПЗ. пошук включав Medline, EMBASE та Кокранівську бібліотеку, охоплюючи період між 1 травня 2020 р. і 14 квітня 2021 р. Було ідентифіковано, вилучено та перевірено на релевантність 2536 унікальних записів в результаті чого до друку 2022 року було включено 193 нові публікації. Доступна детальна стратегія пошуку онлайн: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=appendices-publications>.

Зміни в рекомендаціях розглядалися лише на основі доказів високого рівня (тобто

систематичних оглядів з мета-аналізом, рандомізованими контрольованими дослідженнями [РКД] та проспективними порівняльними дослідженнями), опублікованими англійською мовою. Загалом до Настанови з РПЗ 2022 було додано 193 нові посилання. Додаткову інформацію можна знайти в розділі загальної методології цього видання та онлайн на веб-сайті EAU: <https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/>.

Для кожної рекомендації в настановах є супровідна онлайн-форма оцінки сили рекомендацій, основою яких є модифікована методологія GRADE [4, 5]. Ці форми стосуються низки ключових елементів, а саме таких:

1. загальна якість доказів, які існують для рекомендації, посилання, використані в цьому тексті, класифіковані відповідно до системи класифікації, модифікованої Оксфордським центром Рівнів доказовості доказової медицини [6];
2. величина ефекту (окремого або сукупного ефекту);
3. достовірність результатів (точність, послідовність, неоднорідність та інші статистичні або дослідження пов'язаних факторів);
4. баланс між бажаними та небажаними результатами;
5. вплив цінностей і переваг пацієнта щодо втручання;
6. впевненість у цінностях і перевагах пацієнта.

Ці ключові елементи є основою, яку комісії використовують для визначення рейтингу сили кожної рекомендації. Сила кожної рекомендації представлена словами «сильна» або «слабка» [7]. Сила кожної рекомендації визначається балансом між бажаними і небажаними наслідками альтернативи стратегії лікування, якістю доказів (включаючи достовірність оцінок), а також характером і мінливістю цінностей і переваг пацієнтів. Форми оцінки сили будуть доступні в Інтернеті.

Перелік асоціацій, які схвалюють настанови EAU, також можна переглянути онлайн за вказаною вище адресою.

Крім того, Міжнародне товариство геріатричної онкології (SIOG), Європейське товариство радіотерапії та онкології (ESTRO), Європейське товариство уrogenітальної радіології (ESUR) та Європейська асоціація ядерної медицини (EANM) схвалили настанову з РПЗ.

2.2 Огляд

Усі розділи з ПТ у друкованому виданні 2021 року були рецензовані перед публікацією, як і розділи 5.4 (Оцінка очікуваної тривалості життя і стану здоров'я) і розділ 8 (Якість життя). Публікації, що є наслідком систематичних оглядів усі пройшли рецензування.

2.3 Майбутні цілі

Результати поточних і нових систематичних оглядів будуть включені в оновлення настанови з РПЗ 2022 р.:

- Систематичний огляд критеріїв прогресування та якості життя (QoL) пацієнтів з діагнозом РПЗ;
- Систематичний огляд оцінки ефективності інструментів стратифікації ризику, що включає візуалізацію, біомаркери, залучення біопсії та/або прицільної на MPT біопсії порівняно з класичною класифікацією ризику (d'Amico, EAU, CAPRA та NCCN), рекомендовані в поточних настановах для прогнозування біохімічний рецидив, метастазів або смерті після місцевого лікування раку простати. Чи є нові інструментам стратифікації більш переважними порівняно з класичною класифікацією ризиків?
- Систематичний огляд, що оцінює результати бустера брахітерапії в поєднанні з зовнішньою ПТ при РПЗ.
- Розробляються маршрути надання допомоги на різних етапах лікування РПЗ. Ці маршрути будуть вчасно інформувати про блок-схеми лікування та мати інтерактивний додаток.

- Оцінка індивідуальної очікуваної тривалості життя пацієнта – розробка калькулятора.

3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ

3.1 Епідеміологія

Рак передміхурової залози є другим найбільш часто діагностованим раком у чоловіків, за оцінками, було 1,4 мільйона діагнозів у всьому світі в 2020 році [8, 9]. Частота РПЗ, виявленого при аутопсії, приблизно однакова в усьому світі [10]. Систематичний огляд досліджень аутопсії повідомив про поширеність РПЗ у віці <30 років на 5% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 3–8%), збільшуючись на співвідношення шансів (СШ) 1,7 (1,6–1,8) на десятиліття, до поширеності 59% (48–71%) у віці >79 років [11].

Частота встановлення діагнозу РПЗ значно варіюється в різних географічних регіонах, найвища в Австралії/Новій Зеландії та Північній Америці (стандартизовані показники за віком [ASR] на 100 000 111,6 і 97,2 відповідно), а також у Західній і Північній Європі (ASR 94,9 і 85, відповідно), в основному через використання тесту на простатоспецифічний антиген (ПСА) і старіння населення. Захворюваність низька у Східній і Південно-Центральній Азії (ASR 10,5 і 4,5 відповідно), але зростає [12]. Показники в Східній та Південній Європі були низькими, але також показали стійке зростання [9, 10]. Моделі розподілу захворюваності та стадії захворювання залежать від біологічних, генетичних та/або факторів способу життя, але також на них впливають рекомендації (міжнародних) організацій щодо скринінгу та діагностики (див. Розділ 5.1) [13].

Рівні смертності в усьому світі відносно менші, хоча показники, як правило, високі серед населення африканського походження (Карибський басейн: ASR 29 та Африка на південь від Сахари: ASR коливаються від 19 до 14), середні у США та дуже низькі в Азії (Південно-Центральна Азія: ASR 2,9) [9].

Коментар робочої групи:

Щодо ситуації в Україні [Федоренко, З.П., Сумкіна, О.В., Горох, Є.Л., Гулак, Л.О., & Куценко, Л.Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / за ред. А.Ф. Шипка. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 23, 129], РПЗ характеризується найбільшим щорічним приростом захворюваності на 100 тисяч чоловічого населення. За оперативними даними НКР, у 2021 році виявлено 6432 нових випадків РПЗ. Максимальних значень показник захворюваності досягає у вікових групах 70-74 та 80-84 роки, смертності – у групах віком 80-84 роки. Окремо слід звернути увагу на те, що починаючи з вікової категорії 50-54 роки до віку 70-74 років, у кожній старшій групі рівень захворюваності зростає у 2-3 рази і знижується лише у віці 85+ років. Як наслідок, ця патологія посідає друге місце в структурі захворюваності чоловічої популяції віком 55-74 років і перше місце у віковій групі 75+ років. Діагностично-лікувальна допомога хворим на РПЗ в 2021 р. характеризується високим рівнем занедбаності (31,7%) і летальності до року (15,4%). Також виявлено, що у 12,3% хворих стадія не визначена, а у Волинській, Закарпатській, Запорізькій, Київській, Луганській, Одеській, Рівенській, Харківській областях та м. Київ таких випадків було 13,0-42,0%, тобто критерії призначення лікування таким хворим залишаються невідомими. Рівень охоплення спеціальним лікуванням даної категорії хворих складає 77,4%, але у Рівенській області значення цього показника перебуває в межах 32,8%. Рівень морфологічної верифікації РПЗ пересічно по Україні досягає 90,4%. Активне виявлення хворих на РПЗ пересічно не перевищує 11,6%, а у Дніпропетровській, Івано-Франківській, Одеській, Черкаській областях не досягає 5,0%, що, перш за все, свідчить про самоусунення урологів від проведення заходів протиракової боротьби.

3.2 Етіологія

3.2.1 Сімейний анамнез/спадковий рак передміхурової залози

Сімейний анамнез та етнічне походження пов'язані з підвищеною захворюваністю на РПЗ, що свідчить про генетичну схильність [14, 15]. Лише невелика субпопуляція чоловіків із РПЗ має справжнє спадкове захворювання. Спадковий РПЗ (СРПЗ) асоціюється з початком захворювання на шість-сім років раніше, але агресивність захворювання та клінічний перебіг не відрізняється за іншими ознаками [14, 16].

У великій базі даних населення США СРПЗ (у 2,18% учасників) мав відносний ризик (ВР) 2,30 діагнозу будь-якого РПЗ 3,93 раннього РПЗ, 21 летального РПЗ і 2,32 клінічно значущого РПЗ (кзРПЗ) [17]. Ці підвищені ризики СРПЗ були вищими, ніж для сімейного РПЗ (>2 першого або другого ступеня родичі з РПЗ на одній стороні родоуду), або сімейні синдроми, такі як спадкова молочна залоза та рак яєчників і синдром Лінча. Імовірність РПЗ високого ризику у віці 65 років становила 11,4% (порівняно з популяційним ризиком 1,4%) у шведському популяційному дослідженні [18].

3.2.1.1 Мутації зародкової лінії та рак передміхурової залози

Дослідження загальногеномних асоціацій виявили понад 100 загальних локусів сприйнятливості, що сприяють ризику РПЗ [19-21]. Клінічні когортні дослідження повідомляють про частоту мутацій зародкової лінії від 15% до 17% незалежно від стадії [22, 23]. Giri et al. вивчали клінічні генетичні дані чоловіків з РПЗ не відібраних щодо метастатичного захворювання, які проходять мультигенне тестування в США [22]. Автори виявили, що 15,6% чоловіків з РПЗ мають патогенні варіанти, виявлені в досліджених генах ([гени раку BReast] *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN* і *TP53*), і 10,9% чоловіків мають патогенні варіанти зародкової лінії в генах репарації ДНК (див. табл. 5.2). Патогенні варіанти найчастіше виявлялися в *BRCA2* (4,5%), *CHEK2* (2,2%), *ATM* (1,8%) і *BRCA1* (1,1%) [22].

Castro et al. виявили частоту носійства 16,2% у невідібраних пацієнтів при діагностиці метастатичного резистентного до кастрації РПЗ (mCRPC), які пройшли скринінг на мутації відновлення пошкоджень ДНК (DDR) у 107 генах [24].

Nicolosi et al. повідомили про частоту та розподіл позитивних варіантів зародкової лінії у 3607 невідібраних пацієнтів з РПЗ і виявили, що 620 (17,2%) мали патогенний варіант зародкової лінії [23]. Серед невідібраних чоловіків з метастазами РПЗ, частота мутацій зародкової лінії в генах була 11,8%, що опосередковують процеси відновлення ДНК [25].

Цільовий геномний аналіз генів, пов'язаних з підвищеним ризиком РПЗ, може запропонувати варіанти виявлення сімей високого ризику [26, 27].

Nyberg et al. представили результати проспективного когортного дослідження чоловіків-носіїв *BRCA1* і *BRCA2* та їх ризик РПЗ підтверджує асоціацію *BRCA2* з агресивним РПЗ [28]. Castro et al. проаналізували результати 2019 пацієнтів з РПЗ (18 носіїв *BRCA1*, 61 носій *BRCA2* та 1940 неносіїв). Рак РПЗ з мутаціями зародкової лінії *BRCA1/2* частіше асоціювалися з ISUP >4, стадією T3/T4, ураженням вузлів, і метастазами при діагностиці, ніж РПЗ у неносіїв [29]. Повідомлялося, що після місцевої терапії носії мутації чутливості гена *BRCA* мають гірший результат порівняно з пацієнтами, які не були носіями [30].

У ретроспективному дослідженні 313 пацієнтів, які померли від РПЗ, і 486 пацієнтів з локалізованим захворюванням низького ризику РПЗ, комбінована мутація *BRCA1/2* і *ATM* була значно вищою у пацієнтів з летальним РПЗ (6,07%), ніж у пацієнтів з локалізованим РПЗ

(1,44%) [31].

Дослідження з виявлення чоловіків з генетичною схильністю до раку передміхурової залози (IMPACT), яке оцінювало цільовий скринінг на РПЗ (щорічно, рекомендована біопсія, якщо ПСА >3,0 нг/мл) з використанням ПСА у чоловіків віком 40–69 років з мутаціями зародкової лінії *BRCA1/2* виявили, що після 3 років скринінгу носії мутації *BRCA2* асоціювалися з вищою захворюваністю на РПЗ, молодшим віком встановлення діагнозу та більшою кількістю клінічно значущих пухлин порівняно з неносіями [32]. Вплив мутацій *BRCA1* на РПЗ залишався неясним. Не було виявлено відмінностей у віці або характеристиках пухлини між носіями і неносіями *BRCA1*. Обмеження дослідження IMPACT включають відсутність даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) і цільових біопсій, оскільки воно було розпочато до ери їх появи.

Аналогічно Mano et al. повідомили про ізраїльську когорту, в якій чоловіки з мутаціями *BRCA1* і *BRCA2* мали значно більшу частоту злоякісних захворювань. На відміну від результатів дослідження IMPACT, частота РПЗ серед носіїв *BRCA1* була більш ніж удвічі вищою (8,6% проти 3,8%) порівняно з загальною популяцією [33].

3.2.2 Фактори ризику

Обговорювався широкий спектр екзогенних/екологічних факторів, які пов'язані з ризиком розвитку РПЗ або які етіологічно важливі для прогресування від латентного до клінічного РПЗ [34]. Японські чоловіки мають нижчий ризик РПЗ порівняно з чоловіками із західного світу. Втім, коли японські чоловіки переїжджають з Японії до Каліфорнії, їхній ризик РПЗ збільшується, наближаючись до показників ризику американських чоловіків, що передбачає певну роль факторів навколишнього середовища або харчування [35]. Проте в даний час немає відомих ефективних профілактичних дієт або фармакологічних втручань.

3.2.2.1 Метаболічний синдром (MetC)

Окремі компоненти гіпертензії MetC ($p=0,035$) і окружність талії >102 см ($p=0,007$) асоціюються зі значно більшим ризиком РПЗ, але, навпаки, наявність >3 компонентів MetC асоціюється зі зниженим ризиком (СШ: 0,70, 95% ДІ: 0,60-0,82) [36, 37].

3.2.2.1.1 Діабет/метформін

Асоціація між застосуванням метморфіну і РПЗ контрверсійні. На популяційному рівні було виявлено, що пацієнти, які застосовують метформін (але не інші пероральні гіпоглікемічні засоби) показують знижений ризик діагнозу РПЗ порівняно з тими, хто ніколи не застосовував його (СШ: 0,84; 95% ДІ: 0,74-0,96) [38]. У 540 пацієнтів з цукровим діабетом, які брали участь у дослідженні Reduce by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), застосування метморфіну не асоціювалося з РПЗ, тому не рекомендовано як профілактичний захід (СШ: 1,19, $p=0,50$) [39]. Триваюче випробування Поточна системна терапія прогресуючого або метастатичного раку простати: Оцінка ефективності препарату (STAMPEDE) оцінює використання метморфіну при поширеному РПЗ [40].

3.2.2.1.2 Холестерин/статини

Мета-аналіз 14 великих проспективних досліджень не показав зв'язку між загальним холестерином крові, холестерином ліпопротеїнів високої щільності, холестерином ліпопротеїнів низької щільності та ризиком РПЗ або РПЗ високого ступеня [36]. Результати дослідження REDUCE також не показали профілактичного ефекту статинів на ризик РПЗ [37].

3.2.2.1.3 Ожиріння

У дослідженні REDUCE ожиріння асоціювалося з нижчим ризиком РПЗ низького ступеня у

багатофакторному аналізі (СШ: 0,79, $p=0,01$), але підвищений ризик розвитку РПЗ високого ступеня (СШ: 1,28, $p=0,042$) [41]. Цей ефект в основному пояснюється детермінантами навколишнього середовища індексом зросту/маси тіла (ІМТ), а не генетично більшим зростом або ІМТ [42].

3.2.2.2 Фактори харчування

Було вивчено зв'язок між різноманітними дієтичними факторами та РПЗ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1: Харчові фактори, пов'язані з РПЗ

Алкоголь	Високе споживання алкоголю, а також повна відмова від алкоголю асоціюється з вищим ризиком РПЗ та смертності, пов'язаної з РПЗ [39]. Мета-аналіз показує зв'язок «доза-відповідь» з РПЗ [44].
Кава	Споживання кави може асоціюватися зі зниженим ризиком РПЗ з загальним ВР 0,91 для найвищої категорії споживання кави [45].
Молочні продукти	Слабка кореляція між високим споживанням білка з молочних продуктів і ризиком виявлення РПЗ [46].
Жир	Немає зв'язку між споживанням довголанцюгових поліненасичених жирних кислот омега-3 і виявленням РПЗ [47]. Можливо існує зв'язок між споживанням смаженої їжі та ризиком РПЗ [48].
Помідори (лікопін/каротини)	Тенденція до сприятливого впливу споживання томатів (переважно варених) і лікопіну на захворюваність РПЗ була виявлена в мета-аналізах [49, 50]. Рандомізовані контрольовані дослідження, у яких порівнювали лікопін з плацебо, не виявили значного зниження захворюваності на РПЗ [51].
М'ясо	Мета-аналіз не показав зв'язку між споживанням червоного м'яса і обробленого м'яса та РПЗ [52].
Фітоестрогени	
Соя (фітоестрогени ізофлавоної/куместани)	Прийом фітоестрогенів значною мірою асоціювався зі зниженим ризиком РПЗ у мета-аналізі [53]. Споживання фітогенів значно асоціювалося зі зниженням ризику РПЗ, а також з підвищеним ризиком прогресуючого захворювання [54,55].
Вітамін D	Спостерігається U-подібна асоціація як з низькою, так і з високою концентрацією вітаміну D, пов'язана з підвищеним ризиком РПЗ, і більш сильно для захворювання високого ступеня [55, 56].
Вітамін E/селен	Зворотний зв'язок між рівнями селену і вітаміну E в крові, але в основному з рівнями селену в нігтях (відображаючи довгострокові експозиції) з агресивним РПЗ [57, 58]. Проте було виявлено, що добавки селену і вітаміну E не впливають на захворюваність на РПЗ [59].

3.2.2.3 Гормонально активні препарати

3.2.2.3.1 Інгібітори 5-альфа-редуктази (5-ARI)

Хоча здається, що 5-ARIs мають потенціал запобігання або затримки розвитку РПЗ (~25%, лише раку 1 ступеня за ISUP), необхідно враховувати побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, а також потенційним невеликим підвищеним ризиком розвитку РПЗ високого ступеня [60-63]. Жоден із доступних 5-ARI не був схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для хіміопрофілактики.

3.2.2.3.2 Тестостерон

Чоловіки з гіпогонадами, які отримують добавки тестостерону, не мають підвищеного ризику РПЗ [64]. Об'єднаний аналіз показав, що чоловіки з дуже низькими концентраціями вільного тестостерону (найнижче 10%) мають цей показник нижче середнього ризику (СШ: 0,77) РПЗ [65].

3.2.2.4 Інші потенційні фактори ризику

Значно вищий рівень РПЗ за ISUP >2 (коефіцієнт ризику [HR]: 4,04) був виявлений у чоловіків з запаленням кишечника порівняно з загальною популяцією [66]. Облісіння асоціювалося з

вищим ризиком смерті від РПЗ [67]. Гонорея значною мірою асоціювалася зі збільшенням частоти РПЗ (СШ: 1,31; 95% ДІ: 1,14-1,52) [68]. Професійний вплив також може відігравати певну роль на основі мета-аналізу, який показав, що робота в нічні зміни асоціювалася з підвищеним ризиком (2,8%, $p=0,030$) РПЗ [69]. Куріння сигарет асоціювалося з підвищеним ризиком смерті від РПЗ (ВР: 1,24; 95% ДІ: 1,18-1,31) і з агресивними ознаками пухлин і гіршим прогнозом, навіть після відмови від куріння [70,71]. Мета-аналіз кадмію (Cd) виявив позитивну асоціацію (величина ризику невідома через неоднорідність) між високим впливом кадмію та ризиком РПЗ через професійний вплив, але не через непрофесійну експозицію потенційно через вищий рівень Cd під час професійної експозиції [72]. Позитивні на вірус папіломи людини-16 чоловіки можуть мати підвищений ризик [73]. Плазмовею концентрація естрогенного інсектициду хлордекону асоціюється зі збільшенням ризику РПЗ (СШ: 1,77 для найвищого тертиля значень вище межі виявлення) [74].

Низка інших факторів, які раніше пов'язували з підвищеним ризиком РПЗ, були спростовані, включно з вазектомією [75] та акне за повідомленнями самих пацієнтів [76]. Існують суперечливі дані про застосування аспірину або нестероїдних протизапальних засобів та ризик РПЗ і смертності [77, 78].

Ультрафіолетове опромінення знижує ризик РПЗ (коефіцієнт ризику [HR]: 0,91; 95% ДІ: 0,88-0,95) [79]. Огляд виявив невеликий, але захисний зв'язок статусу обрізання з РПЗ [80]. Вища частота еякуляції (>21 разів на місяць проти 4-7 разів) асоціюється з нижчим на 20% ризиком РПЗ [81].

Виявлені на сьогодні асоціації з РПЗ не мають доказів причинного зв'язку (харчового або іншого факторів). Як наслідок, немає даних, щоб запропонувати ефективні профілактичні стратегії.

Коментар робочої групи: Аспірин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота.

3.2.3 Резюме доказів і рекомендації з епідеміології та етіології

Резюме доказів	Рівень доказів
Рак передміхурової залози є серйозною проблемою для здоров'я чоловіків, причому захворюваність в основному залежить від віку.	3
Генетичні фактори асоціюються з ризиком (агресивного) РПЗ	3
Різноманітні харчові/екзогенні фактори/фактори навколишнього середовища можуть впливати на захворюваність на РПЗ та прогресування.	3
Добавки селену або вітаміну Е не мають позитивного впливу на запобігання РПЗ	2a
У чоловіків з гіпогонадами добавки тестостерону не підвищують ризик РПЗ	2
Немає переконливих даних, які б підтверджували конкретні профілактичні чи дієтичні заходи, спрямовані на зниження ризику розвитку РПЗ	1a

4. СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЙ

4.1 Класифікація

Метою системи класифікації пухлин є об'єднання пацієнтів з подібним клінічним результатом. Це дозволяє планувати клінічні випробування на відносно однорідних популяціях пацієнтів, порівнювати клінічні та патологічні дані, отримані з різних лікарень у всьому світі, і розробляти рекомендації щодо лікування цих популяцій пацієнтів. У цих рекомендаціях використовується класифікація пухлин, вузлів, метастазів (TNM) 2017 року для визначення стадії РПЗ (табл. 4.1) [83] і класифікація групи ризику EAU, яка в основному базується на системі класифікації РПЗ D'Amico's (табл. 4.2)) [83]. Остання класифікація базується на

групуванні пацієнтів з подібним ризиком біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії (РПЕ) або зовнішньої променевої терапії (EBRT). Магнітно-резонансна томографія і прицільна біопсія може спричинити зсув у системах класифікації ризиків [84].

Таблиця 4.1: Клінічна класифікація РПЗ за пухлинами, вузлами, метастазами (TNM) [82]

T - первинна пухлина (стадія заснована лише на пальцевому ректальному дослідженні [ПРД])	
TX	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Немає ознак первинної пухлини
T1	Клінічно незрозуміла пухлина, яка не пальпується T1a Випадкове гістологічне виявлення пухлини в 5% або менше тканини, яку було видалено T1b Випадкове гістологічне виявлення пухлини в більш ніж 5% тканини, яку було видалено T1c Пухлина, виявлена за допомогою пункційної біопсії (наприклад, через підвищений простатоспецифічний антиген [ПСА])
T2	Пухлина, яка пальпується та обмежена передміхуровою залозою T2a Пухлина уражає половину однієї частки або менше T2b Пухлина уражає більше половини однієї частки, але не обидві частки T2c Пухлина уражає обидві частки
T3	Пухлина поширюється через простатичну капсулу T3a Екстракапсулярне позширення (одностороннє або двостороннє) T3b Пухлина проростає сім'яний міхурець
T4	Пухлина зростається або поширюється сусідні структури, крім сім'яних міхурців: зовнішній сфінктер, пряму кишку, м'язи, що піднімають, та/або стінку таза
N	Регіонарні (тазові) лімфатичні вузли¹
NX	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо
N0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1	Метастази в регіонарні лімфатичні вузли
M	Віддалені метастази²
M0	Віддалених метастазів немає
M1	Віддалені метастази M1a Нерегіонарний лімфатичний вузол(и) M1b кістка(и) M1c Інші локалізації

¹ Метастаз розміром не більше 0,2 см можна позначити pNmi.

² Якщо наявне більше ніж одна локалізація метастазування, використовується найпоширеніша категорія. (p)M1.

Клінічна стадія T стосується лише результатів пальцевого ректального дослідження (ПРД); результати візуалізації не враховуються в класифікації TNM. Патологічне визначення стадії (pTNM) базується на гістопатологічній оцінці тканини та значною мірою відповідає клінічній TNM, за винятком клінічної стадії T1c і підстадії T2. Усі гістопатологічно підтверджені обмежені органами випадки РПЗ після РПЕ є патологічною стадією T2, а Союз з міжнародної боротьби з раком (UICC) більше не визнає підстадії pT2 [82].

Зверніть увагу: EANM нещодавно запропонувала класифікацію «miTNM» (молекулярне представлення TNM), враховуючи простатоспецифічний мембранний антиген ПЕТ/КТ (PSMA PET/КТ) [85]. Прогноз підстадій miT, miN та miM, ймовірно, буде кращим, ніж їхні T, N та M аналоги через «феномен Уїлла Роджерса»; ступінь зміни прогнозу ще належить оцінити, а також його практичний інтерес і вплив [86].

4.2 Оцінка Глісона та Міжнародне товариство урологічної патології 2014 року

Оригінальна система градації Глісона включає 5 оцінок Глісона (від 1 до 5) на основі

гістологічної архітектури пухлини, але в 2005 і 2014 році за модифікаціями шкали Глісона (ШГ) Міжнародним товариством урологічної патології (ISUP) оцінки 1 та 2 Глісона були анульовані [87, 88]. Модифікована шкала Глісона 2005 року для РПЗ, виявленого під час біопсії раку включає ступінь Глісона найпоширенішого (первинного) зразка плюс другий за поширеністю (вторинний) зразок, якщо наявні два. Якщо наявний один зразок, його потрібно подвоїти, щоб отримати оцінку за Глісоном. Для трьох ступенів біопсії за ШГ включає найпоширеніший ступінь плюс найвищий ступінь, незалежно від його ступеня. Ступінь внутрішньопротокової карциноми також повинен бути включений в ШГ [89]. На додаток до висновків про особливості карциноми для кожної біопсії може бути представлена загальна (або глобальна оцінка) за ШГ на основі карциномопозитивних біопсій. Глобальна оцінка за ШГ враховує ступінь кожного ступеня з усіх біопсій передміхурової залози. Система оцінювання, схвалена ISUP 2014 року, обмежує кількість оцінок РПЗ від 1 до 5 (див. Таблицю 4.2) [88, 90]. Можна провести подальшу підстратифікацію групи проміжного ризику і, зокрема, Настанова Національної мережі онкологічних центрів (NCCN) поділяє захворювання проміжного ризику на захворювання сприятливого проміжного ризику і несприятливого проміжного ризику з несприятливими характеристиками, включаючи 3 ступінь за оцінкою ISUP та/ або >50% позитивних біоптатів та/або принаймні два фактори проміжного ризику [91].

Таблиця 4.2: Групи ризику за EAU щодо біохімічного рецидиву локалізованого та місцево поширеного раку передміхурової залози

Визначення			
Низький ризик	Проміжний ризик	Високий ризик	
ПСА <10 нг/мл і оцінка за ШГ <7 (ступінь 1 за ISUP) та cT1-2a	ПСА <10-20 нг/мл або оцінка за ШГ 7 (ступінь 2/3 за ISUP) або cT2b	ПСА >20 нг/мл будь-який рівень ПСА або оцінка за ШГ >7 (ступінь 4/5 за ISUP) або cT2c	Будь-який рівень ПСА Будь-яка оцінка за ШГ (будь-який ступінь за ISUP) cT3-4 або cN+
Локалізований			Місцево поширений

ШГ – Шкала Глісона; ISUP = Міжнародне товариство урологічної патології
ПСА = простатоспецифічний антиген

Таблиця 4.3 Ступені за Міжнародним товариством урологічної патології (ISUP) за 2014 рік

Оцінка за шкалою Глісона	Оцінки за ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 або 3+5 або 5+3)	4
9-10	5

4.3 Клінічно значущий рак передміхурової залози

Термін «клінічно значущий» широко використовується для диференціації РПЗ, який може викликати захворюваність або смерть, від типів РПЗ, які не викликають. Ця відмінність є особливо важливою, оскільки незначущий РПЗ, який не завдає шкоди, є дуже поширеним [11]. Якщо їх не розрізняти, такі види раку піддаються високому ризику надмірного лікування, а саме лікування може мати шкідливі побічні ефекти для пацієнтів. Надмірне лікування

незначних РПЗ було піддано критиці як головний недолік тестування на ПСА [92].

Однак важко визначити, який РПЗ є клінічно значущим, а який не є таким. У великих дослідженнях зразків РПЗ, які показали лише захворювання 1 ступеня за ISUP, екстрапростатичне розширення (EPE) було надзвичайно рідкісним (0,28% з 2502 випадків), а інвазія сім'яних пухирців (SV) або метастазування в лімфатичні вузли не було взагалі [93, 94]. Саме по собі захворювання 1 ступеня за Міжнародним товариством урологічної патології можна вважати клінічно незначущим. У той час як ISUP 1 ступеня гістологічно має характерні ознаки раку, ISUP 1 ступеня саме по собі не є клінічно злоякісним.

Проте ступінь 1 за ISUP вперше діагностується під час біопсії та визначає тактику лікування, а не після видалення передміхурової залози. Поточна стандартна практика МРТ-таргетної та шаблонної біопсії зменшила діагностичну неточність [95], однак все ще може виникнути помилка вибірки, що може пропустити рак вищого ступеня. Це особливо слід враховувати, якщо попередня МРТ показала підозріле ураження, але під час біопсії було виявлено лише 1 ступінь за ISUP.

Інша складність у визначенні незначного раку полягає в тому, що 1 ступінь за ISUP може прогресувати до вищого з часом, стаючи клінічно значущим при більш пізній біопсії [96]. Таким чином, хоча сам по собі 1 ступінь ISUP може бути описаний як клінічно незначущий, важливо враховувати інші фактори, включаючи візуалізацію перед біопсією та адекватну кількість зразків. У поєднанні з клінічними факторами низького ризику (див. таблицю 4.2) ступінь 1 за ISUP представляє РПЗ низького ризику з рекомендацією активного спостереження (AC) або спостережливого очікування (WW) як бажаного лікування (див. розділи 6.1.1.2 і 6.1.1.3). Таким чином, слід зазначити, що визначення 1 ступеня за ISUP як незначного раку не означає, що його потрібно ігнорувати, але безпечно спостерігати.

Епідеміологічні дані та дані аутопсії також свідчать про те, що частина випадків РПЗ 2 ступеня за ISUP могла залишатися невизначеною протягом життя людини [97] і, отже, могла отримувати надмірне лікування. У поточних настановах відстрочене лікування може бути запропоновано для відбору пацієнтів з РПЗ середнього ризику [91], але недостатньо доказів щодо відповідних критеріїв відбору [98].

В останніх роботах клінічно значущий рак визначається по-різному, зазвичай використовуючи 2 ступінь і вище за ISUP і навіть 3 і вище за ISUP, демонструючи відсутність консенсусу та еволюцію його визначення [99-102]. Деякі статті навіть надають більше одного визначення в рамках одного дослідження [103, 104]. Хоча там недостатньо доказів для чіткого визначення того, що таке клінічно значущий (кз)РПЗ, вкрай важливо, щоб автори визначили та вказали це у своїх власних дослідженнях, включаючи те, як саме було діагностовано захворювання.

4.4 Прогностична значимість стратифікації

Більш точна стратифікація клінічно гетерогенної групи пацієнтів з проміжною групою ризику могла б забезпечити кращу основу для їх лікування [105, 106]. Однак поки що найкраща стратифікація та оптимальне лікування залишаються суперечливими.

4.5 Рекомендації з систем класифікації та встановлення стадії

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Використовуйте класифікацію пухлин, вузлів, метастазів (TNM) для визначення	Сильна

стадії РПЗ	
Використовуйте систему Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP) 2014 року для класифікації РПЗ.	Сильна

5 ДІАГНОСТИЧНА ОЦІНКА

5.1 Скринінг і раннє виявлення

5.1.1 Скринінг

Популяційний або масовий скринінг визначається як «систематичне обстеження безсимптомних чоловіків для виявлення осіб «групи ризику» і зазвичай ініціюється органами охорони здоров'я. Другорядними цілями є:

- зниження смертності від РПЗ;
- Підтримувана якість життя, скоригована за отриманими роками життя з урахуванням якості життя (QALY).

Тенденції смертності від РПЗ широко варіюються в різних країнах промислово розвиненого світу [107]. Смертність від РПЗ знизилася в більшості західних країн, але масштаби зниження відрізняються між країнами. Нині скринінг на РПЗ залишається однією з найбільш дискусійних тем в урологічній літературі [108].

Початковий широко поширений агресивний скринінг у США асоціювався зі зниженням смертності [109]. У 2012 році Робоча група з профілактичних послуг США (USPSTF) випустила рекомендацію проти скринінгу на основі ПСА [92], яка була прийнята в настанові AUA 2013 р. [110] і призвела до скорочення використання ПСА для раннього виявлення [111]. Це зменшення використання тестування на ПСА асоціювалося з вищими показниками прогресуючої хвороби на момент встановлення діагнозу (наприклад, 6% збільшення кількості пацієнтів з метастатичним РПЗ) [13, 112-115]. У той час як смертність від РПЗ знизилася протягом двох десятиліть з моменту введення тестування на ПСА [116], частота прогресуючих захворювань і, можливо, смертності, пов'язаної з раком, повільно зростала з 2008 року і прискорювалася в 2012 році [117]. Крім того, додаткові докази свідчать про довгострокову користь скринінгу населення на ПСА з точки зору зниження смертності від раку [118, 119]. Проте тимчасовий зв'язок між тестуванням на ПСА та зниженням смертності, а також зростанням смертності відразу після рекомендації USPSTF і настанови AUA проти тестування на ПСА ставить під сумнів прямий причинний зв'язок між обома пунктами.

У 2017 році USPSTF опублікувала оновлену заяву, в якій пропонується поінформувати чоловіків віком 55–69 років про переваги та шкоду скринінгу на основі ПСА, оскільки це може бути пов'язано з невеликою користю для виживаності. Зараз USPSTF оновила рекомендацію до рівня С [120] замість попереднього рівня «D» [120-122]. Наголошено на тому, що рішення про скринінг має бути індивідуальним. Рекомендація класу D залишається в силі для чоловіків старше 70 років. Це означає значний перехід від відмови від скринінгу на основі ПСА (ступінь D) до пропонування ранньої діагностики вибраним чоловікам залежно від індивідуальних обставин.

Порівняння систематичного та опортуністичного скринінгу свідчило про гіпердіагностику та зниження смертності в групі систематичного скринінгу порівняно з гіпердіагностикою з незначною перевагою виживаності, у кращому випадку у схемі опортуністичного скринінгу [123].

Кокранівський огляд, опублікований у 2013 році [124], який згодом оновлено [125], представляє основний огляд на сьогоднішній день. Результати оновленої публікації (на основі

пошуку літератури до 3 квітня 2013 р.) майже ідентичні огляду 2009 р.:

- Скринінг пов'язаний зі збільшенням діагнозів РПЗ (ВР: 1,3, 95% ДІ: 1,02–1,65).
- Скринінг пов'язаний з виявленням більш локалізованого захворювання (ВР: 1,79, 95% ДІ: 1,19–2,70) і менш поширеного РПЗ (Т3–4, N1, M1) (СШ: 0,80, 95% ДІ: 0,73–0,87).
- За результатами 5 РКД, у яких рандомізовано понад 341 000 чоловіків, не було виявлено жодної користі щодо виживаності, специфічної для РПЗ (ВР: 1,00, 95% ДІ: 0,86–1,17). Це було головною кінцевою точкою в усіх дослідженнях.
- Згідно з результатами чотирьох доступних РКВ, не спостерігалось покращення загальної виживаності (ЗВ) (СШ: 1,00, 95% ДІ: 0,96–1,03).

Включені дослідження застосовували низку різних заходів скринінгу та інтервалів тестування у пацієнтів, які пройшли попередній тест на ПСА при різних ступенях. Жоден не включав використання калькуляторів ризику, МРТ перед біопсією (порівняно з єдиним порогом ПСА) або АС (як альтернатива РПЕ), що більше не відображає поточну стандартну практику.

Діагностичний інструмент (тобто процедура біопсії) не асоціювався зі збільшенням смертності протягом 120 днів після біопсії у чоловіків, які пройшли скринінг, порівняно з контрольною групою в двох найбільших популяціях популяційного скринінгу (ERSPC та PLCO), на відміну від 120-денного 1,3% рівня смертності у групах скринінгу проти 0,3% у контрольній групі, відповідно, у канадському популяційному скринінговому дослідженні [126]. Почастішання діагнозів історично призводило до надмірного лікування з пов'язаними побічними ефектами. Однак, незважаючи на це, вплив на загальну якість життя пацієнта досі незрозумілий. Популяційний скринінг ніколи не був шкідливим [127–129]. Проте, усі ці висновки призвели до рішучої поради проти систематичного скринінгу населення в більшості країн, у тому числі в Європі.

Якщо розглядається скринінг, одного тесту на ПСА недостатньо на основі кластерного рандомізованого дослідження тестування на ПСА на рак передміхурової залози. Дослідження CAP оцінювало однократний скринінг ПСА порівняно з контрольною групою, яка не проходила скринінгове тестування ПСА на виявлення РПЗ у чоловіків віком від 50 до 69 років. Одноразове втручання зі скринінгу ПСА виявило більше випадків РПЗ з низьким ризиком, але не мало суттєвого впливу на смертність від РПЗ після медіани спостереження протягом 10 років [130].

З 2013 року дані Європейського рандомізованого дослідження скринінгу на рак передміхурової залози (ERSPC) були оновлені з урахуванням 16 років спостереження (див. табл. 5.1) [131]. Ключове повідомлення полягає в тому, що при розширеному спостереженні зниження смертності залишається незмінним (21% і 29% після коригування невідповідності). Однак кількість, необхідна для скринінгу (NNS) і лікування, зменшується і зараз нижча за NNS, що спостерігається в дослідженнях раку молочної залози [131, 132]. Довгострокове спостереження випробування PLCO (скринінг на рак передміхурової залози, легенів, товстої кишки, яєчників) не продемонструвало жодної користі щодо виживаності завдяки скринінгу при середньому періоді спостереження 16,7 років, але значне збільшення на 17% випадків раку за шкалою Глісона 2–6 випадків і зниження на 11% випадків раку за шкалою Глісона 8–10 випадків [133].

Таблиця 5.1: Дані подальшого спостереження з дослідження ERSPC [131]

Роки спостереження	Кількість, необхідна для скринінгу	Кількість, необхідна для лікування
9	1410	48
11	979	35
13	781	27

16	570	18
----	-----	----

Більшість скринінгових випробувань включають ПСА та біопсію передміхурової залози для виявлення РПЗ. З'являються дані про скринінгові дослідження, які включають МРТ. Роль МРТ у скринінгу ПСА вивчалася в двох РКД. Випробування STHLM3 рандомізувало чоловіків з ПСА >3 нг/мл між стандартними біопсіями (10–12 ядер) або МРТ і стандартними плюс цільовими біопсіями за наявності підозрілого висновку МРТ. Відсоток чоловіків, які перенесли біопсії простати в стандартній групі, був вдвічі більший, ніж у групі МРТ. У цьому дослідженні не меншої ефективності аналіз наміру лікувати (ІТТ) виявив 18% і 21% клінічно значущих (ISUP >1) захворювань і 12% і 4% незначних захворювань у стандартній групі та групі МРТ відповідно [134]. Друге дослідження, IP1-PROSTAGRAM (PSA >3 нг/мл; MRI Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) >2), продемонструвало найвищий рівень виявлення кзРПЗ з МРТ порівняно з трансректальною біопсією простати під ультразвуковим контролем (TRUS)) [135].

Інтеграція МРТ у протокол біопсії може зменшити кількість чоловіків, які проходять біопсію, одночасно виявляючи більш клінічно значущий і менш клінічно незначущий РПЗ [134, 135].

Наразі недостатньо доказів на підтримку систематичного скринінгу; але існує підвищений інтерес до раннього індивідуального виявлення.

5.1.2 Раннє виявлення

Індивідуальна адаптована до ризику стратегія раннього виявлення все ще може бути пов'язана зі значним ризиком гіпердіагностики. Важливо пам'ятати, що розрив зв'язку між діагностикою та активним лікуванням є єдиним способом зменшити гіперлікування, зберігаючи потенційну користь від індивідуальної ранньої діагностики для чоловіків, які просили це [15, 136].

5.1.2.1 Фактори ризику

Чоловіки з підвищеним ризиком розвитку РПЗ — це чоловіки старше 50 років [137] або старше 45 років з сімейним анамнезом РПЗ (по лінії батька чи матері) [138] або африканського походження [139, 140]. У чоловіків африканського походження частіше діагностують захворювання на пізніх стадіях [141], а високий ступінь буває частіше після простатектомії, порівняно з кавказькими чоловіками (49% проти 26%) [142].

Мутації зародкової лінії асоціюються з підвищеним ризиком розвитку агресивного РПЗ, тобто *BRCA2* [143, 144]. Скринінг на простатоспецифічний антиген у чоловіків-носіїв *BRCA1* і 2 виявив більш значні ракові захворювання в молодшому віці порівняно з носіями без мутацій [32, 33].

Чоловіки з початковим рівнем ПСА <1 нг/мл у 40 років і <2 нг/мл у 60 років мають знижений ризик метастазування РПЗ або смерті від РПЗ через кілька десятиліть [145, 146].

5.1.2.2 Початкова оцінка ризику за ПСА та пальцевою ректальною оцінкою (ПРД)

Поінформованим чоловікам, які бажають ранньої діагностики, необхідно провести тест на ПСА та пройти ПРД [147]. Застосування тільки ПРД в установах первинної медичної допомоги мало чутливість і специфічність нижче 60%, можливо, через невеликий досвід і тому не може бути рекомендовано для виключення РПЗ [148].

Необхідно повторювати вимірювання простатичного специфічного антигену та ПРД [130], але оптимальні інтервали для тестування на ПСА та подальшого спостереження за ПРД невідомі, оскільки вони відрізнялися між кількома проспективними дослідженнями. Варто розглянути адаптовану до ризику стратегію на основі початкового рівня ПСА. Це можна робити кожні 2 роки для тих, хто спочатку входить до групи ризику, або відкладати до 8 років у тих, хто не входить до групи ризику з початковим ПСА <1 нг/мл у віці 40 років і ПСА <2 нг/мл у віці

60 років і має негативний сімейний анамнез [149]. Аналіз даних ERSPC підтверджує рекомендацію щодо 8-річного інтервалу скринінгу у чоловіків з початковою концентрацією ПСА <1 мкг/л; було виявлено, що менше 1% чоловіків з початковою концентрацією ПСА <1 нг/мл мають концентрацію вище порогу біопсії 3 нг/мл під час 4-річного спостереження; рівень виявлення раку до 8 років наближався до 1% [150]. Переваги розширеного повторного тестування на ПСА (кожні 8 років) щодо довгострокової виживаності та якості життя ще належить підтвердити на популяційному рівні.

5.1.2.3 Оцінка ризику, супутніх захворювань і очікуваної тривалості життя

Дані Гетеборгського відділу дослідження ERSPC свідчать про те, що вік, у якому слід припинити ранню діагностику, залишається суперечливим, але тривалість життя людини обов'язково слід враховувати. Чоловіки з очікуваною тривалістю життя менше 15 років навряд чи отримають користь, виходячи з даних дослідження «Втручання проти раку передміхурової залози порівняно зі спостереженням» (PIVOT) і досліджень ERSPC. Крім того, хоча немає простого інструменту для оцінки індивідуальної тривалості життя; супутня патологія принаймні така ж важлива, як і вік. Детальний огляд можна знайти в Розділі 5.4 «Оцінка очікуваної тривалості життя та стану здоров'я» та в Настановах SIOG [151].

5.1.2.4 Оцінка ризику для визначення необхідності біопсії

Зараз доступні численні діагностичні інструменти для визначення необхідності біопсії для встановлення діагнозу РПЗ.

Калькулятори ризику, що об'єднують клінічні дані (вік, результати ПРД, рівень ПСА тощо), можуть бути корисними для визначення (на індивідуальній основі), яким може бути потенційний ризик раку, тим самим зменшуючи кількість непотрібних біопсій. Доступно кілька інструментів, розроблених на основі когортних досліджень, включаючи (серед іншого):

- Когорта ERSPC: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>; Оновлена версія була представлена в 2017 році, включаючи прогнозування низького та високого ризику, тепер також на основі системи класифікації ISUP та наявності крибриформного росту в гістології [152];

- Когорта PCPT: PCPTRC 2.0 <http://myprostatecancerrisk.com/>;

- Місцева канадська когорта: <https://sunnybrook.ca/content/?page=asure-calc> (серед інших).

MPT передміхурової залози стратифікує підозрюваний РПЗ низького і високого ризику на основі 1-5-бальної шкали ризику наявності кзРПЗ [Рекомендації PI-RADS v2.1 2019]. Недавній мета-аналіз цього інструменту оцінки ризику показав (на рівні пацієнта) значний рівень виявлення раку 9% (5–13%) для балів PI-RADS 2, 16% (7–27%) для PI-RADS балів 3, 59% (39–78%) для балів PI-RADS 4 і 85% (73–94%) для балів PI-RADS 5 [153]. Чоловікам з оцінкою PI-RADS від 3 до 5 рекомендовано пройти біопсію [154]. Показано, що MPT передміхурової залози та пов'язані з нею біопсії під контролем MPT є принаймні настільки ж діагностично ефективними, як і лише систематичні біопсії для діагностики серйозних ракових захворювань [155]. Однак, якщо стратегія прийняття рішень щодо біопсії під контролем MPT (без виконання систематичних біопсій), може зменшити кількість непотрібних процедур біопсії, це буде зроблено за рахунок упущення невеликого відсотка кзРПЗ [156] (див. Розділ 5.2.4.2.4).

Щільність ПСА (PSA-D) є найсильнішим предиктором у калькуляціях. Були досліджені комбінації PSA-D і MPT [157-162], які представили рекомендації щодо прийняття рішень стосовно біопсії, водночас безпечно уникаючи надмірного тестування біопсією (див. Розділ 5.2.4.2.6.3).

Біомаркери сечі та сироватки, а також тканинні біомаркери були запропоновані для покращення виявлення та стратифікації ризиків у пацієнтів з РПЗ, потенційно уникаючи непотрібних біопсій. Однак для підтвердження їх ефективності необхідні подальші дослідження [163]. На даний момент дані занадто обмежені для впровадження цих маркерів у

рутинні скринінгові програми (див. Розділ 5.2.3).

5.1.3 Генетичне тестування на спадковий рак простати

Все більше доказів підтримують впровадження генетичного консультування та тестування зародкової лінії для раннього виявлення та лікування РПЗ [164]. Зараз доступні кілька комерційних скринінгових панелей для оцінки основних генів ризику РПЗ [165]. Однак залишається незрозумілим, коли слід розглядати тестування зародкової лінії та як це може вплинути на лікування локалізованих і метастатичних захворювань. Мутації зародкових ліній *BRCA1* і *BRCA2* відбуваються приблизно у 0,2% до 0,3% загального населення [166]. Важливо розуміти різницю між соматичним тестуванням, яке виконується на пухлині, і тестуванням зародкової лінії, яке виконується на крові або слині та визначає спадкові мутації. Генетична консультація необхідна до та після проходження тестування зародкової лінії.

Мутації зародкової лінії можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ. Тому наступні чоловіки з особистим РПЗ або з РПЗ в сімейному анамнезі або іншими типами раку, що виникають внаслідок мутацій гена репарації ДНК, повинні розглядатися на тестування зародкової лінії:

- Чоловіки з метастатичним РПЗ;
- Чоловіки з РПЗ високого ризику та член родини з діагнозом РПЗ у віці <60 років;
- Чоловіки з кількома членами сім'ї з діагнозом кЗРПЗ у віці <60 років або з членом сім'ї, який помер від раку РПЗ;
- Чоловіки з сімейним анамнезом мутацій зародкової лінії високого ризику або сімейним анамнезом кількох видів раку у членів однієї сім'ї.

Для розробки скринінгу та парадигми раннього виявлення та лікування носіїв мутації та членів родини необхідні подальші дослідження в цій галузі (включаючи не дуже відомі мутації зародкової лінії).

Таблиця 5.2: Мутації зародкової лінії в генах відновлення ДНК, пов'язані з підвищеним ризиком раку передміхурової залози

Ген	Локалізація	Ризик РПЗ	Дані
<i>BRCA2</i>	13q12.3	- 2.5 до 4,6 [167, 168] - РПЗ у віці 55 років або при ВР: 8–23 [167, 169]	- До 12% чоловіків з метастатичним РПЗ містять мутації зародкової лінії в 16 генах (включаючи <i>BRCA2</i> [5,3%]) [25] 2% чоловіків з раннім початком РПЗ мають мутації зародкової лінії в гені <i>BRCA2</i> [167] - Зміна зародкової лінії <i>BRCA2</i> є незалежним предиктором метастазів і гіршої виживаності при РПЗ [29, 170]
<i>ATM</i>	11q22.3	ВР: 6.3 для метастатичного РПЗ [25]	- вищі показники летального РПЗ серед носіїв мутації [31] - до 12% чоловіків з метастатичним РПЗ містять мутації зародкової лінії в 16 генах (включаючи <i>ATM</i> [1,6%]) [25]
<i>CHEK2</i>	22q12.1	СШ 3,3 [171, 172]	до 12% чоловіків з метастатичним РПЗ мають мутації зародкової лінії в 16 генах (включаючи <i>CHEK2</i> [1,9%]) [25]
<i>BRCA1</i>	17q21	ВР: 1,8–3.8 at 65 years or under [173, 173]	- вищі показники летального РПЗ серед носіїв мутації [31] - до 12% чоловіків з метастатичним РПЗ мають мутації зародкової лінії в 16 генах (включаючи <i>BRCA1</i> [0,9%]) [25]
<i>HOXB13</i>	17q21.2	СШ 3,4–7,9 [26, 175]	значно вищий рівень ПСА на момент встановлення діагнозу, вищий бал Глісона та більша частота позитивних операційних країв у зразку РПЗ, ніж у не-носіїв [176]
<u>Гени <i>MMR</i></u> <i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	3p21.3 2p21 2p16 7p22.2	ВР: 3,7 [177]	- мутації в генах <i>MMR</i> відповідають за синдром Лінча [146] - Носії мутації <i>MSH2</i> мають більшу ймовірність розвитку РПЗ, ніж інші носії мутації гена <i>MMR</i> [178]

BRCA2 = ген раку молочної залози 2; *ATM* = атаксія, телеангіектазія, мутована; *CHEK2* = контрольна точка кінази 2; *BRCA1* = ген раку молочної залози 1; *HOXB13* = гомеобокс *B13*; *MMR* = виправлення невідповідності; *MLH1* = гомолог *mutL* 1; *MSH2* = гомолог *mutS* 2; *MSH6* = гомолог *mutS* 6; *СШ* = співвідношення шансів; *PMS2* = посилення постмейотичної сегрегації 2; *РПЗ* = рак передміхурової залози; *ВР* = відносний ризик.

5.1.4 Рекомендації щодо тестування зародкової лінії*

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Розгляньте можливість тестування зародкової лінії у чоловіків з метастатичним РПЗ	Слабка
Розгляньте можливість тестування зародкової лінії у чоловіків з РПЗ високого ризику, у членів родини, у яких діагностовано РПЗ у віці <60 років.	Слабка
Розгляньте можливість тестування зародкової лінії у чоловіків з кількома членами родини з діагнозом РПЗ у віці <60 років або членом родини, який помер від РПЗ.	Слабка
Розгляньте можливість тестування зародкової лінії у чоловіків з сімейним анамнезом мутацій високого ризику зародкової лінії або сімейним анамнезом кількох ракових захворювань членів однієї лінії сім'ї.	Слабка

* Перед тестуванням зародкової лінії потрібна генетична консультація.

5.1.5 Рекомендації щодо скринінгу та раннього виявлення

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Не піддавайте чоловіків тесту на простатоспецифічний антиген (ПСА), не проконсультувавши їх щодо потенційних ризиків і користі.	Сильна
Запропонуйте індивідуальну стратегію раннього виявлення, адаптовану до ризику для добре поінформованої людини та очікуваної тривалості життя щонайменше від 10 до 15 років.	Слабка
Запропонуйте раннє тестування на ПСА добре поінформованим чоловікам із підвищеним ризиком РПЗ: • чоловікам від 50 років; • чоловікам віком від 45 років з наявністю в родині РПЗ; • чоловікам африканського походження від 45 років; • чоловікам з мутаціями <i>BRCA2</i> віком від 40 років.	Сильна
Запропонуйте стратегію, адаптовану до ризику (на основі початкового рівня ПСА) з інтервалом спостереження 2 роки спочатку для тих, хто входить до групи ризику: • чоловікам з рівнем ПСА >1 нг/мл у віці 40 років; • чоловікам з рівнем ПСА >2 нг/мл у віці 60 років; Відкладіть спостереження до 8 років у тих, хто не входить до групи ризику.	Слабка
Припиніть ранню діагностику РПЗ на основі очікуваної тривалості життя та стану працездатності; чоловіки з очікуваною тривалістю життя <15 років навряд чи отримують користь.	Сильний

5.2 Клінічний діагноз

Рак передміхурової залози зазвичай підозрюють на підставі пальцевого ректального дослідження (ПРД) та/або рівня ПСА. Остаточний діагноз залежить від гістопатологічної верифікації аденокарциноми в біоптаті передміхурової залози.

5.2.1 Пальцеве ректальне дослідження (ПРД)

У ~18% випадків РПЗ виявляється лише за допомогою підозрілого ПРД, незалежно від рівня ПСА [179]. Підозріле ПРД у пацієнтів з рівнем ПСА <2 нг/мл має позитивну прогностичну цінність (PPV) 5–30% [180]. У дослідженні ERSPC аномальне ПРД у поєднанні з підвищеним ПСА більш ніж удвічі підвищувало ризик позитивної біопсії (48,6% проти 22,4%) [181]. Аномальне ПРД асоціюється з підвищеним ризиком вищого ступеня ISUP, прогнозує кЗРПЗ у чоловіків під АС [182] і є показанням до МРТ та біопсії [181, 183]. Визначення стадії cT залежить від ПРД та є сильним предиктором прогресуючого РПЗ (СШ: 11,12 для cT3 та СШ: 5,28 для cT4) [184].

5.2.2 Простатоспецифічний антиген

Використання ПСА як сироваткового маркера зробило революцію в діагностиці РПЗ [185]. Простатоспецифічний антиген є специфічним для органу, але не для раку; тому він може бути підвищений при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози (ДГПЗ), простатиті та інших незлоякісних станах. Як незалежна змінна, ПСА є кращим предиктором раку, ніж ПРД або TRUS [186].

Не існує погоджених стандартів, визначених для вимірювання ПСА [187]. Це постійний параметр, більш високі рівні якого вказують на більшу ймовірність РПЗ. Багато чоловіків можуть мати РПЗ, незважаючи на низький рівень ПСА [188]. Таблиця 5.3 демонструє появу ISUP ≥ 2 ступеня РПЗ у систематичних біопсіях при низьких рівнях ПСА, що виключає

оптимальний поріг ПСА для виявлення непальпованого, але кзРПЗ. Використання номограм і біомаркерів може допомогти у прогнозуванні прихованого РПЗ [134, 189, 190]. У разі підвищеного рівня ПСА (до 10 нг/мл) перед переходом до наступного кроку необхідно провести повторний тест, щоб підтвердити підвищення.

5.2.2.1 Повторне тестування на ПСА

Повторний тест на ПСА перед біопсією передміхурової залози у чоловіків з початковим рівнем ПСА 3–10 нг/мл зменшив показання до біопсії у 16,8% чоловіків, упустивши 5,4% ступеня >1 за ISUP у дослідженні STHLM3 [191]. Подібним чином, у дослідженні Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) чоловіки з більш ніж на 20% нижчим показником ПСА при повторному аналізі протягом 7 тижнів також мали менший ризик РПЗ (СШ: 0,43, 95% ДІ: 0,35–0,52) також як і менший ризик ступеня >2 за ISUP (СШ: 0,29, 95% ДІ: 0,19–0,44) [192]. Дослідження з 4-тижневим інтервалом ПСА показало подібні результати і знижений ризик РПЗ >1 ступеня та ISUP [193]. Ці спостереження вказують на те, що ранній повторний аналіз ПСА до прийняття рішення про біопсію простати має прогностичну інформацію.

Таблиця 5.3: Ризик РПЗ, визначений системною біопсією РПЗ відносно низьких значень ПСА [160]

Рівень ПСА (нг/мл)	Ризик РПЗ (%)	Ризик РПЗ ≥ 2 ступеня за ISUP(%)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

5.2.2.2 Щільність ПСА (Щ-ПСА)

Щільність простатспецифічного антигену — це рівень сироваткового ПСА, поділений на об'єм простати. Чим вищий рівень Щ-ПСА, тим імовірніше, що РПЗ є клінічно значущим; зокрема, у меншого розміру передміхурових залозах, коли застосовувалося порогове значення Щ-ПСА 0,15 нг/мл/см [194] (див. Розділ 5.2.4.2.6.3). Кілька досліджень показали, що ПСА-D (час подвоєння ПСА) понад 0,1–0,15 нг/мл/куб.см є прогностичною ознакою раку [195, 196]. Пацієнти з рівнем ПСА-D нижче 0,09 нг/мл/см³ мали ймовірність (4%) діагнозу кзРПЗ [197]. Систематичний огляд показав неоднорідність серед досліджень з застосуванням Щ-ПСА для відбору чоловіків з категорією PI-RADS 3 категорії за даними МРТ для біопсії, але пропонується точка відсічення 0,15 нг/мл/см³ [195]. Інші виявили, що його додаткова цінність для біпараметричних (bp) біопсій під контролем МРТ нечітка з площею під кривою (AUC) 0,87–0,95 для напрямку кзРПЗ на основі bpMRI та 0,91–0,95 для комбінованого тесту bpMRI та ПСА-D [198].

5.2.2.3 Швидкість ПСА і час подвоєння

Були запропоновані різні визначення кінетики ПСА за різними методами розрахунку (з логарифмічним перетворенням чи без) та прийнятними рівнями ПСА:

- Швидкість зростання ПСА (PSAV): абсолютне річне збільшення рівня ПСА в сироватці (нг/мл/рік) [199];
- Час подвоєння ПСА (PSA-DT): вимірює експоненціальне збільшення ПСА в сироватці з часом [200].

Швидкість росту простатспецифічного антигену простіше обчислити шляхом віднімання початкового значення від кінцевого значення та ділення на час. Однак, ігноруючи середні

значення, не всі значення ПСА будуть точно враховані.

Час подвоєння ПСА розраховується з припущенням про експоненціальне підвищення ПСА в сироватці крові. Формула враховує натуральний логарифм 2, поділений на нахил, отриманий підгонкою лінійної регресії натурального логарифму ПСА з часом [201]. Проте багато різних розрахунків подвоєння часу ПСА (PSA-DT) було оцінено відповідно до використаної математичної формули та до включених значень ПСА (число, період часу, інтервали) [202]. Наприклад, метод «MSKCC» обчислює нахил регресії, інтегруючи всі значення ПСА. Інші методи перетворюють ПСА перед обчисленням нахилу і не включають усі значення ПСА (різні часові рамки та мінімальні інтервали) [203]. Таким чином, О'Брайен та його колеги визначили понад 20 різних визначень ПСА_V та ПСА-DT і продемонстрували, що отримані значення можуть значно відрізнятись між визначеннями [203].

Однак для розрахунку подвоєння часу ПСА можна враховувати деякі правила:

- Необхідно щонайменше 3 вимірювання ПСА [201];
- Мінімальний проміжок часу між вимірюваннями (4 тижні) є кращим через потенційний статистичний «шум», коли значення ПСА отримують занадто близько один до одного (це твердження можна переглянути у випадку дуже активного захворювання);
- Усі значення ПСА повинні бути $>0,20$ нг/мл і мати глобальну тенденцію до збільшення;
- Усі включені значення ПСА повинні бути отримані протягом останніх щонайбільше 12 місяців, щоб відобразити поточну активність захворювання;
- ПСА-DT часто згадується через місяці або тижні при дуже активному захворюванні.

Швидкість росту простатоспецифічного антигену та час подвоєння ПСА можуть мати прогностичне значення у лікуванні РПЗ, але мають обмежене діагностичне використання через фоновий шум (загальний об'єм простати та ВРН), різні інтервали між визначеннями PSA та прискорення/уповільнення швидкості ПСА та подвоєння часу ПСА з часом [201]. Ці вимірювання не дають додаткової інформації порівняно з одним лише ПСА [203-206]. Час подвоєння ПСА пов'язане з відсутністю метастазів і загальною виживаністю при неметастатичному РПЗ (нмРПЗ) і ідентифікує пацієнтів з nmCRPC високого ризику, яким може бути корисна інтенсивна терапія (порогове значення подвоєння часу -PSA-DT- <10 місяців) [207].

5.2.2.4 Співвідношення вільного/загального (f/t) ПСА

Вільний/загальний (f/t) ПСА слід використовувати обережно, оскільки на нього можуть негативно впливати кілька переданалітичних і клінічних факторів (наприклад, нестабільність вільного ПСА при 4°C і кімнатній температурі, змінні характеристики аналізу та супутній фоновий шум у великого розміру простатах) [208]. Рак передміхурової залози був виявлений у чоловіків з рівнем ПСА 4–10 нг/мл за допомогою біопсії у 56% чоловіків з показником f/t PSA $<0,10$, але лише у 8% з показником f/t PSA $>0,25$ нг/мл [209]. Систематичний огляд, який включає 14 досліджень, виявив сукупну чутливість у 70% у чоловіків з ПСА 4–10 нг/мл [210]. Вільний/загальний ПСА не має клінічного застосування, якщо загальний ПСА в сироватці >10 нг/мл або під час спостереження за відомим РПЗ. Клінічна цінність f/t PSA обмежена у світлі нових діагностичних шляхів, що включають MPT (див. Розділ 5.2.4.2).

5.2.3 Біомаркери

5.2.3.1 Біомаркери на основі крові: PHI/4K оцінка/IsoPSA

Кілька аналізів, що вимірюють панель калікреїнів у сироватці або плазмі, зараз комерційно доступні, включаючи схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками

США (FDA) тест індексу здоров'я передміхурової залози (ІЗПЗ) (поєднання вільного та загального ПСА та ізоформи [-2]про-ПСА [p2PSA]), а також чотирибальний тест калікреїну (4К) (вимірювання вільного, інтактного та загального ПСА та калікреїноподібної пептидази 2 [hK2] на додаток до віку, ПРД та статусу попередньої біопсії). Обидва тести призначені для зменшення кількості непотрібних біопсій передміхурової залози у чоловіків з тестом на ПСА. Декілька проспективних багатоцентрових досліджень показали, що і РНІ, і тест на оцінку 4К перевершують виявлення f/t PSA ПСА з покращеним прогнозуванням кзРПЗ у чоловіків з ПСА між 2–10 нг/мл [211-214]. При прямому порівнянні обидва тести показали однакові результати [215].

На відміну від оцінки 4К і індексу здоров'я передміхурової залози – ІЗПЗ- (РНІ), які зосереджують увагу на концентрації ізоформ ПСА, IsoPSA використовує нову технологію, яка зосереджує увагу на структурі ПСА [216]. Використовуючи водний двофазний розчин, він поділяє ізоформи ПСА та оцінює структурні зміни ПСА. У багатоцентровій проспективній валідації у 271 чоловіка аналіз AUC становив 0,784 для раку високого та низького ступеня злоякісності/доброякісної гістології, що перевищувало AUC загального ПСА та відсотка вільного ПСА [217]. У чоловіків з негативним результатом mрMRI, PSA-D, оцінка 4К та сімейний анамнез передбачили ризик кзПСА (csPCa) при біопсії, а використання номограми зменшило кількість негативних біопсій та прихованих ракових захворювань на 47% та 15%, відповідно, у той час як пропускали 10% кзРПЗ [218].

Тест Stockholm3 — це модель прогнозування, яка базується на кількох клінічних змінних (вік, сімейний анамнез РПЗ першого ступеня та попередня біопсія), біомаркери крові (загальний рівень ПСА, вільний ПСА, співвідношення вільного ПСА до загального ПСА, калікреїн 2 людини), цитокін-1, що інгібує макрофаги, і мікросемінопротеїн-β [MSMB]), а також оцінку полігенного ризику для прогнозування ризику РПЗ за ISUP ≥ 2 , і було показано, що він зменшує відсоток клінічно незначущих ракових захворювань при використанні комбінації MPT у скринінгу ПСА популяції [134].

5.2.3.2 Біомаркери сечі: PCA3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX

Ген 3 раку передміхурової залози (PCA3) — це біомаркер довгої некодуючої РНК (lncRNA) із надмірною експресією, який виявляється в осадах сечі, отриманих після трьох сеансів масажу простати під час ПРД. Комерційно доступний тест сечі ProgenSA на PCA3 є кращим за загальний і відсотковий вільний ПСА для виявлення РПЗ у чоловіків з підвищеним рівнем ПСА, оскільки він показує значне збільшення площі під характеристичною кривою приймач-оператор (AUC) для позитивних біопсій [219-222]. Оцінка PCA3 збільшується з об'ємом РПЗ, але є суперечливі дані щодо того, чи вона незалежно прогнозує ступінь ISUP [223]. В даний час основним показанням для тесту ProgenSA є визначення необхідності повторної біопсії після початково негативної біопсії, але його клінічна ефективність для цієї мети невизначена [224]. Wei et al. показали чутливість 42% при пороговому значенні 60 в умовах первинної біопсії з високою специфічністю (91%) і PPV 80%, що свідчить про те, що аналіз можна використовувати в умовах первинної медичної допомоги [225].

Тест SelectMDX так само базується на виділенні біомаркера мРНК із сечі. Наявність рівнів мРНК *HOXC6* і *DLX1* оцінюється, щоб забезпечити оцінку ризику як наявності РПЗ при біопсії, так і наявності раку високого ризику [226]. Багатоцентрове дослідження оцінювало SelectMDX у чоловіків з балом MPT PI-RADS <4 або балом PI-RADS <3, і відсоток пропущених випадків кзРПЗ становив 6,5% і 3,2% відповідно, тоді як було уникнено 45,8% і 40% біопсій [227]. Hendriks et al. виявили, що в стратегії біопсії на основі MPT уникали більшої кількості біопсій

і виявляли більше РПЗ високого ступеня, ніж у стратегії SelectMDX. Коли обидва тести були об'єднані, було виявлено більше уражень за ШГ >1, але кількість негативних або низькодиференційованих біопсій раку зросла більше ніж удвічі [190]. Комбінація SelectMDX і MPT у чоловіків з РПЗ між 3–10 нг/мл мала негативну прогностичну цінність (NPV) у 93% [228].

Злиття TMPRSS2-ERG, злиття трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2) і гена *ERG* можна виявити в 50% РПЗ [229]. Коли виявлення TMPRSS2-ERG у сечі було додано до експресії *PCA3* та сироваткового ПСА (Mi(chigan)Prostate Score [MiPS]), прогноз раку покращився [230]. Екзосоми, що виділяються раковими клітинами, можуть містити мРНК, діагностичну для РПЗ високого ступеня злоякісності [231, 232]. Використання екзосомного аналізу сечі EchoDx Prostate IntelliScore дозволило уникнути 27% непотрібних біопсій порівняно зі стандартним лікуванням (SOC). Однак на даний момент як показник MiPS, так і аналіз EchoDx вважаються досліджуваними.

У 6 прямих порівняльних дослідженнях *PCA3* та РНІ лише Seisen et al. виявили суттєву різницю; *PCA3* виявляв більше ракових захворювань, але для виявлення значного захворювання, визначеного як ступінь ≥ 2 за ISUP, більше трьох позитивних ядер або >50% залучення раку в будь-яке ядро, РНІ виявився кращим [233]. Russo et al. у своєму систематичному огляді припустили, що на основі даних середньої якості РНІ та панель 4К мали високу діагностичну точність і показали однакову ефективність у прогнозуванні виявлення серйозних захворювань з AUC 0,82 та 0,81 відповідно [234]. Однак у скринінговій популяції дослідження ERSPC використання обох панелей *PCA3* і 4К, доданих до калькулятора ризику, призвело до покращення AUC менше ніж на 0,03 [235]. Ґрунтуючись на наявних доказах, деякі біомаркери можуть допомогти розрізнити агресивні та неагресивні пухлини з додатковою цінністю порівняно з прогностичними параметрами, які зараз використовують клініцисти [236]. Однак попереднє МРТ також може вплинути на корисність вищезгаданих біомаркерів (див. Розділ 5.2.4).

5.2.3.3 Біомаркери для відбору чоловіків для повторної біопсії

У чоловіків з підвищеним ризиком РПЗ з попередньою негативною біопсією додаткову інформацію можна отримати за допомогою тестів сечі ProgenSA-*PCA3* та SelectMDX ПРД, 4Kscore сироватки та тестів РНІ (*ІЗПЗ Індекс здоров'я передміхурової залози*) або тканинного епігенетичного тесту (ConfirmMDX). Роль РНІ, ProgenSA *PCA3* і SelectMDX у вирішенні питання про повторну біопсію у чоловіків, які мали попередню негативну біопсію, є невизначеною та, ймовірно, не є економічно ефективною [224]. Тест ConfirmMDX базується на концепції, згідно з якою доброякісна тканина передміхурової залози поблизу вогнища РПЗ демонструє чіткі епігенетичні зміни. У випадку пропуску РПЗ під час біопсії, демонстрація епігенетичних змін у доброякісній тканині вказуватиме на наявність карциноми. Тест ConfirmMDX кількісно визначає рівень метилювання промоторних ділянок трьох генів (метилювані *APC*, *RASSF1* і *GSTPI*) у доброякісній тканині передміхурової залози. Багатоцентрове дослідження виявило NPV 88%, коли метилювання було відсутнє в усіх трьох маркерах, що означає, що повторної біопсії у цих чоловіків можна уникнути [237]. Враховуючи обмежені доступні дані та той факт, що роль МРТ у виявленні пухлини не була врахована, не можна дати рекомендації щодо рутинного застосування ConfirmMDX, зокрема в світлі поточного використання МРТ перед біопсією.

5.2.3.4 Рекомендації щодо оцінки ризику у безсимптомних чоловіків

Рекомендації	Рейтинг вагомості
У безсимптомних чоловіків з рівнем простатоспецифічного антигену (ПСА) між 3–10 нг/мл і нормальним пальцевим ректальним дослідженням (ПРД) повторіть тест на ПСА перед подальшими дослідженнями.	слабка
У безсимптомних чоловіків з рівнем ПСА між 2–10 нг/мл і нормальним ПРД використовуйте один з наведених нижче інструментів для показання біопсії: • калькулятор ризику; • Магнітно-резонансна томографія простати	сильна
• додатковий тест на біомаркери сироватки, сечі або тканини	слабка

5.2.4 Візуалізація

5.2.4.1 Трансректальне УЗД та ультразвукові методи

Стандартне ТР УЗД (TRUS) не є надійним для виявлення РПЗ [238], а діагностична ефективність додаткових біопсій, виконаних на гіпоехогенних ураженнях, незначна [100]. Prostate HistoScanning™ надає суперечливі результати в різних дослідженнях [239]. Нові сонографічні методи, такі як мікродопплер, соноеластографія з УЗД контрастним посиленням або мікроУЗД високої роздільної здатності дали багатообіцяючі попередні результати, як окремо, так і в поєднанні в так званім «багатопараметричним УЗД». Однак ці методи все ще мають обмежену клінічну застосовність через відсутність стандартизації, відсутність великомасштабної оцінки варіабельності між зчитувачами та нечіткими результатами в перехідних зонах [240–242].

5.2.4.2 Магнітно-резонансна томографія

5.2.4.2.1 Ефективність магнітно-резонансної томографії для виявлення РПЗ

Кореляція зі зразками ВР показує, що МРТ має хорошу чутливість щодо виявлення та локалізації раку ≥ 2 ступеня за ISUP, особливо якщо його діаметр перевищує 10 мм [243–245]. Ця хороша чутливість була додатково підтверджена у пацієнтів, які пройшли систематичну біопсію. У Кокранівському мет-аналізі, який порівнював МРТ з систематичними біопсіями (≥ 20 ядер) за умов попередньої та повторної біопсії, МРТ мала сукупну чутливість 0,91 (95% ДІ: 0,83–0,95) і зведену специфічність 0,37 (95% ДІ: 0,29–0,46) для раку ≥ 2 ступеня за ISUP [155]. Для раку ≥ 3 ступеня за ISUP сукупна чутливість і специфічність МРТ становили 0,95 (95% ДІ: 0,87–0,99) і 0,35 (95% ДІ: 0,26–0,46) відповідно. Магнітно-резонансна томографія є менш чутливою для визначення РПЗ 1 ступеня за ISUP. Вона ідентифікує менше 30% випадків раку 1 ступеня за ISUP розміром менше 0,5 см³, виявлених на зразках РПЕ за допомогою гістопатологічного аналізу [243]. У серіях з використанням результатів систематичної біопсії як еталонного стандарту МРТ має сукупну чутливість 0,70 (95% ДІ: 0,59–0,80) і сукупну специфічність 0,27 (95% ДІ: 0,19–0,37) для ідентифікації раку 1 ступеня за ISUP [155].

Імовірність виявлення злоякісних новоутворень за допомогою МРТ-ідентифікованих уражень була стандартизована спочатку за допомогою 5-бальної оцінки Лайкерта [246], а потім за допомогою бала PI-RADS, який кілька разів оновлювався з моменту його появи [247, 248]. У мета-аналізі 17 досліджень за участю чоловіків з підозрою або з підтвердженим біопсією РПЗ середні PPV для раку ураження ступеню ≥ 2 за ISUP з оцінкою PI-RADSv2.1 3, 4 та 5 становили 16% (7–27%), 59% (39–78%) і 85% (73–94%), відповідно, але зі значною гетерогенністю серед досліджень [249].

5.2.4.2.2 Прицільна біопсія покращує виявлення раку ≥ 2 ступеня за ISUP порівняно з систематичною біопсією. У зведених даних 25 звітів про аналіз узгодженості (пряме порівняння) між систематичною біопсією (середня кількість ядер: 8–15) і МРТ-прицільними біопсіями (середня кількість ядер: 2–7), коефіцієнт виявлення (тобто співвідношення показників виявлення, отриманих тільки за допомогою прицільної МРТ-біопсії, і лише за допомогою систематичної біопсії) становив 1,12 (95% ДІ: 1,02–1,23) для раку ≥ 2 ступеня за ISUP та 1,20 (95% ДІ: 1,06–1,36) для ISUP раку ≥ 3 ступеня, і тому на користь МРТ-прицільної біопсії.

Інший мета-аналіз РКД, обмежений пацієнтами, які раніше не проходили біопсію, з позитивним результатом МРТ, виявив, що прицільна МРТ-біопсія виявляє значно більше випадків раку ≥ 2 ступеня за ISUP, ніж систематична біопсія (різниця ризиків, -0,11 [95% ДІ: від -0,2 до 0,0]; $p = 0,05$), у проспективних когортних дослідженнях (різниця ризиків, -0,18 [95% ДІ: від -0,24 до -0,11]; $p < 0,00001$), і в ретроспективних когортних дослідженнях (різниця ризиків, -0,07 [95% ДІ: -0,12 до -0,02]; $p = 0,004$).

У трьох проспективних багатоцентрових дослідженнях оцінювали прицільну МРТ-біопсію у пацієнтів, які раніше не проходили біопсію. В оцінці передміхурової залози на наявність клінічно важливого захворювання: відбір зразків за допомогою візуалізації, чи ні? В дослідженні (PRECISION) 500 пацієнтів, яким раніше не проводили біопсію, були рандомізовані лише для прицільної (тергетної) біопсії за допомогою МРТ або лише для систематичної біопсії під контролем TRUS. Рівень виявлення раку ступеню ≥ 2 за ISUP був значно вищим у чоловіків, яким була призначена МРТ-прицільна біопсія (38%), ніж у тих, кому призначено систематичну біопсію (26%, $p = 0,005$, коефіцієнт виявлення 1,46) [99]. У дослідженні Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST) 251 пацієнту, якому раніше не проводили біопсію, засліплений оператор щодо даних МРТ проводив систематичну біопсію під контролем TRUS, а інший оператор проводив прицільну-МРТ біопсію. Прицільна біопсія під контролем магнітно-резонансної томографії виявила рак ступеню ≥ 2 за ISUP у більшого відсотка пацієнтів, але різниця була незначною (32,3% проти 29,9%, $p = 0,38$; коефіцієнт виявлення: 1,08) [100]. Проте біопсія, МРТ-прицільна біопсія значно більше виявила випадків раку ≥ 3 ступеня за ISUP, ніж систематична біопсія (19,9% проти 15,1%, $p = 0,0095$; коефіцієнт виявлення: 1,32). Подібна тенденція до покращення виявлення раку ≥ 3 ступеня за ISUP за допомогою МРТ-прицільної біопсії спостерігалася в Кокранівському аналізі; однак це не було статистично значущим (коефіцієнт виявлення 1,11 [0,88–1,40]) [155]. Дослідження Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) включало 626 пацієнтів, які раніше не проходили біопсію; усім пацієнтам проводили систематичну біопсію, а пацієнтам з позитивним результатом МРТ (оцінка PI-RADSv2 3–5, 51%) проводили додаткову прицільну біопсію під контролем МРТ. Результати були близькі до результатів дослідження MRI-FIRST з коефіцієнтом виявлення раку ≥ 2 ступеня за ISUP 1,09 (рівень виявлення: 25% для МРТ-прицільної біопсії проти 23% для систематичної біопсії) [101]. Однак у цьому дослідженні МРТ-прицільна біопсія та систематична біопсія виявили однакову кількість випадків раку ≥ 3 ступеня за ISUP (11% проти 12%; коефіцієнт виявлення: 0,92).

Рандомізоване дослідження «Методи прицільної біопсії на основі магнітно-резонансної томографії в діагностиці раку передміхурової залози у пацієнтів з попередніми негативними результатами біопсії» (FUTURE) (The Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies) порівнювало три методики МРТ-прицільної біопсії в умовах повторної біопсії [250]. У підгрупі з 152 пацієнтів, які пройшли як МРТ-прицільну біопсію, так і систематичну біопсію, МРТ-прицільна біопсія виявила значно більше випадків раку ≥ 2 ступеня за ISUP, ніж систематична біопсія

(34% проти 16%; $p < 0,001$, коефіцієнт виявлення 2,1), що є результатом аналізу Кокранівської угоди (коефіцієнт виявлення: 1,44). Рак ≥ 2 за ISUP був би пропущений лише у 1,3% (2/152) пацієнтів, якби систематична біопсія була пропущена [251]. Ці висновки підтверджують, що MPT-прицільна біопсія значно перевищує ефективність систематичної біопсії щодо виявлення за ISUP ≥ 2 ступеня в умовах повторної біопсії. У пацієнтів, які раніше не проходили біопсію, різниця виявляється менш помітною, але залишається на користь MPT-прицільної біопсії.

5.2.4.2.3 MPT-прицільна біопсія без систематичної біопсії зменшує виявлення РПЗ 1 ступеня за ISUP порівняно з систематичною біопсією

У сукупних даних 25 прямих порівнянь між систематичною біопсією та MPT-прицільною біопсією коефіцієнт виявлення раку 1 ступеня за ISUP становив 0,62 (95% ДІ: 0,44–0,88) у пацієнтів з попередньою негативною біопсією та 0,63 (95% ДІ: 0,54–0,74) у пацієнтів, які раніше не проходили біопсію [155]. У дослідженнях PRECISION і 4M рівень виявлення пацієнтів зі ступенем 1 за ISUP був значно нижчим у групі MPT-прицільної біопсії порівняно з систематичною біопсією (9% проти 22%, $p < 0,001$, коефіцієнт виявлення 0,41 для PRECISION; 14% проти 25%, $p < 0,001$, коефіцієнт виявлення 0,56 для 4M) [99, 101]. У дослідженні MRI-FIRST MPT-прицільна біопсія виявила значно менше пацієнтів з клінічно незначним РПЗ (визначеним як 1 ступінь за ISUP і максимальною довжиною зразка раку < 6 мм), ніж систематична біопсія (5,6% проти 19,5%, $p < 0,0001$, коефіцієнт виявлення 0,29) [100]. Отже, MPT-біопсія без систематичної біопсії значно зменшує гіпердіагностику захворювань з низьким ризиком порівняно з систематичною біопсією.

5.2.4.2.4 Додаткова цінність поєднання систематичної біопсії та прицільної біопсії

Прицільна біопсія під контролем магнітно-резонансної томографії може бути використана у двох різних діагностичних шляхах: 1) «комбінований шлях», при якому пацієнти з позитивним результатом MPT проходять комбіновану систематичну та прицільну біопсію, а пацієнти з негативним результатом MPT проходять систематичну біопсію; 2) «шлях MPT», при якому пацієнти з позитивним результатом проходять лише MPT-прицільну біопсію, а пацієнтам з негативним результатом MPT біопсія не проводиться взагалі.

Дані Кокранівського мета-аналізу та досліджень MRI-FIRST і 4M свідчать про те, що абсолютна додана цінність систематичної біопсії для виявлення раку ≥ 2 ступеня за ISUP нижча, ніж MPT-прицільна біопсія (див. таблицю 5.4).

У таблиці 5.4 абсолютні додані значення відносяться до відсотка пацієнтів у всій когорті; якщо врахувати поширеність раку, можна обчислити «відносний» відсоток додатково виявленого РПЗ. Додавання біопсії, MPT-прицільної до систематичної біопсії у пацієнтів, які раніше не проходили біопсію, збільшується кількість РПЗ ступеня ≥ 2 і ≥ 3 за ISUP приблизно на 20% і 30% відповідно. В умовах повторної біопсії додавання MPT-прицільної біопсії збільшує виявлення РПЗ ступеня ≥ 2 і ≥ 3 за ISUP приблизно на 40% і 50% відповідно. Якщо не проводити систематичну біопсію у пацієнтів, які раніше не проходили біопсію, буде пропущено приблизно 16% від усіх виявлених випадків РПЗ ступеня ≥ 2 за ISUP і 18% від усіх випадків РПЗ ступеня ≥ 3 за ISUP. В умовах повторної біопсії буде пропущено приблизно 10% РПЗ ступеня ≥ 2 за ISUP і 9% РПЗ ступеня ≥ 3 за ISUP.

Таблиця 5.4: Абсолютні додані значення прицільних і систематичних біопсій для виявлення раку >2 і >3 ступеня за ISUP

		>2 ступеня за ISUP			>3 ступеня за ISUP		
Ступінь злоякісності за ISUP		Кокранівський мета-аналіз* [155]	Дослідження MPT-FIRST [100]	Дослідження 4М [101]	Кокранівський мета-аналіз* [155]	Дослідження MPT-FIRST [100]	Дослідження 4М [101]
Не було біопсії	Додана цінність MPT-TBx	6,3% (4,8–8,2)	7,6% (4,6–11,6)	7,0% (ND)	4,7% (3,5–6,3)	6,0% (3,4–9,7)	3,2% (НД)
	Додана цінність систематичної біопсії	4,3% (2,6–6,9)	5,2% (2,8–8,7)	5,0% (ND)	2,8% (1,7–4,8)	1,2% (0,2–3,5)	4,1% (ND)
	Загальна перевага	27,7% (23,7–32,6)	37,5% (31,4–43,8)	30% (ND)	15,5% (12,6–19,5)	21,1% (16,2–26,7)	15% (НД)
Попередня негативна біопсія	Додана цінність MPT-TBx	9,6% (7,7–11,8)	-	-	6,3% (5,2–7,7)	-	-
	Додана цінність систематичної біопсії	2,3% (1,2–4,5)	-	-	1,1% (0,5–2,6)	-	-
	Загальна перевага	22,8% (20,0–26,2)	-	-	12,6% (10,5–15,6)	-	-

*Інтервали в дужках складають - 95% ДІ

Абсолютна додаткова цінність певної методики біопсії визначається відсотком пацієнтів від загальної кількості когорти, діагностованих лише за допомогою цієї методики біопсії.

ISUP = Міжнародне товариство урологічної патології (ступінь); MRI-TBx = MPT-прицільна біопсія; ND = не визначено

5.2.4.2.5 Уникнення біопсії в «шляху МР»

Діагностична ефективність і кількість процедур біопсії, яких потенційно можна уникнути за допомогою «шляху МР», залежить від порогу Лайкерта/PI-RADS, який використовується для визначення позитивного результату МРТ. У зведених дослідженнях пацієнтів, які раніше не проходили біопсію, пацієнтів з попередніми негативними результатами біопсії, поріг Лайкерта/PI-RADS ≥ 3 дозволив би уникнути 30% (95% ДІ: 23–38) усіх процедур біопсії та пропустити 11% (95% ДІ: 6–18) усіх виявлених випадків РПЗ ≥ 2 за ISUP (відносний відсоток) [155]. Підвищення порогового значення до ≥ 4 дозволило б уникнути 59% (95% ДІ: 43–78) усіх процедур біопсії та пропустити 28% (95% ДІ: 14–48) усіх виявлених раків ≥ 2 ступеня за ISUP [155]. Слід зазначити, що відсоток негативних МРТ (оцінка Лайкерта/PI-RADS ≤ 2) у дослідженнях MRI-FIRST, PRECISION та 4М був 21,1%, 28,9% і 49% відповідно [99-101].

5.2.4.2.6 Практичні міркування

5.2.4.2.6.1 Відтворюваність магнітно-резонансної томографії простати

Незважаючи на використання системи оцінки PI-RADSv2 [247], відтворюваність між зчитувачами МРТ залишається в кращому випадку помірною, що наразі обмежує її широке використання неспеціалізованими радіологами [252]. Проте значне покращення точності МРТ і МРТ-цільової біопсії можна спостерігати з часом, як в академічних, так і в громадських лікарнях, особливо після впровадження оцінки PI-RADSv2 та використання на мультидисциплінарних зустрічах патологічної кореляції та зворотного зв'язку [253-256].

Оновлена версія оцінки PI-RADS (PI-RADSV2.1) була нещодавно опублікована для покращення відтворюваності зчитування, демонструючи покращену ефективність діагностики [153], але ще не була повністю оцінена [248]. Поки ще занадто рано прогнозувати, чи кількісні підходи і комп'ютерні діагностичні системи покращать характеристику уражень, які видно на МРТ [257]. Стандартизація інтерпретації МРТ і перевірки якості отримання та методики МРТ-прицільної біопсії необхідні для оптимізації «шляху МРТ» у великих і малих (неекспертних) центрах [258-260].

5.2.4.2.6.2 Точність і відтворюваність прицільної біопсії

Клінічно значущий РПЗ, не виявлений «шляхом МРТ», може бути пропущений через невдачу МРТ (невидимий рак або неправильне тлумачення зчитувача) або через невдачу націлювання (мішень пропущено або недостатньо взято за допомогою МРТ-прицільної біопсії). У двох ретроспективних дослідженнях 211 і 116 пацієнтів з одностороннім ураженням МРТ, лише біопсія виявила 73,5–85,5% усіх кзРПЗ (ступінь ISUP ≥ 2); поєднання прицільної МРТ-біопсії з систематичною біопсією частки з МРТ-ураженням виявило 96–96,4% усіх випадків кзРПЗ, а комбінована прицільна та систематична біопсія контралатеральної частки виявила лише 81,6–92,7% випадків кзРПЗ [261, 262]. Різниця може відображати помилки націлювання, що призводять до недостатнього відбору пухлини. На точність прицільної МРТ-біопсії суттєво впливає досвід оператора біопсії [252]. Збільшення кількості ядер, взятих на приціл, може частково компенсувати неточність наведення. У ретроспективному дослідженні 479 пацієнтів, які пройшли МРТ-цільову біопсію з 4 ядрами на мішень, які були послідовно позначені, перші 3 ядра виявили 95,1% випадків кзРПЗ [263]. У двох інших ретроспективних дослідженнях 330 і 744 пацієнтів, які пройшли прицільну МРТ-біопсію з кількістю ядер на мішень до 5, стратегії відбору зразків з одним ядром та 3 ядрами виявили 63–75% і 90–93%, відповідно випадків кзРПЗ ступеня ≥ 2 за ISUP, виявлені 5-ядерною стратегією [264, 265]. Ці відсотки, ймовірно, залежать від розміру та розташування ураження, об'єму передміхурової залози або досвіду оператора, але жодне дослідження ще не дало кількісної оцінки впливу цих факторів.

5.2.4.2.6.3 Стратифікація ризиків

Використання стратифікації ризиків для уникнення процедур біопсії

Щільність простатоспецифічного антигену може допомогти уточнити ризик кзРПЗ у пацієнтів, які проходять МРТ, оскільки ПСА-D і оцінка PI-RADS є важливими незалежними предикторами кзРПЗ під час біопсії [266, 267]. У мета-аналізі 8 досліджень об'єднана МРТ NPV для раку ≥ 2 ступеня за ISUP становила 84,4% (95% ДІ: 81,3–87,2) у всій когорті, 82,7% (95% ДІ: 80,5–84,7) у тих, чоловіків хто раніше не проходив біопсію і 88,2% (95% ДІ: 85–91,1) у чоловіків з попередньою негативною біопсією. У підгрупі пацієнтів з ПСА-D $< 0,15$ нг/мл показник NPV збільшився відповідно до 90,4% (95% ДІ: 86,8–93,4), 88,7% (95% ДІ: 83,1–93,3) та 94,1% (95% ДІ: 90,9–96,6) [268]. Навпаки, ризик кзРПЗ досягає 27–40% у пацієнтів з негативним результатом МРТ і ПСА-D $> 0,15$ – $0,20$ нг/мл/см³ [101, 159, 267, 269–271].

На основі мета-аналізу понад 3000 чоловіків, які раніше не проходили біопсію, була розроблена адаптована до ризику таблиця даних кзРПЗ, яка пов'язує оцінку PI-RADS (1-2, 3 і 4-5) з категоріями ПСА-D ($< 0,10$, $0,10$ – $0,15$, $0,15$ – $0,20$ та $> 0,20$ нг/мл) (табл. 5.5) [157]. Наприклад, ризик розвитку раку ≥ 2 ступеня за ISUP у чоловіків, які раніше не проходили біопсію, з оцінкою PI-RADS 1–2 і PSA-D нижче $0,10$ становить 3–4% у групі ризику нижче середнього $< 5\%$ [157]. Ця адаптована до ризику матрична таблиця на основі PSA-D та оцінки ризику МРТ може керувати рішенням про виконання біопсії.

Ці дані застосовні для середнього ступеня поширеності раку ≥ 2 за ISUP 35% (діапазон 28–46%)

у чоловіків, які раніше не проходили біопсію, і потребують коригування з урахуванням поширеності у інших популяцій. В очікуванні валідації багатофакторних інструментів прогнозування ризику на основі МРТ починають з'являтися підтвердження зв'язку результатів МРТ зі значеннями ПСА-D для прийняття рішень щодо біопсії, що може сприяти їх рутинному використанню в клінічній практиці [16, 272]. Треба підкреслити, однак використання ПСА-D наразі залишається обмеженим через відсутність стандартизації вимірювання об'єму передміхурової залози (оцінюється за допомогою ПРД або візуалізації [TRUS або МРТ з використанням різних методів, таких як формула еліпсоїда або планіметрія]). Вплив цієї відсутності стандартизації на оцінку обсягу залишається недооціненим.

Таблиця 5.5: Таблиця даних ризику клінічно значущого раку передміхурової залози залежно від показників PI-RADS і PSA-D категорії у чоловіків, які раніше не проходили біопсію, з клінічною підозрою на серйозне захворювання [157]*

Виявлення клінічно значущого раку передміхурової залози (ступінь 2 і вище за ISUP)					
Категорії ризику за PI-RADS	Переважаючі РПЗ ≥ 2 за ISUP	Групи ризику за ПСА-щільності			
		Низький $< 0,10$	Середній-низький $0,10-0,15$	Середній-високий $0,15-0,20$	Високий $\geq 0,20$
		31% (678/2199)	28% (612/2199)	16% (360/2199)	25% (553/2199)
Зведені дані ризику кзРПЗ					
PI-RADS 1–2	6% (48/839)	3% (11/411)	7% (17/256)	8% (8/104)	18% (12/68)
PI-RADS 3	16% (41/254)	4% (3/74)	13% (11/88)	29% (12/41)	29% (15/51)
PI-RADS 4–5	62% (687/1106)	31% (59/189)	54% (144/286)	69% (148/215)	77% (336/434)
Всі PI-RADS	35% (776/2199)	11% (73/674)	28% (172/612)	47% (168/360)	66% (363/553)
Адаптована до ризику матрична таблиця для прийняття рішень щодо біопсії					
PI-RADS 1-2		Без біопсії	Без біопсії	Без біопсії	Розглянути біопсію
PI-RADS 3		Без біопсії	Розглянути біопсію	Наполягати на біопсії	Виконати біопсію
PI-RADS 4–5		Виконати біопсію	Виконати біопсію	Виконати біопсію	Виконати біопсію
Дуже низький 0–5% кзРПЗ (нижче популяційного ризику) #					
Низький 5–10% кзРПЗ (прийнятний ризик) ##					
Від середнього до низького 0–20% кзРПЗ					
Від середнього до високого 20–30% кзРПЗ					
Високий 30–40% кзРПЗ					
Дуже високий > 40% кзРПЗ					

Thompson IM et al. N Engl J Med. 2004 27 травня;350(22):2239-46. Поширеність раку передміхурової залози серед чоловіків з рівнем простатоспецифічного антигену $\leq 4,0$ нг/мл.

Рекомендації EAU 2019: csPCa 9% (95% ДІ: 6–14%).

Таблиця адаптована з: Schoots, IG and Padhani AR. BJU Int 2021 127(2):175. Рішення щодо біопсії з урахуванням ризику на основі магнітно-резонансної томографії передміхурової залози та щільності простатоспецифічного антигену для уникнення посиленої біопсії під час першої діагностичної оцінки раку передміхурової залози з дозволу Wiley

Поєднання результатів МРТ з оцінкою ПСАЗ також може покращити стратифікацію ризиків [273]. Декілька груп розробили комплексні калькулятори ризиків, які поєднують дані МРТ з простими клінічними даними як інструментом для прогнозування наступних результатів біопсії [274]. Під час зовнішньої перевірки вони, як правило, не перевершували калькулятори

ризик у враховуючи дані MPT (ERSPC і Prostate Cancer Prevention Trial) з хорошою дискримінаційною здатністю (як вимірюється AUC). Однак вони також мали тенденцію до неправильного калібрування зі заниженим або завищеним прогнозуванням ризику раку >2 ступеня за ISUP [275, 276]. В одному дослідженні, у якому проводилася зовнішня оцінка чотирьох калькуляторів ризику, які поєднували результати MPT і клінічні дані, лише два продемонстрували явну чисту користь, якщо прийнято ризик хибнонегативного прогнозу 15%. Інші були шкідливими для цього рівня ризику порівняно зі стратегією «всієї біопсії» [275]. Це ілюструє залежність моделей ризиків від поширеності. Повторне калібрування з урахуванням місцевої поширеності можливе, але цей підхід є складним у рутинній клінічній практиці, оскільки місцеву розповсюдженість важко оцінити та може змінюватися з часом.

Використання стратифікації ризику, щоб уникнути MPT і процедури біопсії

Ретроспективний аналіз, який включав 200 чоловіків з проспективної бази даних пацієнтів, які пройшли MPT і комбіновану систематичну та прицільну біопсію, показав, що попереднє використання Роттердамського калькулятора ризику РПЗ дозволило б уникнути MPT та біопсії у 73 чоловіків (37%). З цих 73 чоловіків 10 мали рак 1 ступеня за ISUP і 4 мали рак 2 ступеня за ISUP [277]. Проспективне багатоцентрове дослідження оцінювало кілька діагностичних шляхів у 545 чоловіків, які раніше не проходили біопсію, які пройшли MPT і систематичну та прицільну біопсію. Використання поріг >30 для виконання MPT і біопсії за РНІ дозволив би уникнути MPT і біопсії у 25% чоловіків за рахунок пропуску 8% випадків раку >2 ступеня за ISUP [278]. Інше проспективне багатоцентрове дослідження, яке включало 532 чоловіків (з або без біопсії передміхурової залози в анамнезі), показало, що використання порогу >10% тесту Stockholm3 для виконання MPT і біопсії дозволило б уникнути MPT і біопсії у 38% чоловіків за рахунок відсутності 8% випадків раку >2 ступеня ISUP [279].

5.2.4.2.6.4 Потенційне зміщення ступеня злоякісності раку, викликане покращенням MPT діагностики та MPT-прицільної біопсії

Результати магнітно-резонансної томографії є значущими предикторами несприятливих ознак патології на зразках простатектомії та виживаності без біохімічного рецидиву (БХР) після РПЕ або ПТ [84, 280-282]. Крім того, видимі на MPT пухлини збагачені молекулярними ознаками агресивності порівняно з невидимими ураженнями [283]. Таким чином, MPT дійсно визначає агресивні пухлини.

Проте, оскільки MPT-прицільна біопсія більш чутлива, ніж систематична біопсія у виявленні ділянок раку високого ступеня злоякісності, рак >2 ступеня за ISUP, виявлений за допомогою прицільної MPT-біопсії в середньому має кращий прогноз, ніж той, що виявляється за допомогою класичного діагностичного шляху (феномен Will Rogers [86]). Це проілюстровано ретроспективною серією 1345 пацієнтів, яким виконували РПЕ, яка показала, що в усіх групах ризику пацієнти, у яких діагностика проводилась за допомогою прицільної MPT-біопсії мали кращу виживаність без БХР, ніж пацієнти з раком, діагностованим лише за допомогою систематичної біопсії [84]. Щоб пом'якшити цей зсув ступеня, у разі прицільних біопсій консенсусна конференція ISUP у 2019 році рекомендувала використовувати загальну оцінку ISUP, яка підсумовує результати всіх зразків біопсії з одного MR ураження, а не використовувати результат основного дослідження зразка з найвищим ступенем за ISUP [89]. Коли буде доступне тривале спостереження за пацієнтами, які пройшли прицільну MPT-біопсію, необхідно буде переглянути визначення груп ризику. У той же час, результати MPT-прицільної біопсії необхідно інтерпретувати в контексті цієї потенційної зміни ступеня [284].

5.2.4.2.7 Результати MPT та націленої MPT біопсії залежать від апіорного ризику csPCa

«Шлях МРТ» є привабливим, оскільки він може зменшити кількість процедур біопсії, зменшити виявлення РПЖ низького ступеня, зберігаючи (або навіть покращуючи) виявлення csPCa порівняно із систематичною біопсією. Проте результати МРТ необхідно інтерпретувати у світлі апіорного ризику розвитку цРСПЗ. Стратифікація ризику, яка поєднує клінічні дані, результати МРТ та (можливо) інші біомаркери, допоможе в майбутньому визначити тих пацієнтів, які можуть безпечно уникнути біопсії. По-друге, відтворюваність МРТ між зчитувачами в кращому випадку помірна. Сучасні методи націлювання біопсії залишаються неточними, і на їх точність суттєво впливає досвід оператора. Як наслідок, може знадобитися від 3 до 5 кернів для біопсії на мішень, щоб зменшити ризик пропуску або недостатнього взяття зразків ураження, навіть із системами злиття УЗД/МР. Досліджуються інші «розширені» шаблони для біопсії, орієнтовані на МРТ, і перілезіональні (див. Розділ 5.2.7.1.4). По-третє, використання МРТ перед біопсією може спричинити зміну ступеня, навіть із використанням сукупного ступеня ISUP для кожного МРТ-ураження, націленого на біопсію (див. Розділ 5.2.4.2.6). Клініцисти повинні інтерпретувати результати біопсії, націленої на МРТ, у контексті цієї потенційної зміни ступеня. У майбутньому буде необхідний перегляд визначень груп ризику, щоб врахувати більш широке використання МРТ та прицільна біопсія МРТ. Нарешті, слід підкреслити, що «МР-шлях» оцінювався лише у пацієнтів, у яких був визнаний достатньо високий ризик кзРПЗ, який потребував біопсію на основі стандартної клінічної оцінки, включаючи ПСА. Магнітно-резонансна томографія у осіб без будь-якої підозри на РПЗ може призвести до збільшення кількості хибно позитивних результатів та подальших непотрібних біопсій.

5.2.4.3 Рекомендації щодо МРТ при прийнятті рішення про біопсію

Вступна заява	Рівень доказів
Систематична біопсія є прийнятним підходом, якщо МРТ недоступна	3

Рекомендації для всіх пацієнтів	Рейтинг вагомості
Не використовуйте магнітно-резонансну томографію (МРТ) як початковий інструмент скринінгу.	Сильна
Дотримуйтеся рекомендацій PI-RADS щодо отримання та інтерпретації МРТ та оцінюйте результати МРТ на засіданнях мультидисциплінарних груп зі зворотним зв'язком щодо патології	Сильна

Рекомендації для пацієнтів, у яких не виконували біопсію	Рейтинг вагомості
Перед біопсією передміхурової залози виконуйте МРТ	Сильна
Якщо результат МРТ позитивний (тобто PI-RADS ≥ 3), комбінуйте прицільну та систематичну біопсію.	Сильна
Коли результат МРТ негативний (тобто PI-RADS ≤ 2), а клінічна підозра на РПЗ низька (наприклад, щільність ПСА $< 0,15$ нг/мл), пропустіть біопсію на основі спільного прийняття рішення з пацієнтом.	Слабка

Рекомендації для пацієнтів із попередньою негативною біопсією	Рейтинг вагомості
Перед біопсією передміхурової залози виконуйте МРТ	Сильна
Якщо результат МРТ позитивний (тобто PI-RADS ≥ 3), виконайте лише прицільну біопсію.	Слабка
Якщо результат МРТ негативний (тобто PI-RADS ≤ 2), а клінічна підозра на РПЗ висока, виконайте систематичну біопсію на основі спільного прийняття рішень з пацієнтом	Сильна

5.2.5 Вихідне рішення щодо біопсії

Необхідність біопсії передміхурової залози залежить від рівня ПСА, інших біомаркерів та/або

підозрілого ПРД та/або візуалізації (див. Розділ 5.2.4). Слід також врахувати вік, можливі супутні захворювання та терапевтичні наслідки і обговорити заздалегідь [253]. Стратифікація ризику є потенційним інструментом для зменшення кількості непотрібних біопсій [285].

Обмежене підвищення тільки ПСА не повинно спонукати до негайної біопсії. Рівень простатоспецифічного антигена слід перевірити через кілька тижнів у тій же лабораторії, використовуючи той самий стандартизований аналіз (тобто відсутність еякуляції, маніпуляцій та інфекцій сечовивідних шляхів [ІСШ]) [286, 287]. Емпіричні антибіотики у безсимптомних пацієнтів для зниження ПСА не слід застосовувати [288].

Біопсія під контролем ультразвуку (УЗД) та/або МРТ-прицільна біопсія тепер є стандартом лікування (СЛ-SOC). Біопсія простати виконується будь-яким трансректальним або трансперінеальним доступом. Рівень виявлення раку при проведенні без попередньої МРТ можна порівняти між двома підходами [257], однак деякі дані свідчать про зниження ризику інфекції при трансперінеальному шляху (див. Розділ 5.2.8.1.1) [289, 290]. Трансуретральну резекцію передміхурової залози (TURP) не слід використовувати як інструмент для виявлення раку [291].

5.2.6 Рішення щодо повторної біопсії

5.2.6.1 Повторення біопсії після попередньої негативної біопсії

Чоловікам з попередньою негативною систематичною біопсією слід запропонувати МРТ передміхурової залози, а у випадку результатів PIRADS >3 необхідно зробити повторну (прицільну) біопсію. Іншими показаннями до повторної біопсії є:

- підвищення та/або постійне підвищення ПСА (див. Таблицю 5.3 для оцінки ризику);
- підозрілий результат ПРД, ризик РПЗ 5–30% [179, 180];
- внутрішньопотокова карцинома як поодинокий висновок, >90% ризик асоційованого РПЗ високого ступеня злоякісності [292];

У сучасній серії біопсій ймовірність виявлення кЗРПЗ після контрольної біопсії після діагностики атипової малої ацинарної проліферації та інтраепітеліальної неоплазії передміхурової залози високого ступеня злоякісності становила лише 6-8%, що незначно відрізняється від контрольної біопсії після негативної біопсії [293, 294].

Додаткова цінність інших біомаркерів залишається незрозумілою (див. Розділи 5.2.3.1 і 5.2.3.2).

5.2.6.2 Сатураційна біопсія

Частота РПЗ, виявленого за допомогою повторної сатураційної біопсії (>20 зразків), становить 30–43% і залежить від кількості зразків, взятих під час попередніх біопсій [295]. Сатураційна біопсія може бути виконана за допомогою трансперінеальної техніки, яка виявляє додаткові 38% РПЗ. Рівень затримки сечі суттєво коливається від 1,2% до 10% [296-299].

5.2.7 Процедура біопсії передміхурової залози

5.2.7.1 Місця забору зразків та кількість зразків

5.2.7.1.1 Систематична біопсія під контролем ультразвуку

Для систематичних біопсій ділянки зразків повинні бути двосторонніми від верхівки до основи, якомога далі ззаду та латеральніше периферичної ділянки залози, незалежно від використовуваного підходу. Біопсія з використанням секстанту (6 біоптатів) більше не вважається адекватною. Рекомендується принаймні 8 систематичних біопсій передміхурової залози розміром близько 30 см³ [3]. Рекомендується від десяти до 12 біопсій для більшої простати, причому >12 біопсій не є значно переконливішим [300, 301].

Додаткові зразки слід отримати з підозрілих ділянок, виявлених за допомогою ПРД або МРТ перед біопсією; кілька (3–5) зразків слід взяти з кожного ураження, видимого на МРТ (див.

Розділ 5.2.4.2.7.2). Їх можна отримати за допомогою когнітивного наведення, програмного забезпечення для синтезу УЗД/МР або прямого наведення. Актуальна література, в тому числі систематичні огляди і мета-аналізи, не демонструє чіткої переваги однієї методики, під візуальним контролем, над іншою [250, 302-305].

5.2.7.1.2 Сатураційна біопсія під ультразвуковим контролем

У разі позитивного результату МРТ із взяттям зразків для цільової біопсії додавання ядер-матриць може дещо збільшити виявлення значного раку, але також збільшує виявлення незначного раку [103, 307]. Обґрунтування цього слід ретельно розглядати для індивідуального пацієнта.

5.2.7.1.3 МРТ-прицільна біопсія

Якщо МРТ показала підозріле ураження, можна отримати МРТ-прицільну біопсію за допомогою когнітивного наведення, програмного забезпечення синтезу УЗД/МР або прямого наведення «in-bore». Сучасна література, включаючи систематичні огляди та мета-аналіз, не демонструє чіткої переваги однієї методики під контролем засобів візуалізації над іншою [250, 302-305]. Однак, що стосується підходу, єдиний систематичний огляд і мета-аналіз порівнюють МРТ-прицільну трансректальну біопсію з МРТ-прицільною трансперінеальною біопсією, аналізуючи 8 досліджень, показали вищу чутливість щодо виявлення кЗРПЗ при трансперінеальному доступі (86% проти 73%) [306]. Ця користь була особливо вираженою для передніх пухлин. Кілька (3–5) ядер слід взяти з кожного ураження (див. Розділ 5.2.4.2.7.2).

5.2.7.1.4 До «розширеної» МРТ-прицільної біопсії?

Як описано в розділі 5.2.4.2.6.2, додаткова цінність систематичної біопсії частково пояснюється тим фактом, що вона компенсує напрямні неточності прицільної біопсії. Таким чином, досліджуються стратегії біопсії з декількома периферійними (регіональними) прицільними зразками, отриманими на додаток до МРТ-направлених цільових зразків. [261, 262, 307-310]. Потрібні проспективні клінічні випробування, щоб оцінити, чи можуть ці стратегії замінити комбінацію систематичної та прицільної біопсії, які наразі рекомендовані в якості діагностичної процедури у чоловіків з позитивними результатами МРТ.

5.2.8 Резюме доказів та рекомендації щодо біопсії пухлин передміхурової залози

Резюме доказів	Рівень доказів
Огляд літератури, включно зі схемами багаторазової біопсії, свідчить про те, що схема з 10-12 зразків є оптимальною для більшості пацієнтів з початковою та повторною біопсією, залежно від розміру передміхурової залози. Дані схеми біопсії мають бути досить зваженими у напрямку до латеральної сторони та верхівки передміхурової залози, щоб максимізувати взяття зразка з периферичної зони [3].	3
Систематичний огляд і мета-аналіз, у якому порівнювали МРТ-прицільну трансректальну біопсію з МРТ-прицільною трансперінеальною біопсією, аналізуючи 8 досліджень, показали вищу чутливість у виявленні кЗРПЗ при трансперінеальному доступі (86% проти 73%).	2
Сучасна література, включаючи систематичні огляди та мета-аналізи, не демонструє явної переваги одного методу з візуалізацією (когнітивне наведення, програмне забезпечення для синтезу УЗ/МР або пряме керівництво) над іншим.	2

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Принаймні 8 систематичних біопсій рекомендовано для передміхурової залози розміром приблизно 30 см ³ , а від 10 до 12 біопсій рекомендується до передміхурових залоз більшого розміру, при цьому >12 біопсій не є більш переконливими.	Сильна
Трансперінеальна біопсія є кращою ніж трансректальна.	Сильна
Якщо МРТ виявило підозріле ураження, можна отримати МРТ-прицільну біопсію за допомогою когнітивного наведення, програмного забезпечення для синтезу УЗД/МР або прямого наведення «in-bore».	Слабка

5.2.8.1 Антибіотики перед біопсією

5.2.8.1.1 Трансперінеальна біопсія пухлин простати

Загалом у семи рандомізованих дослідженнях за участю 1330 пацієнтів порівнювали вплив біопсії на інфекційні ускладнення. Інфекційні ускладнення були значно частішими після трансректальної біопсії (37 подій серед 657 чоловіків) порівняно з трансперінеальною біопсією (22 події серед 673 чоловіків) (ВР: 1,81 [діапазон 1,09–3,00], 95% ДІ) [311–318]. Крім того, систематичний огляд, який включає 165 досліджень з 162 577 пацієнтами, описуючи частоту сепсису 0,1% і 0,9% для трансперінеальних і трансректальних біопсій відповідно [319]. Нарешті, популяційне дослідження у Великій Британії, яке включало 486 467 біопсій протягом понад десятиліття з 2008 по 2019 роки, показало нижчі показники сепсису та інфекції при трансперінеальній порівняно з трансректальною біопсією (0,53% проти 0,31%, $p < 0,001$) [320]. Наявні дані демонструють, що слід відмовитися від трансректального підходу на користь трансперінеального, незважаючи на будь-які можливі логістичні проблеми.

На сьогоднішній день не було опубліковано жодного РКД, яке б досліджувало різні схеми антибіотикопрофілактики трансперінеальної біопсії пухлин передміхурової залози. Однак, оскільки це чиста процедура, яка дозволяє уникнути ректальної флори, хінолони або інші антибіотики для покриття ректальної флори можуть не знадобитися. Було показано, що однієї дози цефалоспину лише для покриття шкірних комменсалів достатньо в кількох когортних серіях [299, 321]. Попередній негативний аналіз сечі середнього струму та звичайна хірургічна дезінфекційна підготовка шкіри промежини є обов'язковими. В одному з найбільших досліджень на сьогоднішній день 1287 пацієнтам проводили трансперінеальну біопсію лише під місцевою анестезією [322]. Антибіотикопрофілактика полягала в одноразовій пероральній дозі цефуроксиму або цефалексину. Пацієнти з заміною серцевого клапана отримували амоксицилін і гентаміцин, а пацієнти з важкою алергією на пеніцилін отримували сульфаметоксазол. Хінолони не використовувалися. Лише у одного пацієнта розвилася інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) з позитивним посівом сечі, і не було жодного уросепсису, який потребував би госпіталізації.

В іншому дослідженні 577 послідовних пацієнтів, яким проводили трансперінеальну біопсію з використанням внутрішньовенної одноразової профілактичної дози цефазоліну, один пацієнт (0,2%) страждав на простатит, який не потребував госпіталізації [299]. Випадків сепсису не було. У подальшому дослідженні 485 пацієнтів, які застосовували лише цефазолін, у 4 пацієнтів (0,8%) виникли інфекційні ускладнення [323].

Коментар робочої групи:

В Україні на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб сульфаметоксазол зареєстрований тільки у складі комбінованого лікарського засобу.

5.2.8.1.2 Трансректальна біопсія простати

Мета-аналіз восьми РКВ, що включав 1786 чоловіків, показав, що використання ректального препарату повідон-йод перед біопсією, на додаток до антимікробної профілактики, призвело до значно нижчого рівня інфекційних ускладнень (ВР: 0,55, 95% ДІ: 0,41–0,72) [318, 324–329]. Окремі РКД не показали жодних доказів користі для дезінфекції шкіри промежини [330], але повідомляли про переваги ректального препарату повідон-йоду перед біопсією порівняно з застосуванням після біопсії [331].

Мета-аналіз чотирьох РКД, що включав 671 чоловіка, оцінював використання ректальної підготовки за допомогою клізми перед трансректальною біопсією. Не було виявлено суттєвої переваги щодо інфекційних ускладнень (ВР: 0,96, 95% ДІ: 0,64–1,54) [318, 332–334].

Мета-аналіз 26 РКД із 3857 пацієнтами не виявив жодних доказів того, що використання перипростатичної ін'єкції місцевої анестезії призвело до більшої кількості інфекційних ускладнень, ніж без ін'єкції (ВР: 1,07, 95% ДІ: 0,77–1,48) [318]. Мета-аналіз 9 РКД, що включав 2230 пацієнтів, виявив, що розширені систематичні біопсії показали інфекційні ускладнення, порівняні зі стандартною систематичною біопсією (ВР: 0,80, 95% ДІ: 0,53–1,22) [318]. Додаткові мета-аналізи не виявили різниці в ускладненнях інфекцій щодо типу направляючої для голки (одноразова чи багаторазова), типу голки (коаксіальна чи некоаксіальна), розміру голки (велика чи маленька) та кількості ін'єкцій у блок навколопростатичних нервів (стандартний або розширений) [318].

Мета-аналіз одинадцяти досліджень, що включав 1753 пацієнтів, продемонстрував значне зниження кількості інфекцій після трансректальної біопсії передміхурової залози при застосуванні антимікробної профілактики порівняно з плацебо/контролем (ВР: 0,56, 95% ДІ: 0,40–0,77) [335].

Фторхінолони традиційно використовуються для антибіотикопрофілактики в цій ситуації; однак надмірне та неправильне використання фторхінолонів призвело до підвищення резистентності до фторхінолонів. Крім того, Європейська комісія запровадила суворі нормативні умови щодо використання фторхінолонів, що призвело до призупинення показань для періопераційної антибіотикопрофілактики, включаючи біопсію простати [336].

Систематичний огляд і мета-аналіз антибіотикопрофілактики для запобігання інфекційним ускладненням після біопсії передміхурової залози дійшли висновку, що в країнах, де дозволені фторхінолони в якості антибіотикопрофілактики рекомендується мінімум повний одноденний прийом, а також таргетна терапія у випадку резистентності до фторхінолонів або розширена профілактика (комбінація двох або більше різних класів антибіотиків) [335]. У країнах, де використання фторхінолонів призупинено, цефалоспорины або аміноглікозиди можуть використовуватися як окремі засоби з порівнянними інфекційними ускладненнями на основі мета-аналізу двох РКД [335]. Мета-аналіз трьох РКД показав, що фосфоміцину трометамол перевершує фторхінолони (ВР: 0,49, 95% ДІ: 0,27–0,87) [335], але рутинне загальне використання слід критично оцінювати через відповідні інфекційні ускладнення, про які повідомлялося в нерандомізованих дослідженнях [337]. Іншою можливістю є використання розширеної профілактики без фторхінолонів, хоча стандартної комбінації на сьогоднішній день не встановлено. Нарешті, цільова профілактика, заснована на ректальному мазку/посіві калу, є вірогідною, але РКД щодо нефторхінолонів відсутні. Див. малюнок 5.1 щодо процесу біопсії простати, щоб зменшити інфекційні ускладнення.

На основі мета-аналізу запропонована антимікробна профілактика перед трансректальною біопсією може включати:

1. Цілеспрямовану профілактику на основі ректального мазка або посіву калу.
2. Розширену профілактику — два або більше різних класів антибіотиків (зверніть увагу: цей варіант суперечить програмам антибіотикотерапії).
3. Альтернативні антибіотики:
 - фосфоміцину трометамол (наприклад, 3 г до та 3 г через 24–48 годин після біопсії);
 - цефалоспорини (наприклад, цефтріаксон 1 г внутрішньом'язово; цефіксим 400 мг перорально протягом 3 днів, починаючи за 24 години до біопсії) аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин 3 мг/кг внутрішньом'язово; амікацин 15 мг/кг внутрішньом'язово).

5.2.8.2 Резюме доказів та рекомендації щодо виконання біопсії передміхурової залози (відповідно до рекомендацій Комісії EAU з урологічних інфекцій)

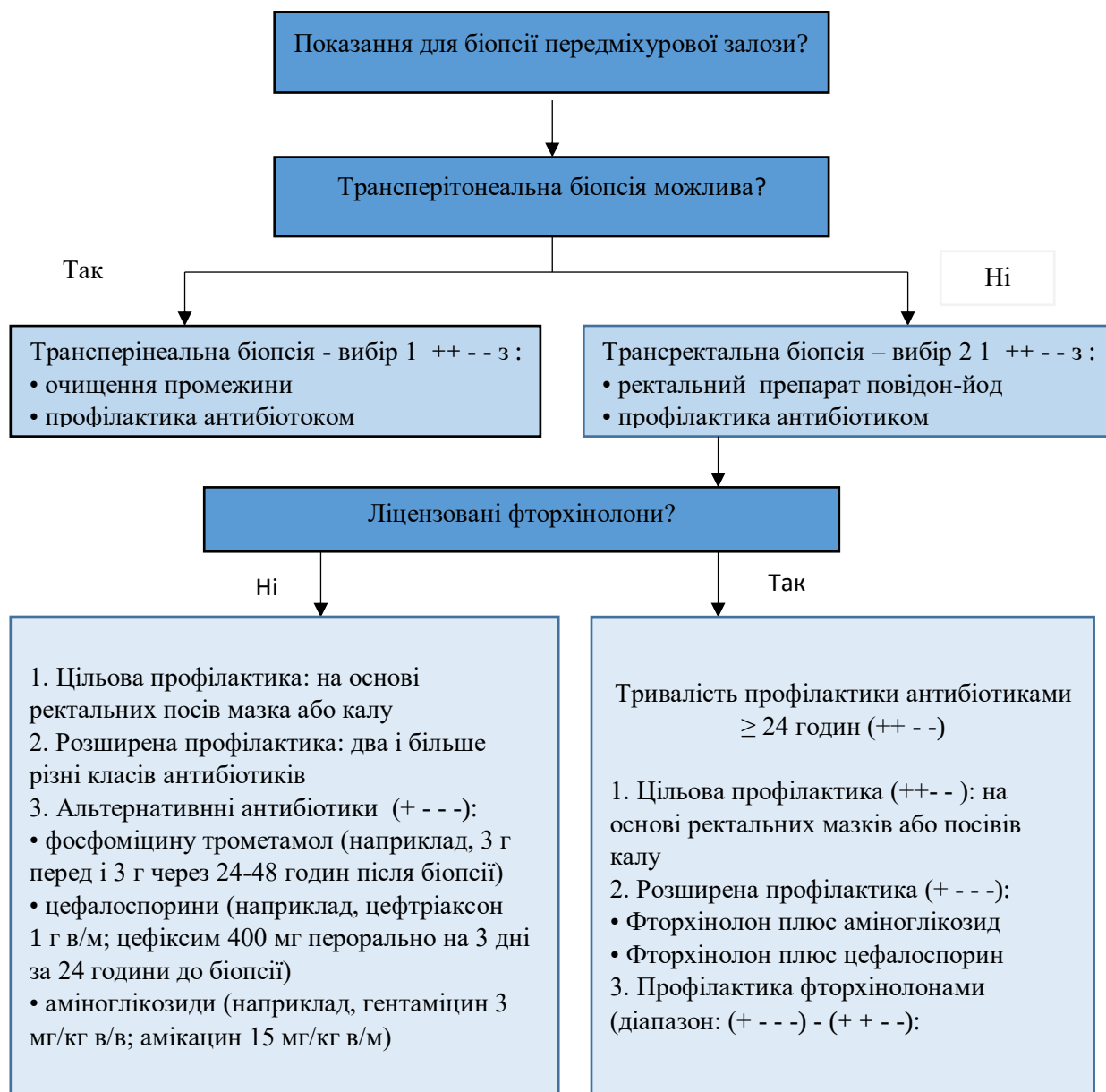
Резюме доказів	Рівень доказів
Мета-аналіз семи досліджень, які включали 1330 пацієнтів, показав значне зниження інфекційних ускладнень у пацієнтів, які проходили трансперінеальну біопсію, порівняно з трансректальною біопсією.	1a
Мета-аналіз восьми РКВ, що включав 1786 чоловіків, показав, що використання ректального препарату повідон-йод перед трансректальною біопсією, на додаток до антимікробної профілактики, призвело до значного зменшення інфекційних ускладнень.	1a
Мета-аналіз одинадцяти досліджень за участю 1753 пацієнтів продемонстрував значне зниження інфекцій після трансректальної біопсії при застосуванні антимікробної профілактики порівняно з плацебо/контролем.	1a

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Виконуйте біопсію передміхурової залози трансперінеальним доступом через менший ризик інфекційних ускладнень.	Сильна
Використовуйте звичайну хірургічну дезінфекцію шкіри промежини для трансперінеальної біопсії.	Сильна
Використовуйте ректальне очищення повідон-йодом у чоловіків перед трансректальною біопсією простати.	Сильна
Не використовуйте фторхінолони для біопсії простати відповідно до остаточного рішення Європейської комісії щодо EMEA/H/A-31/1452.	Сильна
Використовуйте цільову профілактику на основі ректального мазка або посіву калу; розширену профілактику (два або більше різних класів антибіотиків); або альтернативні антибіотики (наприклад, фосфоміцину трометамол, цефалоспорин, аміноглікозид) для антибіотикопрофілактики трансректальної біопсії.	Слабка
Використовуйте одноразову пероральну дозу цефуроксиму, або цефалексину, або цефазоліну як антибіотикопрофілактику для трансперінеальної біопсії. Пацієнтам з важкою алергією на пеніцилін можна призначати сульфаметоксазол.	Слабка
Переконайтеся, що зразки біопсії передміхурової залози з різних ділянок подано окремо для обробки та висновку щодо патології.	Сильна

***Примітка щодо показників вагомості рекомендацій:**

Наведені вище оцінки сили пояснюються тут через основні клінічні наслідки цих нових рекомендацій. Хоча дані, які демонструють нижчий ризик інфікування через трансперінеальний підхід, мають низький рівень достовірності, їх статистична та клінічна значущість гарантує високий рівень рекомендацій. Рутинній хірургічній дезінфекції шкіри при трансперінеальній біопсії та повідон-йодовому ректальному очищенню при трансректальній біопсії також дають високі оцінки, оскільки хоча якість даних низька, клінічна користь висока, а практичне застосування просте. «Сильна» рекомендація дається для уникнення фторхінолонів при біопсії передміхурової залози через юридичні наслідки в Європі.

Рисунок 5.1: Робочий процес біопсії передміхурової залози для зменшення інфекційних ускладнень*



Класи доказів робочої групи GRADE.

- **Висока впевненість:** ($\oplus\oplus\oplus\oplus$) дуже впевнений, що справжній ефект близький до оцінки ефекту.
- **Помірна впевненість:** ($\oplus\oplus\oplus-$) помірно впевнений в оцінці ефекту: справжній ефект, імовірно, буде близьким до оцінки ефекту, але існує ймовірність, що він суттєво відрізняється.
- **Низька впевненість:** ($\oplus\oplus--$) довіра до оцінки ефекту обмежена: справжній ефект може суттєво відрізнятися від оцінки ефекту.
- **Дуже низька впевненість:** ($\oplus---$) дуже низька впевненість в оцінці ефекту: справжній ефект, імовірно, суттєво відрізняється від оцінки ефекту.

**Ілюстрація адаптована з Pilatz et al., [338] з дозволу Elsevier.*

5.2.8.3 Місцева анестезія перед біопсією

Рекомендується періпростатична блокада під контролем УЗД [339]. При цьому не важливо, чи депо верхівкове чи базальне. Інтраректальна інстиляція місцевої анестезії поступається

періпростатичній інфільтрації [340]. Місцева анестезія також може бути ефективно використана для прицільної МРТ та системної трансперінеальної біопсії [341]. Пацієнтів розміщують в літотомічному положенні. Бупівакаїн вводять у шкіру промежини та підшкірні тканини з подальшим введенням через дві хвилини періпростатичною блокадою. Систематичний огляд, що оцінює біль у 3 порівняльних дослідженнях трансперінеальної проти трансректальної біопсії, виявив, що трансперінеальний підхід значно посилює біль пацієнта (ВР: 1,83 [1,27–2,65]) [342]. У рандомізованому порівнянні комбінація блокади періпростатичного та статевого нерва анестезія зменшила біль під час трансперінеальних біопсій порівняно з лише періпростатичною анестезією [343]. Прицільні біопсії можна взяти за допомогою брахітерапевтичної сітки або пристрою для наведення голки від руки під місцевою інфільтраційною анестезією [341, 344, 345].

5.2.8.4 Ускладнення

Ускладнення біопсії TRUS наведено в табл. 5.6 [316]. Смертність після біопсії простати вкрай рідкісна і більшість є наслідком сепсису [126]. Низькі дози аспіріну більше не є абсолютним протипоказанням [346]. Систематичний огляд виявив сприятливі показники інфікування при трансперінеальній біопсії порівняно з біопсією TRUS з подібною частотою гематурії, гематоспермії та затримки сечі [347]. Мета-аналіз 4280 чоловіків, рандомізованих між трансперінеальною та TRUS біопсіями в 13 дослідженнях не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті ускладнень, однак дані щодо сепсису порівнювали лише у 497 чоловіків, яким проводили TRUS біопсію, з 474, яким проводили трансперінеальну біопсію. Трансперінеальний підхід вимагав більшої (місцевої) анестезії [348].

Таблиця 5.6: Відсоток ускладнень на сеанс TRUS біопсії, незалежно від кількості зразків

Ускладнення	Відсоток уражених пацієнтів
Гематоспермія	37,4
Гематурія >1 дня	14,5
Ректальна кровотеча <2 днів	2,2
Простатит	1,0
Лихоманка >38,5°C	0,8
Епідидиміт	0,7
Ректальна кровотеча >2 днів +/- хірургічне втручання	0,7
Затримка сечі	0,2
Інші ускладнення, що потребують госпіталізації	0,3

5.2.8.5 Біопсія сім'яного міхура (SV)

Показання до біопсії сім'яного міхура погано визначені. При рівні ПСА >15 нг/мл ймовірність залучення сім'яного міхура становить 20–25% [349]. Біопсія сім'яного міхура з метою визначення стадії є корисною, якщо вона має вирішальний вплив на лікування, наприклад, виключає радикальне видалення пухлини або потенційну подальшу променеву терапію (ПТ). Її додаткова цінність проти МРТ сумнівна.

5.2.8.6 Біопсія перехідної зони

Забір зразків перехідної зони під час базової біопсії має низький рівень виявлення і повинна обмежуватися ураженнями, виявленими на МРТ або повторними біопсіями [350].

5.2.9 Патогістологія пункційної біопсії передміхурової залози

5.2.9.1 Обробка

Біопсії зразків з різних ділянок передміхурової залози обробляються окремо. Перед обробкою записують кількість і довжину зразків. Довжина біопсійної тканини суттєво корелює з частотою виявлення РПЗ [351]. Для досягнення оптимального сплюснення та вирівнювання три зразка повинні бути максимально вбудовані на касету тканини, а губки або папір повинні бути використані для підтримування тканин розтягнутими та плоскими [352, 353]. Для оптимізації виявлення невеликих уражень і підвищення точності класу парафінові блоки слід розрізати на трьох рівнях і незабарвлені зрізи можна залишити для імуногістохімічного дослідження (ІГХ) [354].

5.2.9.2 Мікроскопія та звітність

Діагноз РПЗ ґрунтується на гістології. Діагностичні критерії включають ознаки, патогномонічні для раку, основні та другорядні ознаки, що сприяють розвитку раку і ознаки проти раку. Допоміжне фарбування та додаткові (глибші) зрізи слід розглядати при виявленні підозрілого ураження [354-356]. Невпевненість у діагнозі вирішується консультацією на рівні відділів або зовнішньою консультацією [354]. У розділі 5.2.8.3 наведено рекомендовану термінологію для звітування про біопсію передміхурової залози [352]. Необхідно повідомити тип і підтип РПЗ, наприклад, про ацинарну аденокарциному (>95% РПЗ), протокову аденокарциному (<5%) і низькодиференційовану дрібноклітинну або великоклітинну нейроендокринну карциному (<1%), навіть якщо вона становить невелику частку РПЗ. Чіткий агресивний характер протокової аденокарциноми та дрібноклітинної/великоклітинної нейроендокринної карциноми слід прокоментувати у патологічному висновку [352]. Останніми роками було накопичено значні докази, які підтверджують, що серед випадків 4 ступеня за Глісоном експансивний крибриформний малюнок несе підвищений ризик біохімічного рецидиву, метастатичного захворювання та смерті від захворювання [357, 358]. Рекомендується звітувати про цей підтип на основі встановлених критеріїв [89, 359]. Внутрішньопотоковий рак, який визначається як поширення ракових клітин на вже існуючі протоки передміхурової залози та ацинуси, розтягуючи їх зі збереженням базальних клітин [89], слід відрізнити від ППН високого ступеня [360], оскільки він дає несприятливий прогноз з точки зору біохімічного рецидиву і специфічної для раку виживаності (CSS) [361, 362]. Про його наявність слід повідомити незалежно, чи він виникає ізольовано, чи пов'язаний з аденокарциномою [89].

5.2.9.2.1 Рекомендована термінологія для звітування про біопсію передміхурової залози [287]

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Доброякісна/негативна на злоякісність; якщо необхідно, додайте опис	Сильна
Активне запалення	
Гранулематозне запалення	
Інтраепітеліальне новоутворення передміхурової залози (ІНПЗ) високого ступеня	
ІНПЗ високого ступеня з атиповими залозами, з підозрою на аденокарциному (PINATYP).	
Вогнище атипових залоз/ураження, підозріле на аденокарциному/атипову проліферацію малих ацинусів (передміхурової залози), підозрілі на рак	
Аденокарцинома, вкажіть тип і підтип, а також наявність або відсутність	

крибриподібного малюнка	
Внутрішньопротокова карцинома	

Про кожну ділянку біопсії слід повідомляти окремо, включаючи її місце розташування (відповідно до місця взяття зразка) та гістопатологічні результати, які включають гістологічний тип і ступінь ISUP 2014 [88]. МРТ-прицільні біопсії, що складаються з кількох зразків на мішень, повинні повідомляти агрегований (або зведений) ступінь за ISUP і відсоток карциноми високого ступеня злоякісності повинні бути представлені для кожного цільового ураження [89]. Якщо прицільні біопсії негативні, слід відзначити наявність специфічної доброякісної патології, такої як щільне запалення, фіброзно-м'язова гіперплазія або гранулематозне запалення [89, 363]. Також повідомляється загальна оцінка за ISUP, яка включає всі систематичні (нецільові) і цільові біопсії (див. Розділ 4.2). Глобальна оцінка ISUP враховує всі позитивні щодо карциноми біопсії шляхом оцінки загального ступеня кожного наявного ступеня за Глісоном. Наприклад, якщо три ділянки біопсії повністю складаються з 3 балів за Глісоном, а одне місце біопсії – лише з 4 балів за Глісоном, глобальна оцінка за ISUP буде 2 (тобто GS 7[3+4]) або 3 (тобто GS 7[4+ 3]), тоді як гіршию оцінкою буде 4 ступінь за ISUP (тобто GS 8[4+4]). Недавні публікації продемонстрували, що загальний ступінь ISUP є дещо вищим у прогнозуванні ступеня простатектомії за ISUP [364] та BCR [365].

Про лімфосудинну інвазію (LVI) і ЕПР (екстрапростатичне розширення) необхідно повідомити, якщо вони виявлені, оскільки обидва несуть інформацію несприятливу для прогнозу [366-368].

Частка систематичних (нецільових) позитивних щодо карциноми ядер, а також ступінь ураження пухлини на ядро біопсії корелюють зі ступенем ISUP, об'ємом пухлини, хірургічними краями та патологічною стадією у зразках РПЕ і передбачають біохімічний рецидив (БХР), прогресування після простатектомії та невдачу ПТ. Ці параметри включені в номограми, створені для прогнозування патологічної стадії та інвазії SV після невдачі РПЕ і ПТ [369-371]. Таким чином, у звіті про патологію має бути надано як частку ядер, позитивних на карциному, так і ступінь ураження раком кожного ядра. Довжина в мм і відсоток карциноми в біоптаті мають однаковий прогностичний вплив [372]. Поширення >50% аденокарциноми в одному ядрі використовується в деяких протоколах АС як межа [373], що ініціює негайне лікування порівняно з АС у пацієнтів з 1 ступенем за ISUP (див. Розділ 6.1.1.2).

Біопсія передміхурової залози, яка не містить залозистої тканини, повинна бути визнана діагностично неадекватною. Обов'язкові елементи, які необхідно повідомити для позитивної щодо карциноми біопсії передміхурової залози:

- тип карциноми;
- первинний і вторинний/найгірший ступінь за Глісоном (на місце біопсії та в цілому);
- ISUP (сумарна група Міжнародного товариства урологічної патології);
- відсоток карциноми високого ступеня злоякісності (глобальний);
- поширення карциноми (у мм або відсотках) (на місце біопсії);
- за наявності: РШЕ, інвазія SV, LVI, внутрішньопротокова карцинома/крибриформна картина, периневральна інвазія;
- Для МРТ прицільних біопсій з кількома ядрами повідомте сукупний (або зведений) ступінь за ISUP та відсоток карциноми високого ступеня злоякісності на цільову ділянку;
- Для негативної щодо карциноми МРТ-біопсії повідомте про специфічну доброякісну патологію, наприклад, фіброзно-м'язову гіперплазію або гранулематозне запалення, якщо воно є [89].

5.2.9.3 Тестування тканинних прогностичних біомаркерів

Після комплексного огляду літератури та кількох дискусій міждисциплінарна експертна група ASCO-EAU-AUA представила рекомендації щодо використання біомаркерів РПЗ на основі тканин. Рекомендації обмежувалися 5 комерційно доступними тестами (Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, Decipher PORTOS і ProMark®) з широкою перевіркою у великих ретроспективних дослідженнях і доказами того, що результати їх тестів можуть справді вплинути на прийняття клінічних рішень [374].

Відібрані комерційно доступні тести значно покращили прогностичну точність клінічних багатопараметричних моделей для виявлення чоловіків, у яких було б корисно АС, і тих, у кого кзРПЗ, який потребує лікувального втручання, а також для керівництва з ведення пацієнтів після РПЕ. Крім того, кілька досліджень показали, що тести на тканинні біомаркери і результати МРТ незалежно один від одного покращують виявлення кзРПЗ в умовах АС, але залишається незрозумілим, яким чоловікам будуть корисні обидва тести. Оскільки довготерміновий вплив використання цих комерційно доступних тестів на онкологічний результат залишається недоведеним, а проспективні випробування в значній мірі відсутні, Група дійшла висновку, що ці тести не слід пропонувати рутинно, а лише деяким підгрупам пацієнтів, коли результат тесту надає клінічно достовірну інформацію, наприклад, у чоловіків із сприятливим РПЗ проміжного ризику, які можуть обрати АС, або чоловіків із несприятливим РПЗ проміжного ризику, яким призначена ПТ, для прийняття рішення щодо інтенсифікації лікування гормональною терапією (ГТ).

Коментар робочої групи:

Тести (Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, Decipher PORTOS і ProMark®) обмежено використовуються в Україні, і можуть бути доступними за кордоном на комерційній основі.

5.2.9.4 Патогістологічне дослідження зразків після радикальної простатектомії

5.2.9.4.1 Обробка зразків радикальної простатектомії

Патогістологічне дослідження зразків РПЕ описує патологічну стадію, гістопатологічний тип, ступінь та хірургічні межі РПЗ. Для більш чікого визначення локалізації, мультифокальності, та гетерогенності пухлини рекомендується повністю заливати препарат після РПЕ. Проте з метою економії, можливе часткове залиття, особливо для збільшеної передміхурової залози (об'ємом >60 г). Найбільш поширений метод включає повне залиття задньої частини передміхурової залози та одну середню передню ліву та праву секцію. Порівняно з повним залиттям, часткове залиття за допомогою цього методу пропускає 5% позитивних країв і 7% екстрапростатичного розширення [375].

Після доставки в патоморфологічну лабораторію, весь видалений препарат слід пофарбувати, з метою оцінки хірургічного краю. Зразки фіксують зануренням у буференому формаліні щонайменше на 24 години, бажано перед нарізанням. Фіксацію можна посилити ін'єкцією формаліну, що забезпечує більш однорідну фіксацію та розрізання через 24 години [376]. Після фіксації верхівку і основу (шийку міхура) видаляють і розрізають на (пара)сагітальні або радіальні зрізи; метод «гоління» не рекомендується [87]. Залишок зразка вирізається поперечно, зрізи 3–4 мм, перпендикулярні довгій осі уретри. Отримані зрізи тканини можуть бути залиті та оброблені як цільний препарат або квадрантний розріз. Цільні препарати забезпечують кращу топографічну візуалізацію, швидше гістопатологічне дослідження та кращу кореляцію з передопераційною візуалізацією, хоча вони займають більше часу та потребують допомоги спеціаліста. Для звичайного розділення переваги цільних препаратів не

переважають їхніх недоліків.

5.2.9.4.1.1 Рекомендації щодо обробки зразків після простатектомії

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Забезпечте повну заливку шляхом звичайного (квадрантного) або цільного секціонування	Сильна
Пофарбуйте всю поверхню перед розрізанням, щоб оцінити хірургічний край	Сильна
Огляньте верхівку і основу окремо, використовуючи конічний метод з сагітальним або радіальним секціонуванням	Сильна

5.2.9.4.2 Висновок щодо зразка радикальної простатектомії

Патологічний висновок містить важливу інформацію щодо прогностичних характеристик, які мають значення щодо клінічної картини для прийняття рішень (табл. 5.7). В результаті комплексної інформації, яку необхідно надати для кожного зразка РПЕ, рекомендується використовувати синоптичні таблиці або контрольні списки (табл. 5.8). Результати синоптичної таблиці дають більш прозорий та повний висновок про патологію [377].

Таблиця 5.7: Обов'язкові елементи патологоанатомічного висновку

Гістопатологічний тип: >95% РПЗ представляє собою звичайну (ацинарну) аденокарциному
Оцінка відповідно до ступеня за ISUP (або не застосовується, якщо зміни пов'язані з терапією).
Наявність внутрішньопротокової та/або крибриформної карциноми
(Суб)стадія пухлини та статус хірургічного краю: локалізація та ступінь ЕПР, наявність інвазії в шийку сечового міхура, латеральність інвазії ЕПР або сім'яних міхурців, розташування та ступінь позитивних хірургічних країв
Може бути надана додаткова інформація про мультифокальність, діаметр/об'єм і зональне розташування домінуючої пухлини

Таблиця 5.8: Приклад контрольного списку: звіт про зразки, отримані після простатектомії

Гістопатологічний (під)тип
Тип карциноми, напр. звичайна ацинарна аденокарцинома, (дрібноклітинна) нейроендокринно-клітинна карцинома або протокова
Підтип, наприклад. звичайні ацинарні, протокові, муцинозні
Гістологічна оцінка
Первинна (переважна) оцінка за шкалою Глісона
Вторинна за оцінкою Глісона
Третинна за шкалою Глісона (якщо застосовна)
Глобальна оцінка за шкалою Глісона група ISUP
Приблизний відсоток балів 4 або 5 за шкалою Глісона
Кількісна оцінка пухлини (необов'язково)
Відсоток ураження передміхурової залози
Розмір/об'єм домінантного пухлинного вузла
Патологічна стадія (pTNM)
<i>Якщо наявне екстрапростатичне розширення:</i>

• вказати, чи є воно вогнищевим чи обширним (див. Розділ 5.2.9.4.4); • вказати ділянки; • вказати, чи є інвазія сім'яних міхурців <i>Якщо є, регіонарні лімфатичні вузли:</i> • локалізація; • кількість вилучених вузлів; • кількість задіяних вузлів
Хірургічні краї <i>Якщо карцинома біля краю:</i> • вказати локалізацію; • Ступінь: вогнищева або велика (див. Розділ 5.2.9.4.6) • (найвища) оцінка на краях
Інше Наявність лімфосудинної/ангіоінвазії локалізація домінантної пухлини Наявність внутрішньопротокової карциноми/крибриподібної архітектури

5.2.9.4.3 Група ISUP у зразках простатектомії

Класифікація звичайної аденокарциноми передміхурової залози за допомогою (з модифікацією ISUP 2014) системи Глісона є найсильнішим прогностичним фактором для клінічної поведінки та відповіді на лікування [88]. Оцінка за ISUP включається в номограми, які передбачають канцерспецифічну виживаність (DSS) після простатектомії [378].

Оцінка ISUP базується на сумі двох домінантних (за об'ємом) патернів за шкалою Глісона. Група ISUP 1 встановлюється при сумарному індексі Глісона 6. Група 2 і 3 за ISUP представляє РПЗ з індексом Глісона 3 і 4. Якщо в >50% карциноми індекс Глісона більше 3, вказується група ISUP 2, а якщо переважає індекс 4 – група ISUP 3. При карциномі, яка майже повністю складається з патерна 3 за Глісоном, з невеликою пропорцією (<5%) патерна 4 за Глісоном, це потрібно вказувати в заключенні, але виставляти групу 1 за ISUP. Група 4 за ISUP виставляється лише при наявності РПЗ з індексом Глісона 4 бали, а група 5 – при поєднанні індекса Глісона 4 та 5 або лише 5 балів за Глісоном. При мультифокальному РПЗ вказується сумарна група ISUP з обов'язковим указуванням самої високої оцінки окремого вогнища. Третинний бал за Глісоном 5, якщо вогнище >5% об'єму пухлини, вважається несприятливим прогностичним показником біохімічного рецидиву і повинен бути вказаний у заключенні, відповідно якщо менше 5%, його присутність повинна бути зазначена у заключенні як другорядний компонент [89, 379].

5.2.9.4.4 Визначення екстрапростатичного проростання

Екстрапростатичне проростання визначається як карцинома, змішана з періпростатичною жировою тканиною або тканиною, яка виходить за межі передміхурової залози (наприклад, судинно-нервовий пучок, передня частина простати). Мікроскопічна інвазія шийки сечового міхура вважається екстрапростатичним проростанням. Корисно повідомляти про місце та ступінь екстрапростатичного проростання, оскільки останнє пов'язане з ризиком рецидиву [380].

Немає міжнародно прийнятих визначень «вогнищеве», «мікроскопічне», або «обширне екстрапростатичне проростання». Деякі дослідники відносять до вогнищевого екстрапростатичного проростання «в декількох залозах» [381] або проростання пухлини менше ніж на одне поле зору при великому збільшенні [382], тоді як інші вимірюють глибину проростання в міліметрах [383].

На верхівці передміхурової залози пухлина, проростання пухлини в скелетні м'язи, не розглядається як екстрапростатичне проростання. Слід відмітити, що для пухлини верхівки залози немає стадії pT4. В шийці сечового міхура слід розрізняти мікроскопічну інвазію гладком'язових волокон і обширну інвазію стінки сечового міхура, оскільки перша не вважається незалежним прогностичним фактором і має розглядатись як екстрапростатичного проростання (pT3a) [384, 385]. Стадія pT4 визначається лише тоді, коли пухлина проростає в стінку м'яза сечового міхура, визначеної макроскопічно [386].

5.2.9.4.5 Об'єм РПЗ

Незалежне прогностичне значення об'єму РПЗ у зразках РПЕ не встановлено [382, 387-390]. Проте порогове значення 0,5 мл традиційно використовується для того, щоб відрізнити незначний рак від клінічно значущого [387]. Удосконалення рентгенографічних методів дозволяє більш точно визначити об'єм пухлини до хірургічного лікування. Таким чином, при наявності основного пухлинного вузла рекомендується як мінімум указувати його максимальний діаметр в мм, або приблизно оцінювати відсоток пухлини в передміхуровій залозі [391].

5.2.9.4.6 Статус хірургічного краю

Хірургічний край є незалежним фактором ризику БХР. Статус краю є позитивним, якщо клітини пухлини контактують з фарбуванням на поверхні зразка. Статус краю є негативним, якщо пухлинні клітини знаходяться близько до пофарбованої поверхні [388] або на поверхні тканини, де немає фарбування. У тканинах, які мають серйозні пошкодження, може бути неможливо визначити стан краю [392].

Хірургічний край відокремлений від патологічної стадії, і позитивний край не є доказом екстрапростатичного проростання [393]. Існують докази зв'язку між довжиною краю та ризиком рецидиву [394, 395]. Однак необхідно надати певну інформацію щодо мультифокальності та ступеня позитивності краю, наприклад, лінійну протяжність ураження в мм: вогнище, <1 мм порівняно з обширним >1 мм [396], або кількість блоків з позитивним ураженням краю. Було виявлено, що оцінка Глісона в позитивному краю незалежно корелює з прогнозом, тому слід указувати індекс Глісона в ПХК [394, 397].

5.3 Діагноз - клінічне визначення стадії

5.3.1 *T-стадія*

Категорія cT, яка використовується в таблиці ризику, стосується лише висновку ПРД. Параметри візуалізації та результати біопсії для локального визначення стадії поки що не є частиною стратифікації категорії ризику [398].

5.3.1.1 *TRUS*

Трансректальна УЗД не переважає ПРД в прогнозуванні нелокалізованого РПЗ [399]. У деяких одноцентрових дослідженнях повідомлялося про хороші результати локального визначення стадії за допомогою 3D TRUS або кольорового доплера, але вони не були підтверджені широкомасштабними дослідженнями [400, 401].

5.3.1.2 *Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія (мпМРТ)*

T2-зважена візуалізація залишається найкориснішим методом локального визначення стадії на МРТ. Об'єднані дані мета-аналізу показали чутливість і специфічність 0,57 (95% ДІ: 0,49–0,64) і 0,91 (95% ДІ: 0,88–0,93), 0,58 (95% ДІ: 0,47–0,68) і 0,96 (95% ДІ: 0,95–0,97), 0,61 (95% ДІ: 0,54–0,67) і 0,88 (95% ДІ: 0,85–0,91) для оцінки екстрапростатичного проростання (ЕПП),

інвазія сім'яних міхурців (ICM) та загальної стадії T3 відповідно [402].

Виявлення ЕПП та інвазії сім'яних міхурців (СМ) здається більш точним при високій напруженості поля (3 Тесла) [402], тоді як додаткова цінність функціональної візуалізації залишається дискусійною [402, 403].

У 552 чоловіків, яким виконували РПЕ в семи різних нідерландських центрах, МРТ показала значно вищу чутливість (51% проти 12%; $p < 0,001$) і нижчу специфічність (82% проти 97%; $p < 0,001$), ніж ПРД для неорганного захворювання. Усі групи ризику, перевизначені з використанням результатів МРТ, а не результатів ПРД, показали кращу виживаність без БХР завдяки покращеній дискримінації та феномену Уїлла Роджера [404].

Традиційно ЕПП/ICM (інвазія сім'яних міхурців) діагностується на МРТ з використанням прямих якісних ознак (наприклад, нерівномірне випинання передміхурової залози, руйнування капсули, видима пухлина в періпростатичній жировій клітковині, облітерація ректопростатичного кута, асиметрія судинно-нервових пучків або вогнищева низька інтенсивність сигналу в інвазії сім'яних міхурців (СМ) [405]. З таким суб'єктивним зчитуванням досвід діагноста залишається першорядним [406], і узгодженість між діагностами є помірною зі значеннями каппа (κ) у діапазоні від 0,41 до 0,68 [407]. Довжина контакту капсули пухлини (LCC) також є значущим предиктором ЕПП; вона має перевагу в тому, що є кількісною, хоча це ідеальне граничне значення залишається визначити [408]. Кілька систем класифікації, що об'єднують суб'єктивні якісні ознаки та/або довжину контакту капсули пухлини (LCC) у оцінку, показали хорошу чутливість до ЕПП (0,68–0,82) із значною узгодженістю між діагностами ($\kappa = 0,63$ –0,74), але за рахунок зниження специфічності (0,71–0,77).); жодна з цих оцінок не продемонструвала остаточної переваги над іншими [409].

Результати МРТ можуть покращити прогноз патологічної стадії в поєднанні з клінічними даними та даними біопсії. У результаті кілька груп розробили багатофакторні калькулятори ризику для прогнозування ЕПП/ICM або позитивних хірургічних країв [410]. У когортах зовнішньої перевірки ці калькулятори ризику показали значно кращу дискримінацію, ніж номограмами без МРТ-функцій [411–413]. Однак вони залишаються обмеженими суттєвим хибним калібруванням, і тому їх результати слід інтерпретувати обережно.

Враховуючи низьку чутливість щодо фокального (мікроскопічного) ЕПП, МРТ не рекомендується для локального визначення стадії у пацієнтів з низьким ризиком [414–416]. Однак МРТ може бути корисною для планування лікування.

5.3.2 Визначення стадії N

5.3.2.1 Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія

КТ черевної порожнини та T1-T2-зважена МРТ опосередковано оцінюють інвазію вузлів з використанням діаметра та морфології лімфатичних вузлів (ЛВ). Однак розмір неметастатичних ЛВ сильно варіює і може охоплювати розмір метастазів в ЛВ. Зазвичай ЛВ з короткою віссю >8 мм у тазу та >10 мм поза тазом вважаються злоякісними. Зменшення цих порогів покращує чутливість, але знижує специфічність. Як наслідок, ідеальний поріг розміру залишається неясним [417, 418]. Чутливість комп'ютерної томографії та МРТ становить менше 40% [419, 420]. Виявлення мікроскопічної інвазії ЛВ за допомогою КТ становить $<1\%$ у пацієнтів з раком <4 ступеня за ISUP, ПСА <20 нг/мл або локалізованим захворюванням [421–423].

Дифузійно-зважена МРТ (ДЗ-МРТ) може виявити метастази у вузлах нормального розміру, але негативна ДЗ-МРТ не може виключити наявності метастазів в ЛВ, а ДЗ-МРТ забезпечує лише помірне покращення для стадіювання л/в порівняно з умовною візуалізацією [424].

5.3.2.2 Калькулятори ризику, що включають результати МРТ і клінічні дані

Оскільки КТ та МРТ недостатньо чутливі для прямого виявлення позитивних ЛВ, номограми, що поєднують клінічні дані та результати біопсії, використовувалися для оцінки ризику пацієнтів з прихованими позитивними ЛВ [425-427]. Хоча ці номограми асоціюються з хорошими результатами, вони були розроблені за допомогою систематичної біопсії, тому можуть бути непридатними для пацієнтів, у яких діагностика проводилась комбінованою МРТ-прицільною та систематичною біопсією.

Нещодавно пройшли зовнішню перевірку дві моделі, що включають дані МРТ-прицільної біопсії і дані, отримані з біопсії під контролем МРТ [428, 429]. Одна модель була протестована на зовнішній когорті 187 пацієнтів з поширеністю інвазії ЛВ 13,9% (проти 16,9% у когорті розробки). С-індекс становив 0,73 (проти 0,81 у когорті розробки); під час калібрувального аналізу модель, як правило, перебільшувала фактичний ризик [428]. Інша модель була перевірена на зовнішній багатоцентровій когорті з 487 пацієнтів з поширеністю 8% інвазії ЛВ (проти 12,5% у когорті розробки). AUC становила 0,79 (проти 0,81 у когорті розробки). Використання порогового рівня ризику в 7% дозволило б уникнути видалення ЛВ у 273 (56% когорті), а упущення інвазії ЛВ у 7 пацієнтів (2,6% пацієнтів нижче 7% порог; 18% з 38 пацієнтів з інвазією ЛВ) [430]. Таким чином, цю номограму та 7% поріг слід використовувати після МРТ-прицільної біопсії для виявлення кандидатів на розширену дисекцію лімфатичних вузлів (eLND).

5.3.2.3 ПЕТ/КТ з холіном

У мета-аналізі 609 пацієнтів сукупна чутливість і специфічність ПЕТ/КТ з холіном щодо метастазів у ЛВ тазу становила 62% (95% ДІ: 51–66%) і 92% (95% ДІ: 89–94%) відповідно [431]. У проспективному дослідженні 75 пацієнтів з проміжним ризиком ураження вузлів (10–35%) чутливість становила лише 8,2% при аналізі на основі регіону та 18,9% при аналізі на основі пацієнтів, що є надто низькою, щоб мати клінічну цінність [432]. Чутливість ПЕТ/КТ з холіном підвищується до 50% у пацієнтів з високим ризиком і до 71% у пацієнтів з дуже високим ризиком, в обох випадках переважаючи КТ з контрастним посиленням [433]. Порівняння ПЕТ/КТ з холіном і дифузійно-зважену МРТ (DW-MRI) дало суперечливі результати [432, 434-436].

Через низьку чутливість ПЕТ/КТ з холіном не досягає клінічно прийнятної діагностичної точності для виявлення метастазів у ЛВ або для виключення дисекції вузлів на основі факторів ризику або номограм (див. Розділ 6.3.4.1.2).

5.3.2.4 ПЕТ/КТ на основі простатоспецифічного мембранного антигену

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)/КТ з визначенням простатоспецифічного мембранного антигену (PSMA) використовує кілька різних радіофармпрепаратів; більшість опублікованих досліджень використовували маркування ^{68}Ga для візуалізації PSMA PET, але деякі використовували маркування ^{18}F . На даний момент немає переконливих даних про порівняння таких індикаторів, оскільки розробляються додаткові нові радіофармпрепарати. Простатоспецифічний мембранний антиген також є привабливою мішенню через його специфічність до тканини передміхурової залози, навіть якщо експресія в інших злоякісних новоутвореннях передміхурової залози або при доброякісних станах може викликати

випадкові хибно позитивні результати [437-441].

Проспективне багатоцентрове дослідження розглядало використання ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ у пацієнтів з нещодавно діагностованим РПЗ і негативними результатами сканування кісток. Позитронно-емісійна томографія була позитивною у 17 пацієнтів, що призвело до чутливості та специфічності для кожного пацієнта на рівні 41,5% (95% ДІ: 26,7–57,8) та 90,9% (95% ДІ: 79,3–96,6), відповідно. Тактика лікування була змінена у 12,6% пацієнтів [442]. Інше проспективне багатоцентрове дослідження вивчало діагностичну точність ^{18}F -DCFPyL ПЕТ/КТ для визначення стадії ЛВ у 117 пацієнтів з первинним РПЗ перед РПЕ з ePLND. ^{18}F -DCFPyL ПЕТ/КТ показали високу специфічність (94,0%; ДІ: 86,9–97,5%) і обмежену чутливість (41,2%, ДІ: 19,4–66,5%) для виявлення метастазів в ЛВ малого тазу [443]. Порівнянні результати були продемонстровані у проспективному багатоцентровому дослідженні II/III фази (OSPREY). У 252 пацієнтів з високим ризиком РПЗ, які підлягали оцінці, яким проведено РПЕ з PLND, ^{18}F -DCFPyL ПЕТ/КТ показали медіану специфічності 97,9% (95% ДІ: 94,5–99,4%) і медіану чутливості 40,3% (28,1–52,5%) щодо ураження тазових лімфатичних вузлів [444]. Це свідчить про те, що поточна ПЕТ/КТ на основі PSMA ще не може замінити діагностичну ePLND.

Простатоспецифічний антиген може бути предиктором позитивного результату ПЕТ/КТ PSMA. Однак у когорті первинного визначення стадії з мета-аналізу не було знайдено надійних оцінок позитивності [445]. На поглинання індикатора також впливає група ISUP. Подібним чином пацієнти з рівнем ПСА >10 нг/мл продемонстрували значно більший рівень поглинання, ніж пацієнти з рівнем ПСА <10 нг/мл [446].

Порівняння між ПЕТ/КТ і МРТ із застосуванням PSMA проводилося в систематичному огляді та мета-аналізі, включаючи 13 досліджень (n=1597) [447]. Було виявлено, що ^{68}Ga -PSMA має вищу чутливість і порівнянну специфічність для визначення стадії передопераційних метастазів в ЛВ при РПЗ середнього та високого ризику. Ще одне проспективне випробування повідомляє про кращу чутливість PSMA ПЕТ/КТ порівняно з МРТ для визначення стадії вузлів у 36 пацієнтів з РПЗ високого ризику [448].

PSMA ПЕТ/КТ має хорошу чутливість і специфічність щодо ураження ЛВ, що, може впливати на прийняття клінічних рішень. В огляді та мета-аналізі, що включає 37 статей, було проведено аналіз підгруп пацієнтів, яким проводили PSMA ПЕТ/КТ для визначення первинної стадії. За результатами аналізу для кожного пацієнта чутливість і специфічність ^{68}Ga -PSMA ПЕТ становили 77% і 97% відповідно після eLND під час РПЕ. За результатами аналізу на основі ураження чутливість і специфічність становили 75% і 99% відповідно [445].

Таким чином, PSMA ПЕТ/КТ більш відповідним для N-стадіювання порівняно з МРТ, КТ з контрастним підсиленням черевної порожнини або ПЕТ/КТ з холіном; однак невеликі метастази в ЛВ при просторовій роздільній здатності ПЕТ (~5 мм) все ще можуть бути пропущені.

Коментар робочої групи: Щодо ситуації в Україні, то на час розробки даної клінічної настанови, впровадження PSMA ПЕТ/КТ з маркуванням ^{18}F знаходиться на завершальному етапі, і буде доступне в окремих клініках. В той же час обстеження PSMA ПЕТ/КТ з маркуванням ^{68}Ga , на даний час і в найближчій перспективі недоступно на території України. PSMA ПЕТ/КТ з маркуванням ^{68}Ga доступно на комерційній основі в ближньому

зарубіжжі.

5.3.2.5 Калькулятори ризику, що включають дані МРТ і ПСМА

Нещодавно міжнародне багаточентрове дослідження включило PSMA PET в існуючі номограми з метою прогнозування захворювання малого тазу з метастазами в ЛВ у пацієнтів з РПЗ. Ефективність 3 номограм оцінювали у 757 пацієнтів, яким проводили RARP та ePLND. Додавання ПСМА PET до номограм суттєво покращило дискримінативну здатність моделей, що дало перехресно перевірені AUC 0,76 (95% ДІ: 0,70–0,82), 0,77 (95% ДІ: 0,72–0,83) та 0,82 (95% ДІ: 0,76–0,87) відповідно [449].

5.3.3 Визначення стадії М

5.3.3.1 Сканування кісток

Сканування ^{99m}Tc -Bone — це високочутливий традиційний метод візуалізації, що дозволяє оцінити розподіл активного утворення кісток у скелеті, пов'язане зі злоякісними та доброякісними захворюваннями. Метааналіз показав комбіновану чутливість і специфічність 79% (95% ДІ: 73–83%) і 82% (95% ДІ: 78–85%) на рівні пацієнта [450]. Діагностична ефективність сканування кісток значною мірою залежить від рівня ПСА, клінічної стадії та ступеня злоякісності пухлини за ISUP [417, 451]. Ретроспективне дослідження вивчало зв'язок між віком, ПСА та оцінкою за шкалою Глісона (GS) у 703 нових пацієнтів з діагнозом РПЗ, які були направлені на сцинтиграфію кісток. Частота кісткових метастазів істотно зросла з підвищенням рівня ПСА та підвищенням рівня GS [452]. У двох дослідженнях було встановлено, що домінантна картина Глісона 4 є значущим предиктором позитивного сканування кісток [453, 454]. Сканування кісток слід проводити у пацієнтів із симптомами, незалежно від рівня ПСА, групи ISUP або клінічної стадії [417].

5.3.3.2 ПЕТ і ПЕТ/КТ з фторидом, ПЕТ/КТ з холіном і МРТ

ПЕТ або ПЕТ/КТ ^{18}F -фторидом натрію (^{18}F -NaF), подібно до сцинтиграфії кісток, оцінює лише наявність кісткових метастазів. Повідомлялося, що ПЕТ з ^{18}F -NaF або ПЕТ/КТ мають подібну специфічність і кращу чутливість порівняно зі сцинтиграфією кісток для виявлення метастазів у кістках у пацієнтів з вперше діагностованим РПЗ високого ризику [455, 456]. Однак у проспективному дослідженні ПЕТ з ^{18}F -NaF не виявила додаткової переваги порівняно зі сцинтиграфією кісток у пацієнтів з нещодавно діагностованим РПЗ середнього або високого ризику та негативними результатами сцинтиграфії кісток [457]. Нещодавно було досліджено узгодженість між спостерігачами щодо виявлення метастазів в кістки і точність ПЕТ/КТ з ^{18}F -NaF у діагностиці метастазів у кістки. Метастази в кістки були ідентифіковані у 211 із 219 пацієнтів з хорошою узгодженістю між спостерігачами, демонструючи, що ^{18}F -NaF ПЕТ/КТ є надійним інструментом для виявлення остеобластичних уражень у хворих на РПЗ [458].

Залишається незрозумілим, чи ПЕТ/КТ з холіном є більш чутливою, ніж сканування кісток, але вона має вищу специфічність з меншою кількістю невизначених уражень кісток [446, 459, 460]. ПЕТ/КТ з холіном також має перевагу у виявленні вісцеральних і вузлових метастазів.

Дифузійно-зважена тотальна та осьового скелета МРТ є більш чутливою, ніж сканування кісток і прицільна звичайна рентгенографія у виявленні метастазів в кістки при РПЗ високого ризику. Тотальна МРТ також може виявити вісцеральні та вузлові метастази; було показано, що вона більш чутлива і специфічна, ніж комбіноване сканування кісток, прицільна рентгенографія і КТ органів черевної порожнини і таза [461].

Мета-аналіз виявив, що тотальна МРТ є більш чутливою, ніж ПЕТ/КТ з холіном і сканування

кісток для виявлення метастазів у кістках у кожного пацієнта, хоча ПЕТ/КТ з холіном має найвищу специфічність [450].

5.3.3.3 ПЕТ/КТ на основі простатоспецифічного мембранного антигену

Систематичний огляд 12 досліджень (n=322) повідомив про високу варіацію чутливості ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ для початкового визначення стадії (діапазон 33-99%; медіана чутливості аналізу на ураження 33-92% і аналізу на пацієнта 66–91%), з хорошою специфічністю (82–100% на ураження та 67–99% на пацієнта), причому більшість досліджень демонструють підвищені показники виявлення щодо звичайних методів візуалізації (сканування кісток і КТ) [462]. Таблиця 5.9 містить дані 5 досліджень, включаючи гістопатологічну кореляцію.

Таблиця 5.9: Результати ПЕТ/КТ ПСМА тільки при первинному визначенні стадії [462]

Дослідження	Чутливість (на ураження)	Специфічність (на ураження)	PPV (на ураження)	NPV (на ураження)
Budaus	33%	100%	100%	69%
Herlemann	84%	82%	84%	82%
Van Leeuwen	58%	100%	94%	98%
Maurer	74%	99%	95%	94%
Rahbar	92%	92%	96%	85%

NPV = негативне прогностне значення; PPV = позитивне прогностне значення

В одному проспективному багатоцентровому дослідженні оцінювали зміни в запланованому лікуванні до та після ПЕТ/КТ PSMA у 108 пацієнтів середнього та високого ризику, направлених на первинне визначення стадії. Порівняно зі звичайним визначенням стадії, у 25% та 6% пацієнтів відповідно додатково були виявлені метастази ЛВ та кісток [463]; у 21% пацієнтів відбулися зміни у веденні. Ретроспективний огляд досліджував ризик метастазів, ідентифікованих ^{68}Ga -PSMA на початковій стадії у 1253 пацієнтів (захворювання високого ризику у 49,7%) [464]. Метастатичне захворювання було виявлено за допомогою ПЕТ/КТ PSMA у 12,1% чоловіків, у тому числі у 8,2% з рівнем ПСА <10 нг/мл і у 43% з рівнем ПСА >20 нг/мл. Метастази лімфатичних вузлів підозрювали у 107 чоловіків, причому 47,7% поза межами ePLND. Метастази кісток виявлені у 4,7%. У чоловіків з РПЗ середнього ризику метастази були виявлені у 5,2% проти 19,9% при захворюванні високого ризику.

У проспективному багатоцентровому дослідженні PSMA ПЕТ/КТ за участю пацієнтів з РПЗ високого ризику перед хірургічним лікуванням або ПТ (proPSMA) 302 пацієнти були випадковим чином розподілені на звичайну КТ візуалізацію та сцинтиграфію кісток або ^{68}Ga -PSMA-11 ПЕТ/КТ. Основний результат зосереджувався на точності візуалізації першої лінії для ідентифікації тазових ЛВ або віддалених метастазів, використовуючи попередньо визначений референтний стандарт, що включає гістопатологію, візуалізацію та біохімію під час 6-місячного спостереження. Точність ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ була на 27% (95% ДІ: 23-31) вищою, ніж КТ та сцинтиграфії кісток (92% [88-95] проти 65% [60-69]; $p < 0,0001$). Звичайна візуалізація мала нижчу чутливість (38% [24-52] проти 85% [74-96]) і специфічність (91% [85-97] проти 98% [95-100]), ніж PSMA ПЕТ/КТ. Крім того, ПЕТ/КТ-сканування ^{68}Ga -PSMA спонукало до зміни тактики частіше, ніж у порівнянні зі звичайним методом візуалізації (41 [28%] чоловік [21–36] проти 23 [15%] чоловіків [10–22], $p = 0,08$), з меншою кількістю сумнівних результатів (7% [4–13] проти 23% [17–31]) і нижчим опроміненням (8,4 мЗв проти

19,2 мЗв; $p < 0,001$) [465]. У невеликому дослідженні 18F-PSMA-1007 ПЕТ/КТ виявилася кращою за тотальну дифузійно зважену МРТ та однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (SPECT) КТ [466].

5.3.4 Резюме доказів і практичні міркування щодо початкового стадіювання метастазів ЛВ

Неінвазивне стадіювання N- та M- у пацієнтів з РПЗ розвивається дуже швидко. Докази показують, що ПЕТ/КТ з холіном, ПЕТ/КТ PSMA та МРТ всього тіла забезпечують більш чутливе виявлення метастазів ЛВ та кісток, ніж класичне обстеження за допомогою сканування кісток і КТ живота і таза. З огляду на докази, надані рандомізованим багатоцентровим дослідженням proPSMA [465], заміна сканування кісток і КТ черевної порожнини більш чутливими методами візуалізації може розглядатися у пацієнтів з РПЗ високого ризику, яким проводять початкове визначення стадії. Однак, за відсутності проспективних досліджень, що демонструють переваги у виживаності, слід бути обережним, приймаючи терапевтичні рішення [467]. Прогноз та ідеальне лікування пацієнтів, у яких за допомогою цих більш чутливих тестів діагностовано метастази, невідомі. Зокрема, неясно, чи протипоказане місцеве лікування з виявленими лише за допомогою ПЕТ/КТ або МРТ всього тіла метастазами і чи варто їм призначати системну терапію, або їм потрібно провести агресивну місцеву терапію і терапію, направленої на метастази [468].

Очікуються результати РКД, які оцінюють тактику лікування та результати лікування пацієнтів з (і без) метастазів, виявлених за допомогою ПЕТ/КТ з холіном, ПЕТ/КТ та PSMA МРТ, перш ніж можна буде прийняти рішення щодо лікування пацієнтів на основі результатів цих тестів [469].

5.3.5 Резюме доказів та рекомендації щодо визначення стадії РПЗ

Резюме доказів	Рівень доказів
PSMA ПЕТ/КТ є більш точним для визначення стадії, ніж КТ та сканування кісток для захворювання високого ризику, але на сьогоднішній день немає даних про результати для інформування про подальше управління веденням пацієнтів	1b

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Постановка стадії будь-якої групи ризику	
Використовуйте МРТ перед біопсією для отримання інформації про місцеве визначення стадії	Слабка
Локалізоване захворювання низького ризику	
Не рекомендується використовувати для стадіювання додаткові методи візуалізації	Сильна
Захворювання проміжного ризику	
При РПЗ ≥ 3 групи ISUP слід виконати онкологічний скринінг з метою стадіювання, за допомогою та поперечно-зрізових зображень органів черевної порожнини та малого тазу і остеосцинтиграфію	Слабка
Локалізоване захворювання високого ризику/місцево поширене захворювання	
Проведіть онкологічний скринінг з метою стадіювання, за допомогою та поперечно-зрізових зображень органів черевної порожнини та малого тазу і	Сильна

остеосцинтиграфію	
Використовуючи PSMA PET або тотальну MPT для підвищення чутливості, враховуйте відсутність результати подальших змін у лікуванні	Сильна

5.4 Оцінка очікуваної тривалості життя та стану здоров'я

5.4.1 Вступ

Важливою для прийняття клінічних рішень щодо скринінгу, діагностики та лікування РПЗ є оцінка очікуваної тривалості життя та стану здоров'я. Рак передміхурової залози часто зустрічається у літніх чоловіків (середній вік 68 років). До 2030 року в Європі та США очікується збільшення щорічного виявлення РПЗ у хворих старше 65 на 70% [470, 471].

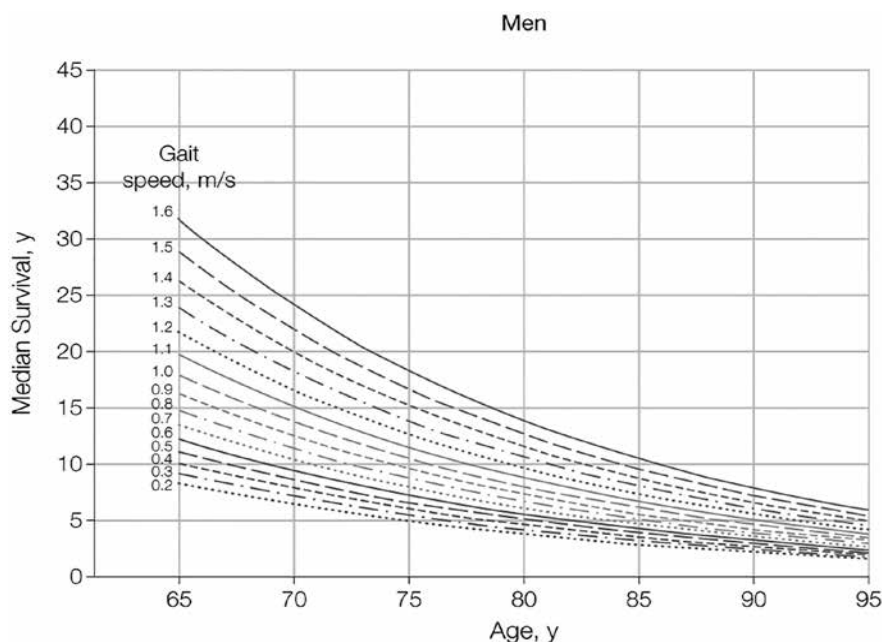
Активне лікування здебільшого приносить користь пацієнтам з РПЗ середнього або високого ризику та високою очікуваною тривалістю життя. При локалізованому захворюванні очікувана тривалість життя понад 10 років вважається обов'язковою, щоб місцеве лікування для локалізованого РПЗ було ефективним. При похилому віці та поганому вихідному стані здоров'я перевага в канцероспецифічній смертності та загальній виживаності після хірургічного втручання порівняно з активним спостереженням виражена меншою мірою [472]. Хоча в РКД користь хірургічного втручання щодо смерті від РПЗ була найбільшою серед чоловіків віком до 65 років (ВР: 0,45), РПЕ асоціювалася зі зниженим ризиком метастазів і використанням андрогендеприваційної терапії (АДТ) серед чоловіків старшого віку (ВР: 0,68 і 0,60 відповідно) [473]. Ефективність ДПТ не залежить від віку при підведенні дози > 72 Гр і використанні ПТ модульованої за інтенсивністю, або ПТ під контролем візуалізації (IGRT) [474].

Незважаючи на високу захворюваність і смертність від РПЗ у літніх чоловіків, вони не отримують достатнього лікування [475, 476]. З усіх смертей, пов'язаних з РПЗ, 71% припадає на чоловіків старше 75 років [477], ймовірно, через більшу частоту поширеного захворювання і смерті від РПЗ, незважаючи на вищі показники смертності від конкуруючих причин [478-480]. У США лише 41% пацієнтів старше 75 років із захворюванням середнього та високого ризику отримували лікування порівняно з 88% пацієнтів у віці 65–74 років [481].

5.4.2 Очікувана тривалість життя

Таблиці очікуваної тривалості життя європейських чоловіків доступні в Інтернеті: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/productsdatasets/-/tps00205>. Виживаність може бути різною, тому оцінки виживаності повинні бути індивідуалізованими. Швидкість ходи є хорошим єдиним методом прогнозування очікуваної тривалості життя (зі старту стоячи, у звичайному темпі, як правило, понад 6 метрів). Для чоловіків у віці 75 років 10-річна виживаність коливалася від 19% <0,4 м/с до 87%, для >1,4 м/с [482]

Рисунок 5.2: Прогнозована медіана очікуваної тривалості життя в залежності від віку і швидкістю ходи у чоловіків*[482]



*Рисунок відтворено з дозволу видавця, від Studenski S, et al. JAMA 2011 305(1)50.

5.4.3 Скринінг на стан здоров'я

Оскільки з віком збільшується різниця між пацієнтами щодо тактики лікування важливо використовувати інші критерії, крім хронологічного віку чи загального стану. Міжнародна робоча група SIOG з РПЗ рекомендує, щоб лікування дорослих старше 70 років ґрунтувалося на систематичній оцінці стану здоров'я за допомогою інструменту скринінгу G8 (Geriatric 8) (див. таблицю 5.10) [151]. Цей інструмент допомагає розрізнити тих, хто у формі, від тих, хто має слабкість, синдром зниженої здатності реагувати на подразнювачі. Пацієнти зі слабкістю мають вищий ризик смертності та негативних побічних ефектів лікування раку [483]. Пацієнти зі станом здоров'я з балом G8 >14 або вразливі пацієнти з оборотними порушеннями після вирішення їхніх геріатричних проблем повинні отримувати те саме лікування, що й молодші пацієнти. Ослаблені пацієнти з необоротним порушенням функції повинні отримувати адаптоване лікування. Важкохворі пацієнти повинні отримувати лише паліативне лікування (див. рис. 5.3) [151]. Пацієнти з оцінкою G8 <14 повинні пройти комплексне геріатричне обстеження (CGA), оскільки ця оцінка пов'язана з 3-річною смертністю. CGA — це мультидоменне оцінювання, яке включає супутні захворювання, стан харчування, когнітивні та фізичні функції та соціальну підтримку, щоб визначити, чи порушення є оборотними [484]. Систематичний огляд ефекту геріатричної оцінки для літніх пацієнтів з раком показав покращену переносимість лікування та його завершення [485].

Клінічна шкала слабкості (Clinical Frailty Scale CFS) є іншим інструментом скринінгу слабкості (див. рис. 5.4) [486]. Хоча вона не часто використовується в онкологічних умовах, вона вважається загальною мовою для вираження ступеня слабкості. Шкала оцінюється від 1 до 9, причому вищі бали вказують на зростаючу слабкість. Пацієнти з вищим балом CFS мають вищу 30-денну смертність після операції та менш імовірно, що їх выпишуть додому [487].

Для загальної оцінки стану здоров'я важливо використовувати валідовані інструменти, наприклад, G8 або CFS, оскільки клінічна оцінка є поганим прогностичним фактором астенії у онкологічних пацієнтів похилого віку. [488].

5.4.3.1 Супутні захворювання

Супутні захворювання – це важливий прогностичний фактор неонкологічної смертності у чоловіків з локалізованим РПЗ, яким проводиться РПЕ, і він прогностично важливіший за хронологічний вік. [489, 490]. Через 10 років більшість чоловіків із високим показником коморбідності, яким не проводиться лікування РПЗ, помирають від супутніх захворювань, незалежно від віку чи агресивності пухлини [489]. В даний час використовуються кумулятивна геріатрична шкала коморбідності (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G)) [491, 492] (табл. 5.11) та індекс супутньої патології Чарлсона (CCI) [493].

5.4.3.2 Стан харчування

Недоїдання можна оцінити за масою тіла протягом попередніх 3 місяців (хороший стан харчування <5% втрати ваги; ризик недоїдання: 5–10% втрати ваги; серйозне недоїдання: >10% втрати ваги) [494].

5.4.3.3 Когнітивна функція

Когнітивні порушення можна перевірити за допомогою міні-COG тесту (<https://mini-cog.com/>), який складається з тесту на запам'ятовування трьох слів і малювання годинника, який можна виконати протягом 5 хвилин. Оцінка <3/5 вказує на необхідність направити пацієнта на повну когнітивну оцінку. Пацієнтам з будь-якою формою когнітивних порушень (наприклад, хвороба Альцгеймера або судинна деменція) можна отримати оцінку їх здатності до обґрунтованого рішення, яке стає все більшим фактором у оцінці стану здоров'я [495-497]. Когнітивні порушення також передбачають ризик марення, що важливо для страждань, яким призначають хірургічне втручання [498].

5.4.3.4 Фізичні функції

Показники загального фізичного функціонування включають: шкалу Карновського та шкалу ECOG [499]. Міри взаємодії в повсякденній діяльності включають: активність повсякденного життя (ADL; базові види діяльності) та інструментальну активність повсякденного життя (IADL; види діяльності, що вимагають більшого пізнання та судження) [500-502].

5.4.3.5 Спільне прийняття рішень

Можливо мати власні цінності та переваги пацієнта, а також вищезазначені фактори. Спільний процес прийняття рішень також включає очікувані зміни якості життя, функціональних можливостей, а також надії, занепокоєння та очікування пацієнта щодо майбутнього [503]. Особливо у випадку похилого віку та слабких захворювань, цим аспектам слід приділяти таке значення, як характеристикам захворювання під час процесу прийняття рішення [504]. Літні пацієнти також можуть забажати залучити членів сім'ї, і це особливо важливо, якщо існують когнітивні порушення.

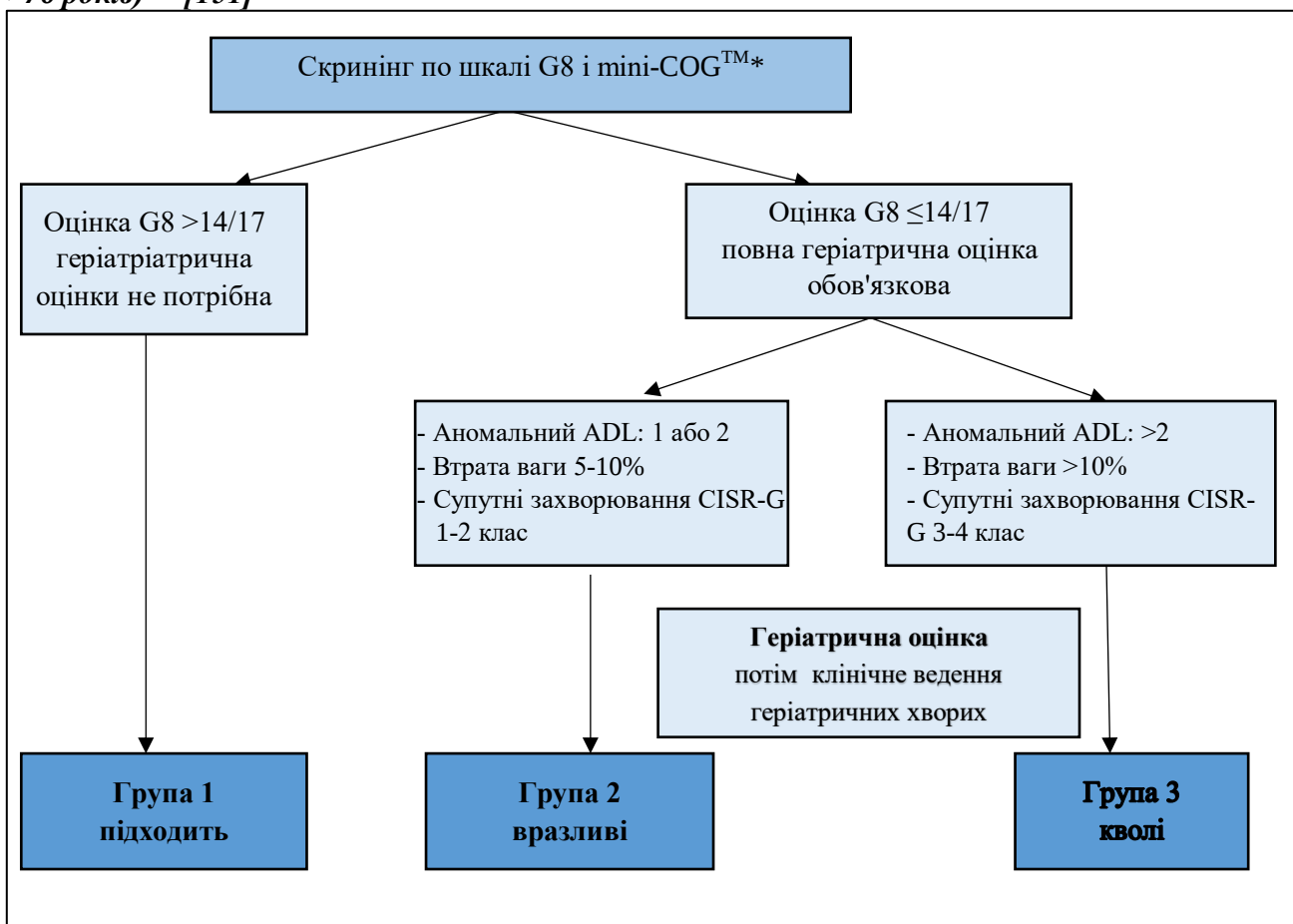
5.4.4 Висновок

Тактика лікування при скринінгу, діагностиці та лікуванні РПЗ повинна залежати не тільки від віку, а й від очікуваної тривалості життя, стану здоров'я та супутніх захворювань. Очікувана тривалість життя 10 років найчастіше використовується як поріг для отримання користі від місцевого лікування. Чоловіки похилого віку можуть отримати недостатнє лікування. «Слабким» пацієнтам віком 70 років і більше показано повне геріатричне обстеження. Після усунення порушень уразливим хворим можна проводити таке ж лікування, як і здоровим чоловікам.

Таблиця 5.10: Скринінговий метод оцінки стану пацієнтів похилого віку Geriatric 8 (адаптовано з [505])

	Питання	Можливі відповіді (бал)
A	Чи зменшилося споживання їжі за останні 3 місяці через втрату апетиту, проблеми з травленням, труднощі з жуванням або ковтанням?	0 = різке зниження споживання їжі 1 = помірне зниження споживання їжі 2 = відсутність зменшення споживання їжі
B	Втрата ваги за останні 3 місяці?	0 = втрата ваги > 3 кг 1 = не відомо 2 = втрата ваги від 1 до 3 кг 3 = немає втрати ваги
C	Рухомість?	0 = прив'язане ліжко або стілець 1 = здатний встати з ліжка, але не виходить 2 = виходить
D	Нейропсихологічні проблеми?	0 = важка деменція або депресія 1 = помірна депресія 2 = психологічні проблеми відсутні
E	ІМТ? (вага в кг) / (зріст в м ²)	0 = ІМТ I < 19 1 = ІМТ 19 до < 21 2 = ІМТ 21 до < 23 3 = ІМТ ≥ 23
F	Приймає більше трьох призначених ліків на день?	0 = так 1 = ні
G	Як пацієнт оцінює стан свого здоров'я порівняно з іншими людьми того ж віку?	0.0 = не так добре 0.5 = не знаю 1.0 = так же добре 2.0 = краще
H	Вік	0 = ≥ 85 1 = 80-85 2 = < 80
	Загальний бал	0-7

Рисунок 5.3: Схема прийняття рішень щодо перевірки стану здоров'я (чоловіки віком >70 років) [151]**



Mini-COG™ = когнітивний тест Mini-COG™; ADLs = повсякденна діяльність; CIRS-G = Кумулятивне захворювання Рейтинговий бал - Геріатрія; CGA = комплексна геріатрична оцінка.

* Для Mini-COG™ порогова точка < 3/5 вказує на необхідність направлення пацієнта для повної оцінки потенційної деменції.

**Відтворено з дозволу Elsevier, від Boyle H.J., et al. Eur J Cancer 2019;116; 116 [151]

Рисунок 5.4: Клінічна шкала слабкості, версія 2.0 [486]*

1	ДУЖЕ придатні	Люди сильні, активні, енергійні і мотивовані. Вони схильні займатися спортом регулярно і є одними з найпридатніших для свого віку.
2	Придатні	Люди, які не мають активних симптомів захворювань , але менш придатні, ніж категорія 1. Часто вони займаються спортом або дуже активні зрідка, наприклад, сезонно.
3	Добре пораються	Люди, проблеми зі здоров'ям у яких добре контролюється, навіть якщо іноді симптоматичні, але часто вони не є регулярно активними на додаток до звичайних прогулянок.
4	Живуть з дуже помірною квалістю	Раніше ця категорія була «вразливою», знаменує ранній перехід від повної незалежності. Поки не залежить від інших в щоденній допомозі, часто симптоми обмежують їхню діяльність . Поширена скарга на те що вони «уповільнюються» та/або втомлюються протягом дня.

5	Живуть з легкою квалістю	Люди, які часто мають більш очевидне сповільнення , їм потрібна допомога з інструментальними заходами повсякденного проживання (фінанси, транспорт, важкі роботи по дому). Як правило, легка слабкість, прогресуюче погіршення у здійсненні покупок і прогулянок на вулиці самотньо, приготування їжі, прийом ліків і початок обмеження легкої роботи по дому.
6	Живуть з помірною квалістю	Люди, яким потрібна допомога в усіх видах діяльності поза домом та у веденні домашнього господарства . Усередині вони часто мають проблеми зі сходами, їм потрібна допомога з купанням і може знадобитися мінімальна допомога (підказка, очікування) з одяганням.
7	Живуть з сильною квалістю	Повністю залежні щодо від догляду за собою незалежно від причини (фізичної чи когнітивної). Незважаючи на це, вони здаються стабільними і не піддаються високому ризику смерті (протягом ~6 місяців).
8	Живуть з дуже сильною квалістю	Повністю залежні від догляду та наближаються кінця життя. Як правило, вони не можуть одужати навіть від незначної хвороби.
9	Термінальна стадія	Наближається кінець життя. Ця категорія стосується людей з очікуваною тривалістю життя <6 місяців , які не можуть жити з серйозною слабкістю . (Багато невиліковно хворих людей все ще можуть робити фізичні вправи до самої смерті.)
ОЦІНЮВАННЯ СЛАБКОСТІ ЛЮДЕЙ З ДЕМЕНЦІЄЮ Ступінь слабкості зазвичай відповідає ступеню деменції. Загальні симптоми легкої деменції включають забування деталей недавньої події, хоча все ще пам'ятає саму подію, повторення того самого питання/історії та соціальне відсторонення. При помірній деменції, нещодавня пам'ять дуже погіршена, навіть якщо, здається, що людина добре пам'ятає події свого минулого життя. Вони можуть здійснювати особистий догляд за підказкою. При тяжкій деменції людина не може здійснювати особистий догляд без сторонньої допомоги. При дуже тяжкій деменції вони часто прикуті до ліжка. Багато з них практично німі.		

Таблиця 5.11: Кумулятивна геріатрична шкала коморбідності (CISR-G)

1	Серцеве захворювання (лише серце)
2	Гіпертензія (оцінка базується на тяжкості; уражені системи оцінюються окремо)
3	Судинна система (кров, кровоносні судини та клітини, кістковий мозок, селезінка, лімфатична система)
4	Органи дихання (легені, бронхи, трахея нижче гортані)
5	ЛОР (око, вухо, ніс, горло, гортань)
6	Верхній відділ шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка. Жовчовивідні шляхи та залоза залози; не включає діабет)
7	Нижній відділ ШКТ (кишечник, грижі)
8	Печінка (лише печінка)
9	Нирки (лише нирки)
10	Інші (сечоводи, сечовий міхур, уретра, простата, статеві органи)
11	Скелетно-м'язово-покрови (м'язи, кістки, шкіра)
12	Неврологічні (мозок, спинний мозок, нерви; без деменції)
13	Ендокринно-метаболичні (включає діабет, дифузні інфекції, інфекції, токсичність)
14	Психіатричні/поведінкові (включаючи деменцію, депресію, тривогу, збудження, психоз)
Всі системи організму оцінюються за шкалою від 0 до 4. - 0: немає проблем із впливом на цю систему. - 1: Поточна легка проблема або минула значна проблема. - 2: помірна інвалідність або хворобливість і/або потребує терапії першої лінії. - 3: серйозна проблема та/або постійна та значна втрата працездатності та/або хронічні проблеми, які	

важко контролювати.

- 4: Надзвичайно серйозна проблема та/або потрібне негайне лікування та/або органна недостатність та/або серйозні функціональні порушення.

Загальна оцінка 0-56

5.4.5 Рекомендації щодо оцінки стану здоров'я та очікуваної тривалості життя

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Використовуйте індивідуальну очікувану тривалість життя, стан здоров'я та супутні захворювання в лікуванні РПЗ	Сильна
Використовуйте інструменти Geriatric-8, Clinical Frailty Scale або міні-COG для скринінгу стану здоров'я	Сильна
Проведіть повне спеціалізоване геріатричне обстеження пацієнтів із оцінкою G8 ≤ 14	Сильна
Розгляньте стандартне лікування «вразливих» пацієнтів з оборотними порушеннями (після вирішення геріатричних проблем) подібно до здорових пацієнтів, якщо очікувана тривалість життя > 10 років	Слабка
Запропонуйте лікування, адаптоване до пацієнтів з незворотними порушеннями	Слабка
Запропонуйте лише симптоматично спрямовану терапію слабким пацієнтам	Сильна

6. ЛІКУВАННЯ

У цій главі розглядаються доступні методи лікування, а потім окремі розділи, присвячені лікуванню різних стадій захворювання.

6.1 Методи лікування

6.1.1 Відкладене лікування (активне спостереження (АС)/пильне очікування (ПО)) *active surveillance/watchful waiting*

При локалізованому захворюванні очікувана тривалість життя щонайменше 10 років вважається обов'язковою для отримання будь-якої користі від активного лікування. Є дані про пацієнтів, які не проходили місцеве лікування протягом 25 років спостереження, при цьому основні оцінювані критерії включали загальне (OS) та канцероспецифічне виживання (CSS). За даними низки досліджень, показники десятирічної загальної виживання складають CSS 82–87% [506-511], а при стадії T1/T2 і групі ISUP ≤ 2 –80–95% [512]. У трьох дослідженнях з періодом спостереження понад 15 років загальне виживання досягло 80, 79 та 58% відповідно [508, 510, 511]. У двох з них 20-річне канцероспецифічне виживання склало 57 і 32% відповідно [508, 510]. Спостережувана неоднорідність результатів пов'язана з відмінностями в критеріях включення, причому деякі старіші дослідження в епоху до ПСА показали гірші результати [510]. Крім того, багато пацієнтів, які класифікувалися за ISUP як клас 1, тепер будуть класифікуватися як клас 2-3 за ISUP на основі класифікації Глісона 2005 року, що свідчить про те, що зазначені вище результати слід розглядати як мінімальні. Пацієнти з добре, середньо- та погано диференційованими пухлинами мали показник 10-річної CSS 91%, 90% і 74% відповідно, що корелює з даними з об'єднаного аналізу [512]. Спостереження було найбільш ефективним у чоловіків віком 65–75 років з РПЗ низького ризику [513].

Супутні захворювання є такими ж важливими, як і вік, для прогнозування очікуваної тривалості життя чоловіків з РПЗ. Збільшення супутніх захворювань значно підвищує ризик смерті від причин, не пов'язаних з РПЗ, а також чоловіків з короткою очікуваною тривалістю життя. В аналізі 19 639 пацієнтів віком >65 років, які не отримували лікування, більшість чоловіків з показником специфічної для раку виживаності (CCI) ≥ 2 померли від інших причин під час 10-річного спостереження, незалежно від їхнього віку на момент встановлення

діагнозу. Агресивність пухлини мало вплинула на ЗВ, що свідчить про те, що пацієнти могли не отримати біопсії та діагностики раку. Чоловіки з балом ССІ (індекс супутніх захворювань Чарлсона) ≤ 1 мали низький ризик смерті через 10 років, особливо для добре або помірно диференційованих уражень [489]. Це підкреслює важливість оцінки супутніх захворювань перед тим, як розглядати питання про біопсію.

У виявленому на скринінгу локалізованому РПЗ зміщення за часом, ймовірно, буде більшим. Смертність від нелікованого РПЗ, виявленого скринінгом, у пацієнтів з ISUP 1–2 ступеня може становити лише 7% після 15 років спостереження [514]. Отже, приблизно 45% чоловіків з РПЗ, виявленим за допомогою ПСА, підходять для ретельного спостереження за допомогою надійної програми спостереження. Існує дві різні стратегії консервативного лікування, спрямовані на зменшення гіперлікування: АН і WW (пильне очікування) (табл. 6.1.1).

6.1.1.1 Визначення

Активний нагляд спрямований на уникнення непотрібного лікування у чоловіків з клінічно локалізованим РПЗ, які не потребують негайного лікування, але в той же час на досягнення правильного часу для отримання лікування у тих, хто з часом його потребує [515]. Пацієнти залишаються під ретельним наглядом за допомогою структурованих програм нагляду з регулярним спостереженням, яке включає тестування на ПСА, клінічне обстеження, МРТ та повторні біопсії передміхурової залози, причому медикаментозне лікування проводиться на основі заздалегідь визначених порогових значень, що вказують на потенційно небезпечне для життя захворювання, яке все ще потенційновиліковне, враховуючи індивідуальну очікувану тривалість життя.

Пильне очікування відноситься до консервативного лікування пацієнтів, які з самого початку вважаються непридатними для терапевтичного лікування, і за пацієнтами проводять клінічне «спостереження» щодо розвитку локального або системного прогресування з (постійними) скаргами, пов'язаними з хворобою, на якому етапі вони потім лікуються паліативно відповідно до їх симптомів для підтримки якості життя.

Таблиця 6.1.1: Визначення активного нагляду та пильного очікування [514]

	Активний нагляд	Пильне очікування
Мета лікування	Лікування	Паліативне
Спостереження	Попередньо визначений графік	Специфічне для кожного пацієнта
Оцінка/використовувані маркери	ПРД, PSA, МРТ під час реєстрації на лікування, повторна біопсія	Не визначено заздалегідь, а залежно від розвитку симптомів
Очікувана тривалість життя	>10 років	< 10 років
Прагнення	Мінімізувати пов'язану з лікуванням токсичність без шкоди для виживаності	Мінімізувати пов'язану з лікуванням токсичність
Відповідні пацієнти	Переважаючі пацієнти з низьким ризиком	Може застосовуватися до пацієнтів із усіма стадіями

6.1.1.2 Активний нагляд

На даний час відсутні результати РКі, в яких порівнювали б активне спостереження і стандартне лікування. нижче обговорюється дослідження ProtecT, яке фактично відноситься не до активного спостереження, а швидше до активного моніторингу, оскільки є «полегшеною» стратегією з менш суворими критеріями спостереження, візуалізації та повторного виконання біопсії [516].

У систематичному огляді підсумовано результати досліджень, у яких вивчали активне спостереження локалізованого РПЗ [517]. Зовсім нещодавно було опубліковано найбільшу

проспективну серію чоловіків з РПЗ низького ризику під АС [518]. Таблиця 6.1.2 узагальнює результати вибірових когорт АС. Зрозуміло, що довгострокові ЗВ і специфічна для раку виживаність (CSS) пацієнтів з АС надзвичайно хороші. Однак більше однієї третини пацієнтів «перекласифікують» під час подальшого спостереження, більшість з яких проходять терапевтичне лікування через прогресування захворювання, збільшення ступеня захворювання, стадії захворювання, прогресування або переваги пацієнта. Існують значні варіації та неоднорідність між дослідженнями щодо відбору та відповідності пацієнтів, політики подальшого спостереження (включаючи частоту та типи, такі як МРТ, тип і частоту повторних біопсій передміхурової залози, таких як біопсії, МРТ-прицільні або трансперінеальні шаблонні біопсії, використання кінетики та щільності ПСА, а також частоту клінічного спостереження), коли слід розпочинати активне лікування (тобто критерії перекласифікації) і які показники результатів мають бути пріоритетними [515]. Вони будуть обговорюватися далі в розділі 6.2.1.

Таблиця 6.1.2: Активний нагляд за раком передміхурової залози, виявленим скринінгом (великі когорти з довготривалим спостереженням)

Дослідження	Кількість пацієнтів	Медіана спостереження (міс)	pT3 у пацієнтів з РП*	10 років ЗВ (%)	10 років CSS (%)
Van As, <i>et al.</i> 2008 [519]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, <i>et al.</i> 2007 [520]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, <i>et al.</i> 2011 [521]	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, <i>et al.</i> 2010 [522]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, <i>et al.</i> 2007 [523]	278	41	-	89	100
Khatami, <i>et al.</i> 2007 [524]	270	63	-	n.g.	100
Klotz, <i>et al.</i> 2015 [525]	993	77	-	85	98.1
Tosoian, <i>et al.</i> 2015 [518]	1,818	60	-	93	99.9
Всього	4,724-5,191	46.5	-	93	99

* Пацієнти, які отримують активну терапію після початкового активного нагляду.

CSS специфічна для раку виживаність; ЗВ = загальна виживаність; РПЕ = радикальна простатектомія.*

6.1.1.3 Пильне очікування (WW)

6.1.1.3.1 Результат пильного очікування порівняно з активним лікуванням

Дослідження SPCG-4 було РКД до появи ПСА, у якому пацієнтів рандомізували на WW або РПЕ (табл. 6.1.3) [526]. Дослідження показало, що РПЕ забезпечує кращу CSS, ЗВ і виживаність без прогресування (PFS) порівняно з WW при середньому періоді спостереження 23,6 року (діапазон 3 тижні–28 років). Однак перевага на користь РПЕ над WW була очевидною лише через 10 років. Дослідження PIVOT було РКД, проведеним на початку ери ПСА, яке проводило аналогічне порівняння між РПЕ та WW у 731 чоловіка (50% з непальпованим захворюванням), але, на відміну від SPCG-4, воно виявило мало, або ніякої переваги РПЕ (сукупна частота смерті від усіх причин, РПЕ порівняно зі спостереженням: 68% проти 73%; ВР: 0,92, 95% ДІ: 0,84–1,01) протягом середнього періоду спостереження 18,6 року (міжквартильний діапазон, 16,6 до 20 років) [527]. Дослідницький аналіз підгруп показав, що гранична користь від РПЕ була найбільш вираженою для захворювань середнього ризику (ВР: 0,84, 95% ДІ: 0,73–0,98), але не було жодної користі у пацієнтів з захворюваннями низького або високого ризику. Загалом, протягом перших 5 років не спостерігалось негативного впливу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) і психологічне благополуччя [528]. Однак одним із зауважень щодо дослідження PIVOT є відносно високий загальний рівень смертності

в групі WW порівняно з більш сучасними серіями. У Кокранівському огляді проведено об'єднаний аналіз РКД, у якому порівнювали РПЕ та WW [529]. Було включено три дослідження (включно з дослідженням кооперативної урологічної дослідницької групи Veteran's Administration [VACURG], яке проводилося до появи ПСА [530], SPCG-4 і PIVOT). Автори виявили, що РПЕ має нижчу загальну смертність (HR: 0,79, 95% ДІ: 0,70–0,90) і нижчу смертність від раку (HR: 0,57, 95% ДІ: 0,44–0,73) порівняно з WW через 29 років спостереження. Радикальна простатектомія також мала менший ризик прогресування (HR: 0,43, 95% ДІ: 0,35–0,54) і менший ризик метастатичного захворювання (HR: 0,56, 95% ДІ: 0,46–0,70). Проте РПЕ асоціювалася з вищою частотою нетримання сечі (HR: 3,97, 95% ДІ 2,34–6,74) та еректильної дисфункції (ЕД) (HR: 2,67, 95% ДІ: 1,63–4,38).

Загальні дані свідчать про те, що для чоловіків з безсимптомним, клінічно локалізованим РПП і очікуваною тривалістю життя <10 років на основі супутніх захворювань та/або віку онкологічні переваги активного лікування перед WW навряд чи будуть для них актуальними. Отже, WW слід прийняти для таких пацієнтів.

Таблиця 6.1.3: Результати SPCG-4 при середньому періоді спостереження 23,6 року [526]

	РПЕ (n = 348) (%)	Пильне очікування (n = 348) (%)	Відносний ризик (95% ДІ)	p-значення
Смертність через захворювання	19,6	31,3	0,55 (0,41–0,74)	< 0,001
Загальна смертність	71,9	83,8	0,74 (0,62–0,87)	< 0,001
Метастатичне прогресування	26,6	43,3	0,54 (0,42–0,70)	< 0,001

ДІ = довірчий інтервал; РПЕ = радикальна простатектомія.

6.1.1.4 Дослідження ProtecT

У дослідженні ProtecT рандомізували 1643 пацієнтів у три групи: активне лікування з РПЕ або з ДПТ (EBRT) та активні спостереження (АС) [525]. У цій схемі АС пацієнтам з підвищенням рівня ПСА більше ніж на 50% за 12 місяців була проведена повторна біопсія, але нікому не виконували систематичних повторних біопсій. П'ятдесят шість відсотків пацієнтів мали захворювання з низьким ризиком, причому 90% мали ПСА <10 нг/мл, група ISUP 1 – 77% (група ISUP 2–3 – 20%) і T1c – 76%, тоді як інші пацієнти мали переважно захворювання середнього ризику. Після 10 років спостереження CSS була однаковою між тими, хто активно лікувався, і тими, хто отримував АС (99% і 98,8% відповідно), як і ЗВ. Відрізнялося лише показники віддалених метастазів (6% у групі АМ порівняно з 2,6% у групі лікування). Ключовий висновок полягав у тому, що АС був таким же ефективним, як і активне лікування протягом 10 років, ціною збільшення прогресування та подвоєння ризику метастатичного розвитку. Метастази залишалися рідкісними (6%), але частіше, ніж за протоколами АС; ймовірно, через відмінності в інтенсивності моніторингу та відбору пацієнтів. Важливо, що активний моніторинг відрізняється від сучасних протоколів активного спостереження, оскільки пацієнтам визначали лише рівень ПСА. мпМРТ не виконувалася ні початково, ні за подальшому спостереженні. Крім того, протокол не передбачав періодичне виконання контрольної біопсії ПЗ, також слід підкреслити, що приблизно 40% рандомізованих пацієнтів мали РПЗ проміжного ризику. Проте дослідження ProtecT підсилило роль відстроченого активного лікування (тобто або АС, або певної форми початкового АМ) як можливої альтернативи активним лікувальним втручанням у пацієнтів з захворюванням низького ступеня та низькою стадією. Поки що немає даних понад 10 років, хоча АС, ймовірно, дасть більше впевненості, особливо у молодих чоловіків, на основі більш точної стратифікації ризику при прийомі на роботу та більш суворих критеріїв щодо подальшого спостереження, візуалізації, повторної біопсії та зміни класифікації. Індивідуальну очікувану тривалість життя

необхідно оцінити перед тим, як розглядати будь-яке активне лікування у пацієнтів з низьким ризиком і у тих, у кого індивідуальна очікувана тривалість життя до 10 років [531].

Нещодавно Bryant et al., провели всебічну характеристику когорти дослідження ProtecT, розподіливши пацієнтів на початковому етапі відповідно до ризику прогресування, використовуючи клінічну стадію, ступінь злоякісності на момент діагностики та рівень ПСА [531]. Крім того, була проаналізована детальна клініко-патологічна інформація про учасників, які отримали РПЕ. Автори мали на меті перевірити гіпотезу про те, що клініко-патологічні особливості учасників з прогресуванням захворювання відрізнялися від особливостей у пацієнтів зі стабільним захворюванням, щоб визначити прогностичні маркери. Результати показали, що з усіх пацієнтів, які були рандомізовані ($n=1643$), 34% ($n=505$) мали захворювання середнього або високого ризику, а 66% ($n=973$) мали захворювання низького ризику. З усіх пацієнтів, які отримували АМ, РПЕ або ПТ протягом 12 місяців після рандомізації ($n=1607$) при середньому періоді спостереження 10 років у 12% пацієнтів ($n=198$) розвинулося прогресування, з яких 72% ($n=142$) мали АМ. Отримане лікування, вік (65–69 порівняно з 50–64 роками), ПСА, GG на момент встановлення діагнозу, стадія КТ, група ризику, кількість ядер біопсії, уражених РПЗ, максимальна довжина пухлини (медіана 5,0 проти 3,0 мм), сукупність довжина пухлини (медіана 8,0 проти 4,0 мм) і наявність периневральної інвазії були пов'язані з підвищеним ризиком прогресування захворювання ($p < 0,001$ для кожного). Однак ці фактори не можуть достовірно передбачити прогресування в окремих осіб. Примітно, що 53% ($n=105$) пацієнтів, які прогресували, мали групу захворювання ступеня 1 (grade group/GG) за результатами біопсії, хоча, навпаки, жоден з учасників, які отримували РПЕ і згодом прогресували, не мали патологічних пухлин GG 1. Цю розбіжність можна пояснити неадекватним відбором зразків за допомогою тестування на ПСА та 10-ядерної біопсії під контролем TRUS.

6.1.2 Радикальна простатектомія (РПЕ)

6.1.2.1 Вступ

Метою РПЕ при будь-якому підході є ерадикація раку зі збереженням, по можливості, функції тазових органів [532]. Процедура передбачає видалення всієї передміхурової залози з неушкодженою її капсулою та сім'яні міхурці (SVs) з наступним міхурово-уретральним анастомозом. Хірургічні доступи розширилися від промежинних і позалобкових відкритих доступів до лапароскопічних і роботасистованих методів; анастомози еволюціонували від співставних швів за Vest до безперервних герметичних анастомозів під контролем зору, а картографування анатомії дорсального венозного комплексу (DVC) і кавернозних нервів призвело до чудової візуалізації та потенціалу збереження еректильної функції [533]. Основні результати багатоцентрових РКД, що включають РПЕ, узагальнено в таблиці 6.1.4.

Таблиця 6.1.4: Онкологічні результати радикальної простатектомії при злоякісній пухлині, обмеженій межами органу

Дослідження	Скорочення	Популяція	Період лікування	Медіана FU (міс)	Категорія ризику	CSS (%)
Bill-Axelson, et al. 2018 [526]	SPCG-4	До впровадження ПСА	1989-1999	283	Низький ризик і Середній ризик	80.4 (на 23 році)
Wilt, et al. 2017 [534]	PIVOT	Перші роки тестування на ПСА	1994-2002	152	Низький ризик і Середній ризик	95.9 91.5 (на 19.5 році)

Hamdy, et al. 2016 [516]	ProtecT	Популяція зі скринінгом	1999-2009	120	В основному низький ризик і середній ризик	99 (на 10 році)
-----------------------------	---------	----------------------------	-----------	-----	--	--------------------

CSS = виживаність специфічна для раку; FU = спостереження; міс. = місяці; ПСА = простатоспецифічний антиген.

6.1.2.2 Передопераційна підготовка

6.1.2.2.1 Передопераційне навчання пацієнтів

Як і перед будь-якою операцією, перед проведенням РПЕ необхідне відповідне навчання та згода пацієнта. Було показано, що післяопераційне навчання покращує довгострокову задоволеність пацієнтів після РПЕ [535]. Було показано, що розширення стандартних усних і письмових навчальних матеріалів, таких як використання інтерактивних мультимедійних інструментів [536, 537] і передопераційних 3D-моделей передміхурової залози для конкретного пацієнта, покращує розуміння та задоволеність пацієнта, і його слід розглянути для оптимізації лікування, орієнтованого на пацієнта [538].

6.1.2.2.2 Передопераційні вправи для тазового дна

Хоча у багатьох пацієнтів, які перенесли РПЕ, утримання сечі повертається [539], тимчасове нетримання сечі є поширеним явищем на ранніх стадіях операції, що знижує якість життя. Передопераційні вправи для тазового дна (PFE) з біологічним зворотним зв'язком або без нього використовувалися з метою зменшення цього раннього післяопераційного нетримання. У систематичному огляді та мета-аналізі, присвяченому впливу вправ на післяопераційне нетримання сечі, виявлено поліпшення показників через 3 місяці з СШ 0,64 ($p=0,005$), хоча через 1 або 6 місяців показники не відрізнялися [540]. Таким чином, передопераційні PFE можуть дати певну користь, однак аналізу заважає різноманітність схем PFE та відсутність консенсусу щодо визначення нетримання.

6.1.2.2.3 Профілактичні антибіотики

Слід використовувати профілактичні антибіотики; однак немає доказів високого рівня, щоб рекомендувати специфічні профілактичні антибіотики перед РПЕ (див. рекомендації ЕАУ щодо урологічних інфекцій [541]). Крім того, оскільки сприйнятливість бактеріальних патогенів і доступність антибіотиків різняться в усьому світі, будь-яке профілактичне використання антибіотиків має відповідати місцевим рекомендаціям.

6.1.2.2.4 Неоад'ювантна андрогендеприваційна терапія

Кілька РКД аналізували вплив неоад'ювантної АДТ перед РПЕ, більшість з яких використовували 3-місячний період. Основні висновки були узагальнені в Кокранівському огляді [542]. Неоад'ювантна АДТ пов'язана зі зниженням рівня рТЗ (зменшення стадії), зменшенням позитивних меж і меншою частотою позитивних ЛВ. Ці переваги більші при збільшенні тривалості лікування (до 8 місяців). Однак, оскільки не було показано, що ані безрецидивна виживаність за рівнями ПСА, ані специфічна для раку виживаність (CSS) не покращилися, неоад'ювантну АДТ не слід розглядати як стандартну клінічну практику. В одному нещодавньому РКД порівнювали неоад'ювантну монотерапію лютеїнізуючим гормоном рилізінг гормоном (ЛГРГ) та ЛГРГ плюс абіратерону ацетат плюс преднізон (ААП) перед РПЕ у 65 пацієнтів з локалізованим РПЗ високого ризику [543]. Було виявлено, що пацієнти в групі комбінованого лікування мали як значно менший об'єм пухлини, так і значно нижчий БХР після спостереження >4 років ($p=0,0014$). Об'єднаний аналіз 3 РКД, включно зі 117 пацієнтами та оцінкою впливу інтенсивної неоад'ювантної деприваційної терапії, повідомив про повну патологічну відповідь у 9,4% з покращеними результатами БХР у тих,

хто повністю відповів на лікування [544]. Потрібні додаткові підтверджуючі докази, перш ніж рекомендувати комбіновану неоад'ювантну терапію, включаючи абіратерон, перед РПЕ. Інше РКД (CALGB 90203), у якому порівнювалося лише РПЕ з РПЕ плюс неоад'ювантною хіміо-гормональною терапією (ХГТ), включаючи доцетаксел для лікування локалізованого РПЗ клінічно високого ризику, не відповідало первинній кінцевій точці дослідження біохімічної виживаності без прогресування (ВБП) через 3 роки після операції через контамінацію ранньою рятувальною ПТ. Як наслідок, наразі ХГТ не рекомендується, якщо довгострокові дані не показують переваги щодо виживаності з використанням клінічних кінцевих точок [545].

Коментар робочої групи:

В Україні на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб преднізон зареєстрований у лікарській формі супозиторії ректальні дітям для інтенсивної терапії псевдокрупу (гострий стенозний ларинготрахеїт), крупу, спастичного бронхіту.

6.1.2.3 Методи хірургічного втручання

Простатектомія може бути виконана відкритим, лапароскопічним або робот-асистованим доступом (RARP). Початкова відкрита методика РПЕ, описана Young у 1904 році, проводилася через промежину [533], її недоліком була відсутність доступу до тазових ЛВ. Якщо лімфаденектомія необхідна під час промежинної РПЕ, її слід виконувати за допомогою окремого відкритого позадулобкового (open retropubic (RRP)) або лапароскопічного доступу. Відкритий позадулобковий доступ був популяризований Walsh у 1982 році після анатомічного опису ним дорзального венозного комплексу (ДБК/DVC), що дозволяє його ранній контроль і кавернозних нервів, дозволяючи проведення двосторонньої нервозберігаючої операції [546]. Це призвело до падіння популярності промежинної РПЕ і, зрештою, до першої лапароскопічної РПЕ, про яку повідомлялося в 1997 році з використанням позадулобкових принципів, але виконаної трансперитонеально [547]. Перші 9 випадків тривали в середньому 9,4 години, що свідчить про значні технічні та ергономічні труднощі техніки. Нещодавно Binder впровадив RARP за допомогою da Vinci Surgical System® у 2002 році [548]. Ця технологія поєднує в собі мінімально інвазивні переваги лапароскопічної РПЕ з покращеною ергономікою хірурга та більшою технічною простотою реконструкції швів міхурово-уретрального анастомозу і тепер стала переважним мінімально інвазивним підходом, якщо він доступний.

Коментар робочої групи:

Щодо ситуації в Україні, то на даний час роботасистована хірургія з використанням da Vinci Surgical System® є обмеженою, і доступною в окремих комерційних клініках системи попередніх поколінь. Також слід зазначити, що на час підготовки даних рекомендацій, в Україні відсутній офіційний сервіс da Vinci Surgical System®.

У рандомізованому дослідженні III фази було показано, що RARP скорочує час госпіталізації та крововтрату, але відсутні переваги в ранніх (12 тижнів) функціональних або онкологічних результатах порівняно з відкритою РПЕ [549]. Оновлений аналіз з подальшим спостереженням через 24 місяці не виявив жодних істотних відмінностей у функціональних результатах між підходами [550]. Збільшення хірургічного досвіду знизило рівень ускладнень РПЕ та покращило лікування раку [510-513]. Нижчі показники позитивних хірургічних полів для хірургів, які виконують велику кількість операцій, свідчать про те, що досвід і ретельна увага до хірургічних деталей можуть покращити контроль раку за допомогою РПЕ [551-553]. Не вистачає досліджень, які б порівнювали різні хірургічні методи щодо цих довгострокових результатів [509, 528, 534, 554]. Систематичний огляд і метааналіз не-РКД продемонстрували, що RARP мала нижчу періопераційну захворюваність і знижений ризик позитивних

хірургічних країв порівняно з лапароскопічною простатектомією (ЛПЕ), хоча існувала значна методологічна невизначеність [555]. Не було жодних доказів різниці в нетриманні сечі через 12 місяців, і було недостатньо доказів, щоб зробити висновки на основі відмінностей у результатах, пов'язаних з раком, наслідками пацієнтів або доказів різниці. Інший систематичний огляд і метааналіз включали два невеликих РКД, у яких порівнювали RARP і ЛПЕ [556]. Результати свідчать про вищі показники відновлення еректильної функції (ВР: 1,51, 95% ДІ: 1,19–1,92) і відновлення функції утримання сечі (ВР: 1,14, 95% ДІ: 1,04–1,24) у групі RARP. Однак Кокранівський огляд, який порівнював RARP або ЛПЕ з відкритою РПЕ, включав два РКД і не виявив суттєвих відмінностей між порівняннями щодо онкологічних, сечовивідних і статевих функцій, хоча RARP і ЛПЕ призвели до статистично значущих покращень тривалості госпіталізації та гемотрансфузії при відкритому доступі РПЕ [557]. З цієї причини жоден з доступів не можна вважати кращим.

Було показано, що результат після простатектомії залежить як від досвіду хірурга [558], так і від кількості операцій у відділенні [559]. Незважаючи на те, що в усьому світі встановлено різні критерії кількості операцій, рівня доказів недостатньо, щоб точно визначити конкретне нижнє порогове значення.

6.1.2.3.1 Робот-асистована передня диссекція та РПЕ зі збереженням ретцієвого простору
РПЕ зазвичай виконується переднім доступом з мобілізацією сечового міхура для здійснення доступу в ретцієвий простір. Після публікації результатів двох РКД, що свідчать про більш раннє відновлення утримання сечі, став набирати популярності задній доступ (зі збереженням ретцієвого простору).

Galfano et al., вперше описали RS-RARP у 2010 році [560]. Даний підхід полягає в задній диссекції на рівні дугласового простору, виділенні сім'яних м'язів та подальшої каудальної мобілізації по задній поверхні ПЗ. При цьому зберігаються всі структури передньої підтримки, що гіпотетично має сприяти ранньому відновленню утримання сечі. РПЕ із збереженням ретцієвого простору має самі переваги, як і відкрита промежинна РПЕ, але дозволяє зберегти м'язи промежини.

РПЕ зі збереженням ретцієвого простору вивчали в РКД, після чого проведено чотири систематичні огляди та мета-аналізи [561-563], включаючи Кокранівський систематичний огляд 2020 р. [564] та великий аналіз із псевдорандомізацією [565]. Кокранівський огляд використовував найсуворішу методологію та проаналізував 5 РКД з 502 пацієнтами. Було встановлено з помірною впевненістю, що RS-RARP покращує утримання сечі через 1 тиждень після видалення катетера порівняно зі стандартним RARP (ВР: 1,74). Перевага в утриманні сечі зберігалася через 3 місяці (ВР 1,33), але докази мали низьку переконливість. Через 12 місяців показники в обох групах були порівняні (ВР: 1,01). Ці результати відповідають іншим систематичним оглядам. Зберігаються побоювання у тому, що РПЕ зі збереженням ретцієвого простору може підвищувати ризик ПХК (ВР 1,95), хоча докази також мали низьку переконливість. При аналізі результатів одного хірурга з псевдорандомізацією, що включало 1863 пацієнта, зроблено аналогічний висновок щодо раннього відновлення утримання сечі, проте в публікації не представлено даних щодо ПХК [565].

На підставі цих досліджень не можна дати рекомендації з переваги будь-якої з методик. З пацієнтами необхідно обговорювати ризики ПХК та перевагу раннього відновлення утримання сечі. Крім того, відсутні переконливі дані щодо РПЗ високого ризику та зберігаються побоювання про більш високий ризик ПХК при стадії рТЗ. Крім того, у ряді випадків РПЕ зі збереженням ретцієвого простору складніше виконати технічно, наприклад при передній

локалізації пухлини, ТУР ПЗ в анамнезі, дуже великому об'ємі ПЗ або вираженій середній долі простати [566].

6.1.2.3.2 Дисекція тазових лімфатичних вузлів (PLND)

Систематичний огляд продемонстрував, що виконання PLND під час РПЕ не покращило онкологічні результати, включаючи виживаність [567]. Крім того, у двох РКД не вдалося продемонструвати переваги розширеного підходу порівняно з обмеженою PLND щодо ранніх онкологічних результатів [568, 569]. Однак загально визнано, що eLND надає важливу інформацію з визначення стадії та прогнозу, яку не можна порівняти з жодною іншою доступною на даний момент процедурою [567].

Розширена дисекція ЛВ включає видалення вузлів, що перекривають зовнішню клубову артерію та вену, вузлів у обтураторній ямці, розташованих краніально та каудально від обтураторного нерва, і вузлів медіально та латеральніше внутрішньої клубової артерії. За допомогою цього шаблону у 94% пацієнтів правильно визначають стадію [570].

Індивідуальний ризик пацієнтів з позитивними ЛВ можна оцінити на основі валідованих номограм. Номограма Briganti [426, 427], формула Roach [571] або номограми Partin та MSKCC [572] продемонстрували подібну діагностичну точність у прогнозуванні інвазії в ЛВ. Усі ці номограми були розроблені перед проведенням МРТ на основі систематичної біопсії. Ризик метастазів ЛВ понад 5% може бути використаний для ідентифікації кандидатів для взяття зразків вузлів за допомогою eLND під час РПЕ [573-575].

Оновлену номограму було підтверджено ззовні у чоловіків, яким діагноз було поставлено на основі МРТ з наступною МРТ-біопсією [427]. На основі цієї номограми пацієнти можуть бути позбавлені ePLND, якщо їхній ризик ураження вузлів становить менше 7%; що призвело б до пропуску лише 1,5% пацієнтів з метастазами ЛВ [427, 430]. Це 7% порогове значення можна порівняти з 5% пороговим значенням номограми Briganti у пацієнтів, у яких діагностовано тільки шляхом систематичної біопсії. Таким чином, цю нову номограму та 7% поріг слід використовувати після МРТ-прицільної біопсії для ідентифікації кандидатів на eLND [429].

6.1.2.3.3 Аналіз біопсії сторожового вузла (SNB)

Обґрунтування біопсії сторожового вузла (SNB) базується на концепції, згідно з якою сторожовий вузол є першим, який залучається мігруючими пухлинними клітинами. Тому, коли цей вузол негативний, можна уникнути ePLND. Існує неоднорідність і варіація методів щодо SNB (наприклад, оптимальне відслідковування), але міждисциплінарні спільні зусилля спробували стандартизувати визначення, порогові значення та стратегії щодо методів SNB з використанням узгоджених методів [576].

Інтрапростатичні ін'єкції індоціаніну зеленого (ICG) використовували для візуалізації пов'язаних з передміхуровою залозою ЛВ під час лімфаденектомії. Під час рандомізованого порівняння Harke et al., виявили більшу кількість ракових ЛВ у чоловіків, які перенесли дисекцію ЛВ під контролем ICG, але не виявили різниці в БХР через 22,9 місяця спостереження [577]. Систематичний огляд показав чутливість 95,2% і NPV 98,0% для SNB у виявленні чоловіків з метастазами при eLND [578]. Проте все ще недостатньо високоякісних доказів, що підтверджують онкологічну ефективність SNB для визначення стадії вузлів. Тому біопсія сторожового вузла все ще вважається експериментальною процедурою визначення стадії лімфатичних вузлів.

6.1.2.3.4 Розсічення передньої жирової подушки простати та гістологічний аналіз

Кілька багатоцентрових і великих одноцентрових серій показали наявність лімфоїдної тканини всередині жирової подушки попереду внутрішньотазової фасції; передньої жирової подушки передміхурової залози (PAPF) [579-585]. Ця лімфоїдна тканина присутня в 5,5–10,6% випадків і містить метастатичний РПЗ у 1,3% пацієнтів середнього та високого ризику.

Коли позитивна, PAPF часто є єдиним місцем метастазів в ЛВ. Тому PAPF є рідкісним, але визнаним шляхом поширення захворювання. На відміну від PLND, немає захворюваності, пов'язаної з видаленням PAPF. PAPF завжди видаляють при РПЕ для оголення тазової фасції, і її слід відправляти на гістологічний аналіз як і всіх видалених тканин.

6.1.2.3.5 Управління дорзальним венозним комплексом (ДВК)

Після опису анатомічної відкритої РПЕ Walsh і Donker у 1980-х роках для оптимізації візуалізації запропонували різні методи контролю кровотечі з ДВК [546]. При відкритій РПЕ перев'язка ДВК перед його пересіканням дозволяє зменшити частоту та об'єм переливання крові [586]. Проте висловлюються занепокоєння щодо впливу попереднього лігування ДВК на ПХК та відновлення функції утримання через близькість ДВК як до верхівки простати, так і до м'язових волокон сфінктера уретри. При роботизованій лапароскопічній техніці через підвищений тиск пневмоперитонеуму, незалежно від того, чи використовувалося попереднє перев'язування ДВК, чи ні, в одному дослідженні не було виявлено суттєвих відмінностей у крововтраті [587]. В іншому дослідженні середня крововтрата була значно меншою з попереднім лігуванням ДВК (184 проти 176 мл, $p=0,033$), однак сумнівно, чи було це клінічно значущим [588]. Частота позитивного апікального краю не відрізнялася, однак останнє дослідження показало більш раннє повернення до повного утримання сечі через 5 місяців після операції в групі без попереднього лігування ДВК (61% проти 40%, $p < 0,01$).

Лігування ДВК можна виконати стандартним швом або за допомогою судинного степлера. Одне дослідження виявило значне зменшення крововтрати (494 мл проти 288 мл) і покращення стану апікального краю (13% проти 2%) при використанні степлера [589].

Враховуючи відносно невеликі відмінності в результатах, вибір хірурга проводити лігування перед перерізом чи ні, чи використовувати шви чи степлер, залежатиме від його володіння технікою та наявності обладнання.

6.1.2.3.6 Нервозберігаюча простатектомія

Під час простатектомії збереження судинно-нервових пучків з парасимпатичними нервовими гілками тазового сплетення може зберегти еректильну функцію [590, 591].

Хоча вік і передопераційна функція можуть залишатися найважливішими прогностичними факторами для післяопераційної еректильної функції, збереження нервів також асоціюється з покращенням результатів утримання сечі, і тому все ще може бути актуальним для чоловіків з поганою еректильною функцією [592, 593]. Зв'язок з утриманням сечі може бути здебільшого пов'язаний з технікою дисекції, яка використовується під час операції, що зберігає нерви, а не через збереження самих нервових пучків [592].

Виділяють екстра-, інтер- та інтрафасціальну площину дисекції. Двобічна дисекція в безпосередній близькості від ПЗ сприяє покращенню ранніх функціональних результатів [594-597]. Крім того, описані такі техніки, як ретроградний доступ після передньої (або антеградної) мобілізації та обробка СНП без коагуляції чи натягу [598-600]. Збереження нервів не загрожує контролю раку, якщо пацієнтів ретельно відбирають залежно від локалізації, розміру та ступеня злоякісності пухлини [601-603].

6.1.2.3.7 Пацієнти з позитивними лімфатичними вузлами, виявленими під час радикальної простатектомії

Незважаючи на відсутність РКД, дані проспективних когортних досліджень, у яких порівнювали виживаність пацієнтів з рN+ (як визначено після патологічного обстеження після РПЕ), підтверджують, що РПЕ може мати перевагу у виживаності порівняно з відмовою від РПЕ у випадках позитивних вузлів [604]. Як наслідок, жодної ролі не має виконання дослідження заморожених підозрілих ЛВ.

6.1.2.3.8 Видалення сім'яних міхурців

Оскільки при більш агресивних формах РПЗ може проростати сім'яні міхурці, з метою дотримання радикальності необхідно видаляти їх разом із ПЗ [605]. Однак у ряді випадків важко виділити дистальну частину сім'яних міхурців. Крім того, за цією зоною проходять кавернозні нерви, тому широка диссекція може призводити до еректильної дисфункції. [606]. У РКД, у якому оцінювали можливість збереження сім'яних міхурців, не виявлено відмінностей у частоті ПХК, біохімічного рецидиву, показниках утримання сечі чи еректильної функції. В іншому дослідженні, що включало 71 послідовну РПЕ, у жодного з пацієнтів не виявлено пухлинних клітин у дистальній частині сім'яних міхурців (1 см), включаючи 12 хворих з інвазією у сім'яні міхурці [607]. Хоча повне видалення сім'яних міхурців має бути за замовчуванням, збереження їх кінців може розглядатися у випадках низького ризику проростання останніх.

6.1.2.3.9 Техніка накладання міхурово-уретрального анастомозу

Після видалення ПЗ виконується анастомоз між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри. Метою є створення точно зіставленого, герметичного, ненатяжного анастомозу із збереженням внутрішнього сфінктера та відсутністю звуження. Описано ряд методів, що відрізняються за підходом (прямий або непрямий), типу швів (нитки з насічками або без насічок/монофіламентні нитки) та технікою шва (вузловий шов, безперервний шов ниткою з однією або двома голками). Стандартним методом реконструкції при відкритій РПЕ є прямий міхурово-уретральний анастомоз (первинний анастомоз «кінець у кінець» між слизовою оболонкою шийки сечового міхура і мембранозного відділу уретри за допомогою шести вузлових швів по колу) [608].

Розробка лапароскопічних і робот-асистованих методів виконання РПЕ сприяла впровадженню нових методів формування анастомозів. У систематичному огляді та мета-аналізі порівнювали односпрямований шов з насічками та звичайний шов без насічок для міхурово-уретрального анастомозу під час роботизованої лапароскопічної простатектомії (RALP) [609]. Огляд включав 3 РКД і виявив значно скорочений час щодо анастомозу, тривалість операції та час реконструкції задньої стінки на користь техніки односпрямованого шва з насічками, але не було відмінностей у післяопераційній частоті неспроможності анастомозу, тривалості катетеризації та частоті утримання сечі. Однак остаточних висновків зробити неможливо через відносно низьку якість даних. Що стосується техніки зшивання, у систематичному огляді та мета-аналізі порівнювали безперервне та вузлове формування міхурово-уретрального анастомозу під час РПЕ [610]. Дослідження включало лише одне РКД із 60 пацієнтами [611]. Хоча огляд виявив незначні переваги безперервного накладення швів порівняно з вузловим з точки зору часу катетеризації, часу анастомозу та швидкості екстравазації, загальна якість доказів була низькою, і чітких рекомендацій не можна було представити. Недавнє РКД [612] порівнювало техніку накладення швів з використанням одинарним розсмоктуючим безперервним швом та двоголковим одновузловим безперервним швом (тобто методика Van Velthoven) при лапароскопічній РПЕ [613]. Згідно з результатами,

використання однієї голки дозволяє дещо зменшити час створення анастомозу при порівнянні частоті неспроможності, стриктур та нетримання сечі.

Таким чином, незважаючи на велику кількість описаних методів та технік створення міхуровоуретрального анастомозу, через відсутність переконливих даних неможливо дати рекомендації. У клінічній практиці техніка анастомозу залежить від досвіду хірурга та індивідуальних переваг [608-619].

6.1.2.3.10 Обробка шийки сечового міхура

Виворіт слизової шийки сечового міхура

Ряд хірургів при відкритій РПЕ як окремий етап накладають вивертаючі шви на шийку сечового міхура з метою зіставлення слизової оболонки уретри та сечового міхура для профілактики стриктури. Оскільки внаслідок цього слизова оболонка сечового міхура закриває м'язовий шар, може збільшуватися час відновлення м'язових структур. альтернативою є просте прошивання слизової оболонки сечового міхура при створенні анастомозу. У нерандомізованому дослідженні (n=211) не виявлено відмінностей у частоті стриктур залежно від використання вивертаючих швів [620]. Найсильнішим предиктором стриктури анастомозу при РПЕ є поточне куріння сигарет [621].

Збереження шийки сечового міхура

У той час як більша частина утримування сечі підтримується зовнішнім уретральним сфінктером мембранної уретри (див. нижче), незначний компонент забезпечується внутрішнім лісосфінктером у шийці сечового міхура [622]. Тому було запропоновано збереження шийки сечового міхура для покращення відновлення сечі після РПЕ. РКД, що оцінювало відновлення сечовипускання через 12 місяців і 4 роки, показало покращення об'єктивного та суб'єктивного утримання сечі як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі без будь-якого негативного впливу на онкологічний результат [623]. Ці висновки були підтверджені систематичним оглядом [624]. Проте залишається занепокоєння щодо статусу країв раку, локалізованого біля основи передміхурової залози.

У систематичному огляді, присвяченому статусу країв, специфічного для локалізації, виявлено, що середня частота позитивної краю біля основи передміхурової залози становить 4,9% зі збереженням шийки сечового міхура проти лише 1,9% без збереження [622]. Це дослідження не було переконливим, але було б доцільно проявляти обережність при розгляді питання про збереження шийки сечового міхура, якщо відомо, що значна частина ракової пухлини знаходиться в основі передміхурової залози. Збереження шийки сечового міхура слід проводити регулярно, коли рак віддалений від основи. Проте збереження шийки сечового міхура не можна виконувати за наявності великої середньої частки або попередньої TURP.

6.1.2.3.11 Збереження довжини уретри

Перетинчаста уретра розташована безпосередньо дистально від верхівки передміхурової залози і разом з оточуючими опорними структурами тазового дна відповідає за утримання сечі. Вона складається із зовнішнього рабдосфінктера, який оточує внутрішній шар гладкої мускулатури. За допомогою передопераційної МРТ було показано, що довжина перетинчастої уретри сильно варіюється. Систематичний огляд і метааналіз виявили, що кожен додатковий міліметр мембранної довжини уретри, який видно на МРТ перед операцією, покращує раннє відновлення функції утримання після РПЕ [625]. Таким чином, ймовірно, що збереження якомога більшої довжини уретри під час РПЕ максимізує ймовірність раннього повернення утримання сечі. Також може бути корисним виміряти довжину уретри перед операцією, щоб

полегшити консультування пацієнтів щодо їх відносної ймовірності раннього післяопераційного утримання сечі.

6.1.2.3.12 Цистографія перед видаленням катетера

Цистографія може бути використана перед видаленням катетера, щоб перевірити наявність суттєвої неспроможності анастомозу. У разі виявлення неспроможності анастомозу видалення катетера можна відкласти, щоб забезпечити подальше загоєння та герметизацію анастомозу. Проте невеликі порівняльні дослідження свідчать про те, що цистограма для оцінки негерметичності анастомозу не показана як стандарт лікування (SOC) перед видаленням катетера через 8–10 днів після операції [626]. Якщо використовується цистограма, чоловіки з LUTS, великою простатою, попередньою TURP або реконструкцією шийки сечового міхура можуть отримати користь, оскільки ці фактори були пов'язані з негерметичністю анастомоза [627, 628]. Альтернативою є трансректальне УЗД з контрастним підсиленням [629].

6.1.2.3.13 Сечовий катетер

Сечовий катетер зазвичай встановлюють під час РПЕ, щоб забезпечити спокій сечового міхура та дренаж сечі під час загоєння міхурово-уретрального анастомозу. У порівнянні з традиційним катетером, який тримається приблизно 1 тиждень, деякі центри видаляють трансуретральний катетер рано (післяопераційний 2-3 день), як правило, після ретельного анастомозу з задньою реконструкцією або у пацієнтів, відібраних після операції на основі якості анастомозу [630-633]. Це не супроводжується підвищенням ризику ускладнень. Хоча раннє видалення катетера пов'язане з хорошими найближчими функціональними результатами, віддалені показники можна порівняти [634]. В одному РКД не було виявлено різниці в частоті інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) після видалення постійного катетера (ПК) незалежно від того, застосовувався профілактичний ципрофлоксацин до видалення ПК чи ні, що свідчить про те, що антибіотики не слід призначати під час видалення катетера [635].

Як альтернативу трансуретральній катетеризації було запропоновано накладання пункційної цистостоми під час РПЕ. У деяких звітах описана менша стурбованість щодо гігієнічних мірам та інтенсивності больового синдрому [636-640], тоді як інші не знайшли жодних відмінностей [641, 642]. Віддалені функціональні результати співставні.

6.1.2.3.14 Використання тазового дренажу

Тазовий дренаж традиційно використовується при РПЕ для потенційного дренажу сечі, що витікає з міхурово-уретрального анастомозу, крові або лімфатичної рідини, коли виконується PLND. Було проведено два РКД по роботизованій РПЕ [643, 644]. Пацієнти з підтіканням сечі під час тестування герметичності анастомозу під час операції були виключені. Обидва дослідження показали не меншу ефективність у частоті ускладнень, коли дренаж не використовувався. Якщо анастомоз виявляється спроможним під час операції, доцільно уникати введення тазового дренажу. Немає доказів, які б свідчили про використання тазового дренажу при PLND.

6.1.2.4 Ранні та пізні ускладнення хірургічного втручання

Післяопераційне нетримання сечі та ЕД є поширеними проблемами після операції з приводу РПЗ. Ключовим моментом є те, чи зменшуються ці проблеми за допомогою новітніх методів, таких як RALP. Систематичні огляди задокументували частоту ускладнень після RALP [555, 645-648], і їх можна порівняти з сучасними звітами після радикальної RRP [649]. Проспективне контрольоване неРКД пацієнтів, яким проводили РПЕ у 14 центрах із застосуванням RALP або RRP, показало, що через 12 місяців після RALP 21,3% пацієнтів мали нетримання сечі, як і

20,2% після RRP (скориговане ВШ: 1,08, 95% ДІ: 0,87–1,34)) [650]. Еректильна дисфункція спостерігалася у 70,4% після RALP та у 74,7% після RRP. Скоригований OR становив 0,81 (95% ДІ: 0,66–0,98) [650].

Систематичний огляд і мета-аналіз незапланованих візитів до лікарні та повторних госпіталізацій після РПЕ проаналізували 60 досліджень з залученням понад 400 000 пацієнтів протягом 20-річного періоду до 2020 року. Було встановлено, що частота звернень до відділення невідкладної допомоги становить 12%, а повторна частота госпіталізації 4% через 30 днів після операції [651].

РКД, у якому порівнювали RALP і RRP, показали результати через 12 тижнів у 326 пацієнтів і функціональні результати через 2 роки [549]. Показники функції сечовипускання суттєво не відрізнялися між RRP та RALP через 6 та 12 тижнів після операції (74–50 проти 71–10, $p=0,09$; 83–80 проти 82–50, $p=0,48$), з порівнянними результатами щодо показників статевої функції (30–70 проти 32–70, $p=0,45$; 35–00 проти 38–90, $p=0,18$). У групі RRP 14 (9%) пацієнтів мали післяопераційні ускладнення проти 6 (4%) у групі RALP. Інтра- та періопераційні ускладнення пощадулобкової РПЕ і RALP представлені в таблиці 6.1.5. Раннє використання інгібіторів фосфодіестерази-5 (PDE5) у реабілітації еректильної функції залишається суперечливим, що призводить до відсутності чітких рекомендацій (див. Розділ 8.3.2.1).

6.1.2.4.1 Вплив передньої та задньої реконструкції на утримання сечі

Збереження цілісності зовнішнього сфінктера уретри має вирішальне значення для збереження утримання сечі після РПЕ. Менш очевидним є ефект реконструкції навколишніх підтримуючих структур для повернення до утримання сечі. Було проведено декілька невеликих РКД, однак об'єднання аналізів ускладнюють різні визначення нетримання сечі та хірургічного підходу, наприклад, відкритий чи роботизований, внутрішньоочеревинний чи екстраперитонеальний. Крім того, техніки, які використовуються для виконання як передньої суспензії або реконструкції, так і задньої реконструкції, різноманітні. Наприклад, передня суспензія виконується або через окістя лобка, або через комбінацію лігування ДБК і лобково-простатичних зв'язок (PPL). Задня реконструкція рабдосфінктера описана або до фасції Денонвільє позаду сечового міхура, або до самої задньої стінки сечового міхура.

Два дослідження, що оцінювали задню реконструкцію при RALRP, не виявили значного покращення повернення утримання сечі [652, 653]. Третє дослідження з використанням задньої стінки сечового міхура для реконструкції показало лише більш раннє повернення до 1 прокладки на день (медіана 18 проти 30 днів, $p=0,024$) [654]. В іншому РКД оцінювали комбінацію передньої реконструкції (підшивання пубопростатичних зв'язок до передньої поверхні шийки сечового міхура) та задньої. Згідно з результатами, показники утримання сечі були порівняні зі стандартною технікою анастомозу без реконструкції [655].

Чотири РКД, включаючи передню суспензію, також показали суперечливі результати. Лише передня суспензія через лобкове окістя в умовах екстраперитонеальної RALRP не показало жодних переваг [656]. Однак у поєднанні з задньою реконструкцією при RRP одне РКД показало значне покращення повернення до утримання сечі через один місяць (7,1% проти 26,5%, $p=0,047$) і 3 місяці (15,4% проти 45,2%, $p=0,016$), але не через 6 місяців (57,9% проти 65,4%, $p=0,609$) [657]. Ще одне РКД з передньою і задньою реконструкцією з використанням техніки Advanced Reconstruction of VesicoUrethral Support (ARVUS) і суворого визначення утримання сечі «без прокладок» показало статистично значуще покращення утримання сечі через 2 тижні (43,8% проти 11,8%), 4 тижні (62,5% проти 14,7%), 8 тижнів (68,8% проти 20,6%), 6 місяців (75% проти 44,1%) та 12 місяців (86,7% проти 61,3%) у порівнянні зі стандартною задньою реконструкцією Рокко [658]. Тільки передня суспензія через DVC і PPL у поєднанні без задньої конструкції в умовах RRP показала покращення утримання сечі через

один місяць (20% проти 53%, $p=0,029$), 3 місяці (47% проти 73%, $p=0,034$) і 6 місяців (83% проти 100%, $p=0,02$), але не через 12 місяців (97% проти 100%, $p=0,313$) [659]. Разом ці результати свідчать про можливе більш раннє повернення до утримання, але не мають довгострокової різниці.

Оскільки існують суперечливі докази щодо впливу передньої та/або задньої реконструкції на повернення до утримання сечі після РПЕ, жодних рекомендацій надати неможливо. Однак жодні дослідження не показали збільшення несприятливих онкологічних наслідків або ускладнень під час реконструкції.

6.1.2.4.2 Профілактика тромбозу глибоких вен

Рекомендації EAU щодо профілактики тромбозу глибоких вен після РПЗ див. у Розділі 3.1.6 Настанови з тромбопрофілактики [660]. Однак ці рекомендації слід адаптувати на основі національних рекомендацій, якщо вони є.

Таблиця 6.1.5: Інтраопераційні та періопераційні ускладнення позадулобкової РПЕ і RALP (Адаптовано з [555])

Передбачувана ймовірність події	RALP (%)	Лапароскопічна РПЕ (%)	RRP (%)
Контрактура шийки сечового міхура	1,0	2,1	4,9
Неспроможність анастомозу	1,0	4,4	3,3
Інфекція	0,8	1,1	4,8
Ураження органу	0,4	2,9	0,8
Ілеус	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глибоких вен	0,6	0,2	1,4
Передбачувані показники події	RALP (%)	Лапароскопічна РПЕ (%)	RRP (%)
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	< 0,1	0,2	0,2

RALP = роботизована лапароскопічна простатектомія; РПЕ = радикальна простатектомія; RRP = радикальна задньолобкова простатектомія.

6.1.2.4.3 Ранні ускладнення розширеної дисекції лімфатичних вузлів

Тазова eLND збільшує травматичність при лікуванні РПЗ [567]. Загальна частота ускладнень 19,8% проти 8,2% була відзначена для eLND порівняно з обмеженою дисекцією ЛВ відповідно, причому лімфоцеле (10,3% проти 4,6%) було найпоширенішим побічним ефектом. Інші автори повідомляють про більш прийнятну частоту ускладнень [661]. Подібна частота лімфоцеле спостерігалася в серії RALP; однак в аналізі однієї підгрупи лімфоцеле частіше спостерігалася при екстраперітонеальному доступі (19%) порівняно з трансперітонеальним доступом (0%) [662, 663]. Briganti et al., [664] також показали більше ускладнень після розширеної порівняно з обмеженою дисекцією ЛВ. Двадцять відсотків чоловіків мають якесь ускладнення після eLND. Тромбоемболічні події виникають менш ніж в 1% випадків.

6.1.3 Променева терапія

ПТ з модуляцією інтенсивності (IMRT) або об'ємно-дугова променева терапія (VMAT) з ПТ під контролем візуалізації (IGRT) наразі широко визнані найкращим доступним підходом до EBRT.

Коментар робочої групи (потрібно уточнити щодо доступності в Україні) !!!!

6.1.3.1 Зовнішня променева терапія

6.1.3.1.1 Технічні аспекти: променева терапія з модуляцією за інтенсивністю та дистанційна променева терапія з модуляцією інтенсивності аркою

При ПТМІ та ДПТ з модуляцією інтенсивності аркою (VMAT) використовується динамічний багатопелюстковий коліматор, який автоматично та безперервно коригує контури поля опромінення, що реєструються променями. У РКД, що включало 215 пацієнтів, Viani та співавт. показали нижчу частоту ранніх та пізніх променевих ускладнень $\geq$ II ступеня з боку сечостатевої системи (ССС) та ШКТ у групі ПТМІ при порівнянних показниках БХР тривимірної конформної ПТ (3D-КПТ) [665]. Мета-аналіз, проведений Yu et al. (23 дослідження, 9556 пацієнтів), дійшов висновку, що IMRT значно зменшує частоту гострої шлунково-кишкової токсичності 2–4 ступеня, пізньої шлунково-кишкової токсичності та пізньої ректальної кровотечі, а також забезпечує кращу виживаність без рецидивів ПСА у порівняння з 3D-CRT. EBRT з модуляцією інтенсивності та 3D-CRT показують порівнянну гостру ректальну токсичність, пізню СС токсичність та ЗВ, тоді як IMRT дещо підвищує захворюваність на гостру токсичність Г [666]. Wortel et al. дійшли висновку, що, порівняно з 3D-CRT, IMRT з візуалізаційним контролем асоціюється зі значним зниженням пізньої токсичності ШКТ, тоді як СС токсичність залишається порівнянною (242 пацієнти IMRT проти 189 пацієнтів 3D-CRT) [667]. Нарешті, Zapatero et al. виявили на основі 733 послідовних пацієнтів (295 IMRT проти 438 3D-CRT), що порівняно з 3D-CRT високі дози IMRT/IGRT пов'язані з нижчим рівнем пізніх ускладнень сечовипускання, незважаючи на більш високу дозу опромінення [668]. Підсумовуючи, IMRT плюс IGRT залишаються стандартом лікування (СЛ) РПЗ.

Перевага VMAT перед ПТМІ полягає у скороченні тривалості сеансу, що становить від 2 до 3 хвилин. Обидва методи забезпечують складніший розподіл підведеної дози в полі опромінення та отримання увігнутих кривих ізодози, що особливо необхідно для зменшення променевого навантаження на пряму кишку. Планування ПТМІ та VMAT відрізняється від стандартної ПТ і вимагає використання комп'ютерної системи, здатної до «зворотного планування», та відповідного досвіду. План лікування повинен відповідати заздалегідь встановленим обмеженням дози для сусідніх органів, що знаходяться під ризиком ушкодження; крім того, необхідно проводити офіційний контроль якості на рутинній основі.

При ескалації дози ПТМІ основною проблемою стає рухливість органу, що впливає на ефективність та ускладнення опромінення. Дані технології будуть удосконалюватися в напрямку поєднання ПТМІ з VMAT та IGRT, яка дозволяє оцінювати рухливість органу та коригувати поле опромінення в режимі реального часу, хоча оптимальний спосіб вирішення цього завдання поки невідомий [669, 670].

Томотерапія - це ще одна техніка для проведення IMRT за допомогою лінійного прискорювача, встановленого на кільцевому порталі, який обертається, коли пацієнт доставляється через центр кільця, аналогічно спіральному КТ.

6.1.3.1.2 Ескалація дози

Локальний контроль є критичним питанням для результатів ПТ раку передміхурової залози. Показано, що локальна недостатність через недостатню загальну дозу є прогностичною щодо смерті від РПЗ, оскільки друга хвиля метастазів спостерігається через 5–10 років [671]. Декілька РКД показали, що збільшення дози (діапазон 74–80 Гр) має значний вплив на 10-річний біохімічний рецидив, а також метастази та смертність від конкретного захворювання

[672–679]. Ці дослідження зазвичай включали пацієнтів із кількох груп ризику, і використання неoad'ювантної/ад'ювантної ГТ було різним (див. таблицю 6.1.6). У нерандомізованому, але добре спланованому ретроспективному аналізі національної онкологічної бази даних США (n=42 481) з підбором контрольної групи за індексом відповідності отримано найбільш переконливі дані щодо збільшення загального виживання у пацієнтів з РПЗ проміжного та високого ризику, за відсутності відмінностей у хворих на РПЗ низького ризику [680]. Концепція фокального посилення домінантного внутрішньопростатичного ураження на МРТ була успішно підтверджена в РКД 571 пацієнта середнього та високого ризику [681]. Пацієнти були рандомізовані на групи з отримання 77 Гр за 35 фракцій по 2,2 Гр і отримання тієї ж дози плюс фокальна бустерна доза до 18 Гр. Додаткову АДТ отримували 65% пацієнтів обох груп. Однак тривалість АДТ не повідомляється. При середньому періоді спостереження 72 місяці спостерігалось лише помірне покращення біохімічної виживаності без прогресування (ВБП) (первинна кінцева точка). Не було задокументовано жодної значущої різниці для пізньої СС або ШКТ токсичності ≥ 2 (23% і 12% проти 28% і 13%). Для GU-токсичності ≥ 3 ступеня ці цифри становили 3,5% і 5,6% ($p > 0,05$). Однак для оцінки пізньої GU-токсичності необхідне більш тривале спостереження. Слід зазначити, що спостерігалось явне зменшення біохімічної недостатності зі збільшенням бустерної дози, індивідуально введеної до 18 Гр. У повсякденній практиці рекомендована мінімальна доза > 74 Гр для ЗПТ плюс ГТ, без відмінностей у рекомендаціях відповідно до групи ризику пацієнта. Якщо IMRT/VMAT та IGRT використовуються для підвищення дози, частота важких пізніх побічних ефектів (> 3 ступеня) для прямої кишки становить 2–3%, а для GU шляху – 2-5% [674, 677, 682–695].

Таблиця 6.1.6: Рандомізовані дослідження підвищення дози при локалізованому РПЗ

Дослідження	Кількість	Стан РПЗ	Доза ПТ	Спостереження (медіана)	Результат	Результати
MD Anderson study 2011 [679]	301	T1-T3, N0, M0, PSA ≤ 10 нг/мл PSA 10-20 нг/мл PSA > 20 нг/мл	70 vs. 78 Гр	15 років	DM, DSM, FFF	Усі пацієнти: 8.9% FFF at 70 Gy 12% FFF at 78 Gy ($p = 0.042$) 3.4% DM at 70 Gy 1.1% DM at 78 Gy ($p = 0.018$) 6.2% DSM at 70 Gy 3.2% DSM at 78 Gy ($p = 0.043$) Немає різниці in OS ($p > 0.05$)
PROG 95-09 2010 [673]	393	T1b-T2b PSA ≤ 15 нг/мл 75% пацієнти з низьким ризиком. Низький ризик: T1-2a, PSA < 10 нг/мл, ШГ ≤ 6 Середній ризик: PSA 10-15 нг/мл або ШГ 7 або T2b Високий ризик: ШГ 8-10	70,2 vs. 79,2 Гр включно Протон бустер 19,8 vs. 28,8 Гр	8,9 років	10-річна ASTRO BCF	Усі пацієнти: 32% BF at 70.2 Gy 17% BF at 79.2 Gy ($p < 0.0001$) Low-risk patients: 28% BF at 70.2 Gy 7% BF at 79.2 Gy ($p < 0.0001$)

MRC RT01 2014 [678]	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 нг/мл неоадьювантна ГТ	64 vs. 74 Гр	10 років.	BFS, OS	43% БХВ при 64 Гр 55% БХВ при 74 Gy (p = 0,0003) 71% 3В обидві групи (p = 0,96)
Голандське рандомізоване дослідження фази III 2014 [677]	664	T1b-T4 143 пацієнти з (нео) ад'ювантною ГТ	68 vs. 78 Гр	110 міс.	Відсутність біохімічних (Phoenix) або клінічних невдач через 10 років.	43% BFS at 64 Gy 55% BFS at 74 Gy (p = 0.0003) 71% OS both groups (p = 0.96)
GETUG 06 2011 [676]	306	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 ng/mL	70 vs. 80 Gy	61 міс	BCF (ASTRO)	39% BF при 70 Gy 28% BF при 80 Gy
RTOG 0126 2018 [672]	1,532	T1b-T2b ISUP ступінь 1 + ПСА 10-20 нг/мл або ISUP ступінь 2/3 + ПСА < 15 нг/мл	70.2 vs. 79.2 Gy	110 міс	OS, DM, BCF (ASTRO)	75% OS при 70.2 Gy 76% OS при 79.2 Gy 6% DM при 70.2 Gy 4% DM при 79.2 Gy (p = 0.05) 47% BCF при 70.2 Gy 31% BCF при 79.2 Gy (p < 0.001; Phoenix, p < 0.001)
FLAME Trial [681]	571	Класифікація ризику EAU: Проміжний ризик (15%) Високий ризик (84%)	77 Гр (35 фр. 2.2 Гр) vs. 77 Гр (35 фрБХВ + фокальний бустер (до 18 Гр) АДТ (65% обидві групи – тривалість невідома)	72 міс. (медіана)	BFS (5 p.) DSM (5 p.)	BFS: 92% при 77 Gy + бустер 5% при 77 Gy (p < 0.001, HR: 0.45) DSM: p = 0.49

BF=біохімічний рецидив; BCF=біохімічний рецидив по критеріям ASTRO; BFS=виживаність без біохімічного рецидиву; DM=віддалені метастази; DSM=канцерспецифічна виживаність; FFF=відсутність біохімічного або клінічного рецидиву; HT=гормональна терапія; DSM=канцерспецифічна смертність; n=кількість пацієнтів; OS=загальна виживаність; PSA=простатоспецифічний антиген.

6.1.3.1.3 Режим гіпофракціонування

Фракціонована ПТ основана на відмінності у здатності до відновлення ДНК нормальної та пухлинної тканини. Клітини, що повільно проліферують, дуже чутливі до збільшення дози, попередньо на одну фракцію [696]. Мета-аналіз 25 досліджень, які включали >14 000 пацієнтів, зробив висновок, що оскільки РПЗ має повільну швидкість проліферації, гіпофракціонована ПТ (ГФПТ) може бути ефективнішою, ніж звичайні фракції 1,8–2 Гр [697]. Гіпофракціонування має додаткову перевагу, оскільки є зручнішим для пацієнта через нижчу вартість лікування.

Помірне ГФ визначається як ПТ 2,5–3,4 Гр на фракцію. Кілька досліджень повідомляють про помірну ГФ ПТ, застосовану в різних техніках, зокрема частково включаючи ГТ [698-708]. У систематичному огляді було зроблено висновок, що дослідження помірної ГФПТ (2,5–3,4

Гр/на фракцію), проведені за допомогою традиційної 3D-КПТ ПТ/ПТМІ (ПТ з модуляцією інтенсивності), мають достатнє спостереження, щоб підтвердити безпеку цієї терапії, але даних про довготривалу ефективність все ще бракує [707]. Ці результати були підтверджені нещодавнім Кокранівським оглядом щодо помірної ГФПТ для клінічно локалізованого РПЗ [709]. Було включено одинадцять досліджень (n=8278) із середнім періодом спостереження 72 місяці, які продемонстрували незначну або відсутність різниці в виживаності, специфічній для РПЗ (HR: 1,00). Згідно з 4 дослідженнями (n=3848), гіпофракціонування, ймовірно, незначно впливає або не впливає на пізню радіаційну токсичність GU (BP: 1,05) або токсичність ШКТ (BP: 1,1), але цей висновок ґрунтується на відносно короткому спостереженні та для підтвердження цих даних знадобляться висновки за останні 10-15 років [709].

Помірна ГФ ПТ має виконуватися лише досвідченими групами з використанням високоякісної зовнішньої променевої терапії – EBRT з використанням IGRT та IMRT/VMAT, і слід дотримуватися опублікованих протоколів фази III (див. таблицю 6.1.7 нижче).

Таблиця 6.1.7 Великі рандомізовані дослідження III фази помірного гіпофракціонування в якості первинного лікування

Дослідження/ Автор	Кількість	Ризик, ступінь за ISUP або NCCN	АДТ	Режим ПТ	БЕД, Гр	Медіана спостереження, міс	Результат
Lee, <i>et al.</i> 2016 [702]	550 542	Низький ризик	немає	70 Гр/28 фр 73,8 Гр/41 фр	80 69,6	70	5 років DFS 86.3% (н.з.) 5 років DFS 85.3%
Dearnaley, <i>et al.</i> CHHiP 2012 [698] and 2016 [703]	1077/19 фр 1074/20 фр 1065/37 фр	15% низький 73% середній 12% високий	3-6 міс. До та під час ЗПТ	57 Гр /19 фр 60 Гр /20 фр 74 Гр /37 фр	73,3 77,1 74	62	5 років BCDF 85,9% (19 фр.) 90,6% (20 фр.) 88,3% (37 фр.)
Aluwini, <i>et al.</i> , 2016 & De Vries, <i>et al.</i> , 2020 [704, 710]	403 392	30% ISUP ступінь 1 45% ISUP ступінь 2-3, 25% ISUP ступінь 4-5	немає	64,6 Гр /19 фр 78 Гр /39 фр	90.4 78	89	8-р. ЗВ 80,8% проти 77,6% (p = 0,17) 8 р. TF 24.4% проти 26.3%
Catton, <i>et al.</i> 2017 [706]	608	Проміжний ризик 53% T1c 46% T2a-c		60 Гр 20 фр	77,1	72	5-р. BCDF обидві групи 85% HR: 0,96 (н.з.)
	598	9% ISUP grade 1 63% ISUP grade 2 28% ISUP grade 3		78Гр/39 фр	78		

АДТ = андрогендеприваційна терапія; BCDF = Біохімічна або клінічна невдача терапії; БЕД = біологічно еквівалентна доза, розрахована так, щоб бути еквівалентною 2 Гр фракціям використовуючи a/в 1,5 Гр; ВБЗ = виживаність без захворювання; EBRT = ЗПТ зовнішня ПТ; FU = спостереження; fx = фр – фракції; HR = коефіцієнт ризику; ISUP = Міжнародне товариство з питань урологічних патологій; NCCN = Національна загальна онкологічна мережа; н. з. = не

значущий показник; TF = невдача лікування;

При розмірі фракції $>3,4$ Гр опромінення вважається великофракційним (Ultra-HFX) [708]. Це вимагає IGRT і стереотаксичної ПТ тіла (SBRT). У таблиці 6.1.8 подано огляд вибраних досліджень. Найближчі показники ВСБР можна порівняти зі стандартним фракціонуванням. При цьому зберігаються побоювання щодо ускладнень високого ступеня з боку органів ССС та прямої кишки, а віддалені ускладнення до кінця не вивчені [707, 711, 712]. У РКД HYP0-RT-PC, проведеному Widmark та співавт. ($n=1200$), не виявлено відмінностей щодо безрецидивного виживання між стандартним та екстремальним гіпофракціонуванням, але частота ускладнень з боку ШКТ $\geq$ III ступеня склала 23 та 28% ($p=0,057$) на користь стандартного фракціонування. Відмінностей у віддалених ускладненнях не виявлено [713]. Систематичний огляд Jackson *et al.* включав 38 досліджень з 6116 пацієнтами, які отримували ПТ з <10 фракцій і ≥ 5 Гр на фракцію. Показники п'ятирічної та 7-річної біохімічної безрецидивної виживаності (БХБРВ) становили 95,3% і 93,7% відповідно, а оцінювані показники пізньої СС і ШКТ токсичності ≥ 3 становили 2,0% і 1,1% відповідно [714]. Автори дійшли висновку, що існує достатньо доказів на підтримку SBRT як стандартного варіанту лікування локалізованого РПЗ, навіть незважаючи на те, що середній період спостереження в цьому огляді становив лише 39 місяців і включав принаймні одне дослідження (HYP0-RT-PC), у якому використовували 3D-CRT у 80% і IMRT/VMAT у решти щодо ultra-HFX. У своєму огляді SBRT Cushman *et al.* оцінили 14 досліджень, у тому числі 2038 пацієнтів, і дійшли висновку, що, незважаючи на відсутність тривалого спостереження та неоднорідність наявних доказів, SBRT простати забезпечує належний біохімічний контроль із кількома високоякісними дослідженнями токсичності високого ступеня [715]. У дослідженні фракціонованої ПТ із модуляцією інтенсивності та стереотаксичної ПТ тіла з приводу РПЗ випробування (PAC0-B) гострої СС або ШКТ токсичності ≥ 2 суттєво не відрізнялася між умовним фракціонуванням і ультра-HFX [716]. Прийняття планових обмежень дози для цибулини статевого члена може мінімізувати еректильну дисфункцію, особливо у молодших пацієнтів [717].

Нещодавно були опубліковані перші результати невеликого ($n=30$) рандомізованого дослідження II фази РПЗ проміжного ризику «ульрависокої одноразової дози ПТ» (*ultra-high single dose RT SDRT*) з 24 Гр порівняно з екстремальним гіпофракціонованим режимом стереотаксичної ПТ тіла з 5x9 Гр на передміхурову залозу, (див. табл. 6.1.8) [718]. Первинною кінцевою точкою були токсичні ефекти. З медіаною спостереження 48 місяців SDRT переносилася відносно добре, хоча існувала тенденція до більш високого рівня побічних ефектів СС після SDRT у всі моменти часу. Перш ніж зробити будь-який висновок з цього підходу, слід почекати більш тривалого спостереження. На завершення, здається розумним обмежити екстремальне HFX проспективними клінічними випробуваннями та поінформувати пацієнтів про невизначеність довгострокового результату.

Таблиця 6.1.8: Вибрані дослідження ультрагіпофракціонування при інтактному локалізованому РПЗ

Дослідження	Кількість	Медіана на FU (міс.)	Група ризику	Режим (ЗД/фр)	Результат
Widmark <i>et al.</i> 2019 HYP0-RT-PC [713]	1,200	60	89% середній 11% високий	78 Гр /39 фр, 8 тиж. 42,7 Гр /7 фр. 2,5 тиж. Без SBRT	FFS (виживаність без невдачі) на 5 році 84% в обох групах

Brand <i>et al.</i> , 2019 PACE-B [716]	847	різна	8% низький 92% середній	78 Гр/39 фр, 8 тиж. 36.25 Гр /5 фр., 1-2 тиж. SBRT	Ступінь ≥ 2 гостра токсичність ШКТ 12% порівняно з 10%, $p = 0,38$ Ступінь ≥ 2 гостра сечостатева токсичність 27% порівняно з 23%, $p = 0,16$
Greco <i>et al.</i> , 2021 PROSINT Рандомізована фаза 2 [718]	30	48	100% середній	24 Гр (одноразова доза) 45 Гр, 5 фр, щоденно SBRT Немає АДТ	Первинна кінцева точка: 'токсичні ефекти' Ступінь 1 пізня сечостатева токсичність: HR: 0,41 (на користь SBRT) Ступінь ≥ 2 пізня сечостатева токсичність: HR: 1,07 Ступінь 1 пізня токсичність ШКТ: HR: 0.37 (на користь SBRT)

FFS = виживаність без рецидиву; FU = подальше спостереження; фр. = фракції; ШКТ = шлунково-кишкова токсичність; СС = сечостатева токсичність; HR = коефіцієнт ризику; міс. = місяців; n = кількість пацієнтів; ЗД (TD) = загальна доза; SBRT = стереотаксична радіотерапія тіла; тиж. = тиждень.

Коментар робочої групи:

На час підготовки даних клінічних настанов в Україні великофракційний режим ДПТ (Ultra-HFX) може виконуватись в окремих приватних клініках, на комерційній основі, і пов'язаний з великими технічними труднощами.

6.1.3.1.4 Неоад'ювантна або ад'ювантна гормональна терапія плюс променева терапія

Як показали РКД фази III [719-723], комбінація ПТ з LHRH АДТ остаточно довела свою перевагу порівняно лише з ПТ з подальшою відстроченою АДТ при рецидиві. Основна ідея полягає в тому, що для всіх захворювань з проміжним ризиком коротка тривалість приблизно 6 місяців є оптимальною, тоді як довший період, приблизно 3 роки, необхідний для пацієнтів високого ризику, згідно з визначенням NCCN (див. Розділ 4.2). Вплив на ЗВ додавання короткочасної АДТ для сприятливого захворювання проміжного ризику, однак, залишається предметом дебатів [91].

Мета-аналіз, заснований на індивідуальних даних про пацієнтів у двох РКВ (RTOG 9413 і Ottawa 0101), порівнював неоад'ювантну/супутню та ад'ювантну АДТ (без субстратифікації між сприятливим і несприятливим захворюванням з проміжним ризиком) у поєднанні з ПТ передміхурової залози та повідомляв про кращу ВБП з ад'ювантною АДТ [724]. Це важливе спостереження, яке має вплинути на дизайн майбутніх клінічних випробувань та оцінку результатів. Однак існують відмінності між двома дослідженнями щодо характеристик пацієнтів, точного планування неоад'ювантної +/- супутньої АДТ, гормонального препарату та схеми ПТ. Наразі неоад'ювантна або ад'ювантна АДТ залишаються прийнятними варіантами для пацієнтів, яким потрібна короткочасна АДТ у поєднанні з EBRT.

Таблиця 6.1.9: Вибрані дослідження використання та тривалості АДТ у поєднанні з ПТ РПЗ

Дослідження	TNM стадія	Кількість	Дослідження	АДТ	ПТ	Вплив на ЗВ
RTOG 85-31 2005 [720]	T3 або N1 M0	977	EBRT $\pm$ АДТ	Орхіектомія або LHRH агоніст 15% РПЕ	65–70 Гр	Значна користь щодо комбінованого лікування ($p = 0,002$) виявляється викликана пацієнтами з

						ISUP ступеня 2-5
RTOG 94-13 2007 [725]	T1c-4 N0-1 M0	1,292	Порівняння часу АДТ	2 міс. неоад'ювантна плюс супутня порівняно з 4 міс. ад'ювантною супресивною терапією	На весь таз ПТ порівняно з лише на передміхуро ву залозу; 70,2 Гр	Незначна різниця між неоад'ювантною плюс супутньою порівняно з ад'ювантною андроген супресивною терапією (підозра взаємодії)
RTOG 86-10 2008 [721]	T2-4 N0-1 M0	456	EBRT ± АДТ	Гозерелін плюс флутамід за 2 міс. плюс супутня терапія	65-70 Гр ПТ	Ніякої значної різниці на 10 році
D'Amico AV, et al. 2008 [722]	T2 N0 M0 (локалізовані й несприятливі ризик)	206	EBRT ± ADT	LHRH агоніст плюс флутамід 6 міс.	70 Гр 3D-CRT	Значна користь, що може стосуватися лише чоловіків без або з мінімальною супутньою захворюваністю (HR: 0,55, 95% ДІ: 0,34-0,90, p = 0,01)
RTOG 92-02 2008 [726]	T2c-4 N0-1 M0	1554	Коротка порівняно з продовгою АДТ	LHRH агоніст впродовж 2 років в якості ад'юванта через 4 міс. в якості неоад'юванта	65-70 Гр	p = 0,73, p = 0,36 загалом; значна користь (p = 0,044) (p = 0,0061) у підгрупі з 4-5 ст. за ISUP
EORTC 22961 2009 [727]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Коротка порівняно з продовгою АДТ	LHRH агоніст протягом 6 міс. порівняно з 3 роками.	70 Гр 3D-CRT	Кращий результат з 3 річним лікуванням, ніж з 6- місячним (3,8% покращення виживаності на 5 році.)
EORTC 22863 2010 [719]	T1-2 погано диференційов аний та M0, або T3-4 N0-1 M0	415	EBRT ± ADT	LHRH агоніст впродовж 3 років (ад'ювант)	70 Гр ПТ	Значна користь на 10 році для комбінованого лікування (HR: 0,60, 95% ДІ: 0,45-0,80, p = 0,0004).
TROG 96-01 2011 [723]	T2b-4 N0 M0	802	Неоад'ювант ADT тривалість	Гозерелін плюс флутамід за 3 або 6 міс. плюс супутня супресія	66 Гр 3D-CRT	Немає істотної різниці в ЗВ; користь у специфічній для РПЗ виживаності (HR: 0,56, 95% ДІ: 0,32-0,98, p = 0,04) (10 років: HR: 0,84, 0,65-1,08, p = 0,18)
RTOG 99-10 2015 [728]	Середній ризик 94% T1-T2, 6% T3-4	1,579	Коротка порівняно з продовгою АДТ	LHRH агоніст 8 + 8 порівняно з 8 + 28 тиж.	70.2 Гр 2D/3D	67 порівняно з 68%, p = 0,62, підтверджує 8 + 8 тижнів LHRH як стандарт

АДТ = андрогендеприваційна терапія; ДІ = довірчий інтервал; EBRT = зовнішня променева терапія при стандартному фракціонуванні; HR = коефіцієнт ризику; LHRH = лютетінізуючий гормон рилізінг-гормон; міс. = місяців; n = кількість пацієнтів; ЗВ = загальна виживаність; РПЕ = радикальна простатектомія; ПТ = променева терапія; тиж. = тиждень.

Питання додаткового значення EBRT у поєднанні з АДТ було з'ясовано в 3 РКД. Усі продемонстрували явну користь від додавання EBRT до довгострокової ADT (див. Таблицю 6.1.10).

Таблиця 6.1.10: Вибрані дослідження АДТ у поєднанні з або без ПТ з приводу РПЗ

Дослідження	Стадія TNM	Кількість	Випробуван	АДТ	ПТ	Вплив на ЗВ
-------------	------------	-----------	------------	-----	----	-------------

			ня			
SPCG-7/ SFUO-3 2016 [729]	T1b-2 WHO ступінь 1-3, T3 N0 M0	875	АДТ± EBRT	Агоніст LHRH 3 міс. плюс постійний флутамід	70 Гр 3D-CRT порівняно з відсутністю ПТ	34% (95% ДІ: 29–39%) проти 17% (95% ДІ: 13–22% CSM на 12 (15) році на користь комбінованої терапії (p <0,0001 для результатів за 15 років) NCIC CTG PR.3/MRC
PRO7/NCIC 2011 [730] і 2015 [731]	T3-4 (88%), PSA>20нг/мл (64%), Ступінь ISUP 4-5 (36%) N0 M0	1205	АДТ ± EBRT	Постійний агоніст LHRH	65-70 Гр 3D-CRT порівняно з відсутністю ПТ	10 років. ЗВ = 49% порівняно з 55% на користь комбінованого лікування HR: 0,7, p <0,001)
Sargos, et al. 2020 [732]	T3-4 N0 M0	273	АДТ ± EBRT	Агоніст LHRH 3 роки	70 Гр 3D- CRT порівняно з відсутністю ПТ	Значне зменшення клінічного прогресування; ЗВ 5 років 71,4% проти 71,5%

АДТ=андрогендеприваційна терапія; CSM=смертність від раку; EBRT=зовнішня променева терапія; HR=коефіцієнт ризику; LHRH=лютеїнізуючий гормон рилізінг-гормон; кількість пацієнтів; ЗВ=загальна виживаність; ПТ=променева терапія; 3D-CRT=тривимірна конформна променева терапія.

6.1.3.1.5 Комбінована променева терапія зі збільшенням дози та андрогендеприваційна терапія

Zeilefsky *et al.*, повідомили про ретроспективний аналіз 571 пацієнта з РПЗ низького ризику; 1074 із РПЗ середнього ризику та 906 з РПЗ високого ризику. Було проведено тривимірну конформну ПТ або IMRT [733]. Доза на простаті коливалася від 64,8 до 86,4 Гр; дози, що перевищують 81 Гр, були застосовані за останні 10 років дослідження за допомогою IMRT з візуалізацією. Повна андрогенна блокада була застосована на розсуд лікуючого лікаря у 623 пацієнтів з РПЗ високого ризику (69%), 456 пацієнтів середнього ризику (42%) і 170 пацієнтів з РПЗ низького ризику (30%). Тривалість АДТ становила 3 місяці для пацієнтів з низьким ризиком і 6 місяців для пацієнтів з проміжним і високим ризиком, починаючи за 3 місяці до ПТ. 10-річний показник відсутності біохімічних рецидивів був значно покращений шляхом підвищення дози: вище 75,6 Гр у групах низького ризику та вище 81 Гр у групах середнього та високого ризику. Це також було покращено шляхом додавання 6 місяців АДТ у пацієнтів середнього та високого ризику. У багатофакторному аналізі ні доза >81 Гр, ні додавання АДТ не вплинули на ЗВ. Чотири РКД показали, що переваги АДТ не залежать від підвищення дози, і що використання АДТ не компенсує щодо нижчої дози ПТ:

1. Дослідження GICOR показує кращу біохімічну виживаність без захворювання у пацієнтів з високим ризиком для 3D-CRT дози опромінення >72 Гр у комбінації з довгостроковою АДТ [687].
2. DART01/05 GICOR демонструє покращений біохімічний контроль і ЗВ у пацієнтів з високим ризиком, якщо 2 роки ад'ювантної АДТ поєднувати з високими дозами ПТ [734].
3. Дослідження EORTC 22991 показує, що 6-місячна АДТ покращує біохімічну та клінічну виживаність без прогресування незалежно від дози (70, 74, 78 Гр) у пацієнтів з РПЗ середнього ризику і з локалізованим РПЗ малого об'єму з високим ризиком [735].
4. Канадське дослідження за участю 600 пацієнтів середнього ризику показало, що додавання

АДТ до EBRT зменшило біохімічну невдачу і смертність від РПЗ пацієнтів, які отримували лікування 70 Гр або 76 Гр [736].

Post-hoc мета-аналіз двох РКД показав, що супутня/ад'ювантна АДТ може бути кращою за неоад'ювантну АДТ, але їх гетерогенність означає, що це спостереження є лише гіпотезним [724]. Проте канадське РКВ зі збільшенням дози (76 Гр) у двох групах порівнювало неоад'ювантну та супутню з ад'ювантною короткочасною АДТ у 432 пацієнтів з РПЗ середнього ризику. Через 10 років не спостерігалось значущої різниці в ЗВ або пов'язаної з ПТ ШКТ або СС токсичності ступеня ≥ 3 [737]. Тому обидва режими в поєднанні з підвищенням дози є прийнятними стандартами [737].

6.1.3.2 Протонна променева терапія

Протонна терапія теоретично являє собою перспективну альтернативу фотонній ДПТ, оскільки протони виділяють майже всю енергію в кінцевій точці (пик Брегга) на відміну від фотонної терапії, при якій промені розподіляються на всьому шляху. Крім того, при протонній терапії відзначається різкий спад дози в області за піком Брегга, що забезпечує достовірне зниження променевого навантаження на здорові тканини, які розподіляються поза зоною лікування, тоді як при фотонній терапії променеве навантаження отримують усі тканини по довжині пробігу, включаючи дозу на частинки на виході.

В одному РКД збільшення дози (70,2 проти 79,2 Гр) були включені протони для бустерних доз 19,8 або 28,8 Гр. Це дослідження показує покращення результату при застосуванні вищої дози, але це не можна використовувати як доказ переваги протонної терапії [673]. Таким чином, однозначної інформації про перевагу протонної перед фотонною терапією IMRT досі немає. Дослідження з бази даних SEER і Гарвардського університету, що описують токсичність і результати, про які повідомляють пацієнти, не вказують на невід'ємну перевагу протонної терапії [738, 739]. З точки зору довгострокової шлунково-кишкової токсичності протонна терапія може навіть поступатися IMRT [739].

Триває РКД, у якому порівнюються еквівалентні дози протонно-променевої терапії з IMRT. Водночас протонну терапію слід розглядати як експериментальну альтернативу фотонно-променевої терапії.

Коментар робочої групи:

На час підготовки клінічних рекомендацій протонна терапія в Україні є недоступною.

6.1.3.3 Спейсер під час зовнішньої променевої терапії

Біорозкладний спейсер передбачає використання рідкого гелю або балона для збільшення відстані між передміхуровою залозою та прямою кишкою та, як наслідок, зменшення кількості випромінювання, що досягає прямої кишки. Були використані різні матеріали, більшість доказів доступна для гідрогелевих спейсерів із маркуванням SE [740]. Мета-аналіз, що включає одне РКД і шість когортних досліджень з використанням гідрогелевого спейсера, продемонстрував зменшення об'єму прямої кишки на 5–8% під час опромінення у високих дозах, хоча виявлено неоднорідність між дослідженнями [741]. У підсумковому аналізі РКД з середнім періодом спостереження 37 місяців і з приблизно двома третинами пацієнтів, які підлягали оцінці, у тих, у кого застосовували спейсер *in situ*, не спостерігалось погіршення функції кишечника порівняно з початковим рівнем, у той час як у тих, хто лікувався без спейсера, було нижче середнє підсумкове значення кишечника 5,8 балів, що відповідає порогі для мінімально важливої різниці в 4–6 балів [742].

У цьому мета-аналізі відзначені відмінності в описі ускладнень. Крім того, у звітах про безпеку більш широкого клінічного використання описуються незвичайні, але серйозні ускладнення,

що змінюють життя, включаючи абсцес передміхурової залози, фістули та сепсис [743]. Імплантація пов'язана з кривою навчання і повинна проводитися лише командами, які мають досвід TRUS та трансперінеальних процедур із надійною аудиторською звітністю [744]. Його роль у контексті помірної або екстремальної гіпофракціонації поки що неясна.

6.1.3.4 Брахітерапія

6.1.3.4.1 Низькодозова брахітерапія

Низькодозова (LD) брахітерапія використовує радіоактивні вкраплення, імплантовані в передміхурову залозу. Існує консенсус щодо групи пацієнтів із найкращими результатами після LD монотерапії [745] низького або сприятливого проміжного ризику та хорошої функції сечовипускання, що визначається як Міжнародний бал симптомів передміхурової залози (IPSS) ≤ 12 і максимальна швидкість потоку >15 мл /хв при аналізі потоку сечі, згідно з визначенням NCCN (див. Розділ 4.2) [746]. Крім того, з належною увагою до розподілу дози, пацієнти, які раніше перенесли трансуретральну резекцію передміхурової залози (ТУРПЗ), можуть пройти брахітерапію без збільшення ризику токсичності сечі. Крім того, завдяки контролю розподілу дози брахітерапія у пацієнтів після ТУРПЗ не пов'язана з підвищенням ризику ускладнень із боку ССС. Рекомендується виконувати ТРП ПЗ зі створенням мінімальної воронки, а оптимальний інтервал часу перед брахітерапією має становити не менше 3 місяців [747-750].

Єдине доступне РКД, у якому порівнювали ПТ та LDR брахітерапію як монотерапію, було закрито через погану рандомізацію [751]. Дані про результати доступні для низки великих популяційних когорт із подальшим спостереженням [752-759]. Повідомлялося, що біохімічна виживаність без рецидиву (DFS) для пацієнтів з ISUP 1 ступеня через 5 і 10 років коливається від 71% до 93% і 65% до 85% відповідно [752-759]. Була продемонстрована значна кореляція між імплантованою дозою та біохімічним контролем [760]. D90 (доза, що покриває 90% об'єму передміхурової залози) >140 Гр призводить до значно вищого рівня біохімічного контролю (ПСА $<1,0$ нг/мл) через 4 роки (92 проти 68%). Додавання неоад'ювантної або ад'ювантної АДТ до низькодозової променевої монотерапії не приносить жодних переваг [761].

Низькодозову брахітерапію можна поєднувати з EBRT у пацієнтів з несприятливим РПЗ проміжного ризику (див. Розділ 4.2) і пацієнтів з високим ризиком. Зовнішня променева терапія (загальна доза 78 Гр) порівнювалося з EBRT (загальна доза 46 Гр) з наступним посиленням LDR брахітерапії (призначена доза 115 Гр) у пацієнтів і проміжним і високим ризиком у рандомізованому дослідженні ASCENDE-RT з 12 місячною АДТ в обох групах [762]. Підвищення LDR призвело до підвищення ПСА протягом 5 та 7 років (89% і 86%, відповідно, порівняно з 84% і 75%). Це покращення було досягнуто ціною збільшення пізньої СС токсичності 3+ ступеня (18% порівняно з 8%) [763]. Токсичність призводила, головним чином, до розвитку стриктур уретри та нетримання сечі, тому під час планування лікування слід бути дуже обережним.

Коментар робочої групи:

На час підготовки клінічних рекомендацій брахітерапія в Україні представлена лише в одному клінічному центрі (м. Харків), та має суттєві технічні недоліки (відсутнє належне комп'ютерне планування, відсутня інтеграція до систем планування лінійних прискорювачів).

6.1.3.4.2 Високодозова брахітерапія

Високодозова брахітерапія (HDR) використовує радіоактивне джерело, тимчасово введене в передміхурову залозу для доставки випромінювання. Технічні відмінності наведено в таблиці

6.1.11. Наполегливо рекомендується використовувати рекомендації GEC (Groupe European de Curietherapie)/ESTRO [764]. Високодозна брахітерапія може проводитися одноразово або кількома фракціями і часто поєднується з EBRT принаймні 45 Гр [765]. Систематичний огляд не-РКД і дані популяційних досліджень показують, що результати EBRT плюс високодозової брахітерапії є кращими, ніж результати тільки EBRT [766, 767].

Повідомлялося про одноцентрове РКД EBRT (55 Гр у 20 фракціях) проти EBRT (35,75 Гр у 13 фракціях) з подальшою високодозовою брахітерапією (17 Гр у двох фракціях протягом 24 годин) [768]. У 218 пацієнтів з T1–3 N0M0 РПЗ комбінація EBRT і високодозової брахітерапії продемонструвала значне покращення показника відсутності біохімічних захворювань ($p=0,04$) через 5 і 10 років (75% і 46% порівняно з 61% і 39%). Проте несподівано високий рівень ранніх рецидивів спостерігався в групі тільки EBRT, навіть через 2 роки, можливо, через дозу, нижчу за стандартну використовувану дозу [768].

Підтверджуючі, але не остаточні, докази переваг посилення HDR доступні в дослідженні TROG 03.04 RADAR. Це багатоцентрове дослідження передбачало попереднє підвищення дози опромінення (нерандомізоване) з варіантами дозування 66, 70 або 74 Гр EBRT, або 46 Гр EBRT плюс HDR брахітерапія, і рандомізували чоловіків з місцево-поширеним РПЗ до 6 або 18 місяців АДТ. Після мінімального спостереження протягом 10 років підсилення HDR значно зменшувало віддалене прогресування, первинну кінцеву точку дослідження (суб- HR: 0,68, 95% ДІ: 0,57–0,80; $p < 0,0001$), у порівнянні з монотерапією EBRT і, незалежно від тривалості лікування АДТ, посилення HDR було пов'язано зі збільшенням IPSS на 3 бали через 18 місяців після лікування, зникненням через 3 роки, але зменшенням ректальних симптомів порівняно з EBRT [769].

Хоча підвищення дози опромінення за допомогою підсилення брахітерапії забезпечує значно вищі біологічні дози, TROG 03.04 RADAR РКВ і систематичні огляди показують, що використання АДТ незалежно передбачає кращі результати незалежно від інтенсифікації дози опромінення [761, 769, 770]. Відсутність АДТ може призвести до нижчої загальної динаміки, і, виходячи з наявних даних, використання та тривалість АДТ повинні відповідати тим, які використовуються під час проведення лише EBRT.

Фракціонована HDR брахітерапія в якості монотерапії може бути запропонована пацієнтам з РПЗ низького та середнього ризику, яких слід поінформувати, що результати доступні лише з обмежених серій у центрах з дуже високим досвідом. Повідомляється, що п'ятирічний рівень контролю ПСА становить 97,5% і 93,5% для РПЗ низького та середнього ризику, відповідно, з пізніми показниками токсичності 3+ GU <5% і відсутніми або дуже мінімальними рівнями токсичності 3+ GI. [771]. Однофракційну монотерапію HDR не слід використовувати, оскільки вона має нижчі показники біохімічного контролю порівняно з монотерапією фракціонованим високодозовим опроміненням (HDR) [772].

Таблиця 6.1.11: Різниця між низькодозовою і високодозовою брахітерапією (LDR и HDR

	Різниця в методах брахітерапії
Низькодозна (LDR)	• Постійні імплантовані зерна • Використовує ізотопи йоду-125 (I-125) (найпоширеніші), паладію-103 (Pd-103) або цезію-131 • Отримана протягом тижнів і місяців доза радіації • Гострі побічні ефекти зникають протягом місяців • Питання радіаційного захисту пацієнтів і осіб, які за ними доглядають

Високодозова (HDR)	• Тимчасова імплантація • Ізотоп іридію-192 (IR-192), введений через імплантовані голки або катетери • Доза радіації доставляється за хвилини • Гострі побічні ефекти зникають протягом тижнів • Відсутність проблем з радіаційним захистом для пацієнтів або осіб, які за ними доглядають
--------------------	--

6.1.3.5 Ранні побічні ефекти зовнішньої променевої терапії та брахітерапії

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи є поширеними під час і після EBRT. У дослідженні EORTC 22991 приблизно 50% пацієнтів повідомили про гостру шлунково-кишкову токсичність 1 ступеня, 20% – 2 ступеня та 2% – 3 ступеня. У цьому ж дослідженні приблизно 30% пацієнтів повідомили про гостру шлунково-кишкову токсичність 1 ступеня, 10% ступінь 2 і менше 1% ступеня 3. Поширені токсичні ефекти включали дизурію, часте сечовипускання, затримку сечі, гематурію, діарею, ректальні кровотечі та проктит [686]. Крім того, поширені загальні побічні ефекти, такі як втома. Слід зазначити, що частота ранніх побічних ефектів вища, ніж частота пізніх ефектів (див. Розділ 8.2.2.1), що означає, що більшість ранніх ефектів зникають. У РКД стандартної дози EBRT порівняно з EBRT і LDR брахітерапією частота гострого проктиту була знижена в групі брахітерапії, але інші ранні токсичні ефекти були еквівалентними [762]. Рання токсичність брахітерапії HDR не була задокументована в РКД, але ретроспективні звіти підтверджують нижчі показники токсичності ШКТ порівняно з монотерапією EBRT і сечостатеву токсичність 3 ступеня у 10% або менше пацієнтів, але більшу частоту затримки сечі [773]. В об'єднаному аналізі пацієнтів (n=864), яким проводилася стереотаксична ПТ з крайнім гіпофракціонуванням, відзначалося зниження показників домену сечовипускання та функції кишечника через 3 місяці, але вони поверталися до вихідного рівня або ставали вищими через 6 місяців спостереження [774].

6.1.4 Гормональна терапія

6.1.4.1 Вступ

6.1.4.1.1 Різні види гормональної терапії

Андрогенної депривації можна досягти шляхом пригнічення секреції тестикулярних андрогенів різними способами. Крім того, ці два методи можна комбінувати для досягнення так званої максимальної (або повної) андрогенної блокади з використанням старих антиандрогенів [775].

6.1.4.1.1.1 Терапія, що знижує тестостерон (кастрація)

6.1.4.1.1.1.1 Кастраційний рівень

Кастраційний рівень тестостерону становить <50 нг/дл (1,7 нмоль/л), який був визначений більше 40 років тому, коли тест на тестостерон був менш чутливим. Сучасні методи показали, що середнє значення після хірургічної кастрації становить 15 нг/дл [776]. Таким чином, більш відповідний рівень має бути визначений як <20 нг/дл (1 нмоль/л). Це визначення є важливим, оскільки кращі результати неодноразово спостерігаються при нижчих рівнях тестостерону порівняно з 50 нг/дл [777-779]. Однак кастраційний рівень, який розглядається регуляторними органами та в клінічних дослідженнях щодо кастрації при РПЗ, все ще є історичним <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

6.1.4.1.1.1.2 Двостороння орхіектомія

Двостороння орхіектомія або субкапсулярна енуклеація все ще вважаються основним методом лікування АДТ. Це проста, дешева і практично без ускладнень хірургічна процедура. Її легко

виконувати під місцевою анестезією, і це найшвидший спосіб досягти кастраційного рівня, який зазвичай досягається менш ніж за дванадцять годин. Це необоротно, тому не допускає переривчастого лікування [780].

6.1.4.1.1.3 Естрогени

Естрогентерапія призводить до пригнічення тестостерону і не асоціюється з втратою кісткової маси [781]. Ранні дослідження перевіряли пероральний діетилstilбестрол (DES) у кількох дозах. Через серйозні побічні ефекти, особливо тромбоемболічні ускладнення, навіть у менших дозах, ці препарати не вважаються стандартним лікуванням першої лінії [782-784].

6.1.4.1.1.4 Агоністи лютеїнізуючого гормону-релізінг-гормону

Агоністи ЛГ-РГ тривалої дії наразі є основними формами АДТ. Ці синтетичні аналоги ЛГ-РГ доставляються у вигляді депо-ін'єкцій кожні 1, 2, 3, 6 місяців або раз на рік. Перша ін'єкція викликає тимчасове підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), що призводить до «сплеску» або «загострення» тестостерону, який починається через два-три дні після введення і триває приблизно один тиждень. Це може призвести до шкідливих клінічних наслідків (клінічне загострення), таких як посилення болю в кістках, гостра інфравезікальна обструкція, обструктивна ниркова недостатність, компресія спинного мозку та серцево-судинна смерть через стан гіперкоагуляції [785]. До групи ризику зазвичай належать пацієнти з симптоматичною кістковою хворобою великого об'єму. Супутня терапія антиандрогенами зменшує частоту клінічних загострень, але не усуває повністю ризик. Антиандрогенну терапію зазвичай продовжують протягом 4 тижнів, але ні час, ні тривалість антиандрогенної терапії не ґрунтуються на переконливих доказах. Крім того, довгостроковий вплив запобігання «загостренню» невідомий [786, 787].

Постійний вплив агоністів ЛГ-РГ призводить до зниження регуляції рецепторів ЛГ-РГ, пригнічуючи секрецію ЛГ і ФСГ і, отже, продукцію тестостерону. Кастраційний рівень зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів [788]. Хоча офіційного прямого порівняння між різними сполуками немає, вони вважаються однаково ефективними [789]. Досі не повідомлялося про відмінності у виживаності між агоністами ЛГ-РГ та орхієктомією через відсутність високоякісних досліджень [790].

Різні препарати мають практичні відмінності, які необхідно враховувати у клінічній практиці, включаючи температуру зберігання, готовність препарату для введення або необхідність його розведення, а також шлях введення (підшкірно чи внутрішньом'язово).

6.1.4.1.1.5 Антагоністи ЛГ-РГ

Антагоністи ЛГ-РГ негайно зв'язуються з рецепторами ЛГ-РГ, що призводить до швидкого зниження рівня ЛГ, FSH і тестостерону без будь-якого загострення. Практичним недоліком цих сполук є відсутність депо-препарату тривалої дії, оскільки досі доступні лише щомісячні форми препарату. Дегарелікс є антагоністом ЛГ-РГ. Стандартна доза становить 240 мг протягом першого місяця, потім щомісяця вводять по 80 мг. Більшість пацієнтів досягають кастраційного рівня на третій день [788]. РКД фази III порівнювало дегарелікс із щомісячним прийомом лейпрореліну протягом 12 місяців, припускаючи кращий ПСА PFS для дегареліксу 240/80 мг порівняно з щомісячним прийомом лейпрореліну [791]. Систематичний огляд не показав істотної різниці між агоністами та дегареліксом і підкреслив брак даних про лікування після 12 місяців, а також відсутність даних про виживаність [792]. Його остаточну перевагу над аналогами ЛГ-РГ ще належить довести. Короткострокові дані мета-аналізу показують, що використання антагоніста гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) пов'язане зі значно нижчою загальною смертністю та серцево-судинними подіями порівняно з агоністами. З іншого боку, інші побічні ефекти, такі як зниження лібідо, припливи, ЕД, збільшення ваги та реакції у місці

ін'єкції спостерігаються рідше при застосуванні агоністів [793, 794].

Релуголікс є пероральним антагоністом гонадотропін-рилізінг гормону. Його порівнювали з агоністом ЛПРГ лейпролідом у рандомізованому дослідженні III фази [795]. Первинною кінцевою точкою було стійке пригнічення тестостерону до кастраційного рівня протягом 48 тижнів. Була суттєва різниця в 7,9 відсоткових пунктів (95% ДІ: 4,1–11,8), що свідчить про не меншу ефективність і перевагу релуголіксу. Частота серйозних побічних серцево-судинних подій була значно нижчою при застосуванні релуголіксу (попередньо визначений аналіз безпеки). Релуголікс схвалено FDA [796].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарські засоби релуголікс, нілутамід в Україні не зареєстровані.

6.1.4.1.1.6 Антиандрогени

Ці пероральні сполуки класифікуються відповідно до їх хімічної структури як:

- стероїдні, наприклад, ципротерону ацетат (CPA), мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат;
- нестероїдні або чисті, наприклад, нілутамід, флутамід і бікалутамід.

Обидва класи конкурують з андрогенами на рівні рецепторів. Це призводить до незмінного або дещо підвищеного рівня тестостерону. Навпаки, стероїдні антиандрогени мають прогестагенні властивості, що призводить до центрального гальмування шляхом проходження через гематоенцефалічний бар'єр.

6.1.4.1.1.6.1 Стероїдні антиандрогени

Ці сполуки є синтетичними похідними гідроксипрогестерону. Їх основні фармакологічні побічні ефекти є вторинними по відношенню до кастрації (гінекомастія зустрічається досить у поодиноких випадках), тоді як немедикаментозними побічними ефектами є серцево-судинна токсичність (4–40% для ципротерону ацетат) і гепатотоксичність.

Ципротерону ацетат (CPA) був першим ліцензованим антиандрогеном, але найменш вивченим. Його найбільш ефективна доза як монотерапії досі невідома. Хоча CPA має відносно тривалий період напіврозпаду (31–41 годину), його зазвичай вводять двома або трьома фракціонованими дозами по 100 мг кожна. В одному РКД CPA продемонстрував нижчу загальну тривалість порівняно з аналогами ЛПРГ [797]. Недостатнє РКД, що порівнює монотерапію CPA з флутамідом при РПЗ M1b не виявило різниці у DSS та ЗВ при середньому періоді спостереження 8,6 року [798]. Інші дослідження монотерапії CPA страждають від методологічних обмежень, які перешкоджають чітким висновкам.

6.1.4.1.1.6.2 Нестероїдні антиандрогени

Монотерапія нестероїдними антиандрогенами, наприклад, нілутамідом, флутамідом або бікалутамідом, не пригнічує секрецію тестостерону, і стверджується, що лібідо, загальна фізична працездатність і мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) часто зберігаються [799]. Фармакологічні побічні ефекти, не пов'язані з андрогенами, відрізняються між препаратами. Бікалутамід демонструє більш сприятливий профіль безпеки та переносимості, ніж флутамід і нілутамід [800]. Дозування, дозволене для використання при САВ, становить 50 мг/добу та 150 мг для монотерапії. До фармакологічних побічних ефектів андрогенів в основному відносяться гінекомастія (70%) і біль у грудях (68%). Проте монотерапія нестероїдними антиандрогенами забезпечує чіткий захист кісток порівняно з аналогами ЛПРГ

і, ймовірно, антагоністами ЛГРГ [799, 801]. Усі три засоби мають спільний потенціал щодо токсичності печінки (іноді з летальним наслідком), що потребує регулярного моніторингу печінкових ферментів пацієнтів.

6.1.4.1.1.2 Нові препарати, націлені на андрогенні рецептори (ARTA)

Після прийому АДТ розвиток кастраційної резистентності РПЗ (КРРПЗ) є лише питанням часу. Вважається, що він опосередкований двома основними механізмами, що перекриваються: незалежним від андроген-рецепторів (АР) і АР-залежним механізмами (див. Розділ 6.5 – стійкий до кастрації РПЗ). При КРРПЗ внутрішньоклітинний рівень андрогену підвищується порівняно з андрогенчутливими клітинами, і спостерігається надмірна експресія АР, що свідчить про адаптивний механізм [802]. Це призвело до розробки кількох нових сполук, спрямованих на вісь андрогенів. При мКРРПЗ були схвалені абіратерону ацетат плюс преднізон (AAP) та ензалутамід. На додаток до АДТ (тривала кастрація), FDA та ЕМА схвалили AAP, апалутамід та ензалутамід для лікування метастатичного гормоночутливого РПЗ (mHSPC). Оновлений статус схвалення див. на веб-сайтах ЕМА та FDA [803-807]. Нарешті, апалутамід, даролутамід і ензалутамід були схвалені для лікування неметастатичного CRPC (nmCRPC) з високим ризиком подальших метастазів [808-812].

6.1.4.1.1.2.1 Абіратерону ацетат

Абіратерону ацетат є інгібітором CYP17 (поєднання інгібіторів 17-гідролази та 17,20-ліази). Блокуючи CYP17, абіратерону ацетат значно знижує внутрішньоклітинний рівень тестостерону шляхом пригнічення його синтезу на рівні надниркових залоз і всередині ракових клітин (внутрішньоклітинний механізм). Цю сполуку слід застосовувати разом із преднізоном/преднізолоном для запобігання медикаментозному гіперальдостеронізму [803, 806].

6.1.4.1.1.2.2 Апалутамід, даролутамід, ензалутамід (в алфавітному порядку)

Ці засоби є новими нестероїдними антиандрогенами з вищою спорідненістю до рецептора АР, ніж бікалутамід. У той час як попередні нестероїдні антиандрогени все ще дозволяють переносити АР до ядра і діяти як часткові агоністи, усі три засоби також блокують перенесення АР і, отже, пригнічують будь-яку можливу агоністоподібну активність [807-809]. Даролутамід має структурно унікальні властивості [808]. Зокрема, у доклінічних дослідженнях було показано, що він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр [813, 814].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарські засоби апалутамід, даролутамід в Україні не зареєстровані.

6.1.4.1.1.3 Нові сполуки

6.1.4.1.1.3.1 Інгібітори PARP

Інгібітори полі(АДФ-рибози) полімерази (PARPi) блокують фермент полі-АДФ-рибополімеразу (PARP) і були розроблені з метою вибіркового націлювання на ракові клітини, що містять мутації BRCA та інші мутації, що викликають дефіцит гомологічної рекомбінації та високий рівень тиску реплікації з чутливістю до лікування PARPi. Через онкогенну втрату деяких ефекторів репарації ДНК і неповний репертуар репарації ДНК деякі ракові клітини залежать від певних шляхів репарації ДНК, таких як шлях репарації одноланцюгового розриву, пов'язаний з полі (АДФ-рибозою) полімеразою (PARP). Взаємодія між BRCA і PARP є формою синтетичного летального ефекту, що означає одночасну функціональну втрату двох генів, що призводить до загибелі клітини, тоді як дефект будь-якого окремого гена має лише обмежений вплив на життєздатність клітин [815]. Терапевтичні показання для РПЗ обговорюються в розділі 6.5.8.1.

6.1.4.1.1.3.2 Інгібітори імунної контрольної точки

Імунні контрольні точки є ключовими регуляторами імунної системи. Білки контрольних

точок, такі як B7-1/B7-2 на антигенпрезентуючих клітинах (APC) і CTLA-4 на Т-клітинах, допомагають підтримувати імунну відповідь у рівновазі. Зв'язування B7-1/B7-2 з CTLA-4 утримує Т-клітини в неактивному стані, тоді як інгібітор імунної контрольної точки (антитіло проти CTLA-4) дозволяє Т-клітинам бути активними та вбивати пухлинні клітини.

Схвалені інгібітори контрольних точок націлені на молекули CTLA4, білок програмованої смерті клітин 1 (PD-1) і ліганд програмованої смерті 1 (PD-L1). Ліганд 1 запрограмованої смерті — це трансмембранний білок 1 запрограмованої смерті клітини, який взаємодіє з PD-L1 (ліганд 1 PD-1). Посилення регуляції PD-L1 на клітинній поверхні, опосередковане раком, може пригнічувати Т-клітини. Антитіла, які зв'язуються з PD-1 або PD-L1 і тому блокують взаємодію, можуть дозволити Т-клітинам індукувати знищення клітин. Прикладами інгібіторів PD-1 є пембролізумаб і ніволумаб; інгібіторів PD-L1, атезолізумаб, авелумаб і дурвалумаб, а прикладом інгібіторів CTLA4 є іпіліумаб [816, 817]. Терапевтичне використання обговорюється в розділі 6.5.10.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарські засоби ніволумаб, авелумаб, дурвалумаб, іпіліумаб в Україні не зареєстровані.

6.1.4.1.1.3.3 Інгібітори протеїнкінази В (АКТ).

При РПЗ часто спостерігається аберантна активація сигнального шляху РІЗК (фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази)/АКТ, переважно через інактивацію PTEN (делеція гомолога фосфату і тензину з 10-ї хромосоми; зустрічається приблизно в 4%; метастатичного РПЗ), яка пов'язана з несприятливим прогнозом. Сигнальний шлях рецептора андрогенів та АКТ мають перехресну реципрокную регуляцію, тому пригнічення одного шляху призводить до активації іншого, інгібітори АКТ є невеликими молекулами, мішенню яких є зв'язування всіх трьох ізоформ АКТ, що є основним компонентом сигнального шляху РІЗК/АКТ і основним фактором, що зумовлює зростання ракових клітин. Іпатасертиб є пероральним високоспецифічним інгібітором АКТ, який має хорошу активність при комбінуванні з абіратерону ацетатом у пацієнтів з підтвердженими на ІГХ делеціями пухлинно-супресорного гена PTEN [818, 819]. показання до терапії РПЗ обговорюються в розділі 6.5.6.5.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарський засіб іпатасертиб в Україні не зареєстрований.

6.1.4.1.1.3.4 Радіофармтерапія

Радіофармацевтична терапія (РФТ) заснована на доставці радіоактивних атомів до мішеней, пов'язаних з пухлиною. Механізм дії РФТ полягає в радіаційно-індукованому знищенні клітин. Для доставки випромінювання використовуються радіонукліди з різними емісійними властивостями. Найбільш часто використовувані радіонукліди представлені β -частинками (наприклад, ^{177}Lu) або α -частинками (наприклад, ^{223}Ra , ^{225}Ac). ^{177}Lu все частіше використовується через його оптимальний діапазон візуалізації (100–200 keV), сприятливий час напіввиведення (6,6 днів) і відповідну енергію β -частинок для терапії.

Короткий шлях β -частинок (0,05–0,08 мм) призводить до мінімальної токсичної дії на прилеглу здорову тканину. Ці властивості дозволяють використовувати такі радіонукліди як тераностики (тобто один і той же радіонуклід можна використовувати як в діагностичних, так і в лікувальних цілях). Однак важливою вимогою перед будь-якою РФТ є оцінка націлювання засобу, в основному за допомогою методів ПЕТ, які показують експресію пухлини та поширення раку [820].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 радіофармацевтичні препарати ^{177}Lu , ^{225}Ac , в Україні не зареєстровані. ^{223}Ra перебуває на завершальній стадії реєстрації в Україні.

6.1.5 Досліджувані методи лікування

6.1.5.1 Передумови

Крім РПЕ, ДПТ та брахітерапії з'явилися інші методи як потенційні терапевтичні варіанти у пацієнтів з клінічно локалізованим РПЗ [821-824]. В цьому розділі розглядаються методи абляції всієї залози та фокальної терапії, з детальним описом високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку (HIFU), кріоабляції та фокальної фотодинамічної терапії. За цими методами отримано достатньо даних, щоб сформувані основу для первинних рекомендацій по лікуванню РПЗ, інші методи лікування, такі як радіочастотна абляція та електропорація, знаходяться в ранній фазі оцінки [825]. Крім того, відносно новішою розробкою є фокальна абляційна терапія [825, 826], за якої абляція, націлена на ураження, проводиться з точним органозберігаючим способом. Усі ці методи були розроблені як мінімально інвазивні процедури з метою забезпечення еквівалентної онкологічної безпеки, зниження токсичності та покращення функціональних результатів.

6.1.5.2 Кріотерапія

Кріотерапія використовує методи заморожування, щоб викликати загибель клітин шляхом дегідратації, що призводить до денатурації білка, прямого розриву клітинних мембран кристалами льоду та судинного стазу та мікротромбів, що призводить до стагнації мікроциркуляції з наступним ішемічним апоптозом [821-824]. Заморожування передміхурової залози забезпечується установкою кріоолки 17 калібру під контролем TRUS, розміщенням термодатчиків на рівні зовнішнього сфінктера та стінки прямої кишки та введенням уретрального нагрівача. Використовуються два цикли заморожування-відтавання під контролем TRUS, що призводить до температури -40°C у середній частині залози та судинно-нервовому пучку. Зараз в основному використовуються апарати для кріотерапії третього і четвертого покоління. З самого початку кріотерапія використовувалася для лікування цілісної залози при РПЗ як основний або допоміжний варіант лікування.

Основними несприятливими ефектами кріохірургії є еректильна дисфункція (18%), нетримання сечі (2–20%), відшарування уретри (0–38%), ректальний біль і кровотеча (3%) та утворення прямокишково-уретральних нориць (0–6%) [827]. Не вистачає проспективних порівняльних даних щодо онкологічних наслідків кріохірургії цілої залози як варіанту лікування чоловіків з локалізованим РПЗ, причому більшість досліджень являють собою непорівняльні серії випадків в одній групі з коротким періодом спостереження [827].

6.1.5.3 Високоінтенсивний сфокусований ультразвук

Високоінтенсивний сфокусований УЗ складається з сфокусованих УЗ хвиль, випромінюваних датчиком, які спричиняють пошкодження тканин механічним і термічним впливом, а також кавітацією [828]. Метою високоінтенсивного фокусованого УЗ (HIFU) є нагрівання злоякісної тканини вище 65°C , щоб вона була зруйнована коагуляційним некрозом. Високоінтенсивний фокусований УЗ проводиться під загальною або спинномозковою анестезією в положенні пацієнта лежачи на боці або на спині. Високоінтенсивний фокусований УЗ раніше широко використовувалося для терапії всієї залози. Основні побічні ефекти HIFU включають гостру затримку сечі (10%), еректильну дисфункцію (23%), стриктуру уретри (8%), ректальний біль або кровотечу (11%), ректо-уретральну фістулу (0–5%) і нетримання сечі (10%) [827]. Недоліки

HIFU включають труднощі в досягненні повної абляції передміхурової залози, особливо в залозах розміром більше 40 мл, і в націлюванні на рак у передній зоні передміхурової залози. Подібно до кріохірургії, відсутність будь-яких довгострокових проспективних порівняльних даних про онкологічні наслідки не дозволяє розглядати HIFU на всій залозі як розумну альтернативу встановленим варіантам лікування [827].

6.1.5.4 Фокальна терапія

Протягом останніх двох десятиліть спостерігалася тенденція до ранньої діагностики РПЗ в результаті підвищення громадської та професійної обізнаності, що призвело до прийняття як офіційної, так і неофіційних стратегії скринінгу. Результатом цього стало те, що у чоловіків на ранніх стадіях виявляють менші пухлини, які займають лише 5–10% об'єму передміхурової залози, з більшою схильністю до одновогнищового або одnobічного захворювання [829–831]. Більшість сучасних методів фокальної терапії на сьогоднішній день ґрунтовано на абляційних технологіях: кріотерапія, HIFU, фотодинамічна терапія, електропорація та фокусна ПТ (брахітерапія) або технології Кіберножа (CyberKnife® Robotic Radiosurgery System (Accuray Inc., Саннівейл, Каліфорнія, США)). Основною метою фокальної терапії є селективна абляція пухлин, одночасно обмежуючи токсичність шляхом збереження нервово-судинних пучків, сфінктера та уретри [832–834].

У систематичному огляді та мережевому мета-аналізі абляційної терапії у чоловіків з локалізованим РПЗ проводився аналіз підгруп фокусної терапії порівняно з РПЕ та EBRT [827]. В літературі опубліковано 9 серій спостережень, у яких повідомлялося про фокальну терапію (5 досліджень про фокальну кріохірургічну абляцію передміхурової залози [CSAP], три дослідження — про фокальний HIFU, а одне дослідження — про обидва). При порівнянні фокальної кріоабляції, РПЕ або EBRT не виявлено статистично значущих відмінностей щодо БХР через 3 роки. При порівнянні HIFU з РПЕ або EBRT не отримано співставних даних щодо онкологічних та функціональних показників (утримання сечі та потенції) через рік спостереження, Valerio et al. провели систематичний огляд, щоб узагальнити докази щодо ефективності фокальної терапії при локалізованому РПЗ [826]. Були включені дані 3230 пацієнтів у 37 дослідженнях, які охоплювали різні джерела енергії, включаючи HIFU, CSAP, фотодинамічну терапію, лазерну інтерстиціальну термотерапію, фокальну брахітерапію, необоротну електропорацію та радіочастотну абляцію. Загальна якість доказів була низькою через те, що більшість досліджень були одноцентровими, без групи порівняння, та ретроспективними за дизайном, а також через різницю у визначеннях та підходах, стратегіях та тривалістю спостереження. Хоча в огляді показано, що фокальна терапія має сприятливий профіль токсичності в короткостроковій та середньостроковій перспективі, її онкологічна ефективність залишається недоведеною через відсутність надійних порівняльних даних зі стандартними втручаннями, такими як РП та EBRT.

Для того, щоб оновити доказову базу, Комісія провела систематичний огляд, включаючи порівняльні дослідження, що оцінюють фокально-абляційну терапію з радикальним лікуванням, АС або альтернативну фокально-абляційну терапію, опубліковані з 1 січня 2000 року по 12 червня 2020 року [835]. Коротко кажучи, з 1119 ідентифікованих статей було включено 4 первинні дослідження (1 РКД і 3 ретроспективні когортні дослідження) [836–840], у яких залучено 3961 пацієнта, а також 10 систематичних оглядів [827]. Завдяки клінічній неоднорідності був можливий лише якісний синтез. Загальний ризик відхилення (RoB) і факторів втручання були від середнього до високого. Порівняльні дані щодо ефективності фокальної терапії були непереконливими. Якість і застосовність даних були низькими через клінічну гетерогенність, RoB і фактори втручання, відсутність довгострокових даних,

невідповідні оцінки результатів і низьку зовнішню валідність. Більшість систематичних оглядів мали низький або критично низький рівень довіри.

Заслуговує на увагу єдине РКД, Azzouzi et al. [836]. Автори порівняли фокальну терапію з використанням судинно-таргетної фотодинамічної терапії (ФДТ) на основі паделіпорфіну та АС у чоловіків з РПЗ дуже низького ризику. Дослідження показало, що при середньому періоді спостереження 24 місяці менше пацієнтів мали прогресування в групі ФДТ порівняно з групою АС (скоригований коефіцієнт ризику: 0,34, 95% ДІ: 0,24–0,46) і потребували менш радикальної терапії (6% проти 29%, $p < 0,0001$). Крім того, більше чоловіків у групі ФДТ мали негативний результат біопсії передміхурової залози через два роки, ніж чоловіки в групі АС (скоригований ВР: 3,67, 95% ДІ: 2,53–5,33). Оновлені результати були опубліковані в 2018 році, показуючи, що ці переваги зберігалися через чотири роки [837]. Проте обмеження дослідження включають неналежне порівняння втручання, призначеного для знищення ракової тканини у чоловіків з РПЗ низького ризику, з втручанням, спрямованим, головним чином, на уникнення непотрібного лікування РПЗ низького ризику, а також надзвичайно високий спостережуваний рівень прогресування захворювання у групі АС (58% за два роки). Крім того, більше пацієнтів у групі АС вирішили пройти радикальну терапію без клінічних показань, що могло бути фактором втручання. Нарешті, група АС не проходила жодної підтверджувальної біопсії чи МРТ-сканування, що не відповідає сучасній практиці. Враховуючи відсутність надійних порівняльних даних щодо середньо- та довготермінових онкологічних результатів фокальної терапії проти лікувальних втручань (тобто RP або EBRT), залишається значна невизначеність щодо фокальної терапії як перевіреної альтернативи АС або радикальної терапії. Отже, необхідні надійні проспективні дослідження зі стандартизованими результатами [841], перш ніж можна буде зробити необмежені рекомендації на підтримку фокальної терапії для рутинної клінічної практики [825, 841, 842]. На даний момент наявні дані вказують на те, що фокальна терапія повинна проводитися в контексті клінічних випробувань або добре спланованого проспективного когортного дослідження. Сподіваємося, що більш зрілі та надійні дані, що демонструють довгострокову ефективність у найближчі кілька років, нададуть необхідні докази, які сприятимуть його більш широкому застосуванню та прийняттю.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарський засіб паделіпорфін в Україні не зареєстрований.

6.1.6 Загальні рекомендації щодо лікування раку простати

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Повідомте пацієнтів, що, виходячи з достовірних поточних даних із спостереженнями протягом до 12 років, жоден з методів активного лікування не продемонстрував переваги над будь-якими іншими варіантами активного лікування чи відстроченим активним лікуванням з точки зору загальної виживаності та виживаності при РПЗ при клінічно локалізованому захворюванні низького/ середнього ризику.	Сильна
Запропонуйте політику спостережливого очікування безсимптомним пацієнтам з клінічно локалізованим захворюванням і очікуваною тривалістю життя <10 років (на основі супутніх захворювань і віку).	Сильна
Інформуйте пацієнтів, що всі активні місцеві методи лікування мають побічні ефекти.	Сильна
Хірургічне лікування	
Інформуйте пацієнтів, що жоден хірургічний підхід (відкрита, лапароскопічна або роботизована радикальна простатектомія) не продемонстрував чіткої переваги з точки зору функціональних або	Слабка

онкологічних результатів.	
Якщо показана ТЛAE, для оптимального стадіювання показана розширена ТЛЕAE.	Сильна
Не виконуйте нервозберігаючу операцію, якщо існує ризик іпсилатерального екстракапсулярного позширення (на основі стадії cT, групи ISUP, магнітно-резонансної томографії або при об'єднанні цієї інформації в номограму).	Слабка
Не пропонуйте неоад'ювантну андрогендеприваційну терапію перед операцією.	Сильна
Радіотерапевтичне лікування	
При радикальному лікуванні РПЗ методом променевої терапії слід використовувати променеву терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT) або об'ємно-дугову променеву терапію (VMAT) та променеву терапію з візуалізаційним контролем (IGRT).	Сильна
Запропонуйте помірне гіпофракціонування (HFX) за допомогою IMRT/VMAT плюс IGRT простати пацієнтам із локалізованим захворюванням передміхурової залози.	Сильна
Переконайтеся, що помірне HFX відповідає протоколам променевої терапії з випробувань з еквівалентним результатом і токсичністю, тобто 60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів.	Сильна
Запропонуйте низькодозову (LDR) монотерапію брахітерапією пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання та захворюванням з низьким або проміжним ризиком ступеня 2 за ISUP та < 33% залучених зразків для біопсії.	Сильна
Запропонуйте підсилення LDR або HDR брахітерапії у комбінації з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання з захворюванням середнього ризику (ISUP G3 та/або ПСА 10–20 нг/мл).	Слабка
Запропонуйте підсилення брахітерапії LDR або HDR у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам із хорошою функцією сечовипускання та захворюванням високого ризику та/або місцево поширеним захворюванням.	Слабка
Активні терапевтичні варіанти окрім операції або променевої терапії	
Запропонуйте кріотерапію всієї залози та високоінтенсивний сфокусований ультразвук у рамках клінічних випробувань або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильна
Запропонуйте фокусне лікування в рамках клінічних випробувань або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильна

6.2 Лікування за стадіями захворювання

6.2.1 Лікування захворювання низького ризику

6.2.1.1 Активний нагляд

Основним ризиком для чоловіків з захворюванням низького ризику є надмірне лікування (див. Розділи 6.1.1.2 та 6.1.1.4); отже, АС слід розглядати для всіх таких пацієнтів.

6.2.1.1.1 Активне спостереження - критерії включення

Рекомендації щодо критеріїв відбору для АС обмежені відсутністю даних проспективних РКД. Як наслідок, Комісія провела міжнародне спільне дослідження за участю медичних працівників і пацієнтів для розробки консенсусних заяв щодо відстроченого лікування з метою лікування локалізованого РПЗ, що охоплює всі сфери АС (DETECTIVE Study) [284], а також офіційний систематичний огляд за різними протоколами АС [843]. Критерії, які найчастіше

публікуються, включають: ISUP групу 1, клінічну стадію cT1c або cT2a, ПСА <10 нг/мл і ПСА-D <0,15 нг/мл/см [517, 844]. Останній поріг залишається дискусійним [844, 845]. Ці критерії були підтверджені консенсусом DETECTIVE. Не було досягнуто згоди щодо максимальної кількості взятих зразків тканини, які можуть бути уражені раком, або максимального відсотка залучення зразків (CI), хоча було визнано, що поширене захворювання на МРТ повинно виключати чоловіків з АС [284]. Систематичний огляд і мета-аналіз виявили три клініко-патологічні змінні, які були суттєво пов'язані з перекласифікацією, яка включала ПСА-D, >2 позитивних зразків та афро-американську расу [846]. Крім того, попередня консенсусна група патології запропонувала виключати чоловіків з АС, якщо будь-яка з наступних ознак була наявна: переважаюча протокова карцинома (включаючи чисту внутрішньопротокову карциному), крибриформна гістологія, саркоматоїдна карцинома, дрібноклітинна карцинома, ERE або LVI при пункційній біопсії [382] та периневральна інвазія [847].

Нещодавно міждисциплінарна консенсусна конференція з тестування зародкової лінії намагалася розробити структуру генетичної реалізації для лікування РПЖ [165]. На основі консенсусу для обговорення АС було рекомендовано тестування гена BRCA2. Однак природа таких дискусій і те, як позитивний результат впливає на менеджмент, виходили за рамки проекту. В даний час, якщо пацієнти з мутацією BRCA2 включені в програми АС, слід ретельно спостерігати до тих пір, поки не будуть доступні більш надійні дані.

6.2.1.1.2 Тестування тканинних прогностичних біомаркерів

Біомаркери, включаючи Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, PORTOS і ProMark®, є перспективними (див. Розділ 5.2.8.3). Однак необхідні додаткові дані, перш ніж такі маркери можна буде використовувати в стандартній клінічній практиці [236].

6.2.1.1.3 Магнітно-резонансна томографія для відбору для активного спостереження

У чоловіків, які підходять для АС тільки на підставі результатів систематичної біопсії, яким не проводили МРТ перед біопсією, повторна біопсія протягом 6–12 місяців (зазвичай називається «підтверджуючою біопсією») є обов'язковою, щоб виключити помилку вибірки [844, 848]. Магнітно-резонансна томографія також може покращити виявлення агресивних ракових захворювань [849, 850]. Систематичний огляд показав, що чоловіки з позитивним вихідним результатом МРТ мають приблизно в 3 рази більший шанс (ВР: 2,77, 95% ДІ: 1,76–4,38) підвищення рівня раку за ISUP ≥ 2 , ніж чоловіки з негативним МРТ [851]. Нещодавні дослідження пацієнтів з АС при раку ISUP 1 підтвердили, що позитивний вихідний результат МРТ був значущим предиктором переходу до раку ≥ 2 ступеня ISUP і несприятливого перебігу захворювання при РПЗ [852, 853]. Це також вірно, коли підвищення класу визначається як прогресування в рак ≥ 3 ступеня за ISUP [854, 855]. Слід зазначити, що МРТ зберігає свою значну прогностичну силу для визначення ступеня, коли враховуються інші сильні предиктори, такі як вік або ПСА-D [853, 855, 856].

Під час підтверджуючої біопсії додавання прицільної МРТ біопсії до систематичної біопсії покращує показники виявлення збільшення на 3,3–7,9 на 100 чоловіків залежно від серії [857]. Однак систематична біопсія зберігає значну додаткову цінність [851].

Мета-аналіз оцінив частку чоловіків, які підходили для АС на основі систематичної біопсії під контролем TRUS, у яких ступінь диференціювання раку було підвищено за допомогою МРТ-прицільної біопсії (17%) і систематичної біопсії (20%) під час підтверджуючої біопсії [851]. У 10% пацієнтів було підвищено ступінь за допомогою обох методів біопсії, тобто МРТ-біопсія підвищила ступінь раку ще у 7% (95% ДІ: 5–10%) чоловіків, тоді як систематична біопсія підвищила ступінь ще у 10% чоловіків (95% ДІ: 8–14%). Навіть якщо в проаналізованих серіях використовувалися різні визначення для підвищення ступеня раку, поєднання двох методів

біопсії виявляється найкращим способом відбору пацієнтів для АН під час підтверджуючої біопсії.

Дослідження магнітно-резонансної томографії активного спостереження (ASIST) рандомізувало чоловіків на АН, яким призначено підтверджуючу біопсію або 12-ядерну систематичну біопсію, або на МРТ з прицільною біопсією (за показаннями) у поєднанні з систематичною біопсією (загалом до 12 зразків). Після 2 років спостереження використання МРТ перед підтверджуючою біопсією призвело до меншої кількості невдач спостереження (19% проти 35%, $p=0,017$) і меншої кількості пацієнтів, які прогресували до раку 2 ступеня за ISUP (9,9% проти 23%, $p=0,048$) [858].

На консенсусній зустрічі дослідження DETECTIVE було погоджено, що чоловіки, які мають право на АН після комбінованої систематичної та МРТ-цільової біопсії, не потребують підтверджуючої біопсії [284].

6.2.1.1.4 Спостереження під час активного нагляду

Згідно з консенсусним дослідженням DETECTIVE, стратегія подальшого спостереження повинна ґрунтуватися на періодичному виконанні ПРД (принаймні один раз на рік), PSA (принаймні один раз кожні 6 місяців) і повторній біопсії. Було також погоджено, що прогресування ПСА або зміна кінетики ПСА самі по собі повинні призводити до перекласифікації, лише якщо супроводжуються змінами в гістології при повторній біопсії [284].

У 2016 році для стандартизації оцінки прогресування пухлини на серійній МРТ було створено критерії радіологічної оцінки раку передміхурової залози змін у послідовній оцінці (PRECISE) [859]. Прогресування на МРТ, визначене за допомогою критеріїв PRECISE, чи ні, є сильним предиктором гістологічного підвищення ступеня раку [860]. Два незалежні мета-аналізи оцінювали значення критеріїв прогресування МРТ для прогнозування гістологічного прогресування (здебільшого визначається як прогресування до ступеня ISUP ≥ 2). Зведений показник гістологічного прогресування становив 27% в обох оглядах. Якби біопсію ініціювали лише результати прогресування МРТ, можна було б уникнути приблизно двох третин біопсій ціною втрати 40% чоловіків з гістологічним прогресуванням. Крім того, щонайменше у половини чоловіків, яким проводили біопсію, були б негативні результати гістологічного прогресування, і тому вони піддалися б непотрібній біопсії. Якби гістологічне прогресування обмежувалося прогресуванням до ступеня ISUP ≥ 3 , приблизно 30% гістологічного прогресування було б упущено, а приблизно 80% виконаних біопсій були б непотрібними. Використання критеріїв PRECISE не змінило цих результатів [861, 862].

Поєднання результатів МРТ з ПСА-D [855, 863, 864] або кінетикою ПСА [850, 865] може покращити прогноз гістологічного прогресування, спонукаючи, наприклад, до біопсії всіх пацієнтів з підвищеним ПСА-D незалежно від результатів МРТ або уникнення біопсії лише тоді, коли МРТ не показує прогресування та рівень ПСА є стабільним. Поєднання МРТ з іншими біомаркерами також може допомогти у виборі пацієнтів для подальшої біопсії [866, 867]. Проте рівень доказовості цих досліджень залишається низьким, і, отже, необхідними є контрольні біопсії, передбачені протоколом [284].

Панельний систематичний огляд, що включав 263 протоколи спостереження, показав, що 78,7% протоколів вимагають проведення підтверджуючих біопсій за протоколом протягом перших 2 років і що 57,7% протоколів виконували повторну біопсію щонайменше кожні 3 роки протягом 10 років після початку АС [843]. У когорті 514 пацієнтів з АС в одному центрі, які пройшли принаймні три біопсії згідно з протоколом після встановлення діагнозу (підтверджувальна біопсія та принаймні дві додаткові біопсії для спостереження), чоловіки з

однією негативною біопсією (тобто без раку взагалі) під час підтверджуючої чи другої біопсії, або чоловіки з двома послідовними негативними біопсіями мали меншу ймовірність позитивної третьої біопсії та значно кращу 10-річну виживаність без лікування [868]. Це свідчить про те, що чоловіки з повторюваними негативними біопсіями можуть продовжувати АС за допомогою принаймні менш частих нецільових біопсій.

6.2.1.1.5 Активне спостереження – зміна лікування

Пацієнтам проводиться активне спостереження доти, доки вони згодні з протоколом, очікувана тривалість життя становить >10 років і не змінюються характеристики РПЗ. Занепокоєння пацієнтів щодо продовження спостереження виникає приблизно у 10% пацієнтів на АС [869] і було визнано вагомою причиною для активного лікування [284]. Більш поширеним є розвиток інших супутніх захворювань, що може призвести до рішення про перехід до стратегії настороженого очікування (НО).

Сама по собі зміна ПСА (включаючи ПСА-ПЧ <3 років) не повинна змінювати лікування на основі його слабого зв'язку з прогресуванням ступеня [870, 871], а скоріше повинна викликати подальше дослідження. Під час консенсусної зустрічі DETECTIVE було досягнуто чіткої згоди щодо того, що зміна ПСА має призвести до повторної МРТ і повторної біопсії. Було також погоджено, що зміни на МРТ для подальшого спостереження потребують підтверджуючої біопсії, перш ніж розглядати можливість активного лікування [284].

Однак гістопатологічні критерії, необхідні для ініціювання зміни лікування в епоху прицільної біопсії, залишаються дискусійними. Прицільна біопсія за допомогою магнітно-резонансної томографії викликає зміну ступеня, і рак 2-3 за ISUP, виявлений прицільною біопсією за допомогою МРТ, має в середньому кращий прогноз, ніж рак, виявлений шляхом АС (див. Розділ 5.2.4.2.6.4). Оскільки все більше чоловіків зі сприятливим захворюванням середнього ризику лікуються АС, здається нелогічним використовувати прогресування до групи ISUP 2 на основі прицільної біопсії як єдиний критерій для перекласифікації. Крім того, як було визнано на консенсусній зустрічі DETECTIVE, кількість позитивних біоптатів більше не є індикатором об'єму пухлини, якщо виконуються прицільні біопсії [284, 866]. Під час консенсусної зустрічі DETECTIVE не вдалося досягти згоди щодо патологічних критеріїв, необхідних для ініціювання зміни лікування [284]. Однак, виходячи з результатів систематичного огляду, що включає 271 протокол перекласифікації, пацієнти з невеликим об'ємом захворювання ISUP 2 при включенні та з підвищеною позитивністю зразка тканини (>3 зразків) та/або залученням тканини (>50% на зразок) при повторенні систематичні біопсії без використання МРТ повинні бути перекласифіковані [843].

6.2.1.2 Альтернативи активному нагляду

Наявні деякі дані рандомізованих досліджень щодо альтернатив АС у лікуванні пацієнтів із захворюванням низького ризику. У дослідженні PIVOT (розділ 6.1.1.3.1), у якому порівнювали хірургічне втручання та спостереження, лише 42% пацієнтів мали захворювання низького ризику [527]. Аналіз підгруп виявив, що для захворювання з низьким ризиком не було статистично значущої різниці в смертності від усіх причин між операцією та спостереженням (ВР: 0,93, 95% ДІ: 0,78–1,11). У дослідженні ProtecT (розділ 6.1.1.4), яке порівнювало альтернативне лікування (АЛ) та хірургічне втручання та EBRT, 56% пацієнтів мали захворювання низького ризику [516]. Однак для цієї популяції не проводився аналіз підгруп щодо ризику захворювання. Дослідження не виявило різниці між трьома групами щодо ЗВ та специфічної для раку виживаності, але при АЛ спостерігалось вище прогресування метастатів порівняно з хірургічним втручанням або EBRT (6,0% проти 2,6%). Немає достовірних даних

про порівняння сучасних протоколів АС з хірургічним втручанням або EBRT у пацієнтів з захворюванням низького ризику. Загалом, хоча АС має бути стратегією лікування за замовчуванням у пацієнтів із захворюванням низького ризику та очікуваною тривалістю життя >10 років, було б доцільно розглядати хірургічне втручання та EBRT як альтернативи АС у пацієнтів, які підходять для такого лікування та обирають між токсичністю та запобіганням прогресуванню захворювання.

6.2.1.2.1 Монотерапія АДТ

Дані щодо використання монотерапії АДТ у чоловіків з локалізованими захворюваннями низького ризику можуть бути отримані опосередковано з Програми випробувань раннього раку передміхурової залози (EPC), яка опублікувала свої результати в 2006 році [872]. Програма EPC включає три великі РКД, включаючи 8113 чоловіків з локалізованим (cT1–2, N0/NxM0) або місцево поширеним (cT3–4, будь-який N; або будь-який T, N+, M0) РПЗ. Втручання полягало в монотерапії пероральним бікалутамідом у дозі 150 мг проти плацебо після стандартного лікування (визначається як RP, радикальна EBRT або WW). Первинними кінцевими точками були ВБП та ЗВ. Пацієнти були стратифіковані лише за клінічною стадією; дані щодо ПСА та оцінки Глісона не оцінювалися. Автори виявили, що у пацієнтів із локалізованим захворюванням монотерапія АДТ не покращила ні ВБП, ні ЗВ у жодній із підгруп порівняно з плацебо. Натомість було статистично незначуще число тенденція до гіршого ЗВ з АДТ у підгрупі WW (HR: 1,16, 95% ДІ: 0,99–1,37; $p=0,07$). Хоча дослідження безпосередньо не стосувалося чоловіків із захворюванням із низьким ризиком, воно надало деякі докази того, що безсимптомні чоловіки з локалізованим захворюванням не повинні отримувати монотерапію АДТ. Наразі немає жодних доказів, що підтверджують використання монотерапії АДТ у безсимптомних чоловіків із захворюванням низького ризику, які не підходять для будь-якого місцевого/радикального лікування; цим людям слід просто запропонувати лише насторожене спостереження.

Інші методи лікування, такі як абляційна терапія всієї залози (наприклад, кріотерапія або HIFU) або фокальна абляційна терапія, залишаються недоведеними в умовах локалізованого захворювання низького ризику порівняно з АС або радикальними варіантами лікування; вони були детально розглянуті в розділі 6.1.5.

6.2.1.3 Резюме доказів і рекомендацій щодо лікування захворювань низького ризику

Резюме доказів	Рівень доказів
Систематичні біопсії були заплановані в протоколах АС, кількість і частота біопсій різні, затвердженого стандарту немає.	NR

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Активне спостереження (АС)	
<i>Відбір пацієнтів</i>	
Пропонуйте АС пацієнтам із очікуваною тривалістю життя >10 років і захворюванням з низьким ризиком.	Сильна
Пацієнти з внутрішньопротоковою та крибриформною гістологією при біопсії повинні бути виключені з АС.	Сильна
Виконайте магнітно-резонансну томографію (МРТ) перед підтверджуючою біопсією, якщо МРТ не проводили до первинної біопсії.	Сильна
Виконайте прицільну біопсію (будь-якого ураження PI-RADS ≥ 3) і систематичну біопсію, якщо виконується підтверджуюча біопсія.	Сильна
Якщо МРТ недоступна, слід виконати підтверджуючу біопсію передміхурової	Слабка

залози відповідно до протоколу.	
Якщо пацієнту попередньо зробили МРТ з подальшою систематичною та прицільною біопсією, немає потреби в підтверджуючих біопсіях.	Слабка
<i>Спостереження пацієнтів</i>	
Повторні біопсії слід проводити не рідше одного разу на 3 роки протягом 10 років.	Слабка
У разі прогресування простатоспецифічного антигену або змін у результатах пальцевого ректального дослідження чи МРТ не переходьте до активного лікування без повторної біопсії.	Сильна
Активне лікування	
Запропонуйте хірургічне втручання або променеву терапію як альтернативу АС пацієнтам, які підходять для такого лікування та які приймають компроміс між токсичністю та запобіганням прогресуванню захворювання.	Слабка
<i>Дисекція тазових лімфатичних вузлів (PLND)</i>	
Не виконуйте PLND.	Сильна
<i>Радіотерапевтичне лікування</i>	
Запропонуйте брахітерапію низькою дозою пацієнтам з РПЗ низького ризику та хорошою функцією сечовипускання.	Сильна
Використовуйте променеву терапію з модуляцією інтенсивності/вольоетрично-модульовану дугову терапію плюс променеву терапію під контролем візуалізації з загальною дозою 74–80 Гр або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фр за 4 тижні або 70 Гр/28 фр за 6 тижнів), без андрогендеприваційної терапії (АДТ).	Сильна
Інші терапевтичні варіанти	
Не пропонуйте монотерапію АДТ безсимптомним чоловікам, які не можуть отримати місцеве лікування.	Сильна
Пропонуйте лише лікування усієї залози (наприклад, кріотерапію, високоінтенсивний сфокусований ультразвук тощо) або фокусне лікування в рамках клінічних випробувань або добре розробленого проспективного когортного дослідження.	Сильна

6.2.2 Лікування захворювання середнього ризику

За відсутності радикального лікування показники 10- та 15-річної смертності від РПЗ становлять 13 та 19,6% відповідно [873]. Ці оцінки базуються на систематичних біопсіях і можуть бути переоцінені в епоху прицільної біопсії під контролем МРТ.

6.2.2.1 Активний нагляд

У дослідженні ProtecT до 22% рандомізованих пацієнтів у групі альтернативного лікування (АЛ) мали групу ISUP > 1 та 10% ПСА >10 нг/мл [516]. На думку Канадської погоджувальної групи, активне спостереження допустимо проводити при РПЗ групи ISUP 2 невеликого об'єму (<10% патерну Глісона 4). Ці рекомендації також ухвалено американським товариством клінічної онкології (ASCO) [874] і нещодавньою консенсусною зустріччю DETECTIVE [284] для пацієнтів з рівнем ПСА <10 нг/мл і низьким рівнем позитивного біоптату. Дослідження DETECTIVE дійшло висновку, що чоловіки зі сприятливим раком ISUP 2 (ПСА <10 нг/мл, клінічна стадія <сT2a та низька кількість позитивних системних зразків) також повинні бути розглянуті для відстроченого лікування [284]. У цьому випадку повторна біопсія протягом 6–12 місяців для виключення помилки зразка є обов'язковою [844, 848], навіть якщо це можна буде змінити в майбутньому [875]. Консенсусній групі DETECTIVE було зрозуміло, що пацієнтів з захворюванням ISUP 3 не слід розглядати для АС. Зрозуміло, що наявність будь-якого типу 4 ступеня асоціюється з 3-кратним збільшенням ризику метастазів порівняно з 1 ступенем за ISUP, тоді як ПСА до 20 нг/мл може бути прийнятним порогом [848, 876, 877], особливо в контексті низького ПСА-Д. Крім того, ймовірно, що МРТ і прицільна біопсія виявляють невеликі вогнища раку за шкалою Глісона 4, які могли бути пропущені при

систематичній біопсії. Тому слід бути обережним, пояснюючи цю стратегію лікування, особливо пацієнтам з найдовшою очікуваною тривалістю життя.

Enikeev et al., провели систематичний огляд і метааналіз для оцінки результатів АС у пацієнтів з РПЗ проміжного ризику, щоб узагальнити доступні дані щодо його онкологічних результатів у порівнянні з захворюванням низького ризику [878]. Визначення АС авторами не надано; натомість стратегія пошуку включала «активне спостереження» як пошуковий термін, і не було доступного попереднього протоколу дослідження. Первинним результатом була частка пацієнтів, які залишалися на АС, тоді як вторинні результати включали специфічну для раку виживаність, ЗВ і виживаність без метастазів. Було включено 17 досліджень, які включали 6591 пацієнта із захворюванням середнього ризику. Шістнадцять досліджень включали пацієнтів із захворюваннями низького та середнього ризику, що дозволило порівняти результати за допомогою об'єднаного аналізу. Лише в одному дослідженні проводили МРТ під час набору та подальшого спостереження. Існувала значна клінічна гетерогенність щодо критеріїв включення для захворювання середнього ризику. Результати показали, що частка пацієнтів, які залишалися на АС, була порівнянною між групами низького та середнього ризику після 10 та 15 років спостереження (СШ: 0,97, 95% ДІ: 0,83–1,14; та СШ: 0,86, 95% ДІ: 0,65–1,13). Специфічна для раку виживаність була гіршою у групі середнього ризику через 10 років (СШ: 0,47, 95% ДІ: 0,31–0,69) та 15 років (СШ: 0,34, 95% ДІ: 0,2–0,58). Загальна виживаність не була статистично значущою за 5 років спостереження (СШ: 0,84, 95% ДІ: 0,45–1,57), але була значно гіршою в групі середнього ризику через 10 років (СШ: 0,43, 95% ДІ: 0,35). –0,53). Виживаність без метастазів істотно не відрізнялася через 5 років (СШ: 0,55, 95% ДІ: 0,2–1,53), але була гіршою в групі середнього ризику через 10 років (СШ: 0,46, 95% ДІ: 0,28–0,77). Автори дійшли висновку, що АС можна пропонувати пацієнтам із захворюванням середнього ризику, але їх слід інформувати про вищу швидкість прогресування.

Якісний систематичний огляд, пов'язаний із дослідженням DETECTIVE, мав на меті визначити відповідні критерії для включення захворювання проміжного ризику в протоколи АС [843]. З 371 протоколу АС, включених до огляду, більше 50% включали пацієнтів із захворюванням середнього ризику на основі ПСА до 20 нг/мл (25,3%), ISUP 2 або 3 (27,7%), клінічна стадія cT2b/ c (41,6%) та/або пряме використання групи ризику D'Amico проміжного ризику або вище (51,1%).

Отже, АС можна з обережністю розглядати у пацієнтів із низькоб'ємним ISUP 2 (визначається як <3 позитивних ядра та залучення раку <50% залучення ядра ДІ/на ядро) або інший окремий елемент захворювання проміжного ризику (тобто сприятливе захворювання проміжного ризику), за винятком захворювання ISUP 3, яке слід виключити. Графік моніторингу також має бути більш інтенсивним, враховуючи значно вищий ризик прогресування, розвитку регіонарних або віддалених метастазів і смерті цієї групи порівняно з захворюванням низького ризику. Під час моніторингу, якщо повторні систематичні біопсії, не засновані на контролі МРТ, виявляють >3 позитивних ядер або максимальний ДІ >50%/ядро захворювання ISUP 2, пацієнтів слід перекласифікувати (тобто активно лікувати).

6.2.2.2 Радикальна простатектомія

Пацієнти з РПЗ проміжного ризику повинні бути проінформовані про результати двох РКД (SPCG-4 та PIVOT), у яких порівнювали RRP та WW при локалізованому РПЗ. У дослідженні SPCG-4 смерть від будь-якої причини (ВР: 0,71, 95% ДІ: 0,53–0,95), смерть від РПЗ (ВР: 0,38, 95% ДІ: 0,23–0,62) і віддалених метастазів (ВР: 0,49, 95 % ДІ: 0,32–0,74) були значно знижені при РПЗ з проміжним ризиком на 18 році. У дослідженні PIVOT, відповідно до попередньо запланованого аналізу підгруп чоловіків із пухлинами середнього ризику, РПЕ значно знизила

смертність від усіх причин (КР 0,69, 95% ДІ: 0,49–0,98), але не смерть від РПЗ (0,50, 95% ДІ: 0,21–1,21) на 10 році. Мета-аналіз, заснований на результатах SPCG-4, PIVOT і ProtecT, продемонстрував перевагу РПЕ над спостереженням зі значним зниженням ризику смерті на 9% і прогресування захворювання на 43% [879]. Однак стратифікацію за стадіями захворювання не проводили. Ризик наявності позитивних ЛВ при РПЗ середнього ризику становить 3,7–20,1% [880]. рДЛВ - розширену дисекцію лімфатичних вузлів (eLND) слід виконувати при РПЗ проміжного ризику, якщо розрахунковий ризик для pN+ перевищує 5% [426] або 7%, якщо використовується номограма Gandaglia et al., яка включає біопсію під контролем МРТ [429]. У всіх інших випадках eLND можна опустити, що означає низький ризик пропуску позитивних вузлів. Нервозберігаюча операція обговорюється в розділі 6.1.2.3.6.

6.2.2.3 Променева терапія

6.2.2.3.1 Рекомендована IMRT/VMAT з приводу РПЗ середнього ризику

Пацієнтам, яким підходить АДТ, можна призначити комбіновану IMRT/VMAT з короткостроковою АДТ (4–6 місяців) [881–883]. Пацієнтам, яким не підходять (наприклад, через супутні захворювання) або не бажають приймати АДТ (наприклад, щоб зберегти своє сексуальне здоров'я), рекомендованим є лікування IMRT/VMAT (76–78 Гр) або комбінація IMRT/VMAT і брахітерапії, як описано нижче. (див. Розділ 6.2.3.2.3).

6.2.2.3.2 Брахітерапія РПЗ середнього ризику

Низькодозну брахітерапію можна пропонувати дуже ретельно відібраним пацієнтам (група ISUP 2 та $\leq 33\%$ позитивних біоптатів) за умови, що вони відповідають іншим критеріям NCCN. Фракціонована високкодозна брахітерапія показана окремим хворим на РПЗ проміжного ризику, хоча їх слід інформувати, що результати отримані в невеликих дослідженнях, проведених в експертних центрах. Показники 5-ти річної виживаності без прогресування ПСА становлять понад 90%, частота пізніх ускладнень з боку органів МПС III+ ступеня – $<5\%$ за відсутності або дуже низькою частотою ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту III+ ступеня [771]. Немає прямих даних про використання АДТ у цій ситуації. Тримодальну терапію з IMRT плюс посилення брахітерапії та короткочасну АДТ можна розглянути для NCCN несприятливого проміжного ризику РПЗ (див. Розділ 4.2), але пацієнти повинні знати, що потенційні покращення біохімічного контролю супроводжуються підвищеним ризиком довготерміновими проблемами з сечовипусканням [762, 763, 767].

6.2.2.4 Інші варіанти первинного лікування РПЗ середнього ризику (експериментальна терапія)

6.2.2.4.1 Фокусна терапія

Було опубліковано проспективне дослідження фокусної терапії з використанням високоінтенсивного фокусованого УЗ (HIFU) у пацієнтів з локалізованим захворюванням проміжного ризику, але дані були отримані з неконтрольованої серії випадків в одній групі [842]. Існує недостатня кількість високоточних даних щодо терапії всієї залози або фокальної абляційної терапії в умовах захворювання середнього ризику. Отже, ні терапія всієї залози, ні фокусована терапія не можуть розглядатися як стандартна терапія для пацієнтів із проміжним ризиком, і, якщо пропонуються, вони повинні проводитися лише в рамках клінічних випробувань [825].

6.2.2.4.2 Монотерапія АДТ

Дані щодо монотерапії АДТ при захворюваннях середнього ризику були отримані опосередковано з дослідження EORTC 30891, яке було РКД, у якому порівнювали відстрочену АДТ з негайною АДТ у 985 пацієнтів з захворюванням T0–4 N0–2 M0 [880]. Дослідження

показало невелику, але статистично значущу різницю в ЗВ на користь негайної монотерапії АДТ, але не було суттєвої різниці у виживаності, пов'язаній з раком (CSS), головним чином тому, що ризик смертності від раку був низьким у пацієнтів з ПСА <8 нг/мл. Отже, монотерапія АДТ для цієї групи пацієнтів не вважається стандартною, навіть якщо вони не підходять для радикального лікування.

6.2.2.5 Рекомендації щодо лікування захворювань середнього ризику

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Активне спостереження (АС)	
Активне спостереження показано лише ретельно відібраним пацієнтам із захворюванням групи ISUP 2 (<10% патерна Глісона 4, ПСА <10 нг/мл, <сТ2а, невеликий об'єм пухлини припри візуалізації і за даними біопсії [визначається як <3 позитивних зразків раку ≤50% ураження тканини [ДП]/на зразок]), або інший окремий елемент захворювання проміжного ризику з низьким ступенем захворювання на візуалізації та низьким ступенем на біопсії, приймаючи потенційно підвищений ризик метастатичного прогресування.	Слабка
Пацієнти із захворюванням групи ISUP 3 повинні бути виключені з протоколів АН.	Сильна
Перекласифікуйте пацієнтів із захворюванням групи ISUP 2 з малим об'ємом, включених у протоколи АС, якщо повторні систематичні біопсії без МРТ, проведені під час моніторингу, виявляють >3 позитивних зразків або максимальний ДІ >50%/зразок захворювання ISUP 2.	Слабка
Радикальна простатектомія (РПЕ)	
Пропонуйте РПЕ пацієнтам із захворюванням середнього ризику та очікуваною тривалістю життя >10 років.	
Пропонуйте нервозберігаючу операцію пацієнтам з низьким ризиком екстракапсулярного захворювання	Сильна
Розсічення тазових лімфатичних вузлів (ePLND)	
При РПЗ проміжного ризику показана розширена ТЛАЕ (перевірена номограма, див. Розділ 6.1.2.3.2).	Сильна
Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте низькодозову (LDR) брахітерапію пацієнтам із хорошою функцією сечовипускання та сприятливим захворюванням середнього ризику.	Сильна
Для інтенсивно-модульованої променевої терапії (IMRT)/волюметрично-модульованої дугової терапії (VMAT) плюс променева терапія з контролем візуалізації (IGRT) використовуйте із загальною дозою 76-78 Гр або помірним гіпофракціонуванням (60 Гр/20 фракцій протягом 4 тижнів або 70 Гр/28 фракцій протягом 6 тижнів) у комбінації з коротким курсом ГТ (4-6 місяців)	Сильна
Запропонуйте бустер брахітерапії LDR у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам із хорошою функцією сечовипускання та несприятливим захворюванням середнього ризику в поєднанні з короткостроковою андрогендеприваційною терапією (АДТ) (4-6 місяців).	Слабка
Пропонуйте бустер брахітерапії високою потужністю дози (HDR) у поєднанні з IMRT/VMAT плюс IGRT пацієнтам із хорошою функцією сечовипускання та несприятливим захворюванням проміжного ризику в поєднанні з короткостроковою АДТ (4-6 місяців).	Слабка
У пацієнтів, які не бажають проходити АДТ, використовуйте загальну дозу IMRT/VMAT плюс IGRT (76-78 Гр) або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фр за 4 тижні або 70 Гр/28 фр. за 6 тижнів) або комбінацію з бустером брахітерапії LDR або HDR.	Слабка
Інші терапевтичні варіанти	
Пропонуйте лише абляційну терапію всієї залози (наприклад, кріотерапію, високоінтенсивний	Сильна

сфокусований ультразвук тощо) або фокусну абляційну терапію для захворювань середнього ризику в рамках клінічного дослідження або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	
Не пропонуйте монотерапію АДТ безсимптомним чоловікам середнього ризику, які не можуть отримувати будь-яке місцеве лікування.	Слабка

6.2.3 Лікування локалізованого захворювання високого ризику

Пацієнти з РПЗ високого ризику мають підвищений ризик недостатності ПСА, потреби у вторинній терапії, метастатичного прогресування та смерті від РПЗ. Проте не всі пацієнти з РПЗ високого ризику мають однаково несприятливий прогноз після РПЕ [885]. Але коли мають справу з лікуванням без наміру виліковування, РПЗ високого ризику асоціюється з 10-річним і 15-річним показниками PCSM 28,8 і 35,5% відповідно [886]. До теперішнього часу не досягнуто консенсусу з оптимального лікування цієї групи хворих.

6.2.3.1 Радикальна простатектомія

За умови, що пухлина не фіксована до стінки таза або немає інвазії сфінктера в уретру, РПЕ є розумним вибором у окремих пацієнтів з малим об'ємом пухлини. Розширену PLND слід виконувати в усіх випадках РПЗ високого ризику [426, 427]. Пацієнти повинні знати перед операцією, що хірургічне втручання може бути частиною мультимодального лікування з ад'ювантною або рятувальною променевою терапією (SRT) або АДТ. Неoad'ювантна терапія з використанням АДТ з або без гормональної терапії нового покоління або доцетакселу не показана. (Див. Розділ 6.1.2.2.4) [542, 543]. Тактика збереження нервів розглядається в розділі 6.1.2.3.6.

6.2.3.1.1 Ступень 4-5 за ISUP

При виявленні біопсії РПЗ групи ISUP ≥ 4 ймовірність локалізованої пухлини становить 26–31%. Одна з причин вибирати хірургічне лікування - це висока частота зниження групи ISUP, визначеної при біопсії та патоморфологічному дослідженні [886]. За даними ряду ретроспективних публікацій, 15-річне канцероспецифічне виживання у пацієнтів з групою ISUP 5 на біопсії при мультимодальному лікуванні (ад'ювантна або рятувна ГТ та/або ПТ) становить більше 60% [473, 549, 887, 888].

6.2.3.1.2 Простатоспецифічний антиген >20 нг/мл

Повідомлення про пацієнтів з рівнем ПСА >20 нг/мл, які перенесли хірургічне втручання як початкову терапію в рамках мультимодального підходу, показали, що специфічна для раку виживаність через 15 років становить понад 70% [473, 549, 556, 889-891].

6.2.3.1.3 Радикальна простатектомія у пацієнтів cN0, у яких виявлено підтверджену патологічну інвазію ЛВ (pN1)

За даними ряду ретроспективних публікацій, 15-річне канцероспецифічне виживання у пацієнтів з групою ISUP 5 на біопсії при мультимодальному лікуванні (ад'ювантна або рятувна ГТ та/або ЛТ) становить більше 60% [892-898]. У систематичному огляді повідомляється про 10-річний рівень БХР, загальну специфічну для раку виживаність і ЗВ у діапазоні від 28% до 56%, від 72% до 98% і від 60% до 87,6% відповідно у пацієнтів з pN1 [899]. Ці результати підкреслюють, що пацієнти з pN1 представляють собою дуже неоднорідну групу пацієнтів, і подальше лікування має бути індивідуальним на основі факторів ризику (див. Розділи 6.2.5.2 і 6.2.5.6).

6.2.3.2 Зовнішня променева терапія

При локалізованому РПЗ високого ризику слід використовувати комбінований підхід, що включає IMRT/VMAT плюс довгострокову АДТ. Тривалість АДТ має враховувати загальний стан здоров'я (ЗС), супутні захворювання та низку поганих прогностичних факторів. Важливо визнати, що в кількох дослідженнях EBRT плюс короткочасна АДТ не покращує ЗВ при локалізованому РПЗ високого ризику, тому цим пацієнтам наразі рекомендована довгострокова АДТ (принаймні 2–3 роки) [721, 722, 725].

6.2.3.2.1 Опромінення лімфовузлів cN0

Існує низький рівень доказів щодо профілактичного опромінення всього таза, оскільки РКД наразі не показали, що пацієнти отримують користь від профілактичного опромінення (46–50 Гр) малого таза при захворюваннях середнього та високого ризику [900–902].

Довгострокові результати дослідження NRG/RTOG 9413, у якому рандомізували пацієнтів із проміжним та високим ризиком локалізованого РПЗ (включено 1322 пацієнти з cN0), показали, що неоад'ювантна гормональна терапія плюс ПТ всього таза покращує ВБП лише порівняно з неоад'ювантною АДТ плюс ПТ передміхурової залози і ПТ всього таза плюс ад'ювантна АДТ [903], однак з підвищеним ризиком токсичності ШКТ >3 ступеня. Існувало припущення про взаємодію між АДТ і ПТ, тому слід уникати ПТ всього таза без неоад'ювантної АДТ.

Добре проведене РКД порівнювало ПТ лише передміхурової залози (PORT) і ПТ всього таза (WPRT) при локалізованих пухлинах високого ризику та локально поширених пухлинах (cN0) з ризиком >20% позитивних вузлів (формула Роуча). При середньому періоді спостереження 68 місяців спостерігалось значне покращення виживаності без віддалених метастазів (95,9% проти 89,2%, HR: 0,35, p=0,01) і ВБЗ (DFS) (89,5% проти 77,2%, p=0,02). Однак спостерігався значно вищий рівень пізніх сечостатевих (GU) ефектів >2 (17,7% проти 7,5%, p=0,02), дослідження було відносно невеликим за обсягом з додатковими обмеженнями, і тому цих висновків недостатньо для визначення зміни в практиці [904, 905]. Переваги опромінення тазових вузлів за допомогою IMRT/VMAT заслуговують на подальше дослідження у великих РКД, які проводяться RTOG або Національним інститутом дослідження раку Великобританії (NCRI). Виконання ePLND для того, щоб вирішити, чи потрібна ПТ малого таза (на додаток до комбінованої EBRT передміхурової залози плюс довготривала АДТ), залишається експериментальним за відсутності доказів високого рівня.

6.2.3.2.2 Буст низькодовової брахітерапії

У чоловіків із РПЗ середнього або високого ризику можна розглянути можливість посилення брахітерапії з додатковим EBRT та гормональним лікуванням. Див. розділи 6.1.3.4.1 і 6.1.3.4.2, щоб дізнатися більше про РКД, у яких порівнюється лише EBRT і EBRT з підсиленням LDR або HDR відповідно.

6.2.3.3 Варіанти первинного лікування локалізованого РПЗ, крім операції чи променевої терапії

Наразі бракує доказів, які б підтверджували будь-який інший варіант лікування, окрім РПЕ та радикальної ПТ, при локалізованому РПЗ високого ризику. Використання монотерапії АДТ розглядалось в дослідженні EORTC 30891 [880] (див. Розділ 6.2.4.4.2). Негайна АДТ може принести користь лише пацієнтам з ПСА-ПЧ <12 місяців або ПСА >50 нг/мл або низькодиференційованою пухлиною [880, 931].

6.2.3.4 Рекомендації щодо радикального лікування локалізованого захворювання високого ризику

Рекомендації	Рейтинг
--------------	---------

	вагомості
Радикальна простатектомія (РПЕ))	
Пропонуйте РПЕ вибраним пацієнтам з локалізованим РПЗ високого ризику в якості потенційної мультимодальної терапії.	Сильна
Розширена дисекція тазових лімфовузлів (ePLND)	
Виконуйте ePLND при РПЗ високого ризику.	Сильна
Не виконуйте заморожену секцію вузлів під час РПЕ, щоб вирішити, чи продовжити процедуру чи припинити її (див. розділ 6.2.4.1).	Сильна
Променева терапія	
У пацієнтів із локалізованими захворюваннями високого ризику використовуйте променеву терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT)/волюметрично-модульовану дугову терапію (VMAT) плюс променеву терапію з візуалізаційним контролем (IGRT) 76–78 Гр у поєднанні з довготривалою деприваційною андроген терапією (АДТ) (від 2 до 3 років)	й
У пацієнтів з локалізованим захворюванням високого ризику та хорошою функцією сечовипускання використовуйте IMRT/VMAT плюс IGRT з бустером брахітерапії (або з високою дозою, або з низькою дозою) у поєднанні з довгостроковою АДТ (2–3 роки).	Слабка
Терапевтичні варіанти поза операцією або променевою терапією	
Не пропонуйте терапію всієї залози або фокусну терапію пацієнтам з локалізованим захворюванням високого ризику.	Сильна
Пропонуйте монотерапію АДТ лише тим пацієнтам, які не бажають або не можуть отримувати будь-яку форму місцевого лікування, якщо у них час подвоєння простатичного специфічного антигену (ПСА) <12 місяців, або ПСА >50 нг/мл, або малодиференційована пухлина.	Сильна

6.2.4 Лікування місцево поширеного РПЗ

Через відсутність доказів високого рівня нещодавній систематичний огляд не зміг визначити найбільш оптимальний варіант лікування [906]. Рандомізовані контрольовані дослідження доступні лише для EBRT. Місцеве лікування в поєднанні з системним лікуванням забезпечує найкращий результат за умови, що пацієнт готовий і знаходиться в належному фізичному стані, щоб отримати обидва методи.

6.2.4.1 Радикальна простатектомія

Повідомлялося про хірургічне втручання при місцево поширених захворюваннях як частину мультимодальної терапії [886, 907, 908]. Однак порівняльна онкологічна ефективність РПЕ як частини мультимодальної стратегії лікування порівняно з початковою EBRT з АДТ для місцево поширеного РПЗ залишається невідомою, хоча проспективне РКД фази III (SPCG-15), у якому порівнюється РПЕ (з або без ад'юванту чи рятівної EBRT) проти первинної EBRT та АДТ серед пацієнтів з місцево-поширеним захворюванням (Т3) зараз проводить набір пацієнтів [909]. Дані ретроспективних серій випадків продемонстрували понад 60% виживаність, пов'язану з раком через 15 років і понад 75% ЗВ через 10 років [886, 907, 908, 910-914]. Для захворювання cT3b–T4 когортні дослідження РПЗ показали 10-річну виживаність, пов'язану з раком понад 87% і ЗВ 65% [915-917]. Показанням до РПЕ на всіх вищеописаних стадіях є відсутність клінічно виявленого ураження вузлів (cN0). У разі підозри на позитивні ЛВ під час РПЕ (спочатку вважалося cN0) від процедури не слід відмовлятися, оскільки РПЕ може сприяти виживаності цих пацієнтів. Інтраопераційний аналіз замороженого зрізу не виправданий у цьому випадку [604]. ePLND вважається стандартом, якщо планується РПЕ.

6.2.4.2 Променева терапія місцевопоширеного РПЗ

При місцево поширеному РПЗ чітко встановили, що додаткове використання довгострокової АДТ у поєднанні з ПТ забезпечує кращу ЗВ, ніж АДТ або ПТ окремо (див. Розділ 6.1.3.1.4 і

Таблиці 6.1.9 і 6.1.10) [906]. Див. розділи 6.1.3.4.1 і 6.1.3.4.2 щодо бустеру низькодозової і високодозової брахітерапії (LDR і HDR) при РПЗ T3N0M0.

6.2.4.3 Лікування РПЗ cN1 M0

РПЗ з метастазами в лімфатичні вузли є місцем, де варіанти місцевої терапії та системної терапії збігаються. Приблизно від 5% до 10% пацієнтів з вперше діагностованим РПЗ мають синхронні передбачувані метастази в тазові вузли при звичайній візуалізації (КТ/сканування кісток) без кісткових або вісцеральних метастазів (стадія cN1 M0). Мета-аналізи показали, що PSMA-PET/CT перед первинним лікуванням поширеного РПЗ виявляли захворювання за межами передміхурової залози в 32% випадків, незважаючи на попередні негативні стандартні візуалізаційні методи за допомогою сканування кісток і КТ/МРТ таза [445]. РКД, у якому оцінювалося ПСМА-ПЕТ/КТ як інструмент визначення стадії РПЗ високого ризику, підтвердило ці висновки та показало підвищення точності виявлення метастазів у тазових вузлах на 32% порівняно зі звичайним методом візуалізації [465]. Примітно, що більш чутлива візуалізація також спричиняє зміщення стадії з більшою кількістю випадків, класифікованих як cN1, але в середньому, з нижчим залученням вузлів.

Лікування РПЗ cN1M0 в основному базується на довгостроковій АДТ у поєднанні з місцевим лікуванням. Переваги додавання місцевого лікування було оцінено в різних ретроспективних дослідженнях, узагальнених в одному систематичному огляді [918], який включав лише 5 досліджень [919-923]. Отримані дані свідчать про перевагу як у ЗВ, так і у пов'язаній з раком виживаності (CSS) після місцевого лікування (ПТ або РПЕ) у поєднанні з АДТ порівняно лише з АДТ. Основними обмеженнями цього аналізу були відсутність рандомізації, порівнянь між РПЕ і ПТ, а також значення ступеня PLND і полів ПТ. Існують лише обмежені докази, що підтверджують РПЕ для пацієнтів з cN+. Moschini et al. порівняли результати 50 пацієнтів з cN+ з результатами 252 пацієнтів з pN1, але cN0 на передопераційному етапі. cN+ не був значущим предиктором пов'язаної з раком виживаності (CSS) [924].

Враховуючи переваги, показані у всіх ретроспективних дослідженнях, включаючи пацієнтів з РПЗ стадії cN1, при вперше виявленому РПЗ з ураженням л/в (cN1) рекомендується проводити місцеву терапію в комбінації з тривалою АДТ (див. таблицю 6.2.4.1).

У ретроспективному дослідженні 1650 пацієнтів cN1 після багатофакторного коригування та підбору оцінки схильності додавання бустерної брахітерапії до АДТ плюс EBRT не асоціювалося з покращенням ЗВ [925].

Інтенсифікацію системного лікування (абіратерону ацетат, доцетаксел, золедронову кислоту) оцінювали в незапланованих підгрупових аналізах РКД із кількома групами STAMPEDE шляхом стратифікації за статусом cN+ і M+ [40, 922]. Аналіз виконаний з поправкою на ураження ЛВ та планове проведення ПТ у дослідженні STAMPEDE при рандомізації та аналізі. Абіратерону ацетат дає статистично незначне поліпшення загального виживання (відношення ризиків 0,75, 95% ДІ 0,48-1,18) у хворих без метастазів (N0/N+M0), але дані щодо загального виживання ще не доступні у зв'язку з невеликим числом подій. Крім того, аналізу підгруп не вистачило статистичної потужності і в кращому разі за його результатами можна сформулювати гіпотезу. Більш того, аналіз виконаний відповідно до наявності або відсутності метастазів та ураження ЛВ (будь-яка стадія M) без окремих даних по популяції N+ M0 (n=369; 20% усієї когорти). Аналогічна ситуація з групою Доцетакселу у дослідженні STAMPEDE, у якому не проводився окремий аналіз підгрупи пацієнтів із вперше діагностованим РПЗ стадії N+M0 РПЗ

(n=171, 14% усієї когорти). проте додаткове призначення доцетакселу, золедронової кислоти або їх комбінації не дає переваги у спільній виживаності при стратифікації по стадії M0 та N+.

У дослідженні AFU-GETUG 12, у якому порівнювали ефект доцетакселу плюс естрамустин на додаток до АДТ, 29% пацієнтів з РПЗ високого ризику без метастазів мали ураження вузлів на момент рандомізації [926]. Повідомлялося про несуттєву тенденцію до кращої виживаності при рецидивах у групі лікування (HR 0,66; 0,43–1,01) без користі щодо ЗВ. Мета-аналіз випробувань доцетакселу у пацієнтів з N0M0-M1 дійшов висновку про 8% користь 4-річної виживаності з доцетакселем порівняно з монотерапією АДТ з точки зору виживаності без невдач без покращення ЗВ [927].

Дослідження STAMPEDE повідомило про 1974 чоловіків із de novo захворюванням M0 високого ризику/місцево поширеного захворювання або рецидивом після первинної лікувальної терапії з ознаками високого ризику [928]. Критеріями відповідності для захворювання de novo були: щонайменше два з клінічних T3 або T4 категорій T, сумарний бал за шкалою Глісона 8–10, ПСА >40 нг/мл або позитивні вузли. Критеріями прийнятності для пацієнтів з рецидивом були: позитивні вузли; ПСА >4 нг/мл і підвищення з часом подвоєння <6 місяців; або ПСА >20 нг/мл. Пацієнти були рандомізовані на групи, які отримували лише АДТ або АДТ плюс абіратерон, з ензалутамідом або без нього. Променева терапія була обов'язковою для захворювання N0 і рекомендована для захворювання N1. Протягом 3 років проводили андрогендеприваційну терапію та 2 роки – абіратерон/ензалутамід.

459 пацієнтів отримували АДТ плюс абіратерон, а 527 - АДТ плюс абіратерон плюс ензалутамід. 97% відсотків рандомізованих пацієнтів отримували лікування з приводу novo disease. 30% пацієнтів були N+. Променева терапія була проведена у 99% пацієнтів з N0 та 71% пацієнтів із cN1 відповідно. Основним показником результату була виживаність без метастазів. При середньому періоді спостереження 72 місяці комбінована терапія значно покращила виживаність без метастазування (HR 0,53, p=2,9x10⁻¹¹) і ЗВ (HR: 0,60, p=9,3x10⁻⁷). Додавання ензалутаміду не покращило ефективність. Комбінована АДТ (протягом 3 років) і додатковий абіратерон (протягом 2 років), плюс ПТ передміхурової залози та всього малого таза у разі первинної терапії повинні бути стандартом лікування у цій групі пацієнтів.

Таблиця 6.2.4.1: Вибрані дослідження, що оцінюють місцеве лікування (будь-якої cT) cN1 M0 пацієнтів з раком передміхурової залози

Дослідження	n	Дизайн	Період дослідження/спостереження	Групи лікування	Вплив на виживаність
Bryant, <i>et al.</i> 2018 [929]	648	Ретроспективне (Національне у справах ветеранів)	2000-2015 61 міс.	ADT ± EBRT	Значна користь комбінованого лікування, лише якщо рівень ПСА нижчий за медіану (26 нг/мл) Смертність від

					усіх причин HR: 0,50 CSS, HR: 0,38
Sarkar, <i>et al.</i> 2019 [930]	741	Ретроспективне (Національне у справах ветеранів)	2000-2015 51 міс..	ADT ± місцеве лікування (операція або ПТ)	Значна користь РПЕ Смертність від усіх причин HR 0,36 CSS, HR: 0,32 Немає статистичних відмінностей для РПЕ проти ПТ (p > 0,1) Смертність від усіх причин HR: 0,47 CSS, HR: 0,88
Lin, <i>et al.</i> 2015 [920]	983 перед відповідністю оцінки схильності	Ретроспективне (NCDB)	2004-2006 48 міс..	ADT ± EBRT	Значна користь при комбінованому лікуванні 5-річна ЗВ: 73% проти 52% КР 0,5
Tward, <i>et al.</i> 2013 [919]	1,100	Ретроспективне (SEER)	1988-2006 64 міс.	EBRT (n = 397) порівняно з незастосуванням EBRT (n=703) Немає інформації щодо ADT)	Значна користь EBRT 5-year CSS 78% проти 71% КР: 0,66 5-річна. ЗВ: 68% проти 56%, КР: 0,70
Rusthoven, <i>et al.</i> 2014 [923]	796	Ретроспективне (SEER)	1995-2005 61 міс.	EBRT порівняно з непроведенням EBRT (немає інформації щодо ADT)	Значна користь EBRT 10-р. ЗВ: 45% проти 29% КР: 0,58
Seisen, <i>et al.</i> 2018 [921]	1,987	Ретроспективне (NCDB)	2003-2011 50 міс.	ADT ± місцеве лікування (операція або ПТ)	Значна користь при комбінованому лікуванні 5-річна ЗВ: 78,8% проти 49,2% КР: 0,31
James, <i>et al.</i> 2016 [922]	177	Незапланований підгруповий аналіз РКД	2005-2014 17 міс.	ADT ± EBRT	Значна користь при комбінованому лікуванні 5-річна ЗВ: 93% проти 71% 2-річна. FFS: 81% проти 53% FFS, HR: 0,48

ADT = андрогендеприваційна терапія; CSS = специфічна для раку- виживаність; EBRT = зовнішня променева терапія; FFS = виживаність без невдачі; HR (КР) = коефіцієнт ризику; то = місяці; n = кількість пацієнтів; ЗВ = загальна виживаність; РПЕ = радикальна простатектомія; ПТ = променева терапія;

6.2.4.4 Варіанти первинного лікування, окрім операції чи променевої терапії

6.2.4.4.1 Досліджувані методи лікування

Наразі кріотерапія, HIFU або фокусна терапія не застосовуються в лікуванні місцево поширеного РПЗ.

6.2.4.4.2 Монотерапія андрогенною депривацією

У дослідженні EORTC 30891 описано відстрочене лікування місцево поширеного РПЗ [880]. 985 пацієнтів з РПЗ T0–4 N0–2 M0 отримали тільки АДТ або відразу, або після прогресування симптомів або виникнення серйозних ускладнень. Після медіани спостереження 12,8 років ЗВ показала необхідність негайного лікування (HR: 1,21, 95% ДІ: 1,05–1,39). Дивно, але не спостерігалось різниці у безрецидивній або безсимптомній виживаності, що ставить питання про користь для виживаності. При місцево-поширеному захворюванні T3–T4 M0, непридатному для хірургічного втручання або ПТ, негайна АДТ може принести користь лише пацієнтам з ПСА >50 нг/мл і ПСА-DT <12 місяців або з симптоматичним захворюванням [880, 931]. Середній час початку відкладеного лікування становив 7 років. У групі відстроченого лікування 25,6% пацієнтів померли, не потребуючи лікування.

6.2.4.5 Рекомендації з радикального лікування місцево поширеного захворювання

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Радикальна простатектомія (РПЕ)	
Пропонуйте РПЕ відібраним пацієнтам з місцево поширеним РПЗ як частину мультимодальної терапії	Сильна
Розширена дисекція тазових лімфатичних вузлів (ePLND)	
Виконайте ePLND перед РПЕ при місцево поширеному РПЗ.	Сильна
Радіотерапевтичні методи лікування	
Пропонуйте пацієнтам з місцево поширеним захворюванням променеву терапію з модуляцією інтенсивності (IMRT)/вольометрично-модульовану дугову терапію (VMAT) плюс променеву терапію під візуалізаційним контролем в поєднанні з довготривалою андрогендеприваційною терапією (АДТ).	Сильна
Запропонуйте пацієнтам з місцево поширеним захворюванням і хорошою функцією сечовипускання IMRT/VMAT плюс IGRT із підсиленням брахітерапії (високо- або низькодозову) у поєднанні з довгостроковою АДТ.	Слабка
Пропонуйте довгострокову АДТ принаймні на 2 роки.	Сильна
Призначте на 2 роки абіратерон, пропонуючи IMRT/VMAT плюс IGRT на передміхурову залозу та таз (для cN1) у поєднанні з довгостроковою АДТ, для пацієнтів M0 з cN1 або > 2 факторами високого ризику (cT3–4, шкала Глісона >8 або ПСА >40 нг/мл).	Сильна
Терапевтичні варіанти поза операцією або променевою терапією	
Не пропонуйте лікування всієї залози або фокусне лікування пацієнтам із місцево поширеним РПЗ.	Сильна
Пропонуйте АДТ монотерапію лише тим пацієнтам, які не бажають або не можуть отримувати будь-яку форму місцевого лікування, якщо у них час подвоєння простатичного специфічного антигену (PSA) <12 місяців, або ПСА >50 нг/мл, погано диференційована пухлина або неприємні місцеві симптоми, пов'язані з хворобою	Сильна
Запропонуйте пацієнтам з захворюванням cN1 місцеве лікування (або РПЕ, або IMRT/VMAT плюс IGRT) плюс довгострокову АДТ	Слабка

6.2.5 Ад'ювантне лікування після радикальної простатектомії

6.2.5.1 Вступ

Ад'ювантне лікування за визначенням є доповненням до основної або початкової терапії з метою зниження ризику рецидиву. Виявлений післяопераційний ПСА є ознакою персистуючих клітин передміхурової залози (див. Розділ 6.2.6). Уся наведена нижче інформація стосується пацієнтів з післяопераційним ПСА, який не визначається.

6.2.5.2 Фактори ризику рецидиву

Група ISUP >2 у комбінації з екстрапростатичним проростанням (pT3N0), особливо при інвазії у сім'яні міхурці або ПХК, є факторами ризику рецидиву, частота якого досягає 50% протягом 5 років [932]. Незалежно від стадії pT, кількість видалених лімфовузлів [933-940], об'єм пухлини в межах ЛВ та перфорації капсули метастазів у вузли є предикторами раннього рецидиву після РПЕ для захворювання pN1 [941]. Було встановлено, що щільність ЛВ (визначена як «відсоток позитивних ЛВ по відношенню до загальної кількості проаналізованих/видалених ЛВ») понад 20% пов'язана з поганим прогнозом [942]. Кількість залучених вузлів є основним фактором для прогнозування рецидиву [935, 936, 943]; порогове значення, яке розглядається, становить менше 3 позитивних вузлів з ePLND [567, 935, 943]. Однак перед визначенням остаточного порогового значення потрібні проспективні дані.

6.2.5.2.1 Стратифікація ризику на основі біомаркерів після радикальної простатектомії

Генетичний підпис Decipher® складається з 22-генної панелі, що представляє численні біологічні шляхи, і була розроблена для прогнозування системного прогресування після радикального лікування. Мета-аналіз п'яти досліджень проаналізував ефективність тесту Decipher® Genomic Classifier (GC) на чоловіках після РПЕ. У багатофакторному аналізі автори показали, що Decipher® GC залишається статистично значущим предиктором метастазів (HR: 1,30, 95% ДІ: 1,14–1,47, $p < 0,001$) на 0,1 одиниці збільшення балу, і дійшли висновку, що він може незалежно покращити прогноз пацієнтів після РПЕ у майже всіх клініко-патологічних, демографічних і лікувальних підгрупах [944]. Систематичний огляд доказів щодо Decipher® GC підтвердив клінічну корисність цього тесту для прийняття рішень після РПЕ [945]. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, як найкращим чином включити Decipher® GC у процес прийняття клінічних рішень.

6.2.5.3 Негайне (ад'ювантне) післяопераційне зовнішнє опромінення після РПЕ (cN0 або pN0)

Чотири проспективних РКД оцінювали роль негайної післяопераційної ПТ (ад'ювантної ПТ [АПТ]), демонструючи перевагу (кінцева точка, розвиток BCR) у пацієнтів з високим ризиком (наприклад, pT2/pT3 з ПХК та GS 8–10) після РПЕ (табл. 6.2.5.1). У дослідженні ARO 96-02 у 80% пацієнтів pT3/R1/GS 8–10, рандомізованих для спостереження, розвився БХР протягом 10 років. Необхідно підкреслити, що тільки в дослідженні ARO 96-02 критерієм включення був невизначений рівень ПСА, що є важливим обмеженням при інтерпретації, оскільки при визначеному рівні ПСА ПТ є рятівною, а не ад'ювантною [946].

Таблиця 6.2.5.1: Огляд усіх чотирьох рандомізованих досліджень ад'ювантної променевої терапії на хірургічному ложе (полі) після ПТ* (без ADT)

Дослідження	n	Критерії включення	Рандомізація	Визначення BCR PSA (нг/мл)	Медіана FU (міс)	Біохімічна виживаність без прогресування	Загальна виживаність
SWOG 8794 2009 [946]	431	pT3 cN0 ± залучені SM	60-64 Гр порівняно із спостереженням	> 0.4	152	10 років: 53% vs. 30% ($p < 0.05$)	10 років: 74% порівняно з 66% середній час: 15,2 порівняно з 13,3 років $p = 0,023$
EORTC 22911 2012 [947]	1,005	pT3 ± залучені SM pN0 pT2 залучені SM pN0	60 Гр порівняно із спостереженням	> 0.2	127	10 років: 60,6% vs. 41% ($p < 0,001$)	81% порівняно з 77% н.з.

ARO 96-02 2014 [948]	388	pT3 (± залучені SM) pN0 PSA пост-РПЕ не виявляються	60 Гр із спостереження м	> 0.05 + підтверджен ня	112	10 ур.: 56% vs. 35% (p = 0.0001)	10 років: 82% порівняно з 86% н.з.
FinnProstate Group 2019 [949]	250	pT2,R1/ pT3a	66,6 Гр із спостереження м (+SRT)	> 0,4 (у 2 послідовних вимірах)	112 порівняно з 103 (пацієнти живі)	10 років: 82% vs. 61% p < 0.001	10 років: 92% порівняно з 87% н.з.

*Див. розділ 6.3.5.1 щодо відстроченої (рятувальної) пост-радикальної простатектомії, зовнішнього опромінення.

BCR = біохімічний рецидив; FU = спостереження; n = кількість пацієнтів; н.з. = незначний; ЗВ = загальна виживаність; ПСА = простата-специфічний антиген; РПЕ = радикальна простатектомія; SM = хірургічні краї; SRT = рятувальна променева терапія.

6.2.5.4 Порівняння ад'ювантної (АПТ) та рятувальної променевої терапії (РПТ)

Два ретроспективних дослідження (510 і 149 пацієнтів, які отримували АПТ) не продемонстрували користі щодо виживаності без метастазів [950, 951]. Проте обидва дослідження були недостатніми для пацієнтів з високим ризиком (pT3b/R1/РПЗ групи ISUP 4–5).

На відміну від цих досліджень, ретроспективний аналіз із зіставленням балів схильності двох когорт з 366 пацієнтів з pT3 та/або R1 виявив, що порівняно із рятувальною ПТ при ПСА між 0,1 і 0,5 нг/мл, АПТ при невизначеному ПСА (<0,1 нг /мл) покращив усі три кінцеві точки; BCR, виживаність без метастазування та ЗВ [952].

На даний час у трьох проспективних РКД проводиться порівняння обох підходів (ад'ювантної та рятувальної ПТ), поряд з оцінкою ефективності ад'ювантної ГТ: the Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) trial [953], the Trans-Tasman Oncology Group (TROG) Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial [954], and the Groupe d'Etude des Tumeurs Uro- Genitales (GETUG-AFU 17) trial [955]. Крім того, було опубліковано попередньо запланований метааналіз усіх трьох досліджень (табл. 6.2.5.2) [956].

Два дослідження закрили достроково після рандомізації 333/470 пацієнтів (RAVES) і 424/718 (GETUG-AFU-17) пацієнтів. RADICALS-RT включало 1396 пацієнтів з можливістю подальшого включення в RADICALS-HT; 154/649 (24%) пацієнтів, починаючи з групи ад'ювантної ПТ, також отримували неоад'ювантну або ад'ювантну ГТ; 90 пацієнтів протягом 6 місяців/45 протягом 2 років/19 пацієнтів поза RADICALS-HT. З групи ЗПТ 61/228 (27%) отримували неоад'ювантну або ад'ювантну ГТ протягом 6 місяців (n=33) і 2 років (n=13). П'ятнадцять з цих пацієнтів отримували лікування поза межами дослідження [953]. Усі чоловіки в дослідженні GETUG-AFU-17 (n=424) отримували 6 місяців ГТ. Загалом 684 із 2153 пацієнтів отримували додаткову АДТ протягом принаймні 6 місяців в обох дослідженнях [956]. Променева терапія тазових лімфатичних шляхів була дозволена в дослідженнях GETUG-AFU і RADICALS-RT.

Первинною кінцевою точкою для RAVES і GETUG-AFU 17 була біохімічна ВБП, а для RADICALS-RT виживаність без метастазування. Наразі повідомлялося лише про дані ВБП, а не про виживаність без метастазів або ЗВ. При медіані спостереження від 4,9 років до 6,25 років не було статистично значущої різниці щодо біохімічної ВБП для обох методів лікування

в усіх трьох дослідженнях (див. таблицю 6.2.5.2), що вказує на те, що більшості пацієнтам слід уникати ад'ювантного опромінення. Крім того, була значно нижча частота пізніх ≥ 2 сечостатевих побічних ефектів та стриктур уретри 3–4 ступеня на користь ранньої РПТ; що також може бути спричинено низькою кількістю пацієнтів із прогресуванням ПСА та подальшою потребою в ранній РПТ на момент аналізу (40% пацієнтів).

Важливо відзначити, що показання до АПТ змінилися протягом останніх десяти років із впровадженням ультрочутливих тестів на ПСА, які віддають перевагу ранній РПТ. Тому багато пацієнтів, рандомізованих у цих 3 дослідженнях (за 2006–2008 рр.), навряд чи отримають користь від АПТ, оскільки існує низький ризик біохімічного прогресування (~20–30%), наприклад, пухлин pT3R0 або pT2R1. Середній рівень ПСА перед ЗПТ у всіх 3 дослідженнях становив 0,24 нг/мл, що значно нижче звичайного граничного рівня ПСА <0,5 нг/мл, який використовується для «ранньої» РПТ. Таким чином, за пацієнтами з «факторами низького ризику» біохімічного прогресування після РПЕ слід ретельно спостерігати за допомогою ультрочутливих аналізів і обговорювати СЗТ, як тільки ПСА починає підвищуватися, що має бути підтверджено другим вимірюванням ПСА (див. Розділ 6.3). Частка пацієнтів із несприятливою патологією при РПЕ (група 4–5 ступеня ISUP і pT3 з позитивними межами або без них) у всіх 3 дослідженнях була низькою (між 10–20%), тому навіть мета-аналіз може бути недостатнім, щоб показати результат на користь SRT [956]. Крім того, на профіль побічних ефектів міг вплинути більший відсоток пацієнтів з АРТ, які отримували лікування за старими методами 3D-планування лікування, порівняно з пацієнтами з SRT (GETUG-AFU 17: АПТ, 69% 3D проти 46% РПТ) а пацієнти, які отримували нещодавнє лікування, з більшою ймовірністю проходили методику IMRT із доведеною нижчою частотою пізніх побічних ефектів [665].

З цих причин слід дочекатися результатів кінцевих точок 10-річної ЗВ та виживаності без метастазів, перш ніж робити остаточні висновки. Через невелику кількість пацієнтів з несприятливою патологією (група 4-5 класу ISUP та pT3), включених у ці 3 дослідження (між 10-20%), АПТ залишається рекомендованим варіантом лікування у ретельно відібраних пацієнтів з несприятливою патологією («висока пацієнти ризику»), тобто група 4–5 ступеня ISUP і pT3 з позитивними межами або без них [936, 957, 958]. Цю рекомендацію підтвердило опубліковане ретроспективне багатоцентрове дослідження, у якому порівнювали АПТ і РПТ у пацієнтів із ознаками високого ризику (pN1 або ISUP 4-5 і pT3/4-пухлини) після РПЕ [959]. Після середнього спостереження протягом 8,2 року з 26 118 чоловіків, включених у дослідження, 2 104 пацієнти померли, 25,62% від РПЗ (n=539) і 2 424 пацієнти мали несприятливу патологію порівняно з 23 694, які не мали. Після виключення чоловіків зі стійким ПСА після РПЕ, АПТ порівняно з ранньою РПТ продемонструвала значно нижчий ризик гострої смертності (p=0,02, HR: 0,33).

Таблиця 6.2.5.2 Огляд усіх трьох рандомізованих досліджень і одного мета-аналізу щодо пацієнтів, які отримували ад'ювантну та ранню рятувальну ПТ після радикальної простатектомії

Дослідження	n	Критерії включення	Рандомізація	Визначення BCR PSA (нг/мл)	Медіана спостереження (років)	BPFS	ЗВ або ВБМ	Побічні ефекти

RAVES TROG 08.03/ ANZUP 2020 [954]	333 цілових 470 рано закрили ся	pT3a/pT3b будь-яка Т- SM+ ПСА пост- РПЕ: < 0.1 нг/мл	64 Гр АПТ ПСА: [< 0.1 нг/мл] порівняно з 64 Гр рання РПТ при ПСА 0.2 нг/мл мед. перед-SRT: н.д..	> 0.4 після ПТ	6,1	5 років: 86% порівня но з 87% (p > 0,05)	нема даних	LT ст. ≥ GU: 70% порівняно з 54% (p = 0.002)
RADICALS-RT 2020 [953]	1,396	pT3a/ pT3b/pT4 ПСА 10 нг/мл перед-РПЕ Будь-яка Т, SM+ Шкала Глісона 7-10 ПСА після РПЕ: < 0.2 нг/мл	52.5 Гр (20 фр.) або 66 Гр (33 фр) ART рання SRT ідентична при PSA > 0.1 мед. перед-РПТ: 0,2 нг/мл	0.4 або 2 в будь-який час	4,9	5 років: 85% порівня но з 88% (p = 0.56)	нема даних	SR: нетримання сечі 1 рік: 4,8 порівняно з 4 (p = 0,023) стриктура уретри ступінь 3/4 2 роки: 6% порівняно з 4% (p = 0,02)
GETUG-AFU 17 2020 [955]	424 Цільови х 718 Рано закрили	pT3a/pT3b/ pT4a і SM+ ПСА після- РПЕ: < 0.1 нг/мл	66 Гр (АПТ) порівняно з 66 Гр рання РПТ при ПСА 0,1 в обох групах: 6 міс LHRH-A мед. перед-РПТ 0,24	> 0.4	6.25	5 років: 92% порівня но з 90% (p = 0,42)	нема даних	LT ступінь ≥ 2 Гр 27% порівняно з 7% (p < 0.001) ED: 28% порівняно з 8% (p < 0.001)
ARTISTIC-Meta-analysis 2020 [956]	2,153	див. вище	див. вище	див. вище	4,5	5 років: 89% порівня но з 88% p = 0,7	нема даних	нема даних

АПТ = ад'ювантна ПТ; BCR = біохімічний рецидив; BPFS = виживаність без біохімічного прогресування; ЕД = еректильна дисфункція; FU = подальше спостереження; Фр. = фракція; GU = сечостатевий; LHRH = гормон, що вивільняє лютеїнізуючий гормон; LT = пізня токсичність; міс. = місяці; мед. = медіана; MFS = виживаність без метастазування; н.д. = нема даних; ЗВ = загальна виживаність; ПСА = простатоспецифічний антиген; РПЕ = радикальна простатектомія; ПТ = променева терапія; SR = особисте повідомлення; SRT = рятувальна променева терапія; + = позитивний.

6.2.5.5 Ад'ювантна андрогенна абляція у чоловіків із захворюванням N0

Ад'ювантна андрогенна абляція бікалутамідом у дозі 150 мг на добу не покращила ВБП при локалізованому захворюванні, тоді як покращила при місцево-поширеному захворюванні після ПТ. Однак це ніколи не приносило переваг ЗВ [960]. Систематичний огляд показав можливу користь для ВБП, але не ЗВ для ад'ювантної андрогенної абляції [542].

Дослідження TAX3501, у якому порівнювали роль лейпроліді (18 місяців) з доцетакселом і без нього (6 циклів), завершилося передчасно через поганий набір пацієнтів. РКД фази III, у якому

порівнювали ад'ювантну терапію доцетакселом зі спостереженням після РПЕ з приводу місцево поширеного РПЗ, показали, що ад'ювантний доцетаксел не приніс жодних онкологічних переваг [961]. Отже, ад'ювантна хіміотерапія після РПЕ повинна розглядатися лише в клінічних дослідженнях [962].

6.2.5.6 Ад'ювантна терапія при хворобі pN1

6.2.5.6.1 Ад'ювантна андрогенна абляція (монотерапія)

Було показано, що комбінація РПЕ та ранньої ад'ювантної ГТ при pN+ РПЗ досягає 10-річного показника CSS у 80% і значно покращує специфічну для раку виживаність та ЗВ у проспективних РКД [963, 964]. Однак ці випробування включали переважно пацієнтів з ураженням вузлів великого об'єму та кількома несприятливими характеристиками пухлини, і ці висновки можуть не стосуватися чоловіків з меншими метастазами у вузли.

6.2.5.6.2 Ад'ювантна променева терапія в поєднанні з АДТ при хворобі pN1

У ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні максимальний місцевий контроль за допомогою ПТ передміхурової ямки виявився корисним у пацієнтів з РПЗ з pN1 після РПЕ, які отримували «ад'ювантну» безперервну АДТ (протягом 6 місяців після операції, незалежно від ПСА). Сприятливий вплив ад'ювантної ПТ на виживаність пацієнтів з РПЗ з pN1 значною мірою залежав від характеристик пухлини. Чоловіки з малооб'ємними вузловими захворюваннями (<3 LN), група ISUP 2–5 та pT3–4 або R1, а також чоловіки з 3–4 позитивними вузлами мали більшу ймовірність отримати користь від ПТ після операції, тоді як в інших підгрупах не отримували [965]. Порівнянні результати були отримані в іншому ретроспективному багатоцентровому дослідженні [966]. Ці результати були підтверджені аналізом Національної бази даних раку США на основі 5498 пацієнтів [967]. В іншому дослідженні Національної бази даних раку США, яке включало 8074 пацієнтів з pN1, повідомляється про покращення загальної ЗВ після АДТ плюс EBRT (включаючи тазові ЛВ) порівняно зі спостереженням і порівняно з АДТ окремо у всіх чоловіків з одним або кількома несприятливими патологічними ознаками. Чоловіки без будь-яких несприятливих патологічних ознак не отримали користі від негайної ад'ювантної терапії [968].

У серії з 2596 пацієнтів з pN1, які отримували АДТ (n=1663) або АДТ плюс ПТ (n=906), комбіноване лікування було пов'язане з покращенням ЗВ із HR 1,5 для лише АДТ [969]. У ретроспективному популяційному аналізі SEER додавання ПТ до РПЕ продемонструвало незначну тенденцію до покращення ЗВ, але не специфічної для РПЗ виживаності, але в цьому дослідженні відсутні дані щодо обсягу додаткової ПТ [923]. Променева терапія повинна проводитися в області тазових лімфатичних шляхів і простатичної ямки [965, 966, 970, 971]. У систематичному огляді літератури ПТ з або без АДТ була пов'язана з покращенням виживаності чоловіків з місцево поширеним захворюванням і більшою кількістю позитивних вузлів [899].

Ретроспективні дані багатоцентрової когорти (1491 pN1-пацієнтів після РПЕ) із середнім періодом спостереження 8,2 року після виключення пацієнтів із персистуючим ПСА показують значно нижчий ризик смертності від усіх причин при застосуванні ад'ювантної ПТ порівняно з ранньою РПТ (p=0,04, HR: 0,66). Немає даних щодо пацієнтів з pN1, які отримували ад'ювантну EBRT без АДТ [972].

6.2.5.6.3 Спостереження за пацієнтами з pN1 після радикальної простатектомії та розширеної дисекції лімфатичних вузлів

У кількох ретроспективних дослідженнях і систематичному огляді розглядалося лікування

пацієнтів з РПЗ рN1 при РПЕ [899, 943, 965, 966, 973]. У підгрупи пацієнтів з обмеженим ураженням вузлів (1–2 позитивних ЛВ) спостерігався сприятливий онкологічний результат і не потребувалося додаткового лікування.

Аналіз 209 пацієнтів з рN1 з одним або двома позитивними ЛВ при РПЕ показав, що 37% залишалися без метастазів без необхідності відновлення лікування при середньому періоді спостереження 60,2 місяця [973]. Touijer et al., повідомили про свої результати 369 пацієнтів з позитивними ЛВ (40 з і 329 без ад'ювантного лікування) і показали, що група вищого ступеня патології та >3 позитивних ЛВ були значно пов'язані з підвищеним ризиком БХР за мультифакторним аналізом [943]. Рівень виживаності без БХР пацієнтів з рN1 без ад'ювантної терапії становив від 43% через 4 роки до 28% через 10 років [899]. Повідомлені показники специфічної для раку виживаності становили 78% через 5 років і 72% через 10 років. Більшість цих пацієнтів перебували під первинним спостереженням після операції, мали сприятливі характеристики захворювання, а 63% мали лише один позитивний вузол [899]. Початкове спостереження з наступним раннім лікуванням під час рецидиву може бути безпечним варіантом у окремих пацієнтів з низьким тягарем захворювання [899].

6.2.5.7 Рекомендації щодо ад'ювантного лікування захворювань рN0 та рN1 після радикальної простатектомії

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Не призначайте ад'ювантну андрогенідеприваційну терапію (АДТ) пацієнтам з рN0.	Сильна
Пропонуйте лише ад'ювантну променеву терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT)/волюметрично-модульовану дугову терапію (VMAT) плюс променеву терапію з візуалізаційним контролем (IGRT) пацієнтам з високим ризиком (рN0) з несприятливою патологією (група ISUP 4–5 та рT3 з або без позитивних країв).	Сильна
Обговоріть три варіанти ведення пацієнтів з захворюванням рN1 після розширеної дисекції лімфатичних вузлів на основі характеристик ураження вузлів: 1. Запропонуйте ад'ювантну АДТ; 2. Запропонуйте ад'ювантну АДТ з додатковими IMRT/VMAT плюс IGRT; 3. Запропонуйте спостереження (вичікувальне лікування) пацієнта після eLND і < 2 вузлів і ПСА < 0,1 нг/мл.	Слабка

6.2.5.8 Рекомендації щодо нелікувального або паліативного лікування раку простати

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Пильне очікування (WW) при локалізованому раку передміхурової залози	
Запропонуйте WW безсимптомним пацієнтам, які не підходять для місцевого терапевтичного, і пацієнтам з короткою очікуваною тривалістю життя	Сильна
Пильне очікування при місцево-поширеному раку простати	
Запропонуйте політику відкладеного лікування з використанням андроген депривації монотерапії безсимптомним пацієнтам M0 з часом подвоєння простатичного специфічного антигену (ПСА) >12 місяців, ПСА <50 нг/мл і добре диференційованою пухлиною, які не бажають або не можуть отримувати будь-які форма місцевого лікування.	Слабка

6.2.6 Стійкий ПСА після радикальної простатектомії

Від 5 до 20% чоловіків продовжують мати виявлений або стійкий ПСА після РПЗ (якщо визначається в більшості досліджень як виявлений ПСА після РПЕ >0,1 нг/мл протягом 4-8 тижнів після операції) [974, 975]. Це може бути результатом збереження резидуальної пхлини, наявних метастазів або залишкової доброякісної тканини передміхурової залози.

6.2.6.1 Природний анамнез стійкого підвищення ПСА після РПЕ

Декілька досліджень показали, що стійкий ПСА після РПЕ асоціюється з більш поширеним захворюванням (таким як позитивні хірургічні краї, патологічна стадія >T3a, позитивний статус вузлів та/або патологічний ISUP >3) і поганим прогнозом. Спочатку визначений як >0,1 нг/мл, покращення чутливості аналізів ПСА тепер дозволяє виявляти ПСА при значно нижчих рівнях.

Moreira *et al.* продемонстрували, що нездатність досягти рівня ПСА менше 0,03 нг/мл протягом 6 місяців після операції асоціювалася з підвищеним ризиком біохімічного рецидиву (БХР) і загальної смертності [976, 977]. Однак, оскільки більшість опублікованої літератури базується на граничному рівні ПСА 0,1 нг/мл, існує значно більше довгострокових даних для цього визначення. Прогностичними факторами персистенції ПСА були вищий ІМТ, вищий передопераційний ПСА та ступінь ISUP >3 [977]. У пацієнтів з персистенцією ПСА одно- та 5-річна виживаність без БХР становила 68% і 36% порівняно з 95% і 72% відповідно у чоловіків без персистенції ПСА [976]. Десятирічна ЗВ у пацієнтів з персистенцією ПСА та без неї становила 63% та 80% відповідно.

Spratt *et al.* підтвердили, що ПСА, який постійно виявляється після РПЕ, є одним із найгірших прогностичних факторів, пов'язаних з онкологічним результатом [978]. Зі 150 пацієнтів зі стійким ПСА 95% отримували ПТ до виявлення метастазів. У багатофакторному аналізі наявність стійко виявлюваного ПСА після РПЕ асоціювалася з 4-кратним збільшенням ризику розвитку метастазів. Це було підтверджено даними Preisser *et al.*, які показали, що персистуючий ПСА є прогностичною ознакою підвищеного ризику метастазування та смерті [979]. Через 15 років після РПЕ показники виживаності без метастазів, ЗВ і специфічної для РПЗ виживаності становили 53,0 проти 93,2% ($p < 0,001$), 64,7 проти 81,2% ($p < 0,001$) і 75,5 проти 96,2% ($p < 0,001$) для стійкого проти невизначуваного ПСА відповідно. Середній термін спостереження становив 61,8 місяця для пацієнтів з невизначуваним ПСА проти 46,4 місяця для пацієнтів зі стійким ПСА. У багатофакторних регресійних моделях Кокса стійкий ПСА був незалежним предиктором метастазів (HR: 3,59, $p < 0,001$), смерті (HR: 1,86, $p < 0,001$) і смерті від раку (HR: 3,15, $p < 0,001$).

Однак не у всіх пацієнтів із стійким ПСА після РПЕ спостерігається рецидив захворювання. Xiang *et al.* продемонстрували 50% 5-річну виживаність без БХР у чоловіків, які мали стійкий рівень ПСА >0,1, але <0,2 нг/мл через 6–8 тижнів після РПЕ [980].

Rogers *et al.* оцінили клінічні результати 160 чоловіків із стійким виявлюваним рівнем ПСА після РПЕ [981]. Жоден пацієнт не отримував ад'ювантну терапію до задокументованого метастазування. У їхньому дослідженні 38% пацієнтів не мали ознак метастазів протягом ≥ 7 років, тоді як повідомлялося, що у 32% пацієнтів метастази з'явилися протягом 3 років. Слід зазначити, що значна частина пацієнтів мала захворювання низького ризику. У багатофакторному аналізі нахил ПСА після РПЕ (як розраховано з використанням рівнів ПСА через 3–12 місяців після операції) і патологічна група ISUP були значно пов'язані з розвитком віддалених метастазів.

6.2.6.2 Візуалізація у пацієнтів зі стійко підвищеним рівнем ПСА після РПЕ

Стандартна візуалізація зі скануванням кісток і МРТ має низьку частоту виявлення у чоловіків із ПСА нижче 2 нг/мл. Проте було показано, що PSMA ПЕТ/КТ ідентифікує залишковий рак із позитивними показниками 33%, 46%, 57%, 82% та 97% у чоловіків з ПСА після РПЕ 0–0,19, 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1–1,99 та ≥ 2 нг/мл відповідно [982–987], що може керувати плануванням рятувальної ПТ [988]. Базуючись на цих діапазонах ПСА після РПЕ, Schmidt-Hegemann *et al.*

досліджували 129 пацієнтів, які мали або стійкий ПСА (52%), або БХР (48%) після РПЕ, показавши, що чоловіки зі стійким ПСА мали значно більше ураження тазових вузлів на ПЕТ/КТ ПСМА, ніж у тих, у кого виявляється ПСА [989]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні, яке включало 191 пацієнта, 68Ga-PSM локалізував біохімічну персистенцію після РПЕ більш ніж у двох третин пацієнтів із ознаками РПЗ високого ризику. Обтураторні і пресакральні/мезоректальні вузли були визначені як високий ризик залишкового захворювання [990]. Інше ретроспективне дослідження включало 150 пацієнтів із стійким ПСА після RARP, яким було повторно поставлено стадію як 68Ga-PSMA, так і 18F-DCFPyL PSMA. Автори виявили, що за наявності персистуючого ПСА у більшості пацієнтів уже були метастатичні лейкоцити малого таза або віддалені метастази, що підтверджує роль ПЕТ/КТ-зображення PSMA у керуванні (рятувальними) стратегіями лікування [991]. Наразі існує невизначеність щодо найкращого лікування, якщо ПЕТ/КТ ПСМА показує метастатичне захворювання.

6.2.6.3 Вплив післяопераційної ПТ та/або АДТ у пацієнтів із стійким ПСА

Користь РПТ пацієнтів зі стійким ПСА залишається незрозумілою через відсутність РКД, однак, здається, що чоловіки зі стійким ПСА досягають менших успіхів, ніж чоловіки з БХР, які проходять ПТ.

Preisner *et al.* порівняли онкологічні результати пацієнтів із стійким ПСА, які отримували ПТ порятунку, і тих, хто не отримував [979]. У підгрупі пацієнтів зі стійким ПСА після оцінки схильності 1:1 між пацієнтами, які отримували ПТ порятунку та без ПТ, показники ЗВ через 10 років після РПЕ становили 86,6 проти 72,6% у всій когорті ($p < 0,01$), 86,3 проти 60,0% у пацієнтів з позитивним хірургічним краєм ($p = 0,02$), 77,8 проти 49,0% при захворюванні pT3b ($p < 0,001$), 79,3 проти 55,8% при захворюванні групи ISUP 1 ($p < 0,01$) і 87,4 проти 50,5% при захворюванні pN1 ($p < 0,01$) відповідно. Крім того, показники пов'язаної з раком виживаності через 10 років після РПЕ становили 93,7 проти 81,6% у всій когорті ($p < 0,01$), 90,8 проти 69,7% у пацієнтів з позитивним хірургічним краєм ($p = 0,04$), 82,7 проти 55,3% у пацієнтів із захворюванням pT3b ($p < 0,01$), 85,4 проти 69,7% при захворюванні групи ISUP 1 ($p < 0,01$) і 96,2 проти 55,8% при захворюванні pN1 ($p < 0,01$), для ПТ порятунку проти відсутності ПТ відповідно. У багатоваріантних моделях після зіставлення оцінки схильності 1:1 ПТ порятунку асоціювалася з нижчим ризиком смерті (HR: 0,42, $p = 0,02$) і нижчою смертю від раку (HR: 0,29, $p = 0,03$). Ці результати виживаності пацієнтів зі стійким ПСА, які пройшли ПТ порятунку, свідчать про користь, але результати гірші, ніж у чоловіків з БХР [992].

З низки досліджень ясно, що погані результати обумовлені рівнем ПСА перед ПТ, наявністю групи ISUP >4 в гістології РПЕ і захворюванням pT3b [993-998]. Fossati *et al.* показали, що тільки чоловіки зі стійким ПСА після РПЕ та ступенем ISUP ≤ 3 мають значну користь [999], хоча це не підтверджено Preisner *et al.* [979]. Сучасні дані не дозволяють приймати чіткі рішення щодо лікування.

Додавання АДТ може покращити ВБП [994]. Choo *et al.* досліджували додавання 2-річної АДТ до негайної ПТ ложа передміхурової залози у пацієнтів з патологічним захворюванням T3 (pT3) та/або позитивними хірургічними краями після РПЕ [994]. Двадцять дев'ять з 78 включених пацієнтів мали стійкий виявлюваний післяопераційний ПСА. Частота без рецидивів становила 85% через 5 років і 68% через 7 років, що перевищувало оцінки без прогресування через 5 років у 74% і 61% у групах досліджень післяопераційної ПТ EORTC і SWOG відповідно, які включали пацієнтів з невизначеним ПСА після РПЕ [946, 947]. Пацієнти зі стійким виявлюваним післяопераційним ПСА становили приблизно 50% і 12% відповідно

когорт дослідження EORTC і SWOG.

У проспективному РКД ARO 96-02 74 пацієнти з персистенцією ПСА (20%) отримували лише негайну ПТ порятунку (66 Гр за протокол [група С]). 10-річна клінічна безрецидивна виживаність становила 63% [993]. Дослідження GETUG-22, у якому порівнювали ПТ з ПТ плюс короточасну АДТ з приводу персистенції ПСА після РПЕ (0,2–2,0 нг/мл) показало хорошу переносимість комбінованого лікування. Онкологічні кінцеві точки ще не опубліковані [1000].

Два систематичних огляди щодо персистенції ПСА підтвердили сильну кореляцію персистенції ПСА з поганими онкологічними результатами [974, 975]. Ploussard et al. також повідомили, що ПТ порятунку асоціювалася з покращенням результатів виживаності, хоча наявні докази є низької якості [975].

6.2.6.4 Висновок

Наявні дані свідчать про те, що пацієнти з персистуючим ПСА після РПЕ можуть отримати користь від раннього агресивного мультиmodalного лікування, однак відсутність проспективних РКД ускладнює представлення чітких рекомендацій.

6.2.6.5 Рекомендації щодо лікування стійкого ПСА після радикальної простатектомії

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Запропонуйте позитронно-емісійну томографію (PSMA PET) простат-специфічного мембранного антигену чоловікам із стійким рівнем простат-специфічного антигену > 0,2 нг/мл, якщо результати вплинуть на подальше лікування.	Слабка
Пацієнтів без ознак метастатичного захворювання призначте лікування ПТ та додатковою ГТ.	Слабка

6.3 Лікування пацієнтів з біохімічним рецидивом після радикального лікування

В даній главі не обговорюється схема спостереження (буде розглядатиметься в Розділі 7).

6.3.1 З історії питання

Від 27% до 53% усіх пацієнтів, які перенесли РПЕ або ПТ мають підвищення рівня ПСА (рецидив ПСА). Оскільки підвищення рівня ПСА зазвичай передуює метастатичному прогресуванню, лікарі повинні поінформувати пацієнта про те, що природний перебіг рецидиву лише ПСА може бути тривалим і, що вимірюваний рівень ПСА не обов'язково призводить до клінічно очевидних метастазів. Лікарі, які лікують пацієнтів із рецидивом лише ПСА, стикаються з набором складних рішень, намагаючись відстрочити початок метастатичного захворювання та смерті, уникаючи при цьому гіперлікування пацієнтів, хвороба яких може ніколи не вплинути на їхню ЗВ чи якість життя. Слід підкреслити, що рекомендації щодо лікування цих пацієнтів слід надавати після обговорення мультидисциплінарною командою.

6.3.2 Суперечності у визначеннях клінічно значущого біохімічного рецидиву

Рівень ПСА, який визначає неефективність лікування, залежить від основного лікування. Пацієнти з підвищенням рівня ПСА після РПЕ або первинної ПТ мають різні ризики подальшого симптоматичного метастатичного захворювання залежно від різних параметрів, включаючи рівень ПСА. Таким чином, лікарі повинні ретельно інтерпретувати кінцеві точки БХР при порівнянні методів лікування.

Після РПЕ пороговим значенням, яке найкраще прогнозує подальші метастази, є рівень ПСА $>0,4$ нг/мл і його підвищення [1001-1003]. Однак, маючи доступ до ультрачутливого тестування на ПСА, підвищення рівня ПСА значно нижче цього рівня буде викликати занепокоєння пацієнтів.

Після первинної ПТ з короткочасними гормональними маніпуляціями або без них, визначення недостатності ПСА на основі консенсусній конференції RTOG-ASTRO Phoenix (з точністю $>80\%$ для клінічної невдачі) означає «будь-яке підвищення рівня ПСА >2 нг/мл вище значення надір рівня ПСА, незалежно від концентрації надіра в сироватці крові [1004]. Клініцисти повинні інтерпретувати підвищення рівня ПСА у світлі груп ризику EAU BCR (див. Розділ 6.3.3).

Після HIFU або кріотерапії жодні кінцеві точки не були перевірені щодо клінічного прогресування або виживаності; отже, неможливо дати тверду рекомендацію щодо прийняттого порогового рівня ПСА після цих альтернативних місцевих методів лікування [1005].

6.3.3 *Природний перебіг біохімічних рецидивів*

Після того, як був діагностований рецидив ПСА, важливо визначити, чи розвився рецидив у локальний чи дистальний локалізаціях. Систематичний огляд і мета-аналіз досліджували впливи БХР на жорсткі кінцеві точки та дійшли висновку, що пацієнти, які перенесли БХР, мають підвищений ризик розвитку віддалених метастазів, специфічної для РПЗ та загальної смертності [1005]. Однак розмір ефекту БХР як фактору ризику смертності дуже варіюється. Після первинної РПЕ його вплив коливається від HR 1,03 (95% ДІ: 1,004–1,06) до HR 2,32 (95% ДІ: 1,45–3,71) [1006, 1007]. Після первинної ПТ показники ЗВ приблизно на 20% нижчі через 8–10 років спостереження навіть у чоловіків із мінімальною супутньою патологією [1008, 1009]. Проте варіабельність зареєстрованих розмірів ефекту БХР залишається високою і свідчить про те, що лише певні підгрупи пацієнтів з БХР можуть мати підвищений ризик смертності.

Ризик подальших метастазів, специфічної для РПЗ та загальної смертності можна передбачити за початковими клінічними та патологічними факторами (наприклад, Т-категорія, ПСА, група ISUP) та кінетикою ПСА (PSA-DT та інтервал до недостатності ПСА), які були додатково досліджені в систематичному огляді [1005].

Було виявлено, що для пацієнтів з БХР після РПЕ наступні результати пов'язані зі значущими прогностичними факторами:

- віддалені метастатичні рецидиви: позитивні хірургічні межі, високий патологічна група ISUP зразка РПЕ, висока категорія рТ, короткий PSA-DT, високий рівень ПСА перед ПТ порятунку;
- специфічна смертність від раку передміхурової залози: високий ступінь патологічного ISUP у зразку РПЕ, короткий інтервал до біохімічної невдачі, як визначено дослідниками, короткий ПСА-DT;
- загальна смертність: старший вік, висока патологічна група ISUP, короткий інтервал до біохімічної невдачі, високий ПСА-DT.

Для пацієнтів з ВБХР після ПТ відповідні результати такі:

- віддалений метастатичний рецидив: висока група ISUP за даними біопсії, висока категорія сТ, короткий інтервал до біохімічного рецидиву;
- специфічна смертність від раку передміхурової залози: короткий інтервал до біохімічної невдачі;
- загальна смертність: високий вік, висока група ISUP за даними біопсії, короткий інтервал до біохімічної невдачі, високий початковий (до лікування) ПСА.

На основі цього метааналізу запропоновано розділити пацієнтів на «EAU BCR з низьким ризиком» (PSA-DT >1 рік ТА патологічний ступінь ISUP <4 щодо РПЕ; інтервал до біохімічної невдачі >18 місяців та ступінь <4 біопсії ISUP щодо ПТ) або «EAU BCR високого ризику» (PSA-DT <1 року або патологічна група ISUP 4–5 щодо РПЕ, інтервал до біохімічної невдачі <18 місяців або біопсія група ISUP 4–5 для ПТ), оскільки не всі пацієнти з БХР матимуть подібні результати. Стратифікацію на «EAU низького ризику» або «EAU високого ризику» БХР нещодавно підтверджено в європейській когорті [1010].

6.3.4 Роль візуалізації при рецидиві лише ПСА

Візуалізація має значення лише тоді, коли вона веде до зміни лікування, що призводить до покращення результату. На практиці, однак, доступні дуже обмежені дані щодо результатів візуалізації при рецидиві.

6.3.4.1 Оцінка метастазів

6.3.4.1.1 Сканування кісток і абдомінально-тазова КТ

Оскільки БХР після РПЕ або ПТ передуює клінічним метастазам у середньому на 7-8 році [937, 1011], діагностична ефективність звичайних методів візуалізації (сканування кісток і КТ черевної порожнини та таза) низька у безсимптомних пацієнтів [1012]. У чоловіків з рецидивом лише ПСА після РПЕ ймовірність сканування позитивних кісток становить <5%, коли рівень ПСА <7 нг/мл [1013, 1014]. Лише 11–14% пацієнтів з БХР після РПЕ мають позитивний результат КТ [1013]. У серії з 132 чоловіків з БХР після РПЕ середній рівень ПСА та швидкість ПСА асоціюються з позитивним результатом КТ і становили 27,4 нг/мл та 1,8 нг/мл/місяць відповідно [1015].

6.3.4.1.2 ПЕТ/КТ з холіном

У двох різних мета-аналізах комбінована чутливість і специфічність ПЕТ/КТ з холіном щодо всіх місць рецидиву у пацієнтів з БХР становила 86–89% і 89–93% відповідно [1016, 1017]. ПЕТ/КТ з холіном може виявити множинні метастази в кістках у пацієнтів, у яких при скануванні кісток виявлено один метастаз [1018], і може бути позитивним щодо метастазів в кістках до 15% пацієнтів з БХР після РПЕ та негативного результату сканування кісток [1019]. Специфічність ПЕТ/КТ з холіном також вища, ніж сканування кісток, з меншою кількістю хибнопозитивних і невизначених результатів [450]. Виявлення метастазів в ЛВ за допомогою ПЕТ/КТ з холіном залишається обмеженим через відносно низьку чутливість методики (див. Розділ 5.3.2.3). Чутливість ПЕТ/КТ з холіном сильно залежить від рівня та кінетики ПСА [459, 1020, 1021]. У пацієнтів з БХР після РПЕ рівень виявлення на ПЕТ/КТ становить лише 5–24 %, коли рівень ПСА <1нг/мл, але підвищується до 67–100%, коли рівень ПСА >5нг/мл. Незважаючи на свої обмеження, ПЕТ/КТ з холіном може змінити медичне лікування у 18–48% пацієнтів з БХР після первинного лікування [1022–1024]. ПЕТ/КТ з холіном слід рекомендувати лише пацієнтам, які мають належний фізичний стан для місцево-регіонарного лікування порятунку.

6.3.4.1.3 ПЕТ і ПЕТ/КТ з фторидом натрію

^{18}F -NaF ПЕТ/КТ має вищу чутливість, ніж сканування кісток, у виявленні метастазів у кістки [1025]. Проте ПЕТ/КТ з ^{18}F -NaF обмежена відносною недостатньою специфічністю та тим фактом, що вона не оцінює метастази в м'якій тканині [1026].

6.3.4.1.4 ПЕТ/КТ з флуцикловіном

ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуцикловін схвалено у США та Європі, тому вона є одним із широко

комерційно доступних радіоактивних індикаторів РПЗ [1027-1029].

^{18}F -флуцикловін ПЕТ/КТ має дещо вищу чутливість, ніж ПЕТ/КТ з холіном у виявленні місця рецидиву БХР [1030]. У багатоцентровому дослідженні, в якому оцінювали 596 пацієнтів з БХР у змішаній популяції (33,3% після RP, 59,5% після RT $\pm$ RP, 7,1% інше), ПЕТ/КТ флуцикловіну продемонструвала загальний рівень виявлення 67,7%; ураження можна було візуалізувати або на локальному рівні (38,7%), або в ЛВ і кістках (9%) [1031]. Що стосується ПЕТ/КТ холіну, чутливість ПЕТ/КТ флуцикловіну залежить від рівня ПСА, причому чутливість, ймовірно, нижча за 50% при ПСА <1 нг/мл.

У проспективному РКД, яке оцінювало вплив ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуцикловіном на рішення щодо лікування ПТ порятунку у пацієнтів з рецидивом після простатектомії, у 28 з 79 (35,4%) пацієнтів загальне променеве лікування змінилося після ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуцикловіном [1032]. ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуцикловін мала значно вищий рівень позитивності, ніж звичайна візуалізація (КТ черевної порожнини або МРТ плюс сканування кісток) всього тіла (79,7% проти 13,9%, $p < 0,001$), лока простати (69,6% проти 5,1%, $p < 0,001$) та тазових ЛВ (38,0% проти 10,1%, $p < 0,001$) [1032]. Однак поки що немає даних, які б демонстрували, що ці зміни сприяють виживаності.

6.3.4.1.5 ПЕТ/КТ на основі специфічного мембранного антигену передміхурової залози ПЕТ/КТ показали хороший потенціал у пацієнтів з БХР, хоча більшість досліджень обмежені їх ретроспективним дизайном. Повідомлені прогностичні показники ^{68}Ga -PSMA ПЕТ в умовах рецидиву нещодавно були оновлені на основі серії великого об'єму (див. Таблицю 6.3.1) [982]. Висока чутливість (75%) і специфічність (99%) спостерігалися при аналізі кожного ураження.

Таблиця 6.3.1: PSMA-позитивність за категоріями рівня ПСА [982]

ПСА (нг/мл)	Можливість ^{68}Ga -PSMA ПЕТ
< 0 .	33% (ДІ: 16–51)
0,2–0,49	45% (ДІ: 39–52)
0,5–0,99	59% (ДІ: 50–68)
1,0–1,99	75% (ДІ: 66–84)
2,0+	95% (ДІ I: 92–97)

ПСА = простатоспецифічний антиген; ^{68}Ga -PSMA PET = Позитронно-емісійна томографія простатоспецифічного мембранного антигену з галієм-68.

ПЕТ/КТ на простатоспецифічний мембранний антиген видається значно чутливішим, ніж ПЕТ/КТ з холіном, особливо для рівнів ПСА <1 нг/мл [1033, 1034]. У дослідженні 314 пацієнтів з БХР після лікування та середнім рівнем ПСА 0,83 нг/мл ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA був позитивним у 197 пацієнтів (67%) [1035]. В іншому проспективному багатоцентровому дослідженні, що включало 635 пацієнтів з БХР після РПЕ (41%), ПТ (27%) або обох (32%), PPV для ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ становив 0,84 (95% ДІ: 0,75–0,90) шляхом гістопатологічної перевірки (первинна кінцева точка, $n=87$) та 0,92 (95% ДІ: 0,75–0,90) за композитним еталонним стандартом. Рівень виявлення значно зростав зі збільшенням значення ПСА [1036].

Проспективне багатоцентрове відкрите випробування II/III фази з мультирідерами (OSPReY) оцінювало діагностичну ефективність ^{18}F -DCFPyL у пацієнтів з імовірними радіологічними ознаками рецидиву або метастатичного РПЗ на звичайній візуалізації [444]. Середня чутливість

і медіана PPV 95,8% (95% ДІ: 87,8%–99,0%) і 81,9% (95% ДІ: 73,7%–90,2%) відповідно.

Інше проспективне дослідження оцінювало діагностичну ефективність ^{18}F -DCFPyL у 208 чоловіків з БХР після РПЕ або ПТ. Було досягнуто первинної кінцевої точки, правильної локалізації, що продемонструвало позитивні результати ПЕТ/КТ DCFPyL в умовах негативної стандартної візуалізації [1037]. На даний момент немає переконливих даних про порівняння таких індикаторів [1038].

6.3.4.1.6 МРТ всього тіла та аксіальна МРТ

МРТ всього тіла не була широко оцінена при БХР через його обмежену цінність у виявленні раннього метастатичного ураження ЛВ нормального розміру [461, 1039]. У проспективній серії з 68 пацієнтів з БХР діагностична ефективність DW-MRI була значно нижчою, ніж ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA та ПЕТ/КТ з ^{18}NaF для діагностики метастазів у кістки [1040].

6.3.4.2 Оцінка місцевих рецидивів

6.3.4.2.1 Місцевий рецидив після радикальної простатектомії

Оскільки чутливість біопсій ділянки анастомозу низька, особливо для рівнів ПСА <1 нг/мл [1012], рішення про ПТ порятунку зазвичай вирішується на основі БХР без гістологічного підтвердження місцевого рецидиву. Доза, що доставляється в простатичну ямку, має тенденцію бути рівномірною, оскільки не було продемонстровано, що вогнищеве збільшення дози в місці рецидиву покращує результат. Тому більшість пацієнтів проходять ПТ порятунку без локальної візуалізації.

Магнітно-резонансна томографія може виявити локальні рецидиви в передміхуровому ложі, але її чутливість у пацієнтів з рівнем ПСА $<0,5$ нг/мл залишається суперечливою [1041, 1042]. ПЕТ/КТ з холіном менш чутлива, ніж МРТ, коли рівень ПСА <1 нг/мл [1043]. У ретроспективному дослідженні 53 пацієнтів з БХР після РПЕ (середній рівень ПСА 1,5 нг/мл), які пройшли гібридну ПЕТ/МРТ всього тіла з ^{18}F -холіном, МРТ виявила більше локальних рецидивів, тоді як ПЕТ виявила більше регіонарних і віддалених метастазів [1044].

Частота виявлення з ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ у пацієнтів з БХР після РПЕ збільшується з рівнем ПСА [1045]. Дослідження ПЕТ/КТ з простатоспецифічним мембранним антигеном показали, що значна частина рецидивів після РПЕ локалізувалась за межами простатичної ямки навіть при низьких рівнях ПСА [983, 1046]. Комбінація ПЕТ ^{68}Ga -PSMA ПЕТ і МРТ може покращити виявлення місцевих рецидивів порівняно з ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA.

EMPIRE-1, одноцентрове відкрите РКД фази II/III, оцінювало роль ПЕТ/КТ з ^{18}F -флуцикловіном порівняно зі звичайною візуалізацією для рятувальної ПТ. 365 пацієнтів з виявленим ПСА після РПЕ, але з негативними результатами звичайної візуалізації, були рандомізовані на РПЕ, спрямовану лише на звичайну візуалізацію або на звичайну візуалізацію плюс ПЕТ/КТ; пацієнтів з захворюванням M1 у групі ПЕТ/КТ ($n=4$) були виключені. Пацієнтам з cN1 проводили опромінення тазових лімфатичних шляхів, але без бустерного лікування проти метастазів. Середній термін спостереження становив 3,5 року. У скоригованих аналізах досліджувана група асоціювалась з виживаністю без подій (HR: 2,04, 95% ДІ: 1,06–3,93, $p=0,0327$) [1050].

6.3.4.2.2 Місцевий рецидив після променевої терапії

У пацієнтів з БХР після ПТ стан біопсії є основним прогностичним фактором результату за умови, що біопсії отримано через 18–24 місяці після початкового лікування. Враховуючи захворюваність місцевих варіантів лікування порятунку, перед лікуванням пацієнта необхідно отримати гістологічне підтвердження місцевого рецидиву [1012].

Трансректальне УЗД не є надійним методом визначення місцевого рецидиву після ПТ.

Навпаки, МРТ показала хороші результати і може використовуватися для прицільної біопсії та управління місцевим лікуванням [1012, 1051-1054], навіть якщо вона дещо недооцінює об'єм місцевого рецидиву [1055]. Виявлення рецидиву раку також можливо за допомогою ПЕТ/КТ з холіном [1056], але ПЕТ/КТ з холіном ще не порівнювали з МРТ. Простатоспецифічний мембранний антиген ПЕТ/КТ також може відігравати роль у виявленні місцевих рецидивів після ПТ [982].

6.3.4.3 Резюме доказів візуалізації у випадку біохімічного рецидиву

У пацієнтів з БХР за допомогою візуалізації можна виявити як місцеві рецидиви, так і віддалені метастази, однак чутливість виявлення залежить від рівня ПСА. Після РПЕ ПЕТ/КТ PSMA є методом візуалізації з найвищою чутливістю при низьких рівнях ПСА (<0,5 нг/мл) і може допомогти відрізнити пацієнтів з рецидивами, обмеженими простатичною ямкою, від пацієнтів з віддаленими метастазами, що може вплинути на дизайн і використання РПТ після РПЕ. МРТ після ПТ показала чудові результати у виявленні місцевих рецидивів і проведення прицільної біопсії передміхурової залози. Враховуючи значну захворюваність місцевих лікувальних методів після ПТ, віддалені метастази повинні бути виключені у пацієнтів з місцевими рецидивами, які придатні для цих лікувальних заходів. Для виявлення метастазів у цих пацієнтів можна використовувати холін- флуцикловін- або PSMA-ПЕТ/КТ, але для цього показання PSMA-ПЕТ/КТ здається найбільш чутливим методом.

6.3.4.4 Резюме доказів і рекомендацій щодо візуалізації у пацієнтів з біохімічним рецидивом

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Рецидив простатоспецифічного антигену (ПСА) після РПЕ	
Виконайте дослідження на простатоспецифічний мембранний антиген (PSMA), ПЕТ і комп'ютерну томографію (КТ), якщо рівень ПСА >0,2 нг/мл і якщо результати вплинуть на подальші рішення щодо лікування.	Слабка
У випадку, коли PSMA ПЕТ/КТ не доступна, і рівень ПСА ≥ 1 нг/мл, виконайте ПЕТ/КТ з флуцикловіном або з холіном, якщо результат вплине на прийняття рішення щодо наступного лікування.	Слабка
Рецидив ПСА після променевої терапії	
Виконайте магнітно-резонансну томографію передміхурової залози, щоб локалізувати аномальні ділянки та провести прицільну біопсію у пацієнтів, придатних для місцевої рятувальної терапії.	Слабка
Виконайте ПЕТ/КТ PSMA (якщо є) або ПЕТ/КТ з флуцикловіном або ПЕТ/КТ з холіном у пацієнтів, придатних для лікування порятунку.	Сильна

6.3.5 Лікування при біохімічному рецидиві

Терміни та спосіб лікування біохімічних рецидивів після РПЕ або ПТ залишаються предметом суперечок за рахунок обмежених доказів.

6.3.5.1 Лікування біохімічних рецидивів після радикальної простатектомії

6.3.5.1.1 Рятувальна променева терапія при біохімічному рецидиві після радикальної простатектомії (сТхсN0M0, без ПЕТ/КТ)

Рання рятувальна ПТ забезпечує можливість виліковування пацієнтів з підвищенням ПСА після РПЕ. Voogjian et al. повідомили про 75% зниження ризику системного прогресування при рятувальній ПТ порівнюючи 856 пацієнтів, які отримували рятувальну ПТ з 1801 пацієнтом, який не отримував рятувальну ПТ [1057]. Дослідження RAVES і RADICAL, що оцінювали ПТ порятунку пацієнтів після ПТ порятунку з рівнями ПСА, що перевищують 0,1–0,2 нг/мл, показали 5-річну відсутність БХР і виживаність без БХР у 88% [953, 1058].

Показано, що рівень ПСА при БХР є прогностичним [1057]. Понад 60% пацієнтів, які пройшли лікування до того, як рівень ПСА підвищиться до $>0,5$ нг/мл, досягнуть невизначуваного рівня ПСА [1059-1062], що відповідає $\sim 80\%$ ймовірності відсутності прогресування через 5 років [1063]. Ретроспективний аналіз 635 пацієнтів, які перебували під наглядом після РПЕ та у яких спостерігався БХР та/або місцевий рецидив і які або не отримували рятувальної терапії ($n=397$), або отримували лише рятувальну ПТ ($n=160$) протягом 2 років після БХР, показав, що рятувальна ПТ асоціювалася з 3-кратним збільшенням виживаності, специфічної для РПЗ, порівняно з тими, хто не отримував рятувальної терапії ($p < 0,001$). Показано, що рятувальна ПТ ефективна, головним чином, у пацієнтів з коротким ПСА-DT [1064].

Визначення БХР EAU були перевірені та можуть бути корисними для індивідуального лікування [1010]. Незважаючи на показання до рятувальної ПТ, стратегія «почекати і подивитися» залишається варіантом для групи БХР EAU «з низьким рівнем ризику» [1005, 1065]. Для огляду див. таблицю 6.3.2.

Хоча біохімічне прогресування зараз широко визнано як сурогатний маркер рецидиву РПЗ, метастатичне захворювання, виживаність, специфічна для захворювання та ЗВ є більш значущими кінцевими точками для підтримки прийняття клінічних рішень. Систематичний огляд і мета-аналіз впливу БХР після РПЕ повідомляють, що рятувальна ПТ корисна щодо ЗВ та смертності, пов'язаної з РПЗ. Зокрема, рятувальну ПТ слід розпочинати у пацієнтів із швидкою кінетикою ПСА після РПЕ і з пороговим рівнем ПСА $0,4$ нг/мл [1005.] Міжнародний мультиінституційний аналіз об'єднаних даних РКД показав, що виживаність без метастазів є найбільш достовірним сурогатним кінцевим показником щодо впливу на ЗВ [1066, 1067]. Таблиця 6.3.3 підсумовує результати останніх досліджень клінічних кінцевих точок після рятувальної ПТ.

Таблиця 6.3.2: Вибрані дослідження рятувальної ПТ після простатектомії, стратифіковані за рівнем ПСА до рятувальної ПТ* (сTхсN0M0, без ПЕТ/КТ)

Дослідження	n	Медіана спостереження (міс)	Медіана ПСА (нг/мл) перед рятувальною ПТ	Доза ПТ АДТ	bNED/PFS (років)	5-річні результати
Bartkowiak, <i>et al.</i> 2018 [1068]	464	71	0,31	66,6 Гр	54% (5,9)	73% порівняно з 56%; ПСА $< 0,2$ порівняно з $\geq 0,2$ нг/мл $p < 0,0001$
Soto, <i>et al.</i> 2012 [1069]	441	36	< 1 (58%)	68 Гр 24% АДТ	63/55% (3) АДТ/без АДТ	44/40% АДТ/без АДТ $p < 0,16$
Stish, <i>et al.</i> 2016 [1059]	1,106	107	0.6	68 Гр 16% АДТ	50% (5) 36% (10)	44% порівняно з 58%; ПСА $\leq 0,5$ порівняно з $> 0,5$ нг/мл $p < 0.001$
Tendulkar, <i>et al.</i> 2016 [1070]	2,460	60	0.5	66 Гр 16% АДТ	56% (5)	Пре-ПТ порятунку; ПСА 71% 0,01–0,2 нг/мл 63% 0,21–0,5 нг/мл 54% 0,51–1,0 нг/мл 43% 1.01–2,0 нг/мл 37% $> 2,0$ нг/мл $p < 0,001$

*Андрогенна деприваційна терапія може вплинути на результат «біохімічну відсутність ознак

захворювання (*bNED*)» або «виживаність без прогресування». Для полегшення порівнянь включено показники *bNED/PFS* за 5 років із графіків Каплана-Майєра.

АДТ = андрогендеприваційна терапія; *bNED* = біохімічна відсутність ознак захворювання; *FU* = подальше спостереження; міс. = місяці; *n* = кількість пацієнтів; *PFS* = виживання без прогресування; *PSA* = простатоспецифічний антиген; *SRT* = рятувальна променева терапія.

Таблиця 6.3.3: Останні дослідження, що повідомляють про клінічні кінцеві точки після рятувальної ПТ (сТхсN0M0, без ПЕТ/КТ) (більшість включених пацієнтів не отримували АДТ)

Дослідження	n	Медіана спостереження (міс)	Схеми	Результат
Bartkowiak, et al. 2018 [1068]	464	71	66,6 (59,4-72) Гр без АДТ	5,9 р. ЗВ PSA після рятувальної ПТ < 0,1 нг/мл 98% PSA після рятувальної ПТ ≥ 0,1 нг/мл 92% p = 0,05
Jackson, et al. 2014 [1071]	448	64	68,4 Гр без АДТ	5 р. ДМ PSA після рятувальної ПТ < 0,1 нг/мл 5% PSA після рятувальної ПТ ≥ 0,1 нг/мл 29% p < 0,0001 5 р. DSM PSA після рятувальної ПТ < 0,1 нг/мл 2% PSA після рятувальної ПТ ≥ 0,1 нг/мл 7% p < 0,0001 ЗВ PSA після рятувальної ПТ < 0,1 нг/мл 97% PSA після рятувальної ПТ ≥ 0,1 нг/мл 90% p < 0,0001
Stish, et al. 2016 [1059]	1,106	107	68 (64,8-70,2) Гр 39% 2D планування лікування вкл. 16% АДТ	5 і 8,9 р. ДМ PSA після рятувальної ПТ ≤ 0,5 нг/мл 7% та 12% РПТ: PSA > 0,5 нг/мл 14% і 23% p < 0,001 5 і 8,9 р. DSM РПТ: PSA ≤ 0,5 нг/мл < 1% і 6% РПТ: PSA > 0,5 нг/мл 5% і 10% p = 0,02 5 і 8,9 р. ЗВ РПТ: PSA ≤ 0,5 нг/мл 94% і 86% РПТ: PSA > 0,5 нг/мл 91% і 78% p = 0,14
Tendulkar, et al. 2016 [1070]	2,460	60	66 (64,8-68,4) Гр вкл. 16% АДТ	10 р. ДМ (19% від усіх пацієнтів) PSA після рятувальної ПТ 9% 0,01–0,2 нг/мл 15% 0,21–0,5 нг/мл 19% 0,51–1,0 нг/мл 20% 1,01–2,0 нг/мл 37% > 2,0 нг/мл p < 0,001

АДТ = андрогендеприваційна терапія; ДМ = дистальні метастази; DSM = специфічна смертність від хвороби; *FU* = подальше спостереження; міс. = місяць; *n* = кількість пацієнтів; ЗВ = загальне виживання; *PSA* = простатоспецифічний антиген; *SRT* = рятувальна променева терапія.

6.3.5.1.2 Рятувальна променева терапія в поєднанні з андрогендеприваційною терапією (сТхсN0, без ПЕТ/КТ)

Дані RTOG 9601 свідчать про користь як для виживаності, пов'язаної з РПЗ, так і ЗВ при

додаванні бікалутаміду (150 мг один раз на день) 2 роки до РПТ [1072]. Відповідно GETUG-AFU 16 також 6-місячне лікування аналогом LHRH може значно покращити 10-річний показник ВХР, біохімічну ВБП і, помірно, виживаність без метастазів. Проте РПТ у поєднанні з гозереліном або плацебо показали схожі показники специфічної для захворювання виживаності і ЗВ [1073]. У таблиці 6.3.4 представлено огляд цих двох РКД.

Ці РКД підтримують додавання АДТ до рятувальної ПТ. Однак, інтерпретуючи ці дані, слід мати на увазі, що RTOG 9601 використовувало застарілі дози радіації (<66 Гр) і методику. Питання щодо профілю ризику пацієнта, пропонувати чи ні комбіноване лікування та оптимальну комбінацію (ЛГРГ або бікалутамід) залишається поки що невирішеним. Класифікація ризиків EAU БХР може запропонувати рекомендації щодо цього [1005, 1010].

Одне з цих РКВ повідомляє про покращення загальної виживаності (RTOG 96-01), а інше — про покращення виживаності без метастазування, але через методологічні розбіжності, пов'язані також з подальшим спостереженням і моделями ризику, наразі неясно, які пацієнти повинні отримувати АДТ, який тип АДТ і як довго. Чоловіки з високим ризиком подальшого прогресування (наприклад, ПСА >0,7 нг/мл і ШГ >8) можуть отримати користь від рятувальної ПТ у поєднанні з дворічною АДТ; для пацієнтів з нижчим ризиком (наприклад, ПСА <0,7 нг/мл індекс Глісона (ІГ) <8) може бути достатньою рятувальна ПТ у поєднанні з 6-місячною АДТ. Чоловіки з профілем низького ризику (ПСА <0,5 нг/мл і ІГ <8) можуть отримувати тільки рятувальну ПТ. Під час субаналізу чоловіків з ПСА від 0,61 до 1,5 (n=253) було виявлено користь в ЗВ, пов'язану з призначенням антиандрогенів (HR: 0,61, 95% ДІ: 0,39–0,94). У тих, хто отримував ранню рятувальну ПТ (ПСА 0,6 нг/мл, n=389), не було покращення ЗВ (HR: 1,16, 95% ДІ: 0,79–1,70), з підвищенням смертності від інших причин (суброзподіл HR: 1,94, 95% ДІ: 1,17–3,20, p=0,01) і підвищені ймовірності пізніх серцевих і неврологічних токсичних побічних ефектів 3–5 ступеня (СШ 3,57, 95% ДІ: 1,09–15,97, p=0,05). Ці результати свідчать про те, що рівень ПСА перед рятувальною ПТ може бути прогностичним біомаркером щодо результатів антиандрогенної терапії за допомогою рятувальної ПТ. У пацієнтів, які отримували пізню рятувальну ПТ (ПСА >0,6 нг/мл), гормональна терапія була пов'язана з покращенням результатів. У чоловіків, які отримували ранню рятувальну ПТ (ПСА <0,6 нг/мл), тривале лікування антиандрогенами не асоціювалося з покращенням ЗВ [1074].

Огляд, присвячений користі від комбінації ГТ і рятувальної ПТ, запропонував стратифікацію ризику пацієнтів на основі ПСА перед рятувальною ПТ (<0,5, 0,6–1, >1 нг/мл), статусу межі та групою ISUP як основи для індивідуалізації лікування [1075]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні, яке включало 525 пацієнтів, лише у пацієнтів з більш агресивними характеристиками захворювання (pT3b/4 і група ISUP >4 або pT3b/4 і ПСА на ранній стадії рятувальної ПТ >0,4 нг/мл) застосування супутньої АДТ асоціювалося зі зменшенням віддалених метастазів [1076]. Подібним чином, у ретроспективному аналізі 1125 пацієнтів, стадія >pT3b, ІГ >8 і рівень ПСА при рятувальній ПТ >5 нг/мл були визначені як фактори ризику клінічного рецидиву. Значний ефект довготривалої АДТ спостерігався у пацієнтів з >2 несприятливими ознаками. Для пацієнтів з одним фактором ризику короткочасна ГТ була достатньою, тоді як пацієнти без факторів ризику не продемонстрували значної користі від супутньої АДТ [1077].

Таблиця 6.3.4: Рандомізовані контрольовані дослідження, у яких рятувальну променевою терапію в комбінації з андрогендеприваційною терапією порівнювали з тільки рятувальною променевою терапією

Дослідження	n	Групи ризику	Медіана спостереження (міс)	Схеми	Результат
-------------	---	--------------	-----------------------------	-------	-----------

GETUG-AFU 16 2019 [1073]	369 ПТ + АДТ 374 ПТ	ISUP ступеня ≤ 2/3 89% ISUP ступеня ≥ 4 11% cN0	112	66 Гр + 6 міс. аналог GnRH 6 міс. 66 Гр	10-р. ВБП: ПТ + АДТ, 64% ВБП: ПТ, 49% p < 0.0001 ВБМ: ПТ + АДТ, 75% ВБМ: ПТ, 69% p = 0,034
RTOG 9601 2017 [1072]	384 ПТ + АДТ 376 ПТ	pT2 R1, pT3 cN0	156	64.8 Гр + бікалутамід 24 міс. 64.8 Гр + плацебо	12-р. кумулятив. ДМ ПТ + АДТ: 14% ПТ + плацебо: 23% p = 0,005 ЗВ ПТ + АДТ: 76% ПТ + плацебо: 71% p = 0.04 DSM RT + АДТ: 5.8% RT + плацебо: 13,4% p < 0,001

АДТ = андрогендеприваційна терапія; ДМ = дистальний метастаз; DSM = специфічна для захворювання смертність; ВБП = Виживаність без прогресування; FU = спостереження; GnRH = гонадотропін вивільнюючий гормон; ВБМ = виживаність без метастазів; ЗВ = загальна виживаність; ВБП виживаність без прогресування; n = кількість пацієнтів; ПТ = променева терапія; p. = рік.

6.3.5.1.2.1 Поле опромінення, доза, токсичність

Були різні спроби визначити загальні схеми щодо «клінічних цільових об'ємів» РПЗ [1078-1081] і для органів, які мають ризик ускладнень нормальної тканини [1082]. Однак, враховуючи варіації методик і обмеження доз, задовільний консенсус ще не досягнутий. Повідомлялося про переваги щодо біохімічної ВБП, але не виживаності без метастазів у пацієнтів, які отримували рятувальну ПТ всього тазу ($\pm$ АДТ), але переваги слід зважувати в порівнянні з можливими побічними ефектами [1083].

Оптимальна доза рятувальної ПТ не була точно визначена. Вона повинна становити не менше 64 Гр на простатичну ямку ($\pm$ основа насінневого пухирця, залежно від патологічної стадії після РПЕ) [958, 1060, 1084]. У систематичному огляді рівень ПСА перед рятувальною ПТ і доза рятувальної ПТ корелювали з БХР, показуючи, що безрецидивна виживаність зменшилася на 2,4% на 0,1 нг/мл ПСА та покращилася на 2,6% на Гр, що свідчить про те, що терапевтичну дозу 70 Гр слід вводити при мінімально можливому рівні ПСА [1085]. Поєднання стадії рТ, стану краю та групи ISUP і ПСА при рятувальній ПТ, здається, визначає ризик біохімічного прогресування, метастазування та загальної смертності [950, 1086, 1087]. У дослідженні за участю 894 пацієнтів з РПЗ з негативними вузлами дози в діапазоні від 64 до >74 Гр були призначені 12 групам ризику, визначених їхніми класами ПСА перед рятувальною ПТ <0,1, 0,1–0,2, 0,2–0,4 та >0,4 нг/мл і ступінь ISUP < 1 проти 2/3 проти > 4 [1088]. Оновлені номограми Стефенсона включають дози рятувальної ПТ і АДТ як прогностичні фактори біохімічної невдачі та дистальних метастазів [1070].

Нещодавно було опубліковано два РКД (табл. 6.3.5). Променева терапія з модульованою інтенсивністю плюс IGRT використовувалася у 57% пацієнтів у дослідженні SAKK [958] і в усіх пацієнтів у китайському дослідженні [1089]. Жоден пацієнт не проходив ПЕТ/КТ PSMA до рандомізації. Первинною кінцевою точкою в обох дослідженнях була «відсутність біохімічного прогресування», яка не була суттєво покращена при більш високих дозах. Однак у китайському дослідженні аналіз підгрупи показав значне покращення цієї кінцевої точки для пацієнтів з пухлинами за шкалою Глісона 8-10 (79,7% проти 55%, $p=0,049$). У цьому

дослідженні пацієнти отримували АПТ або ПТ порятунку, і кількість пацієнтів була відносно невеликою (n=144). Наразі важко зробити остаточні висновки щодо оптимальної сумарної дози ПТ, і слід дочекатися більш тривалого спостереження.

Таблиця 6.3.5: Рандомізовані дослідження підвищення дози рятувальної ПТ без АДТ і без ПЕТ-КТ

Дослідження	n	Стан РПЗ	Доза ПТ	Спостереження (медіана)	Результат	Результати
Дослідження SAKK 09/10, 2021[958]	350	pT2a-3b R0 – R1 pN0 або cN0 ПСА пост-оп Невиявл. ($< 0,1$ нг/мл) або стійким ($> 0,1$ нг/мл $< 0,4$ нг/мл)	64 Гр порівняно з 70 Гр Відсутність АДТ дозволила VMAT + IGRT: 57% 3-D планування: 43%	6, років	Первинна кінцева точка FFBP	6 років. FFBP: 62% порівняно з 61% 3В: немає різниці Пізні побічні ефекти : ШКТ ступеня 2: 7.3% порівняно з 20% ШКТ ступеня 3: 4,2% порівняно з 2,3% p для $\geq$ ступеня 2/3: 0,009
Дослідження III-фази Qi X, et al., 2020 [1089]	144 АПТ: 33% рятувальна ПТ: 67%	pT2-4 R0-R1 pN0 або cN0 мед. ПСА перед-ПТ: 0,2 нг/мл	66 Гр порівняно з 72 Гр Усі пацієнти VMAT + IGRT АДТ не дозволено Високого ризику (pT3–4, GS: 8–10, ПСА > 20 нг/мл): ПТ на весь таз: 126 (87.5%)	49 міс	Первинна кінцева точка: FFBP	4 роки. FFBP: 75.9% vs. 82.6% (p > 0.05) Високого ризику (ШГ: 8–10): 55.7% порівняно з 79.7% p < 0,049) Пізні побічні ефекти: ШКТ + СС ступеня 2 p > 0,05 Немає ступеня 3

АДТ = андрогендеприваційна терапія; АРТ = ад'ювантна променева терапія; FFBP = відсутність біохімічної недостатності; ШКТ = шлунково-кишковий тракт; СС = сечостатевий; Гр; IGRT = променева терапія під контролем візуалізації; міс = місяць; n = кількість пацієнтів; ПСА = простатоспецифічний антиген; ПТ= променева терапія; SRT= рятувальна променева терапія, VMAT = об'ємна дугова променева терапія.

Рятувальна ПТ асоціюються з токсичністю. В одному повідомленні про 464 пацієнтів з рятувальною ПТ, які отримували в середньому 66,6 (макс. 72) Гр, гостра токсичність 2 ступеня була зареєстрована у 4,7% як для ШКТ, так і для СС. Двоє чоловіків мали пізню реакцію 3 ступеня з боку шлунково-кишкового тракту, але загалом тяжкої токсичності з боку статевих сечового тракту не спостерігалось. Пізні ускладнення 2 ступеня виникли у 4,7% (шлунково-кишковий тракт) і 4,1% (статеві-сечовий тракт) відповідно, а у 4,5% пацієнтів розвилася помірна стриктура уретри [1068].

У РКД щодо підвищення дози ПТ порятунку (n=350) гостра токсичність СС тракту 2 і 3 ступеня спостерігалася у 13,0% і 0,6% відповідно при 64 Гр і у 16,6% і 1,7% відповідно при 70 Гр. Токсичність шлунково-кишкового тракту 2 і 3 ступеня виникла у 16,0% і 0,6% відповідно при 64 Гр і у 15,4% і 2,3% відповідно при 70 Гр. Про пізні ефекти ще не повідомляється [1090, 1091]. Пізня токсичність шлунково-кишкового тракту 2 і 3 ступеня значно посилювалася при застосуванні вищих доз, але без істотних відмінностей у якості життя. У цьому дослідженні, однак, обмеження дози на стінці прямої кишки були досить допустимими, і у 44% пацієнтів використовувалися застарілі 3-D-методи [958].

Зі збільшенням дози понад 72 Гр і/або до медіани 76 Гр частота серйозних побічних ефектів, особливо СС симптомів, чітко зростає, навіть із використанням нових методів планування та

лікування [1092, 1093]. Зокрема, у порівнянні з рятувальною 3D-ПТ, IMRT асоціювалася зі зниженням токсичності ШКТ 2 ступеня з 10,2 до 1,9% ($p=0,02$), але не було виявлено впливу на відносно високий рівень ГУ токсичності (5 років, 3D – ПТ порятунку 15,8% проти IMRT 16,8%) [1092]. Однак у РКД, у якому порівнювали 66 Гр і 72 Гр щодо усіх пацієнтів, які отримували IMRT плюс IGRT ($n=144$), не було продемонстровано суттєвих відмінностей у токсичності ШКТ і ГУ [1089]. Проте після медіани рятувальної дози IMRT 76 Гр 5-річний ризик токсичності 2–3 ступеня зріс до 22% щодо симптомів ГУ та 8% для ШКТ відповідно [1093]. Можна рекомендувати дози щонайменше 64 Гр і до 72 Гр у пацієнтів без ПЕТ/КТ [1068, 1090].

6.3.5.1.2.2 Порівняння РПТ та АПТ (сТх CN0/1) з ПЕТ/КТ

У проспективному багатоцентровому дослідженні 323 пацієнтів з БХР ПЕТ/КТ PSMA змінила план лікування у 62% пацієнтів порівняно зі звичайним визначенням стадії. Це асоціювалося зі значним зменшенням кількості чоловіків, у яких місце рецидиву захворювання було невідомим (77% проти 19%, $p < 0,001$), і значним збільшенням кількості чоловіків з метастатичним захворюванням (11% проти 57%) [463]. Проспективне дослідження в підгрупі 119 пацієнтів з БХР з низьким рівнем ПСА ($<0,5$ нг/мл) повідомило про зміну призначеного лікування у 30,2% пацієнтів [983]; однак немає даних щодо впливу на кінцевий результат. Інше проспективне дослідження за участю 272 пацієнтів з раннім біохімічним рецидивом РПЗ після РПЕ показало, що ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-лігандом може прийняти рішення щодо подальшої терапії (наприклад, місцеве чи системне лікування) за низьких значень ПСА (0,2–1 нг/мл) [985].

Одноцентрове дослідження ретроспективно оцінювало 164 чоловіків з проспективної бази даних, які пройшли візуалізацію за допомогою PSMA ПЕТ/КТ для виявлення підвищення ПСА після РПЕ з рівнями ПСА $<0,5$ нг/мл. У чоловіків з негативним результатом ПЕТ/КТ PSMA, які отримали рятувальну ПТ, 85% (23 з 27) продемонстрували відповідь на лікування порівняно з подальшим підвищенням ПСА у 65% тих, хто не отримував лікування (22 з 34). У 36/99 чоловіків з захворюванням, обмеженим передміхуровою ямкою на PSMA, 83% (29 із 36) відповіли на ПТ порятунку [1094]. Таким чином, PSMA ПЕТ/КТ може підрозділити чоловіків на групи з високою відповіддю (негативні дані або рецидив, обмежений передміхуровою залозою) і поганою відповіддю (позитивні вузли або віддалені захворювання) для ПТ порятунку. Оскільки немає проспективних даних III фази (зокрема, щодо виживаності або загальної динаміки РПЗ), ці результати мають бути підтверджені перед тим, як можна буде надати рекомендацію.

Одноцентрове відкрите РКД фази II/III (EMPIRE-1) оцінювало роль ^{18}F -флуцикловіну-ПЕТ/КТ порівняно зі звичайною візуалізацією для рятувальної ПТ. Триста шістьдесят п'ять пацієнтів з виявленим ПСА після РПЕ, але негативними результатами звичайної візуалізації, були рандомізовані на ПТ, керовану лише звичайною візуалізацією або на звичайну візуалізацію плюс ПЕТ/КТ; пацієнти з захворюванням M1 у групі ПЕТ/КТ ($n=4$) були виключені. Пацієнти з cN1 отримали опромінення на тазові лімфатичні шляхи, але без бустера на метастазування. Середній термін спостереження становив 3,5 року. У скоригованих аналізах досліджувана група була суттєво пов'язана з виживаністю без подій (HR: 2,04, 95% ДІ: 1,06–3,93, $p=0,0327$) [1050].

6.3.5.1.2.3 Спрямована на метастази терапія rcN+ (з ПЕТ/КТ)

Радіомічена PSMA ПЕТ/КТ все частіше використовується як діагностичний інструмент для оцінки тягаря метастатичного захворювання у пацієнтів з БХР після попередньої остаточної терапії. Огляд, який охоплював 30 досліджень і 4476 пацієнтів, показав загальну оцінку позитивного результату в умовах повторного визначення стадії 38% при метастазах лівого

вузла тазу та 13% при метастазах лівого вузла поза тазом [982]. Було доведено, що відсоток позитивності PSMA ПЕТ/КТ зростає з вищими значеннями ПСА, від 33% (95% ДІ: 16–51) для ПСА <0,2 нг/мл до 45% (39–52), 59% (50–68), 75% (66–84) і 95% (92–97) для значень підгрупи ПСА 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1,00–1,99 і >2,00 нг/мл відповідно [982]. Результати цього огляду продемонстрували високу чутливість і специфічність ^{68}Ga -PSMA ПЕТ при поширеному РПЗ з чутливістю і специфічністю, проаналізованими для кожного ураження, 75% і 99% відповідно.

Пацієнтам з рецидивом після місцевого лікування (включаючи cN+ та ретельно відібраних пацієнтів з M1) було запропоновано терапію, націлену на метастази, з метою відстрочення системного лікування. Терапія, направлена на метастазування (ТНМ) при ПЕТ/КТ виявила вузловий олігорецидивуючий РПЗ після РПЕ у великому ретроспективному багатоцентровому дослідженні (263 пацієнти отримували ТНМ, а 1816 пацієнтів – СОС в якості контрольної групи [відповідність 3:1]). Терапія, націлена на метастазування, включала рятувальну резекцію ЛВ (n=166) і стереотаксичну абляцію ПТ (SABR) (n=97). Після медіани спостереження протягом 70 місяців група ТНМ показала значно кращу специфічну для захворювання виживаність (5-річна виживаність 98,6% проти 95,7%, $p < 0,01$ відповідно), однак ці результати слід розглядати з обережністю, оскільки це було ретроспективне дослідження, результати якого потребують подальшої перевірки в проспективних дослідженнях [1095].

В іншому ретроспективному дослідженні порівнювали SABR з плановим опроміненням вузлів (ENRT) у виявленому ПЕТ/КТ вузловому олігорецидивному РПЗ (n=506 пацієнтів, 365 з яких із тазовим рецидивом N1). З медіаною спостереження 36 місяців ENRT (n=197) асоціювалася зі значним зниженням вузлових рецидивів порівняно з SABR (n=309) на 2% проти 18% відповідно, але ціною більших побічних ефектів ENRT [1096]. Ці результати мають бути підтверджені в проспективних дослідженнях, перш ніж можна буде давати будь-які рекомендації. У таких ситуаціях SABR слід застосовувати лише у ретельно відібраних пацієнтів у проспективних когортах або клінічних дослідженнях. Щодо ТНМ у пацієнтів з M1 див. розділ 6.4.7.

Дослідження II фази оцінювало біохімічну реакцію після ^{18}F -DCFPyL ПЕТ/МРТ і наступної ТНМ. Загальна частота біохімічної відповіді, визначена як зниження ПСА >50%, становила 60%, включаючи 22% пацієнтів із повною біохімічною відповіддю [1097].

Phillips та його колеги повідомили про результати клінічного дослідження II фази ORIOLE (спостереження проти стереотаксичного абляційного опромінення при олігометастатичному раку передміхурової залози) у пацієнтів з гормоночутливим олігометастатичним РПЗ, рандомізованих для отримання SABR або лише спостереження [1098]. Основним результатом була частка пацієнтів з прогресуванням захворювання через 6 місяців. П'ятдесят чотири пацієнти були рандомізовані, і прогресування через 6 місяців відбулося у 19% пацієнтів, які отримували SABR, і у 61% пацієнтів, які проходили спостереження. У аналітичному аналізі повна консолідація PSMA-позитивного захворювання знизила ризик нових уражень через 6 місяців (16% проти 63%; $p=0,0006$).

Огляд методів візуалізації нового покоління (МРТ усього тіла та ПЕТ з холіном або флуцикловіном або фторидом натрію або специфічним мембран-антигеном передміхурової залози (PSMA)) для виявлення рецидивуючого олігометастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (РПЗ) показали, що PSMA та ПЕТ з холіном можуть сприяти керуванню терапією, що спрямована на метастази (МДТ) [1099]. Однак такі дослідження все ж варто розглядати як експериментальні, оскільки відсутні дані, що демонструють клінічну значущість

будь-яких результатів. Щодо застосування MDT у пацієнтів із стадією хвороби M1 див. розділ 6.4.7.

6.3.5.1.3 Рятівна лімфатична дисекція

Хірургічне лікування (рецидивуючих) вузлових метастазів у малому тазі було темою декількох ретроспективних аналізів [1100-1102] і систематичного огляду [1103]. Повідомлена 5-річна виживаність без ознак біохімічного рецидиву (BCR) коливалася від 6% до 31%. П'ятирічна загальна виживаність (OS) становила приблизно 84% [1103]. Було встановлено, що показник BCR залежить від специфічного антигену передміхурової залози (PSA) під час хірургічного втручання та локалізації та кількості позитивних вузлів [1104]. Додавання променевої терапії (RT) до лімфатичної моделі після рятівної лімфатичної дисекції лімфатичних вузлів (LN) може покращити показник BCR [1105]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні повідомлялося, що віддалені результати проведення рятівної лімфатичної дисекції LN гірші, ніж раніше описано в дослідженнях з коротшим періодом спостереження [1106]. Виживаність без ознак BCR через 10 років становила 11%. Пацієнти з відповіддю з боку PSA після рятівної лімфатичної дисекції LN та пацієнти, які отримували андрогенну деприваційну терапію (ADT) протягом 6 місяців з моменту рятівної лімфатичної дисекції LN, піддавалися меншому ризику смерті від РПЗ [1106]. Переконливі докази онкологічної цінності рятівної лімфатичної дисекції LN досі відсутні [1103].

6.3.5.1.4 Порівняння ад'ювантної та рятівної променевої терапії

Розділ 6.2.5.4 містить додаткові відомості. Основні дані полягають у тому, що після радикальної простатектомії (RP) переважна більшість пацієнтів не потребують на ад'ювантну променеву терапію (ART), що підтверджується результатами 3 рандомізованих контрольованих досліджень (RCT) фази III, у яких порівнювали ад'ювантну RT та ранню рятівну RT із медіанною тривалістю спостереження 5 років [953-957].

Однак необхідні довгострокові (10-річні) результати та результати щодо кінцевих точок виживання без метастазів перш, ніж можна буде зробити остаточні висновки. Через невелику кількість пацієнтів з несприятливою патологією (що відноситься за класифікацією Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP) до групи 4-5 та стадії pT3), які включені до цих 3 досліджень (лише приблизно 20%), ART залишається рекомендованим варіантом лікування у відповідним чином відібраних пацієнтів з несприятливою патологією («пацієнтів високого ризику»), тобто групи класу ISUP 4-5 і pT3 з позитивними краями або без них. Це підтверджується ретроспективними дослідженнями [957, 959].

6.3.5.2 Лікування у разі відсутності відповіді з боку показника PSA після променевої терапії

Терапевтичними варіантами для цих пацієнтів є ADT або місцеві рятівні процедури. Систематичний огляд і мета-аналіз включали дослідження, що порівнювали ефективність і токсичність рятівної RP, рятівної терапії фокусованим ультразвуком високої інтенсивності (HIFU), рятівної кріотерапії, стереотактичної променевої терапії (SBRT), рятівної брахітерапії з низькою потужністю дози (LDR) та рятівної брахітерапії з високою потужністю дози (HDR) у лікуванні локальних рецидивів РПЗ після первинної радикальної зовнішньої променевої терапії (EBRT) [1107]. Результатами були виживаність без ознак біохімічного рецидиву (BCR) через 2 та 5 років. Не було виявлено жодних істотних відмінностей щодо безрецидивного виживання (RFS) між цими методами. П'ятирічний показник RFS коливався від 50% після кріотерапії до 60% після брахітерапії з HDR та SBRT. Автори повідомили про те, що тяжка сечовостатева (GU) токсичність перевищувала 21% у разі застосування HIFU та RP, тоді як коливалася від 4,2% до 8,1% при повторному опроміненні. Відмінності в тяжкій шлунково-кишковій (GI) токсичності також, як виявилось, сприяли повторному опроміненню, зокрема брахітерапії з HDR [1107]. Через методологічні обмеження цього огляду (більшість включених

досліджень були серією неконтрольованих випадків у дослідженні з однією групою і наявність значної неоднорідності у визначеннях основних результатів) доступні докази для цих варіантів лікування мають низьку якість, і неможливо надати вагомі рекомендації щодо вибору будь-якої з цих технік. Нижче наведено огляд найважливіших висновків для кожної з цих технік.

6.3.5.2.1 Рятівна радикальна простатектомія

Проведення рятівної RP після RT пов'язане з вищою ймовірністю побічних явищ (ПЯ) порівняно з первинною операцією через ризик фіброзу та поганого загоєння ран внаслідок опромінення [1108].

6.3.5.2.1.1 Онкологічні результати

У систематичному огляді літератури Chade et al., *та ін.* показали, що рятівна радикальна простатектомія (SRP) забезпечує 5- та 10-річні показники виживаності BCR, що коливаються від 47–82% та від 28–53% відповідно. 10-річні показники рак-специфічної виживаності (CSS) і OS коливалися від 70–83% та від 54–89% відповідно. Значення показника PSA до проведення SRP і стадія за класифікацією ISUP на підставі біопсії простати були найсильнішими прогностичними показниками наявності обмеженого органом захворювання, прогресування та CSS [1109]. У багатоцентровому аналізі за участі 414 пацієнтів показники 5-річної виживаності без BCR, CSS та OS становили 56,7%, 97,7% та 92,1% відповідно [1110]. Патологічна стадія T > T3b (відношення шансів (OR): 2,348) і показник за шкалою Глісона (GS) (до OR 7,183 у разі GS > 8) були незалежними прогностичними показниками BCR (див. табл. 6.3.6).

Таблиця 6.3.6: Онкологічні результати окремої серії випадків радикальної простатектомії

Дослідження	n	Медіанний показник FU (міс.)	В межах патологічного органу	PSM (%)	Ураження лімфатичного вузла (%)	Ймовірність відсутності ознак BCR (%)	CSS (%)	Ймовірність часу
Chade, et al. 2011 [1111]	404	55	55	25	16	37	83	10 років
Mandel, et al. 2016 [1112]	55	36	50	27	22	49	89	5 років
Ogaya-Pinies, et al. 2018 [1113]	96	14	50	17	8	85*	-	14 міс.
Marra, et al. 2021 [1110]	414	36	46	30	16	57	98	5 років

*Відсоток пацієнтів без BCR.

BCR=біохімічний рецидив; CSS=рак-специфічна виживаність; FU=подальше спостереження; міс. = місяці; n = кількість пацієнтів; PSM = позитивний хірургічний край.

6.3.5.2.1.2 Захворюваність

РПТ порівняно з первинною відкритою ПТ асоціюється з вищим ризиком розвитку стриктур анастомозу (47 проти 5,8%), затримки сечі (25,3% проти 3,5%), сечової нориці (4,1% проти 0,06%), абсцесу (3,2% проти 0,7%) та ураження прямої кишки (9,2 проти 0,6%) [1114]. За

результатами останніх дослідженнях ці ускладнення здаються менш поширеними [1108, 1109, 1112].

Функціональні результати також гірші порівняно з первинною хірургічною операцією: нетримання сечі від 21% до 90% і еректильна дисфункція (ED) майже у всіх пацієнтів (див. табл. 6.3.7) [1109, 1112].

Таблиця 6.3.7: Периопераційна захворюваність в окремої серії випадків радикальної простатектомії

Дослідження	n	Ураження прямої кишки (%)	Стрикттури анастомозу (%)	Післяопераційні ускладнення (за P. A. Clavien) 3-5(%)	Крововтрата, мл, середня, діапазон
Ward, <i>et al.</i> 2005 [1115]	138	5	22	-	-
Sanderson, <i>et al.</i> 2006 [1116]	51	2	41	6	-
Gotto, <i>et al.</i> 2010 [1114]	98	9	41	25	-
Gontero, <i>et al.</i> 2019 [1108]	395	1.6	25	3.6	10.1

n = кількість пацієнтів

6.3.5.2.1.3 Резюме щодо рятівної радикальної простатектомії

Як правило, РПТ слід розглядати лише у пацієнтів з низькою супутньою захворюваністю, очікуваною тривалістю життя щонайменше 10 років, рівнем PSA до проведення SRP <10 нг/мл і початковим ступенем за шкалою ISUP по результатам біопсії $\leq 2/3$, відсутністю ураження LN або ознак віддаленого метастатичного захворювання до проведення РПТ, а також у тих, хто мав початкову клінічну стадію T1 або T2 [1109].

Мета-аналіз і систематичний огляд місцевої рятівної терапії після RT з приводу РПЗ припускає, що повторне опромінення з SBRT, брахітерапією з HDR або брахітерапією з LDR, мабуть, призводить до менш тяжкої сечостатевої токсичності, ніж RP, а повторне опромінення з брахітерапією з HDR призводить до менш тяжкої ШКТ-токсичності, ніж RP [1107].

6.3.5.2.2 Рятівна кріоабляція передміхурової залози

6.3.5.2.2.1 Онкологічні результати

Рятівну кріоабляцію передміхурової залози (SCAP) було запропоновано як альтернативу рятівній ПТ, оскільки вона має потенційно менший ризик захворюваності та однакову ефективність.

У систематичному огляді з усього 32 дослідженнями оцінювали SCAP, у дослідження брали участь усього 5513 пацієнтів. У переважній більшості пацієнтів (93%) проводили SCAP цілої залози. За результатами скоригованого об'єднаного аналізу 2-річної виживаності без ознак BCR стосовно SCAP були отримані такі дані: 67,49% (95% ДІ: 61,68–72,81%), а у разі 5-річної виживаності без ознак BCR були отримані такі дані: 50,25% (95% ДІ: 44,10–56,40%). Однак достовірність доказів була низькою. Таблиця 6.3.8 підсумовує результати відбору найбільшої серії SCAP на сьогоднішній день щодо онкологічних результатів (тільки щодо BCR) [1107].

Таблиця 6.3.8: Онкологічні результати окремої серії випадків рятівної кріоабляції передміхурової залози, включаючи результати отримані принаймні у 250 пацієнтів

Дослідження	n	Медіанний показник FU (міс.)	Часова точка оцінки результату (р.)	Ймовірність відсутності ознак BCR	Визначення невдачі
Ginsburg, <i>et al.</i> 2017 [1117]	898	19.0	5	71.3%	Критерії за Phoenix
Spiess, <i>et al.</i> 2010 [1118]	450	40.8	3.4	39.6%	PSA > 0,5 нг/мл
Li, <i>et al.</i> 2015 [1119]	486	18.2	5	63.8%	Критерії за Phoenix
Kovac, <i>et al.</i> 2016 [1120]	486	18.2	5	75,5% (найнижчий рівень PSA < 0,4 нг/мл); 22,1% (найнижчий рівень PSA ≥ 0,4 нг/мл)	Критерії за Phoenix
Ahmad, <i>et al.</i> 2013 [1121]	283	23.9	3	67,0% (найнижчий рівень PSA ≤ 1 нг/мл); 14,0% (найнижчий рівень PSA > 1 нг/мл)	Критерії за Phoenix
Pisters, <i>et al.</i> 2008 [1122]	279	21.6	5	58.9% (ASTRO) 54.5% (Phoenix)	Критерії за ASTRO та Phoenix

* *ASTRO* = Американське товариство терапевтичної радіології та онкології; *BCR* = біохімічний рецидив; *FU* = подальше спостереження; *міс.* = місяців; *n* = кількість пацієнтів; *PSA* = простатоспецифічний антиген; *р.* = рік.

6.3.5.2.2.2 Захворюваність

Основні побічні ефекти та ускладнення, пов'язані з рятівною РПЕ (РРПЕ), включають нетримання сечі, затримку сечі через обструкцію відтоку від сечового міхура, ректоуретральну норицю та ЕД. Систематичний огляд і мета-аналіз показали скоригований об'єднаний аналіз тяжкої сечостатевої токсичності, пов'язаної з РРПЕ: 15,44% (95% ДІ: 10,15–21,54%) [1107]. Як і раніше, достовірність доказів була низькою. Таблиця 6.3.9 підсумовує результати відбору найбільшої серії випадків проведення РРПЕ на сьогоднішній день щодо сечостатевої токсичності (GU) як наслідків.

Таблиця 6.3.9: Периопераційна захворюваність, еректильна дисфункція та нетримання сечі в окремій серії випадків проведення рятівної кріоабляції, включаючи результати отримані принаймні у 100 пацієнтів

Дослідження	n	Часова точка оцінки результату (міс.)	Нетримання сечі (%)	Обструкція/ Утримання сечі (%)	Ректоуретральна нориця (%)	ED (%)
Li, <i>et al.</i> 2015 [1119]	486	12	33.3	21.7	4.7	71.3
Ahmad, <i>et al.</i> 2013 [1121]	283	12	12.0	8.1	1.8	83.0
Pisters, <i>et al.</i> 2008 [1122]	279	12	4.4	3.2	1.2	Дані відсутні
Cespedes, <i>et al.</i> 1997 [1123]	143	Медіанне значення 27.0	28.0	14.0	Дані відсутні	Дані відсутні
Chin, <i>et al.</i> 2001 [1124]	118	Медіанне значення 18.6	6.7	Дані відсутні	3.3	Дані відсутні

ED = еректильна дисфункція; міс. = місяці; n = кількість пацієнтів.

6.3.5.2.2.3 Резюме щодо рятівної кріоабляції передміхурової залози

Як правило, доказова база, що стосується використання рятівної кріоабляції, є недостатньою, зі значною невизначеністю щодо довгострокових онкологічних наслідків, і рятівної кріоабляції, здається, пов'язана зі значною захворюваністю. Отже, рятівної кріоабляції слід проводити лише відібраним пацієнтам у досвідчених центрах як частину клінічного випробування або добре спланованого проспективного когортного дослідження.

6.3.5.2.3 Рятівне повторне опромінення

6.3.5.2.3.1 Рятівна брахітерапія при неефективності променевої терапії

Ретельно відібрані пацієнти з належним загальним статусом (PS), первинно локалізованим РПЗ, належною функцією сечовипускання та гістологічно доведеним місцевим рецидивом є кандидатами на рятівну брахітерапію з HDR або LDR.

У систематичному огляді всього 16 досліджень (4 проспективних) і 32 досліджень (2 проспективних) оцінили результати проведення рятівної брахітерапії з HDR та LDR, відповідно, при цьому у більшості випадків (>85%) проводилася брахітерапія цілої залози, а не фокусне лікування [1107]. Скоригований зведений аналіз 2-річної виживаності без BCR у разі застосування HDR становив 77% (95% ДІ: 70-83%), а для у разі LDR - 81% (95% ДІ: 74-86%). 5-річна виживаність без ознак BCR у разі HDR становила 60% (95% ДІ: 52-67%), а у разі LDR 56% (95% ДІ: 48-63%). Як зазначалося вище, методи брахітерапії пов'язані з нижчими показниками важкої сечостатевої токсичності порівняно з RP або HIFU: 8% у разі HDR (95% ДІ: 5,1-11%) і 8,1% у разі LDR (95% ДІ: 4,3-13%). Повідомляється про дуже низькі показники тяжкої токсичності для ШКТ: 0% у разі застосування HDR (95% ДІ: 0-0,2%) і 1,5% у разі застосування LDR (95% ДІ: 0,2-3,4%). Брахітерапія з HDR або LDR є ефективним варіантом лікування з прийнятним профілем токсичності. Однак опублікована серія є невеликою та, ймовірно, вказує на занижену звітність про токсичність. Отже, таке лікування має пропонуватися в досвідчених центрах, в ідеалі в рамках рандомізованих клінічних випробувань або проспективних реєстрових досліджень (див. таблицю 6.3.10).

Таблиця 6.3.10: Токсичність, пов'язана з лікуванням, і ймовірність відсутності ознак BCR у відібраних дослідженнях рятувальної брахітерапії за участі щонайменше 100 пацієнтів

Дослідження	Дизайн дослідження	n та тип BT	Медіанний показник FU (міс.)	Токсичність, пов'язана з лікуванням	Ймовірність відсутності ознак BCR
Lopez, <i>et al.</i> 2019 [1125]	багатоцентрове ретроспективне	75 HDR 44 LDR	52	23,5% пізня G3+ GU	5 р. у 71% (95%ДІ: 65.9-75.9%)
Crook, <i>et al.</i> 2019 [1126]	багатоцентрове ретроспективне	100 LDR	54	14% пізня G3 комбінована GI/GU	н.п.
Smith, <i>et al.</i> 2020 [1127]	одноцентрове ретроспективне	108 LDR	76	15,7%/2,8% пізня G3 GI/GU	5 р. у 63.1% 10 р. у 52%
Lyczek, <i>et al.</i> 2009 [1128]	одноцентрове ретроспективне	115 HDR	н.п.	12,2%/0,9% пізня G3+ GU/GI	60% на рівні 40 міс.

BT=брахітерапія; ДІ= довірчий інтервал; G=стадія; GI=шлунково-кишковий тракт; GU=сечостатевий; HDR=висока потужність дози; LDR=низька потужність дози; міс. = місяці; n=кількість пацієнтів; н.п. = не повідомлялося; р. = рік.

6.3.5.2.3.2 Рятівна стереотактична абляційна променева терапія тіла у разі неефективності променевої терапії

6.3.5.2.3.2.1 Онкологічні наслідки та захворюваність

Стереотактична абляційна променева терапія тіла (SABR) (CyberKnife® або терапія з використанням медичного лінійного прискорювача (LINAC)) є потенційно новим життєздатним варіантом лікування місцевого рецидиву після ПТ. Ретельно відібрані пацієнти з хорошим балом за Міжнародною шкалою симптомів з боку простати (IPSS), без обструкції, належним загальним статусом (PS), і гістологічно підтвердженим локалізованим місцевим рецидивом є потенційними кандидатами на SABR. У мета-аналізі і систематичному огляді п'яти переважно ретроспективних досліджень, в які були включені 206 пацієнтів, яких лікували за допомогою CyberKnife® або терапії на основі LINAC були отримані дані щодо оцінки RFS протягом 2 років (61,6%, 95% ДІ: 52,6–69,9%) [1107]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні (n=100) медіанне значення PSA до проведення рятувального лікування становив 4,3 нг/мл у 34% пацієнтів, які отримували ADT протягом дванадцяти місяців (медіана). Усі рецидиви були підтверджені біопсією. Хворих лікували за допомогою CyberKnife® по одноразовій дозі 6 Гр за шість добових фракцій (загальна доза 36 Гр). З медіанною тривалістю спостереження 30 місяців оцінювана 3-річна додаткова виживаність без ознак BCR становила 55% [1129].

Коментар робочої групи: на сьогоднішній день використання системи CyberKnife® є обмеженою, і доступною в окремих закладах на комерційній основі.

У меншій ретроспективній серії випадків, що включали 50 чоловіків з гістологічно підтвердженим місцевим рецидивом, з медіанним рівнем PSA до проведення рятувального лікування, що дорівнює 3,9 нг/мл, лише 15% отримали додаткову ADT. Оцінювана 5-річна додаткова виживаність без ознак BCR становила 60% (медіанна тривалість спостереження 44 місяці), що є результатом, порівняним із серіями випадків лікування пацієнтів за допомогою

RP, HIFU або брахітерапії [1130]. Таблиця 6.3.11 узагальнює результати двох більших серій SABR, привертаючи увагу до онкологічних результатів і захворюваності.

Таблиця 6.3.11: Токсичність, пов'язана з лікуванням, і виживаність без ознак BCR у відібраних дослідженнях SABR, що включають принаймні 50 пацієнтів

Автор	Дизайн дослідження	n та RT-тип	Медіанний показник FU (міс.)	Фракціонування (SD/TD)	ADT	Токсичність, пов'язана з лікуванням	Ймовірність відсутності ознак BCR
Fuller, et al. 2020 [1130]	одноцентрове ретроспективне	50 CyberKnife	44	SD 6.8 Гр TD 34 Гр	7/50	5 р.: 8% пізня стадія G3 +GU	5 р. 60%
Pasquier, et al. 2020 [1129]	багатоцентрове ретроспективне	100 CyberKnife	30	SD 6 Гр TD 36 Гр	34/100 Медіанна тривалість 12 міс.	3 р. ст.2+ GU 20.8% GI 1%	3 р. 55%

BCR = біохімічний рецидив; FU = спостереження; міс. = місяці; n = кількість пацієнтів; RT-тип = тип променевої терапії; SD = доза для одноразового застосування; TD = загальна доза; р. = рік.

6.3.5.2.3.2.2 Захворюваність

У ретроспективному одноцентровому дослідженні за участю 50 послідовних пацієнтів значна хронічна токсичність спостерігалася лише з боку сечостатевої системи (GU): для ступеню тяжкості 2+ та 3+ 5-річні показники становили 17% та 8% відповідно. Токсичність з боку ШКТ >1 ступеню тяжкості не спостерігалася. Слід зазначити, що з п'ятнадцяти пацієнтів, які були сексуально активними перед проведенням рятівної SBRT, дванадцять згодом втратили потенцію [1130]. У серії випадків ретроспективного французького (GETUG) багатоцентрового дослідження (n=100) 3-річні показники токсичності з боку сечостатевої системи та ШКТ ступеню тяжкості 2+ становили 20,8% (95% ДІ: 13–29%) та 1% (95% ДІ: 0,1–5,1%) відповідно [1129].

6.3.5.2.3.2.3 Резюме щодо стереотаксичної абляційної променевої терапії тіла

Незважаючи на обнадійливі результати, кількість пацієнтів, які отримували лікування SABR, є відносно обмеженою. З огляду на рівень побічних ефектів вищого ступеня 2+ з боку сечостатевої системи SABR слід пропонувати лише відібраним пацієнтам у досвідчених центрах у рамках клінічного випробування або добре спланованого проспективного дослідження.

6.3.5.2.4 Рятівна терапія сфокусованим ультразвуком високої інтенсивності (HIFU)

6.3.5.2.4.1 Онкологічні результати

Рятівна HIFU стала альтернативою термічній абляції для рецидивуючого після опромінення РПЗ. Через відносну новизну порівняно з SCAP дані про рятівну HIFU ще більш обмежені. Систематичний огляд і метааналіз включали 20 досліджень (n=1783), в яких оцінювали рятівну HIFU [1107]. Переважна більшість пацієнтів (86%) отримували рятівну HIFU всієї залози. За даними скоригованого зведеного аналізу показник 2-річної виживаності без ознак BCR у разі рятівної HIFU становив 54,14% (95% ДІ: 47,77 - 60,38%), а показник 5-річної виживаності без BCR - 52,72% (95% ДІ: 42,66 - 62,56%). Однак достовірність доказів була низькою. Таблиця 6.3.12 підсумовує результати відбору найбільшої на сьогодні серії випадків рятівної HIFU у контексті онкологічних результатів (лише BCR).

Таблиця 6.3.12: Онкологічні результати відібраної серії випадків рятівної кріоабляції передміхурової залози стосовно не менше 250 пацієнтів

Дослідження	n	Медіанний показник FU (міс.)	Часова точка оцінки результату (міс.)	Ймовірність відсутності ознак BCR	Визначення неефективності
Crouzet, <i>et al.</i> 2017 [1131]	418	39.6	5	49.0%	Критерії за Phoenix
Murat, <i>et al.</i> 2009 [1132]	167	У середньому 18.1	3	25.0% (високий ризик) 53.0% (низький ризик)*	Критерії за Phoenix або позитивна біопсія або початок рятівної терапії після HIFU
Kanthabalan, <i>et al.</i> 2017 [1133]	150	35.0	3	48.0%	Критерії за Phoenix
Jones, <i>et al.</i> 2018 [1134]	100	12.0	1	50.0%	Найнижчий рівень PSA > 0.5 нг/мл або позитивна біопсія

*Результати розподілені за групами ризику до проведення EBRT за класифікацію D'Amico
BCR=біохімічний рецидив; FU=спостереження; міс.=місяці; n=кількість пацієнтів; p.=рік.

6.3.5.2.4.2 Захворюваність

Основні побічні ефекти та ускладнення, пов'язані з рятівним HIFU, включають нетримання сечі, затримку сечі через обструкцію відтоку від сечового міхура, ректоуретральну норицю та ЕД. Систематичний огляд і мета-аналіз показали результати скоригованого об'єднаного аналізу тяжкої сечостатевої токсичності, пов'язаної з рятівною HIFU: 22.66% (95% ДІ: 16.98–28.85%) [1107]. Достовірність доказів була низькою. Таблиця 6.3.13 підсумовує результати відбору найбільшої серії випадків проведення рятівної HIFU на сьогоднішній день за показником сечостатевої токсичності (GU) як наслідків.

Таблиця 6.3.13: Периопераційна захворюваність, еректильна функція та нетримання сечі в окремій серії випадків проведення рятівної HIFU, включаючи принаймні 100 пацієнтів

Дослідження	n	Часова точка оцінки результату (міс.)	Нетримання сечі (%)	Обструкція/ Утримання (%)	Ректоуретральна нориця (%)	Еректильна дисфункція (%)
Crouzet, <i>et al.</i> 2017 [1131]	418	Медіанне значення 39.6	42.3	18.0	2.3	н.п.
Murat, <i>et al.</i> 2009 [1132]	167	Медіанне значення 18.1	49.5	7.8	3.0	н.п.

Kanthabalan, et al. 2017 [1133]	150	24	12.5	8.0	2.0	41.7
Jones, et al. 2018 [1134]	100	12	42.0	49.0	5.0	74.0

**Нетримання сечі визначалося неоднорідно; цифри відображають використання принаймні 1 прокладки.*

ЕД = еректильна дисфункція; н.п. = не повідомлялося; міс. = місяці; n = кількість пацієнтів.

6.3.5.2.4.3 Резюме щодо терапії сфокусованим ультразвуком високої інтенсивності (HIFU)

Існує брак належно визначених даних, що не дозволяє надати будь-які рекомендацій щодо показань до застосування рятівної HIFU в рутинній клінічній практиці. Існує також ризик значної захворюваності, пов'язаної з його використанням в умовах, що вимагають рятівних заходів. Отже, рятівну HIFU слід проводити лише у відібраних пацієнтів у досвідчених центрах у рамках клінічного випробування або добре спланованого проспективного когортного дослідження.

6.3.6 Гормональна терапія пацієнтів з рецидивом

Експертна група провела систематичний огляд, включаючи дослідження, опубліковані з 2000 року [1135]. Були отримані суперечливі результати щодо клінічної ефективності ГТ після попередньої лікувальної терапії первинної пухлини. У деяких дослідженнях повідомлялося про сприятливий ефект ГТ, включаючи єдине РКД, яке стосувалося досліджуваного питання цього огляду (перевага в OS 86% проти 79% у групі ранньої ГТ) [1136]. Інші дослідження не виявили жодних відмінностей між ранньою і запізньою ГТ або її незастосуванням. Одне дослідження виявило несприятливий ефект ГТ [1137]. Це може бути результатом відбору клінічно несприятливих випадків для (ранньої) ГТ та більш інтенсивного діагностичного обстеження та подальшого спостереження за цими пацієнтами.

Досліджена популяція є дуже гетерогенною щодо біології пухлини та, отже, клінічного перебігу. Прогностичні фактори поганих результатів: кастрат-резистентний рак передміхурової залози (CRPC), віддалені метастази, CSS, OS, короткий період часу подвоєння PSA (PSA-DT), високий ступінь за ISUP, високий PSA, підвищений вік і супутні захворювання. У деяких дослідженнях, таких як дослідження Boorjian et al., [1065], пацієнти з високим ризиком, в основному визначаються високим ступенем за ISUP і коротким PSA-DT (найчастіше менше 6 місяців), здається, отримують найбільшу користь від (ранньої) ГТ, особливо чоловіки з довгою очікуваною тривалістю життя.

Даних про ефективність різних видів ГТ не знайдено, хоча малоімовірно, що це матиме значний вплив на результати виживання в цій ситуації. Вважається, що нестероїдні антиандрогени гірші порівняно з кастрацією, але ця різниця не спостерігалася у пацієнтів із стадією M0 [1064]. В одному із включених RCT припустили, що інтермітуюча ГТ є не гіршою за безперервну ГТ за показниками OS та CSS [1138]. Невелику перевагу було виявлено в деяких сферах якості життя (QoL), але не у сукупних наслідках для QoL. Важливе обмеження цього РКД – це відсутність будь-яких критеріїв класифікації, таких як PSA-DT або початкові фактори ризику. На підставі відсутності визначеної ефективності і, безсумнівно, пов'язаних значних побічних ефектів, пацієнти з рецидивом після первинної лікувальної терапії не повинні отримувати стандартну ГТ, оскільки лише незначна частина з них прогресуватиме до

метастазів або смерті, пов'язаної з РПЗ. Метою ГТ має бути покращення OS, відкладене утворення віддалених метастазів та покращення якості життя. Біохімічна відповідь лише на ГТ не має клінічної користі для пацієнта. Для літніх пацієнтів і осіб із супутніми захворюваннями побічні ефекти ГТ можуть навіть зменшити очікувану тривалість життя; зокрема необхідно враховувати фактори ризику з боку серцево-судинної системи [1139, 1140]. Рання ГТ повинна бути зарезервована для тих, хто має найвищий ризик прогресування захворювання, що визначається в основному коротким періодом PSA-DT при рецидиві (<6-12 місяців) або високим початковим ступенем за шкалою ISUP (>2/3) і довгою тривалістю життя.

6.3.7 Спостереження

У невідібраних пацієнтів з рецидивом медіана часу (розрахованого актуарним методом) до розвитку метастазів становитиме 8 років, а медіана часу від метастазування до смерті становитиме ще 5 років [937]. Активне подальше спостереження може бути життєздатним варіантом для пацієнтів з особливостями, пов'язаними з низьким ризиком BCR за шкалою Європейської асоціації урологів (EAU) (див. Розділ 6.3.3), непридатних за класифікацією пацієнтів з очікуваною тривалістю життя менше 10 років або пацієнтів, які не бажають проходити лікування.

6.3.8 Рекомендації щодо терапії другої лінії після лікування з лікувальною метою

Місцеве рятівне лікування	Рейтинг вагомості
Рекомендації щодо BCR після радикальної простатектомії	
Запропонуйте моніторинг, включаючи PSA, пацієнтам з низьким ризиком BCR за шкалою EAU.	Слабка
Запропонуйте ранню рятівну променеву терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT)/об'ємно-дуговою променеву терапію плюс променеву терапію під візуальним контролем для чоловіків із двома послідовними підвищеннями рівня PSA.	Сильна
Негативні результати позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) не повинні відстрочити проведення рятівної променевої терапії (SRT), якщо інше не вказано.	Сильна
Не чекайте досягнення порогового рівня PSA перед початком лікування. Як тільки буде прийняте рішення щодо SRT, слід якнайшвидше провести SRT (принаймні 64 Гр).	Сильна
Запропонуйте гормональну терапію додатково до SRT чоловікам із BCR.	Слабка

Рекомендації щодо BCR після променевої терапії	
Пропонуйте моніторинг, включаючи PSA, пацієнтам з низьким ризиком BCR за шкалою EAU.	Слабка
Пропонуйте лише радикальну простатектомію (RP), брахітерапію, сфокусований ультразвук високої інтенсивності або кріохірургічну абляцію для ретельно відібраних пацієнтів з місцевим рецидивом, підтвердженим біопсією, в рамках клінічних випробувань або добре спланованого проспективного когортного дослідження, що проводиться в досвідчених центрах.	Сильна
Рекомендації щодо рятівного системного лікування	
Не пропонуйте андрогенну деприваційну терапію пацієнтам із стадією M0 з часом подвоєння PSA > 12 місяців.	Сильна

6.4 Лікування метастатичного раку передміхурової залози

6.4.1 Вступ

Усі наявні проспективні дані базуються на визначенні хвороби стадії M1 за допомогою КТ та сканування кісток. Вплив на лікування та результат новішої, більш чутливої візуалізації ще не оцінювався.

6.4.2 Прогностичні фактори

Медіанна виживаність пацієнтів із вперше діагнованими метастазами становить приблизно 42 місяці лише при застосуванні ADT, однак вона дуже варіабельна, оскільки популяція із стадією M1 неоднорідна [1141]. Було запропоновано декілька прогностичних факторів щодо виживаності, включаючи кількість і розташування кісткових метастазів, наявність вісцеральних метастазів, ступінь за класифікацією ISUP, загальний статус (PS) і початковий рівень PSA, лужної фосфатази, але лише деякі з них були перевірені [1142-1145].

«Об'єм» захворювання як потенційний прогностичний фактор був введений в межах порівняння хімічно-гормональної терапії з андрогенною абляцією у рандомізованому дослідженні поширеного захворювання при раку передміхурової залози (CHAARTED) [1145-1147] і було показано, що він є прогностичним у потужному аналізі підгруп щодо переваг додавання ADT до RT простати [1148].

Також було показано, що «метахронне» метастатичне захворювання проти синхронного (або *de novo*) метастатичного захворювання має кращий прогноз [1149].

Базуючись на великій когорті клінічного випробування, що проводить Southwest Oncology Group, SWOG 9346, рівень PSA після 7 місяців застосування ADT був використаний для створення 3 прогностичних груп (див. табл. 6.4.2) [1150]. Було підтверджено, що рівень PSA $\leq 0,2$ нг/мл через 7 місяців можна використовувати в якості прогностичного маркера для чоловіків, які отримували ADT у разі метастатичного захворювання в дослідженні CHAARTED незалежно від додавання доцетаксела [1151].

Таблиця 6.4.1 Визначення великого та малого об'єму та ризику у дослідженнях CHAARTED [1145-1147] та LATITUDE [812]

	Великий	Малий
Дослідження CHAARTED (об'єм)	≥ 4 метастази в кістки, включаючи ≥ 1 за межами хребту або органів тазу АБО Вісцеральні метастази*	Не високий
Дослідження LATITUDE (ризик)	≥ 2 особливості високого ризику: • ≥ 3 метастазів в кістки • вісцеральні метастази • $\geq$ стадія 4 за шкалою ISUP	Не високий

* Лімфовузли не вважаються вісцеральними метастазами.

Таблиця 6.4.2: Прогностичні фактори на основі дослідження SWOG 9346 [1150]

PSA через 7 місяців після кастрації	Медіанна виживаність при монотерапії ADT
$<0,2$ нг/мл	75 місяців

0,2 ≤4 нг/мл	44 місяців
>4 нг/мл	13 місяців

6.4.3 Гормональне лікування першої лінії

Первинна ADT був стандартом лікування більше 50 років [775]. Немає жодних переконливих доказів на користь конкретного типу ADT для онкологічних результатів, ані для орхієктомії, ані для агоніста чи антагоніста лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГ-РГ). Рівень тестостерону знижується набагато швидше при орхієктомії та застосуванні антагоніста ЛГ-РГ, тому пацієнтів із загрозливою компресією спинного мозку або іншими можливими загрозливими ускладненнями раку слід лікувати за допомогою двосторонньої орхідектомії, або антагоністів ЛГ-РГ в якості варіантів, яким надається перевага.

У деяких дослідженнях робиться припущення, що серцево-судинні побічні ефекти менш поширені серед пацієнтів, яких лікують за допомогою антагоністів ЛГ-РГ, ніж тих, яких лікують за допомогою агоністів ЛГ-РГ [795, 1152, 1153]; тому стосовно пацієнтів з уже існуючими серцево-судинними захворюваннями або іншими серцево-судинними факторами ризику можна розглянути можливість лікування антагоністами, якщо обрано хімічну кастрацію.

6.4.3.1 Монотерапія нестероїдними антиандрогенами

На основі Кокранівського огляду, у якому порівнювалася монотерапія нестероїдними антиандрогенами (NSAA) з кастрацією (або медикаментозною або хірургічною), NSAA вважалася менш ефективною з точки зору OS, клінічного прогресування, неефективного лікування та припинення лікування через побічні реакції [1154]. Якість доказів, отриманих під час досліджень, включених до цього огляду, оцінено як помірну.

6.4.3.2 Порівняння переривчастої та постійної андрогенної деприваційної терапії

Три незалежні огляди [1155-1157] і два мета-аналізи [1158, 1159] розглядали клінічну ефективність переривчастої (інтермітуючої) андрогенної деприваційної терапії (IAD). Усі ці огляди включали 8 RCTs, з яких лише 3 проводилися у пацієнтів виключно із захворюванням ст. M1. Решта 5 досліджень включали різні групи пацієнтів, головним чином пацієнтів з місцево-поширеною та метастатичною хворобою з рецидивами.

На даний момент SWOG 9346 є найбільшим дослідженням IAD у пацієнтів зі стадією M1b [1160]. З 3040 обстежених пацієнтів тільки 1535 пацієнтів відповідали критеріям включення. Це підкреслює, що в кращому випадку можна очікувати, що лише 50% пацієнтів з M1b будуть кандидатами на проведення IAD, тобто будуть мати найкращі відповіді щодо PSA. Це було випробування неменшої ефективності, яке надало непереконливі результати: фактична верхня межа була вищою за попередньо встановлену 90% верхню межу 1,2 (HR: 1,1, ДІ: 0,99– 1,23), попередньо встановлена межа неменшої ефективності не була досягнута, і результати не показали значно меншої ефективності для будь-якої групи лікування. Однак на основі цього дослідження не можна повністю виключити нижчу виживаність у разі проведення IAD.

Інші дослідження не показали жодної різниці у виживаності щодо загального HR для OS, що становить 1,02 (0,94–1,11) [1155]. Ці огляди та мета-аналіз дозволили дійти висновку, що

різниця в OS або CSS між IAD і постійної ADT мало ймовірна. Огляд доступних досліджень III фази підкреслив обмеження більшості досліджень та запропонував обережну інтерпретацію результатів не меншої ефективності [1161]. Жодне з випробувань, які стосувалися порівняння IAD з постійною ADT у пацієнтів зі стадією M1, не показало переваги щодо виживаності, але спостерігалася постійна тенденція до покращення OS і PFS при застосуванні постійної ADT. Однак більшість з цих випробувань були випробуваннями не меншої ефективності. У деяких когортах негативний вплив на статеву функцію був менш вираженим під час застосування IAD. Існує тенденція на користь IAD у контексті якості життя, особливо щодо побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, таких як припливи [1162, 1163].

6.4.3.3 Порівняння ранньої та відкладеної андрогенної деприваційної терапії

Зростає кількість доказів того, що ранній початок гормонального лікування також корисний у разі застосування гормональних лікарських засобів нового покоління. Рекомендується раннє лікування до появи симптомів у більшості пацієнтів з метастатичним гормоночутливим захворюванням, незважаючи на відсутність даних рандомізованих випробувань фази III у цих конкретних умовах, а особливо не з комбінованими методами лікування, які сьогодні є стандартними.

Кокранівський огляд 2002 року включав чотири RCTs: рандомізоване дослідження радикальної простатектомії у разі РПЗ ст. I та II (VACURG), дослідження Ради медичних досліджень (MRC) і дослідження Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) (ECOG 7887) [1164]. Ці дослідження проводилися в епоху до вимірювання PSA і включали пацієнтів із прогресуючим метастатичним або неметастатичним РПЗ, які отримували негайну або відкладену ADT [1164]. Жодного покращення за показником CSS при РПЗ не спостерігалось, хоча негайна ADT значно зменшувала прогресування захворювання. Кокранівський аналіз було оновлено в 2019 році та зроблено висновок, що рання ADT, ймовірно, продовжує час до смерті з будь-якої причини та час до смерті через будь-яку причину та час до смерті від РПЗ [1165]. Оскільки аналіз включав лише дуже обмежену кількість пацієнтів зі стадією M1, які не оцінювалися окремо, переваги ранньої ADT у цих умовах залишаються недоведеними. Усі випробування, які тестували комбіновану терапію в умовах метастатичного гормоночутливого захворювання, також включали безсимптомних пацієнтів.

Єдиними кандидатами з метастатичним захворюванням, які можуть бути розглянуті для відстроченого лікування, є безсимптомні пацієнти з великим бажанням уникнути пов'язаних з лікуванням побічних ефектів. Було висвітлено ризик розвитку симптомів і навіть смерті від РПЗ, не отримавши користі від гормонального лікування з відкладеним початком [873, 885], але в епоху, коли ще не використовувалися методи візуалізації наступного покоління.

Пацієнти з відстроченим лікуванням прогресуючого РПЗ повинні піддаватися ретельному спостереженню. Іншим потенційним винятком є пацієнти з рецидивуючим олігометастатичним захворюванням, які мають велике бажання відкласти початок ADT (див. Розділ 6.4.7).

6.4.4 Комбінована терапія

Усі наведені нижче комбіновані види терапії вивчалися за умови постійної, а не інтермітуючої ADT.

6.4.4.1 «Повна» андрогенна блокада за допомогою NSAA попередніх поколінь

Найбільше РКД за участі 1286 пацієнтів зі стадією M1b не виявило різниці між хірургічною кастрацією з або без флутаміду [1166]. Однак результати з іншими антиандрогенами або методами кастрації відрізняються, та систематичні огляди показали, що комбінована андрогенна блокада (CAB) з використанням NSAA, здається, забезпечує невелику перевагу у виживаності понад 5 років (<5%) порівняно з монотерапією (хірургічною кастрацією або застосуванням агоністів ЛГ-РГ) [1167, 1168] [1169], але ця мінімальна перевага у невеликій групі пацієнтів повинна бути збалансована порівняно з посиленням побічних ефектів, що пов'язані з тривалим застосуванням NSAA. Крім того, нові комбіновані види лікування (див. Таблиці 6.4.3, 6.4.4, 6.4.5) є більш ефективними, як показано окремо для ензалутаміду порівняно з NSAA у дослідженні III фази [1170], тому комбінацію з NSAA слід розглядати, лише якщо інша комбінована терапія недоступна.

6.4.4.2 Андрогенна депривація у поєднанні з іншими засобами

6.4.4.2.1 Андрогенна деприваційна терапія у поєднанні з хіміотерапією

Було проведено три великі РКД [881, 1145, 1171]. Усі випробування порівнювали лише ADT як стандарт лікування (SOC) з ADT у комбінації з негайним застосуванням доцетакселу (75 мг/м² кожні 3 тижні протягом 3 місяців після початку ADT). Первинною метою всіх трьох досліджень було оцінити показник OS. Основні результати підсумовані в таблиці 6.4.3.

Таблиця 6.4.3: Основні результати - Гормональне лікування в поєднанні з хіміотерапією

	STAMPEDE [881, 1172]		GETUG-AFU 15 [1171]		CHAARTED [1145,1146]	
	ADT	ADT + доцетаксел + P	ADT	ADT + доцетаксел	ADT	ADT + доцетаксел
ст. N (вузлова)	1,184	592	193	192	393	397
Вперше діагностоване захворювання ст. M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Ключові критерії включення	Хворі, яким призначають тривалий курс ADT - вперше діагностоване захворювання ст. M1 або ситуації N+ - місцево прогресуючий (не менше двох (?) пухлин стадій cT3 cT4, ступінь тяжкості за ISUP ≥4, PSA ≥40 нг/мл) - рецидивуюче захворювання, що лікується місцево з рівнем PSA >4 нг/мл і PSA-DT <6міс. або PSA >20 нг/мл, або вузловий або метастатичний рецидив		Метастатична хвороба Оцінка за шкалою Карновського ≥70%		Метастатична хвороба ст. загального стану за шкалою ECOG 0, 1 або 2	
Первинна кінцева точка	OS		OS		OS	
Медіанне спостереження (міс.)	43; 78.2 (M1оновлення)		50		54 (оновлення)	

HR (95% ДІ)	0.78 (0.66-0.93)	1.01 (0.75-1.36)	0.72 (0.59-0.89)
Тільки M1			
N	1,086	-	-
HR (95% ДІ)	0.81 (0.69-0.95)	-	-

ADT=андрогенна деприваційна терапія; ДІ=довірчий інтервал; ECOG=Східна кооперативна онкологічна група; HR=відношення ризиків; ISUP=Міжнародне товариство урологічної патології; міс.=місяць; n=кількість пацієнтів; OS=загальна виживаність; P=преднізон; PSA-DT=період часу подвоєння специфічного антигену передміхурової залози.

У дослідженні GETUG 15 в усіх пацієнтів був РПЗ зі ст. M1, або *de novo*, або після первинного лікування [1171]. Вони були розподілені на основі попереднього лікування та факторів ризику за Glass [1142]. У дослідженні CHAARTED застосовувалися такі ж критерії включення, а пацієнтів розподіляли відповідно до об'єму захворювання (див. таблицю 6.4.1) [1145].

STAMPEDE - це багатоетапне випробування з кількома групами, в якому контрольна група (монотерапія ADT) включала 1184 пацієнтів. В одній з експериментальних груп застосовували доцетаксел у комбінації з ADT (n=593), в іншій – доцетаксел у комбінації із золедроновією кислотою (n=593). Були включені пацієнти зі ст. M1 або з N1, або ті, хто відповідав за двома з 3 наступних критеріїв: T3/4, PSA $\geq$ 40 нг/мл або 4–5 ступінь за ISUP. Також були включені хворі з рецидивом після місцевого лікування, якщо вони відповідали одному з наступних критеріїв: PSA $\geq$ 4 нг/мл з PSA-DT <6 місяців або PSA $\geq$ 20 нг/мл, N1 або M1. Розподілення за об'ємом метастатичного захворювання (великий/малий об'єм) не використовувалося. [881]. У всіх 3 випробуваннях токсичність була в основному гематологічною приблизно з 12–15% нейтропенією 3-4 ступеня та 6–12% фебрильною нейтропенією 3-4 ступеня. Було продемонстровано користь застосування рецептора гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (GCSF) для зменшення фебрильної нейтропенії. Первинна або вторинна профілактика зі застосуванням GCSF повинна ґрунтуватися на існуючих настановах [1173, 1174].

Виходячи з цих даних, початкове введення доцетаксела у поєднанні з ADT слід розглядати як стандарт у чоловіків, у яких виявлені метастази при першому зверненні, за умови, що вони відповідають достатньою мірою критеріям застосування цього лікарського засобу [1174]. Доцетаксел використовується у стандартній дозі 75 мг/м² у комбінації зі стероїдами в якості премедикації. Безперервна терапія пероральними кортикостероїдами не є бов'язковою.

В аналізах підгруп у випробуваннях GETUG-AFU 15 і CHAARTED сприятлива дія додавання доцетакселу до ADT є найбільш очевидною у чоловіків з новоутвореною (*de novo*) метастатичною хворобою великого об'єму [1146, 1147], тоді як він був в однаковому діапазоні незалежно від обсягу за результатами *post-hoc* аналізу в межах випробування STAMPEDE [1172]. Ефекти були менш очевидними у чоловіків, які попередньо отримували місцеве лікування, хоча їхня кількість була невеликою, а частота явищ нижчою. Систематичний огляд і мета-аналіз, які включали ці 3 випробування, показали, що додавання доцетакселу до SOC покращує виживаність [1174]. HR, що дорівнює 0,77 (95% ДІ: 0,68-0,87, p <0,0001, призводить до абсолютного покращення 4-річної виживаності на 9% (95% ДІ: 5-14). Доцетаксел, що додається до SOC, також покращує показник виживаності без невдач (FFS) з HR 0,64 (0,58–0,70, p <0,0001), що означає зниження абсолютної частоти невдач за 4 роки 16% (95% ДІ: 12–19).

6.4.4.2.2 Комбінація з новими гормональними методами лікування (абіратероном, апалутамідом, ензалутамідом)

У двох великих RCT (STAMPEDE, LATITUDE) досліджували додавання абіратерону ацетату (1000 мг/добу) та преднізону (5 мг/добу) до ADT у чоловіків з метастатичним

гормоночутливим РПЗ (mHSPC) [40, 812, 1175]. Головною метою обох випробувань було покращення OS. Обидва випробування показали значну користь за показником OS. У дослідженні LATITUDE, до якого були включені лише пацієнти з метастатичним захворюванням високого ризику, HR досягав 0,62 (0,51–0,76) [812]. HR у дослідженні STAMPEDE був дуже схожим - 0,63 (0,52–0,76) у загальній популяції пацієнтів (з метастазами та без метастазів), а у підгрупі пацієнтів з метастазами HR становив 0,61 [40]. У той час як лише пацієнти з високим ризиком були включені до дослідження LATITUDE, *post-hoc* аналіз в межах випробування STAMPEDE показав однакову користь незалежно від ризику чи класифікації за об'ємом [1176].

Усі вторинні цілі, такі як PFS, час до радіографічного прогресування, час до виникнення болю або час до призначення хіміотерапії були позитивними та на користь комбінації. Основні результати підсумовані в таблиці 6.4.4. Не спостерігалось жодних відмінностей у показниках смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням комбінацією ADT плюс AAR порівняно з монотерапією ADT (HR: 1,37 [0,82–2,29]). Однак удвічі більше пацієнтів припинили лікування через токсичність у групах, де застосовувалося комбіноване лікування, у дослідженні STAMPEDE (20%) порівняно з LATITUDE (12%). На основі цих даних початкову AAR у комбінації з ADT слід розглядати як стандарт у чоловіків, у яких при початковому обстеженні виявлені метастази, за умови, що вони достатньо мірою відповідають критеріям застосування прийому препарату (див. таблицю 6.4.4) [1175].

У трьох великих RCT (ENZAMET, ARCHES і TITAN) протестували додавання антагоністів андрогенного рецептора (AR) до ADT у чоловіків з mHSPC [810, 811, 1170]. У дослідженні ARCHES первинною кінцевою точкою була радіографічний показник PFS (rPFS). Радіографічний показник PFS був значно покращений у комбінації ензалутаміду та ADT з HR 0,39 (0,3–0,5). Приблизно 36% пацієнтів мали захворювання малого об'єму; у близько 25% проводилося попереднє місцеве лікування та 18% пацієнтів раніше отримували доцетаксел. У дослідженні ENZAMET первинною кінцевою точкою була OS. Додавання ензалутаміду до ADT покращило OS з HR 0,67 (0,52–0,86). Приблизно половина пацієнтів застосовувала одночасно доцетаксел; приблизно 40% пацієнтам проводили попередньо місцеву терапію, а приблизно половина пацієнтів мали захворювання малого об'єму [811]. У дослідженні TITAN використовували ADT плюс апалутамід, а rPFS та OS були основними кінцевими точками. Радіографічний показник PFS була значно покращений завдяки додаванню апалутаміду з HR 0,48 (0,39–0,6); показник OS через 24 місяці було покращено у разі застосування комбінації з HR 0,67 (0,51–0,89). У цьому дослідженні 16% пацієнтам проводили попередньо місцеву терапію, 37% мали захворювання малого об'єму, а 11% попередньо отримували доцетаксел [810].

Таким чином, додавання нових антагоністів AR демонструє значуще покращення клінічних результатів без переконливих доказів відмінностей між підгрупами. Більшість пацієнтів, які отримували лікування, мали новоутворене (*de novo*) метастатичне захворювання, і в цій ситуації докази є найбільш переконливими. У випробуваннях з новими антагоністами AR частка пацієнтів мала метакронне захворювання (див. табл. 6.4.5); отже, застосування комбінації слід також розглядати для чоловіків, у яких захворювання прогресує після радикальної місцевої терапії. Нарешті, наразі неясно, чи має додаткові переваги за показником OS додавання нового антагоністу AR плюс доцетаксел. Потрібні дані тривалішого спостереження, щоб стало можливим зробити остаточний висновок. На даний момент,

оскільки токсичність явно зростає, антагоністи AR плюс доцетаксел не слід застосовувати поза клінічними випробуваннями.

Повідомлялося, що додавання абіратерону до ADT і доцетакселу має переваги за показником rPFS та OS у дослідженні PEACE-1 [1176b]. Питання офіційної рекомендації буде розглянуто після публікації даних.

Таблиця 6.4.4: Результати, отримані у групі G дослідження STAMPEDE та дослідження LATITUDE

	STAMPEDE [40]		LATITUDE [812]	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + плацебо	ADT + AA + P
ст. N (вузлова)	957	960	597	602
Вперше діагностоване захворювання ст. N +	20%	19%	0	0
Вперше діагностоване захворювання ст. M+	50%	48%	100%	100%
Ключові критерії включення	Хворі, яким призначають тривалий курс ADT - вперше діагностоване захворювання ст. M1 або ситуації N+ - місцево прогресуючий (не менше двох (?) пухлин стадій cT3 cT4, ступінь тяжкості за ISUP ≥4, PSA ≥40 нг/мл) - рецидивуюче місцево ліковане захворювання з PSA >4 нг/мл і PSA-DT <6 міс. або PSA >20 нг/мл, або вузловий або метастатичний рецидив		Вперше діагностоване захворювання ст. M1 та 2 з 3 факторів ризику: ступінь за ISUP ≥4, ≥3 уражень кісток, вісцеральні метастази, що піддаються вимірюванню	
Первинна мета	OS		OS Радіографічний показник PFS	
Медіанна тривалість спостереження (міс.)	40		30.4	
3-р. OS	83% (ADT + AA + P) 76% (ADT)		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + плацебо)	
HR (95% ДІ)	0.63 (0.52 - 0.76)		0.62 (0.51-0.76)	
Тільки M1				
N	1,002		1,199	
3-р. OS	Дані відсутні		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + плацебо)	
HR (95% ДІ)	0.61 (0.49-0.75)		0.62 (0.51-0.76)	
HR	FFS (біологічні, радіологічні, клінічні ознаки або смерть): 0.29 (0.25-0.34)		Радіографічний показник PFS: 0.49 (0.39-0.53)	

AA=абіратерону ацетат; ADT=андрогенна деприваційна терапія; ДІ=довірчий інтервал; FFS=виживаність без невдач; HR=відношення ризиків; ISUP=Міжнародне товариство урологічної патології; міс. = місяць; n=кількість пацієнтів; NA=дані відсутні; OS=загальна виживаність; P=преднізон; PFS=виживаність без прогресування; PSA=специфічний антиген передміхурової залози; p. = рік.

Таблиця 6.4.5 Результати досліджень ENZAMET і TITAN

	ENZAMET [1170]		TITAN [810]	
	ADT+ антагоніст попередніх поколінь +/-доцетаксел (SOC)	ADT + ензалутамід +/- доцетаксел	ADT + плацебо	ADT + апалутамід
ст. N (вузлова)	562	563	527	525
Вперше діагностоване захворювання ст. M+	72.1%	72.5%	83.7%	78.3%
Малий об'єм	47%	48%	36%	38%
Первинна мета	OS		OS Радіографічний показник PFS	
Медіанна тривалість спостереження (міс.)	34		30.4	
3-р. OS	3-р. показник виживаності: 80% (ADT + ензалутамід) 72% (SOC)		2-р. показник виживаності: 84% (ADT + апалутамід) 74% (ADT + плацебо)	
HR (95% ДІ) для OS	0.67 (0.52-0.86)		0.67 (0.51-0.89)	

ADT=андрогенна деприваційна терапія; ДІ=довірчий інтервал; HR=відношення ризиків; міс.=місяць; n=кількість пацієнтів; OS=загальна виживаність; SOC=стандарт лікування; PFS=виживаність без прогресування; p. = рік.

6.4.5 Вибір лікування та відбір пацієнтів

Комбінована терапія на основі ADT є SOC для пацієнтів із вперше діагностованим mHSPC. Немає жодних даних про безпосереднє порівняння 6 циклів доцетакселу та безперервного застосування комбінації абіратерону ацетату і преднізону (AAP) або апалутаміду або ензалутаміду при вперше діагностованому mHSPC. Проте протягом певного періоду пацієнтам, які брали участь у дослідженні STAMPEDE, рандомізовано додавали абіратерон або доцетаксел до SOC. Були вилучені дані, отримані у двох експериментальних групах, хоча це не було попередньо визначено в протоколі, і тому дані не використовувалися у цьому порівнянні. Перевага за показником виживаності в обох лікарських засобах виявилася однаковою [1177], повідомлялося, що у пацієнтів, які отримували AAP плюс SOC, спостерігалось клінічно значуще покращення показників загальної якості життя (QoL) протягом перших двох років, порівняно з пацієнтами, які отримували доцетаксел, але статистичної значущості не було досягнуто [1178]. Також у межах мета-аналізу у жодного з препаратів не було виявлено значущої переваги за показником OS [1179]. Обмеження мережових мета-аналізів включають варібельні популяції пацієнтів з різними показниками

користі лікування та періодами спостереження. У систематичному огляді і мета-аналізі STOPCAP, було встановлено, що ААР має найвищу ймовірність бути найефективнішим лікуванням [1180]. Обидва методи лікування мають різні побічні ефекти, що залежать від конкретного засобу, і вимагають ретельного моніторингу побічних ефектів під час лікування. Таким чином, вибір, швидше за все, буде залежати від уподобань пацієнта, конкретних побічних ефектів, відповідності критеріям застосування доцетакселу, його доступності та вартості.

Було проведено декілька мережевих мета-аналізів опублікованих даних, на підставі яких дійшли висновку, що комбінована терапія є більш ефективною, ніж застосування тільки ADT, але не було чітко доведено, що будь-яка з комбінацій є кращою порівняно з іншими [1181, 1182]. Отже, пацієнтам слід пропонувати комбіноване лікування, якщо немає явних протипоказань, або коли вони звертаються з безсимптомним захворюванням і дуже короткою очікуваною тривалістю життя (внаслідок не-онкологічних супутніх захворювань).

6.4.6 Лікування первинної пухлини при вперше виявленому метастатичному захворюванні

Перше зареєстроване дослідження, в якому оцінювали RT передміхурової залози у чоловіків з метастатичним чутливим до кастрації захворюванням, було HORRAD. Чотириста тридцять два (432) пацієнти були рандомізовано поділені на групи, де застосовували лише ADT або ADT плюс променеву терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT) з променевою терапією з візуальним контролем (IGRT) передміхурової залози. Значущої різниці за загальною виживаністю не спостерігалось (HR: 0,9 [0,7–1,14]), показник медіани часу до прогресування PSA значно покращився в групі RT (HR: 0,78 [0,63–0,97]) [1183]. У дослідженні STAMPEDE оцінювали 2061 чоловіка з mCSPC, які були рандомізовано розподілені за групами: група, де застосовували лише ADT, та група, де застосовували ADT плюс RT передміхурової залози. Це дослідження підтвердило, що у невідібраних пацієнтів RT первинної пухлини не покращує OS [1148]. Однак, після отримання результатів дослідження CHAARTED і до аналізу даних був проведений пошук інформації про початкові скринінгові дослідження, а пацієнтів розподілили за малим або великим об'ємом захворювання. У підгрупі з малим обсягом (n=819) спостерігалася значуща перевага за показником OS завдяки додаванню RT передміхурової залози, і слід підкреслити, що ця перевага була досягнута без підвищення дози. Слід враховувати дози та схему дозування, що використовувалися у дослідженні STAMPEDE (55 Гр за 20 добових фракцій протягом 4 тижнів або 36 Гр по 6 Гр кожні 6 тижнів або біологічно еквівалентна загальна доза 72 Гр). Тому слід розглядати можливість проведення RT передміхурової залози лише у пацієнтів з метастатичним захворюванням малого об'єму. Слід зазначити, що лише 18% цих пацієнтів додатково отримували доцетаксел, і жоден пацієнт не отримував додатково ААР, тому не можна дати чітку рекомендацію щодо потрібних комбінацій. Крім того, незрозуміло, чи можна ці дані екстраполювати на RP в якості місцевого лікування, оскільки очікуються результати досліджень, що проводяться.

У систематичному огляді та мета-аналізі із включенням двох вищезазначених РКД автори виявили, що, загалом не було доказів того, що додавання RT передміхурової залози до ADT покращує виживаність у невідібраних пацієнтів (HR: 0,92, 95% ДІ: 0,81–1,04, p=0,195) [1184]. Однак спостерігалася явна різниця в ефекті метастатичного навантаження на виживаність з абсолютним покращенням на 7% за 3-річним показником виживаності у чоловіків, які мали чотири або менше кісткових метастазів.

6.4.7 Терапія, спрямована на метастази у пацієнтів зі ст. M1

У пацієнтів з рецидивом після місцевого лікування була запропонована терапія, спрямована на метастази, з метою відтермінування системного лікування. Проводяться два рандомізовані

дослідження II фази, в яких тестують терапію, спрямовану проти метастазування (MDT) із застосуванням хірургії ± SABR, у порівнянні з наглядом [1185] або SABR у порівнянні з наглядом у чоловіків з олігорецидивним РПЗ [1098]. Олігорецидив визначався як ≤ 3 уражень при проведенні лише холін-ПЕТ/КТ [1185] або при традиційній візуалізації за допомогою МРТ/КТ та/або скануванні кісток [1098]. Розмір вибірки був невеликим: 62 і 54 пацієнти відповідно, у значної частини з них спостерігалось тільки вузлове захворювання [1185]. Вживаність без андрогенної деприваційної терапії була первинною кінцевою точкою в одному дослідженні, яке тривало довше з MDT, ніж з наглядом [1185]. Первинною кінцевою точкою в дослідженні ORIOLE було прогресування хвороби через 6 місяців, яке було значно нижчим при проведенні SBRT, ніж при застосуванні нагляду (19% проти 61%, $p=0,005$) [1098]. Наразі немає даних про покращення показника OS. Два комплексних огляди відзначали MDT (SABR) як перспективний терапевтичний підхід, який все ще повинен вважатися експериментальним, поки не будуть доступні результати РКД, що зараз проводиться [1186, 1187].

6.4.8 Рекомендації щодо лікування першої лінії метастатичного захворювання

Усі наступні твердження ґрунтуються на метастатичному захворюванні, визначеному за допомогою сцинтиграфії кісток і КТ-сканування

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Запропонуйте негайне системне лікування за допомогою андрогенної деприваційної терапії (ADT) для полегшення симптомів і зниження ризику потенційно серйозних наслідків прогресуючої хвороби (компресії спинного мозку, патологічні переломи, обструкція сечоводу) у пацієнтів із симптоматичним перебігом ст. M1.	Сильна
Запропонуйте антагоністи ЛГ-РГ або орхієктомію перед початком ADT, особливо у пацієнтів із загрозливими клінічними ускладненнями, такими як компресія спинного мозку або інфравезикальна обструкція.	Сильна
Запропонуйте раннє системне лікування пацієнтам зі ст. M1, які не мають симптомів захворювання.	Сильна
Запропонуйте короточасне введення антагоніста андрогенного рецептора (AR) попередніх поколінь пацієнтам зі ст. M1, які починають приймати агоніст ЛГ-РГ, щоб зменшити ризик феномену «спалаху» (тимчасового збільшення рівнів тестостерону в організмі).	Слабка
Не пропонуйте пацієнтам із захворюванням ст. M1 монотерапію антагоністами AR.	Сильна
Обговоріть комбіновану терапію, включаючи ADT плюс системну терапію, з усіма пацієнтами зі ст. M1.	Сильна
Не пропонуйте монотерапію ADT пацієнтам, у яких вперше виявлено захворювання ст. M1, якщо вони не мають протипоказань для комбінованої терапії та мають достатню очікувану тривалість життя, щоб отримати користь від комбінованої терапії (≥ 1 року) і готові нести підвищений ризик розвитку побічних ефектів.	Сильна
Запропонуйте ADT у поєднанні з хіміотерапією (доцетакселом) пацієнтам, які звернулися вперше із захворюванням ст. M1 і які відповідають критеріям застосування доцетакселу.	Сильна
Запропонуйте ADT у поєднанні з абіратерону ацетатом плюс преднізолон або апалутамід або ензалутамід пацієнтам, у яких вперше виявлено захворювання ст. M1 і які придатні для режиму лікування.	Сильна

Запропонуйте ADT у поєднанні з променевою терапією (RT) передміхурової залози (використовуючи дози та схему дослідження STAMPEDE) пацієнтам, у яких вперше виявлено захворювання ст. M1 і які мають захворювання малого об'єму (за критеріями CHAARTED).	Сильна
Не пропонуйте ADT у поєднанні з будь-яким місцевим лікуванням (RT /хірургією) пацієнтам, у яких вперше виявлено захворювання ст. M1 і які мають захворювання великого обсягу (за критеріями CHAARTED) поза клінічними дослідженнями (за винятком контролю симптомів).	Сильна
Не пропонуйте ADT у поєднанні з хірургічним втручанням пацієнтам зі ст. M1 поза клінічними випробуваннями.	Сильна
Пропонуйте терапію, спрямовану проти метастазування, лише пацієнтам зі ст. M1 у рамках клінічних випробувань або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильна

6.5 Лікування: резистентний до кастрації РПЗ (CRPC)

6.5.1 Визначення CRPC

Кастраційний рівень тестостерону <50 нг/дл або 1,7 нмоль/л, а також:

а. Біохімічне прогресування: Три послідовні випадки підвищення PSA з інтервалом принаймні в один тиждень, що призводить до двох випадків підвищення на 50% від найменшого спостереженого значення, а PSA >2 нг/мл або

б. Радіографічне прогресування: поява нових уражень: два або більше нових уражень кістки, що спостерігаються при скануванні кісток, або ураження м'яких тканин, що встановлюються за допомогою критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) [1188]. Лише наявність симптоматичного прогресування слід ставити під сумнів і проводити подальше дослідження. Його недостатньо для діагностики CRPC.

6.5.2 Ведення метастатичного CRPC - загальні аспекти

Вибір лікування метастатичного (mCRPC) є багатофакторним і, як правило, залежить від:

- попереднього лікування метастатичного гормоночутливого РПЗ (mHSPC) та неметастатичного гормоночутливого РПЗ (non-mHSPC);
- попереднього лікування mCRPC;
- якості відповіді та швидкості прогресування під час попереднього лікування;
- відомої перехресної резистентності між лікарськими засобами, націленими на андрогенні рецептори (ARTA);
- одночасного лікування та відомих видів взаємодії лікарських засобів (див. затверджену коротку характеристику лікарського засобу);
- відомих генетичних змін та статусу високого рівня мікросателітної нестабільності (MSI-H)/дефіциту репарації помилково спарених нуклеотидів (dMMR);
- відомих гістологічних варіантів та дефіциту репарації ДНК (розгляньте терапію на основі платини або таргетну терапію, наприклад інгібіторів ферменту полі-АДФ-рибopolімери (PARPi));
- локального статусу схвалення лікарських засобів та ситуації з відшкодуванням;
- наявних клінічних досліджень;
- пацієнта і його супутніх захворювань.

6.5.2.1 Молекулярна діагностика

Усім пацієнтам з метастазами слід запропонувати соматичне геномне тестування на гомологічні дефекти репарації та MMR, бажано на тканині метастатичної карциноми, але також можна проводити тестування на первинній пухлині. Як альтернатива, але все у менш поширених випадках, генетичне тестування циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) є варіантом

і використовується в деяких випробуваннях. Один тест, FoundationOne® Liquid CDx, був схвалений FDA [1189]. Оцінка на дефектну репарацію помилково спарених нуклеотидів ДНК у пухлині (MMR) може бути виконана за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження на виявлення білків MMR генів (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1* і *PMS2*) та/або аналізів методом секвенування наступного покоління (NGS) [1190]. Рекомендується тестування зародкової лінії на наявність мутацій генів BRCA1/2, ATM і MMR для випадків РПЗ високого ризику, особливо для метастатичного, якщо є клінічні показання.

Молекулярну діагностику має проводити сертифікована (акредитована) установа з використанням стандартної мультиплікаційної процедури секвенування наступного покоління (NGS) (мінімальна глибина охоплення 200 X). Гени та відповідні екзони повинні бути перерахованим; для отримання всієї клінічно значущої інформації необхідно досліджувати на злиття та експресію білка не тільки ДНК на наявність мутацій, але й РНК. Важливою особливістю є підтримка прийняття рішень, яка допомагає оцінити мутації відповідно до їхньої клінічної релевантності [1191, 1192].

Повідомлялося про докази 1 рівня для використання PARPi [1193-1195]. Високий рівень мікросателітної нестабільності (MSI-H) (або дефіцит MMR (dMMR)) зустрічається при РПЗ у поодиноких випадках, але для цих пацієнтів доступний пембролізумаб, що схвалений FDA і може бути цінним додатковим варіантом лікування [1196, 1197].

Молекулярне тестування зародкової лінії обговорюється в Розділі 5.1.3 – Генетичне тестування на успадкований РПЗ. Рекомендації щодо тестування зародкової лінії наведені в розділі 5.1.4.

6.5.3 Рішення щодо лікування та послідовність доступних варіантів

Схвалені лікарські засоби для лікування mCRPC в Європі: доцетаксел, абіратерон/преднізолон, ензалутамід, кабазитаксел, олапариб і радій-223. Як правило, послідовне введення ARTA, таких як абіратерон і ензалутамід, не рекомендується, особливо якщо час відповіді на ADT і на перший засіб ARTA був коротким (≤ 12 місяців), і наявні ознаки високого ризику швидкого прогресування (див. детальне обговорення в розділі 6.5.8.2) [1198, 1199].

Застосування хіміотерапії доцетакселом і наступне введення кабазитакселу у послідовності лікування рекомендовано і має застосовуватися досить рано, коли пацієнт ще придатний для хіміотерапії. Це є підтверджено переконливими доказами [1198].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 препарат радій-223 в Україні не зареєстрований.

6.5.4 Неметастатичний CRPC

Часте визначення PSA у чоловіків, які отримували ADT, призвело до більш раннього виявлення біохімічного прогресування. Приблизно у третини цих чоловіків протягом двох років з'являються метастази в кістках, які виявляють за допомогою звичайного методу візуалізації [207].

У чоловіків з CRPC і без виявлених клінічних метастазів за допомогою сканування кісток і КТ сканування, вихідного рівня PSA, швидкість PSA та PSA-DT були пов'язані з часом, що минув до появи перших метастазів у кістках, періодом вживаності без метастазів у кістки та OS [207, 1200]. Ці фактори можуть бути використані у прийнятті рішення про те, яких пацієнтів слід оцінювати на наявність метастатичного захворювання. У заяві Групи радіографічної оцінки РПЗ для виявлення прогресуючих рецидивів (RADAR), зроблених за результатами досягнутого консенсусу, запропоновано проводити сканування кісток і КТ, коли рівень PSA досягає 2 нг/мл, і якщо результат був негативним, тестування слід повторити, коли PSA досягне 5 нг/мл, і знову після кожного подвоєння рівня PSA на основі результатів аналізу PSA кожні три місяці у чоловіків з безсимптомним перебігом [1201]. Пацієнти з симптомами повинні

пройти відповідні дослідження незалежно від рівня PSA. З більш чутливими методами візуалізації, такі як сканування ПЕТ-КТ на основі PSMA або MPT всього тіла, більшій кількості пацієнтів діагностують mCRPC на ранній стадії [1202]. Залишається незрозумілим, чи використання ПЕТ-КТ на основі PSMA покращує результат в цій ситуації.

Три великі РКД фази III: PROSPER [1203], SPARTAN [1204] і ARAMIS [1205], оцінювали виживаність без метастазів як первинну кінцеву точку у пацієнтів з неметастатичним nmCRPC (nmCRPC) (M0 CRPC), які отримували ензалутамід (PROSPER) порівняно з плацебо або апалутамідом (SPARTAN) порівняно з плацебо або даролутамідом порівняно з плацебо (ARAMIS), відповідно (див. таблицю 6.5.1). Статус M0 встановлено за допомогою КТ та сканування кісток. Були включені тільки пацієнти з високим ризиком розвитку метастазів з коротким PSA-DT ≤ 10 місяців. Характеристики пацієнтів у випробуваннях виявили, що приблизно дві третини учасників мали PSA-DT < 6 місяців. Усі випробування показали значущу перевагу за показником виживаності без метастазів. Усі три випробування показали покращення виживаності після спостереження понад 30 місяців. З огляду на тривале лікування пацієнтів з безсимптомним перебігом хвороби цими засобами, що націлені на андрогенний рецептор (AR), необхідно враховувати потенційні побічні ефекти та повідомити про це пацієнта.

Таблиця 6.5.1: Рандомізовані контрольовані дослідження III фази – nmCRPC

Дослідження	Втручання	Порівняння	Критерії відбору	Основні результати
ARAMIS 2019, 2020 [1205, 1206]	ADT + даролутамід	ADT + плацебо	nmCRPC; базовий рівень PSA ≥ 2 нг/мл PSA-DT ≤ 10 міс.	59% скорочення прогресування у віддалених ділянках або смерті Медіана MFS: даролутамід 40,4 порівняно з плацебо 18,4 міс.; 31% зниження ризику смерті HR=0,69 (95% ДІ: 0,53–0,88) p=0,003
PROSPER 2018, 2020 [1203, 1207]	ADT + ензалутамід	ADT + плацебо	nmCRPC; базовий рівень PSA ≥ 2 нг/мл PSA-DT ≤ 10 міс.	71% скорочення прогресування у віддалених ділянках або смерті Медіана MFS: ензалутамід 36,6 порівняно з плацебо 14,7 міс.; 27% зниження ризику смерті HR=0,73 (95% ДІ: 0,61–0,89) p= 0,001
SPARTAN 2018, 2021 [1204, 1208]	ADT + апалутамід	ADT + плацебо	nmCRPC; базовий рівень PSA ≥ 2 нг/мл PSA-DT ≤ 10 міс.	72% скорочення прогресування у віддалених ділянках або смерті Медіана MFS: апалутамід

				40,5 проти плацебо 16,2 місяців; 22% зниження ризику смерті HR=0,78 (95% ДІ: 0,64–0,96) p=0,0161
--	--	--	--	---

ADT=андрогенна деприваційна терапія; ДІ=довірчий інтервал; HR=відношення ризиків; MFS=виживаність без метастазів; mCRPC=неметастатичний резистентний до кастрації РПЗ; PSA-DT=період часу подвоєння специфічного антигену передміхурової залози.

6.5.5 Метастатичний CRPC

Решта цього розділу присвячена клінічному веденню чоловіків з mCRPC, підтвердженим за допомогою традиційного методу візуалізації.

6.5.5.1 Традиційна андрогенна депривація при CRPC

Згодом у чоловіків з РПЗ з'являються ознаки прогресування хвороби, незважаючи на кастрацію. Два дослідження показали лише незначну перевагу за показником виживаності у пацієнтів, які залишаються на аналогах ЛГ-РГ в межах терапії другої та третьої лінії [1209, 1210]. Однак, за відсутності перспективних даних, помірні потенційні переваги продовження кастрації переважають мінімальний ризик лікування. Крім того, всі наступні методи лікування вивчаються у чоловіків, яким проводять пригніченням андрогенів, тому його слід продовжувати у цих пацієнтів.

6.5.6 Лікування першої лінії метастатичного CRPC

6.5.6.1 Абіратерон

Абіратерон оцінювали у 1088 пацієнтів з mCRPC, які раніше не отримували хіміотерапії, які мають безсимптомний перебіг, або пацієнтів з помірними симптомами, у межах III фази дослідження COU-AA-302. Пацієнти були рандомізовано відібрані для прийому абіратерону ацетату або плацебо, в обох випадках у комбінації з преднізоном [1211]. Були виключені пацієнти з вісцеральними метастазами. Основними факторами віднесення до певної групи були показник PS 0 або 1 за шкалою ECOG і безсимптомний перебіг захворювання або перебіг з помірними симптомами. Загальна виживаність та rPFS були основними кінцеві точки. Після медіанного періоду спостереження 22,2 місяці спостерігалось значне покращення показника rPFS (медіанна тривалість 16,5 проти 8,2 місяців, HR: 0,52, $p < 0,001$), і дослідження було «розсліпленим». При остаточному аналізі з медіанним періодом спостереження, що дорівнює 49,2 місяці, кінцева точка OS була значно позитивною (34,7 проти 30,3 місяців, HR: 0,81, 95% ДІ: 0,70-0,93, $p=0,0033$) [1212]. Побічні ефекти, пов'язані з надлишком мінералокортикоїдів і порушеннями функції печінки, переважно 1-2 ступеня, виникали частіше у разі застосування абіратерону. Аналіз у підгрупах цього дослідження показав, що лікарський засіб однаково ефективний у популяції літніх осіб (>75 років) [1213].

6.5.6.2 Ензалутамід

Рандомізоване дослідження III фази (PREVAIL) включало подібну популяцію пацієнтів і порівнювало ензалутамід і плацебо [1214]. Чоловіки з вісцеральними метастазами були прийнятні для участі у дослідженні, але їхня кількість була невеликою. Кортикостероїди були дозволені, але не обов'язкові. PREVAIL проводили у популяції пацієнтів з mCRPC, але які не отримували хіміотерапію (1717 чоловіків), воно показало значне покращення стосовно обох первинних кінцевих точок: rPFS (HR: 0,186, ДІ: 0,15–0,23, $p < 0,0001$) і OS (HR: 0,706, ДІ: 0,6–0,84, $p < 0,001$). Спостерігалось зниження PSA $\geq 50\%$ у 78% пацієнтів. Найбільш поширеними клінічно значущими побічними реакціями були втома та гіпертензія. Ензалутамід був однаково

ефективним і добре переносився чоловіками >75 років [1215], а також тими, хто мав або не мав вісцеральні метастази [1216]. Однак для чоловіків з метастазами в печінці, здавалося, помітної користі не спостерігалось [1216, 1217].

Ензалутамід також порівнювали з бікалутамідом (50 мг/день) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні II фази (TERRAIN), яке показало значне покращення показника PFS (15,7 місяців проти 5,8 місяців, HR: 0,44, $p < 0,0001$) на користь ензалутаміду [1217]. За результатами розширеного спостереження і остаточного аналізу були підтверджені переваги за показниками в OS і rPFS [1218].

6.5.6.3 Доцетаксел

Було показано статистично значуще покращення медіани виживаності на 2,0-2,9 місяців при застосуванні хіміотерапії на основі доцетакселу порівняно з комбінацією мітоксантрону з преднізоном [1219, 1220]. Стандартна хіміотерапія першої лінії - доцетаксел 75 мг/м² кожні 3 тижні в поєднанні з преднізоном по 5 мг двічі на добу (BID), до 10 циклів. Преднізон можна не застосовувати, якщо є протипоказання або немає серйозних симптомів. Такі незалежні прогностичні фактори, як вісцеральні метастази, біль, анемія (гемоглобін (Hb) <13 г/дл), прогресування, що спостерігається під час сканування кісток, і попередній прийом естрамустину може допомогти класифікувати відповідь на доцетаксел. Пацієнтів можна розділити на три групи ризику: низький ризик (0 або 1 фактор), проміжний (2 фактори) і високий ризик (3 або 4 фактори), і показати, що у них три показники медіанної OS значно відрізняються - 25,7, 18,7 і 12,8 місяців відповідно [1221].

Вік сам по собі не є протипоказанням до застосування доцетакселу [1222], але слід приділяти увагу проведенню ретельного моніторингу та супутнім захворюванням, як обговорено у Розділі 5.4 – Оцінка очікуваної тривалості життя та стану здоров'я [1223]. У чоловіків з mCRPC, які, як вважають, не можуть переносити стандартну дозу та схему, застосування доцетакселу по 50 мг/м² кожні два тижні, здається, добре переноситься з меншою кількістю побічних ефектів 3-4 ступеня та тривалим часом до передчасного припинення (TTF) [1224].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарський засіб естрамустин в Україні не зареєстрований.

6.5.6.4 Sipuleucel-T

У 2010 році дослідження фаза III сипьюлейсел-Т (*Sipuleucel-T*) продемонструвало перевагу за показником виживаності у 512 пацієнтів з безсимптомним перебігом або легкими симптомами mCRPC [1225]. Після медіанного періоду спостереження, що дорівнює 34 місяці, показник медіани виживаності становив 25,8 місяців у групі, де застосовували sipuleucel-T, порівняно з 21,7 місяцями в групі плацебо, з HR 0,78 ($p=0,03$). Зниження PSA не спостерігалось, а показник PFS був подібним в обох групах. Загальна переносимість була дуже хорошою, з більшою кількістю пов'язаних з цитокінами побічних ефектів 1–2 ступеня в групі сипьюлейсел-Т, але однаковими побічними ефектами 3–4 ступеня в обох групах. Сипьюлейсел-Т недоступний в Європі.

Коментар робочої групи: *Станом на 01.04.2023 лікарський засіб Sipuleucel-T в Україні не зареєстрований.*

6.5.6.5 Інатасертиб

Селективний інгібітор кінази В (АКТ) іпатасертиб у поєднанні з ААР досліджували у пацієнтів з безсимптомним перебігом або з помірними симптомами з або без втрати гену гомологу фосфатази та тензину (PTEN) за допомогою ІГХ, і які раніше не отримували лікування від mCRPC. Рандомізоване дослідження фази III (IPAtential) показало значну користь для першої кінцевої точки rPFS у популяції з втратою PTEN (ІГХ) (18,5 проти 16,5 місяців; $p=0,0335$, HR: 0,77, 95% ДІ: 0,61–0,98). Результати стосовно показника OS ще очікують. Побічні реакції на інгібітор АКТ іпатасертиб включають висип і діарею [818]. Побічні ефекти 3 ступеня або вище спостерігалися майже вдвічі частіше в групі комбінованого лікування, а частота припинення лікування через побічні реакції була в 4 рази вищою. Ця комбінація все ще досліджується [1226].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2023 лікарський засіб іпатасертиб в Україні не зареєстрований.

Таблиця 6.5.2: Рандомізовані контрольовані дослідження III фази – перша лінія лікування mCRPC

Дослідження	Втручання	Порівняння	Критерії відбору	Основні результати
ДОЦЕТАКСЕЛ				
SWOG 99-16 2004 [1227]	доцетаксел/ЕМР, кожні 3 тижні, 60 мг/м ² , ЕМР 3 x 280 мг/добу	мітоксантрон, кожні 3 тижні, 12 мг/м ² преднізон 5 мг BID		OS: 17,52 проти 15,6 міс. ($p=0,02$, HR: 0,80; 95% ДІ: 0,67-0,97) PFS: 6,3 проти 3,2 міс. ($p < 0,001$)
TAX 327 2004, 2008 [1219, 1228]	доцетаксел, кожні 3 тижні, 75 мг/м ² преднізон 5 мг BID або доцетаксел, щотижня, 30 мг/м ² преднізон 5 мг BID	мітоксантрон, кожні 3 тижні, 12 мг/м ² , Преднізон 5 мг BID		OS: 19,2 у разі 3-тижневої схеми проти 17,8 міс. у разі 4-тижневої схеми і 16,3 у контрольній групі. ($p=0,004$, HR: 0,79, 95% ДІ: 0,67-0,93)
АБІРАТЕРОН				
COU-AA-302 2013, 2014, 2015 [1211, 1212, 1229]	абіратерон + преднізон	плацебо + преднізон	- Без попереднього застосування доцетакселу. - ст.0-1 за ECOG. - PSA або радіографічні докази прогресування. - симптоми відсутні або помірні. - Вісцеральних метастазів немає.	OS: 34,7 проти 30,3 міс. (HR: 0,81, $p=0,0033$). FU: 49,2 міс. rPFS: 16,5 проти 8,3 міс. ($p < 0,0001$)
ЕНЗАЛУТАМІД				

PREVAIL 2014 [1214]	ензалутамід	плацебо	- Без попереднього застосування доцетакселу. - ст.0-1 за ECOG. - PSA або радіографічні докази прогресування. - симптоми відсутні або помірні. - у 10% наявні вісцеральні метастази.	OS: 32,4 проти 30,2 міс. (p <0,001). FU: 22 міс. (p <0,001 HR: 0,71, 95% ДІ: 0,60-0,84) rPFS: 20,0 міс. проти 5,4 міс. HR: 0,186 (95% ДІ: 0,15-0,23) p<0,0001)
СИПЬЮЛЕЙСЕЛ-Т				
IMPACT2010 [1225]	сипьюлейсел-Т	плацебо	- Деякі отримували попередньо доцетаксел. - ст.0-1 за ECOG. - Безсимптомний перебіг або мінімально симптоматичний.	OS: 25,8 проти 21,7 міс. (p=0,03 HR: 0,78, 95% ДІ: 0,61-0,98). FU: 34,1 міс. PFS: 3,7 проти 3,6 міс. (жодної різниці)
2006 [1230]	сипьюлейсел-Т	плацебо	- ст.0-1 за ECOG - жодних вісцеральних метастазів - кортикостероїди не застосовуються	OS: 25,9 проти 21,4 міс. (p=0,1). FU: 36 міс. PFS: 11,7 проти 10,0 тиж.
ІПАТАСЕРТИБ				
IPAtential150 2021 [1226]	іпатасертиб (400 мг/добу) + абіратерон (1000 мг/добу) + преднізон (5 мг двічі на добу)	абіратерон + преднізон + плацебо	Раніше нелікований з приводу mCRPC, безсимптомний перебіг/слабкі симптоми, з та без втрати PTEN шляхом ІГХ	rPFS у популяції з втратою PTEN (ІГХ): 18,5 проти 16,5 міс. (p=0,0335, HR: 0,77 95% ДІ: 0,61-0,98)

BID = двічі на добу; *ДІ* = довірчий інтервал; *ECOG* = Східна кооперативна онкологічна група; *EMP* = естрамустин; *FU* = подальше спостереження; *HR* = відношення ризиків; *мет.* = метастази; *міс.* = місяць; *(r) PFS* = (рентгенографічна виживаність без прогресування; *OS* = загальна виживаність; *ІГХ* = імуногістохімічне дослідження.

6.5.7 Лікування mCRPC другої лінії і послідовність лікування

В усіх пацієнтів, які отримують лікування mCRPC, з часом спостерігається прогресування захворювання. Всі варіанти лікування в цих обставинах представлені в таблиці 6.5.3. Існують

переконливі (високого рівня) докази для лікування другої лінії після застосування терапії першої лінії за допомогою доцетакселу і для терапії третьої лінії.

6.5.7.1 Кабазитаксел

Кабазитаксел є новим таксаном, активним проти раку, резистентного до доцетакселу. Його вивчали у великому проспективному рандомізованому дослідженні III фази (TROPIC), де порівнювали кабазитаксел + преднізон і мітоксантрон + преднізон у 755 пацієнтів з mCRPC, у яких прогресування захворювання спостерігалось після або під час хіміотерапії на основі доцетакселу [1231]. Пацієнти отримували максимум десять циклів кабазитакселу (25 мг/м^2) або мітоксантрону (12 мг/м^2) плюс преднізон (10 мг/добу). Загальна виживаність була основною кінцевою точкою, вона була значно довшою у разі застосування кабазитакселу (медіана: 15,1 проти 12,7 місяців, $p < 0,0001$). Також спостерігалось значне покращення PFS (медіана: 2,8 проти 1,4 місяця, $p < 0,0001$), об'єктивна відповідь за критеріями RECIST ($14,4\%$ проти $4,4\%$, $p < 0,005$) і рівень відповіді за показником PSA ($39,2\%$ проти $17,8\%$, $p < 0,0002$). Пов'язані з лікуванням побічні реакції 3-4 ступеня за класифікацією BOOЗ виникали значно частіше в групі кабазитакселу, особливо за рахунок гематологічної токсичності ($68,2\%$ проти $47,3\%$, $p < 0,0002$), але також і негематологічної токсичності ($57,4$ проти $39,8\%$, $p < 0,0002$) [1232]. У двох післяліцензійних рандомізованих дослідженнях фази III було продемонстровано, що кабазитаксел не має переваг перед доцетакселом в якості першої лінії лікування; у разі терапії другої лінії за показником OS доза 20 мг/м^2 кабазитакселу була не менш ефективною за дозу 25 мг/м^2 , але була менш токсичною. Тому слід надавати перевагу нижчій дозі [1233, 1234]. Кабазитаксел бажано призначати з профілактичною метою у поєднанні з колонієстимулюючим фактором гранулоцитів (G-CSF), його повинні вводити лікарі, які мають досвід лікування нейтропенії та сепсису [1235].

6.5.7.2 Абіратерону ацетат після попереднього прийому доцетакселу

Повідомлялося про позитивні результати великого дослідження фази III (COU-AA-301) після медіанного періоду спостереження 12,8 місяців [1236], вони були підтверджені в остаточному аналізі [1237]. Загалом 1195 пацієнтів з mCRPC 2:1 було рандомізовано призначено застосування AAR або плацебо плюс преднізолон. Усі пацієнти мали прогресуюче захворювання за критеріями Робочої групи 2 клінічних випробувань РПЗ (PCWG2) після терапії доцетакселом (з попереднім застосуванням максимум двох хіміотерапевтичних схем). Первинною кінцевою точкою було OS, із запланованим HR 0,8 на користь AAR. Після медіанного періоду спостереження, що становив 20,2 місяців, середня виживаність у групі AAR становила 15,8 місяців порівняно з 11,2 місяців у групі плацебо (HR: 0,74, $p < 0,0001$). Користь спостерігалася в усіх підгрупах, і усі вторинні цільові показники були на користь AAR (PSA, рентгенологічна відповідь тканини, час до прогресування за показником PSA або об'єктивне прогресування). Частота найбільш поширених побічних реакцій 3-4 ступеня не відрізнялася суттєво між групами, але побічні реакції, пов'язані з мінералокортикоїдами, частіше виникали у групі AAR, переважно 1-2 ступеня (затримка рідини, набряк і гіпокаліємія).

6.5.7.3 Ензалутамід після доцетакселу

Результати запланованого проміжного аналізу в межах дослідження AFFIRM були опубліковані у 2012 році [1238]. У цьому випробуванні 1199 пацієнтів з mCRPC у співвідношенні 2:1 рандомізовано призначили ензалутамід або плацебо. У пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання після лікування доцетакселом відповідно до критеріїв PCWG2. Кортикостероїди не були обов'язковими, але можна було призначати, і їх отримали приблизно 30% пацієнтів. Первинною кінцевою точкою була OS, з очікуваною перевагою за показником HR 0,76 на користь ензалутаміду. Після медіанного періоду спостереження, що становив 14,4 місяці, медіанна виживаність у групі ензалутаміду становила

18,4 місяців порівняно з 13,6 місяців в групі плацебо (HR: 0,63, $p < 0,001$). Це призвело до надання рекомендації зупинити та «розсліпити» умови проведення дослідження. Користь спостерігалася незалежно від віку, вихідної інтенсивності болю та типу прогресування. В остаточному аналізі з більш тривалим спостереженням результати за показником OS підтвердилися, незважаючи на перехресну та екстенсивну терапію після прогресування захворювання [1218]. Ензалутамід також був діючим у пацієнтів з вісцеральними метастазами.

Усі вторинні цілі були на користь ензалутаміду (PSA, відповідь м'яких тканин, QoL, час до прогресування за показником PSA або об'єктивного прогресування). Жодної різниці щодо побічних ефектів не спостерігалось в двох групах, спостерігалася менша частота побічних ефектів 3-4 ступеня у групі ензалутаміду. Спостерігалася 0,6% частота виникнення судомних нападів у групі ензалутаміду порівняно з їхньою відсутністю у групі плацебо.

6.5.7.4 Радій-223

Єдиним специфічним для кісток лікарським засобом, який пов'язаний з користю щодо виживаності, є α -випромінювач радію-223. У великому дослідженні III фази (ALSYMPCA) 921 пацієнту із симптоматичним mCRPC, які передчасно припинили застосування доцетакселу або були непридатні до його застосування, рандомізовано призначили шість ін'єкцій 50 кБк/кг радію-223 або плацебо плюс SOC. Первинною кінцевою точкою була OS. Радій-223 значно покращив медіанну OS на 3,6 місяців (HR: 0,70, $p < 0,001$), а також був пов'язаний з подовженням часу до першої побічної реакції з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини, покращенням показників болю та покращенням якості життя [1239]. Пов'язана з радієм-223 токсичність була помірною і, окрім дещо більшої гематологічної токсичності та діареї, суттєвої різниці від таких показників у групі плацебо не спостерігалось [1239]. Радій-223 виявився ефективним і безпечним незалежно від того, чи пацієнти попередньо отримували доцетаксел [1240]. З міркувань безпеки використання радію-223 нещодавно було обмежено попереднім застосуванням доцетакселу та принаймні одного лікарського засобу, націленого на AR [1241]. Зокрема, використання радію-223 у поєднанні з ААР продемонструвало значні ризики для безпеки, пов'язані з переломами та більшою кількістю смертей. Це було найбільш вираженим у пацієнтів, які не застосовували одночасно антирезорбтивні засоби [1242].

6.5.8 Лікування після доцетакселу та однієї лінії гормонального лікування mCRPC

Щодо чоловіків, у яких захворювання швидко прогресує під час застосування лікарського засобу, націленого на AR (< 12 місяців), тепер зрозуміло, що кабазитаксел є лікуванням, підтвердженим найкращими даними. У відкритому рандомізованому дослідженні фази III CARD оцінювали застосування кабазитакселу після доцетакселу та однієї лінії ARTA (ААР або ензалутаміду) [1198]. У ньому брали участь пацієнти, у яких захворювання прогресує протягом періоду < 12 місяців при попередньому застосуванні абіратерону або ензалутаміду для лікування mCRPC. Кабазитаксел більш ніж подвоїв показник rPFS порівняно з іншим засобом ARTA та знизив ризик смерті на 36% порівняно з ARTA. Показник rPFS у разі застосування кабазитакселу залишався кращим незалежно від послідовності застосування ARTA та того, чи доцетаксел застосовувався до або після першого засобу ARTA.

Вибір подальшого лікування після доцетакселу та однієї лінії гормонального лікування mCRPC залишається за пацієнтами, у яких тривалість відповіді на абіратерон або ензалутамід як терапії першої лінії для mCRPC зберігається > 12 місяців [1243]. Обґрунтованими

варіантами є застосування радію-223 або хіміотерапія другої лінії (кабазитаксел). Як правило, очікується, що подальше лікування невідібраних пацієнтів матиме меншу користь, ніж при більш ранньому застосуванні [1244, 1245], також наявні докази перехресної резистентності між ензалутамідом та абіратероном [1246, 1247].

У цьому контексті протягом багатьох років обговорюється радіолігандна терапія. У попередньо лікованих і ретельно відібраних пацієнтів за результатами ПЕТ-сканування на основі PSMA- та фтордезоксиглюкози (ФДГ), терапію ^{117}Lu -PSMA-617 порівнювали з кабазитакселем у рандомізованому дослідженні II фази. Первинна кінцева точка (зниження рівня PSA >50%) була на користь радіолігандної терапії [1248]. Дані базового дослідження фази III щодо досліджуваного засобу ^{117}Lu -PSMA-617 обговорюються в розділі 6.5.9.2.

У початкових дослідженнях інгібітори ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARPi) продемонстрували високі показники відповіді у чоловіків із соматичною мутацією генів, що відповідають за репарацію шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). Чоловіки, які раніше отримували як доцетаксел, так і щонайменше один ARTA-засіб і у чийх пухлинах виявили гомозиготні делеції або шкідливі мутації у генах, що беруть участь у репарації ДНК, продемонстрували показник відповіді 88% на олапариб [1249], а в іншому підтверджувальному дослідженні підтвердили загальну відповідь 54,3% (95% ДІ: 39,0–69,1) у когорті, у якій приймали 400 мг, та у 18 з 46 (39,1%; 25,1–54,6) оцінюваних пацієнтів у когорті, у якій приймали 300 мг [1250].

6.5.8.1 Інгібітори PARP для mCRPC

Наразі два інгібітори PARP, олапариб і рукапаріб, ліцензовані Управлінням харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) (Європейським агентством лікарських засобів (EMA) схвалено лише олапариб), та декілька інших інгібіторів PARP досліджуються (наприклад, талазопаріб, нірапаріб).

У рандомізованому дослідженні III фази (PROfound), порівнювали інгібітор PARP олапариб з одним із ARTA-засобів під час застосування у пацієнтів з mCRPC зі змінами в ≥ 1 будь-якому кваліфікуючому гені, який бере участь у HRR та прогресуванні захворювання під час застосування ARTA. Більшість пацієнтів пройшли інтенсивну попередню терапію 1-2 курсами хіміотерапії та застосовували до 2 ARTA-засобів [1194, 1195]. Під час проведення сліпого незалежного центрального огляду в популяції пацієнтів з мутацією генів *BRCA1/2* або *ATM* (Когорта А) показник rPFS був першою кінцевою точкою, значну перевагу продемонстрував олапариб (HR: 0,49, 95% ДІ: 0,38–0,63). Остаточні результати за показником OS продемонстрували значне покращення серед чоловіків з мутаціями *BRCA1/2* або *ATM* (когорта А) ($p=0,0175$; HR: 0,69, 95% ДІ: 0,50–0,97). Воно не було значущим у чоловіків з будь-якою (іншою) зміною HRR (Когорта В) (HR: 0,96, 95% ДІ: 0,63–1,49). Слід зазначити, що пацієнти, яким лікар обирає групу лікування ензалутамідом/абіратероном, у яких спостерігалось прогресування захворювання, 66% ($n=86/131$) перейшли на олапариб. Відповідно до результатів сліпого незалежного центрального огляду аналіз даних щодо пацієнтів когорти В вказав на те, що олапариб не покращив rPFS (HR: 0,88, 95% ДІ: 0,58–1,36) або OS (HR: 0,73, 95% ДІ: 0,45–1,23), проте дослідник оцінив rPFS, що продемонстрував перевагу олапарибу (HR: 0,60, 95% ДІ: > 0,39–0,93) [1195, 1251].

Найпоширенішими побічними реакціями на олапариб порівняно з ензалутамідом/абіратероном були анемія (46,1% проти 15,4%), нудота (41,4% проти 19,2%), зниження апетиту (30,1% проти 17,7%) і втома (26,2% проти 20,8%). Серед пацієнтів, які отримували олапариб, 16,4% припинили лікування через побічні реакції, порівняно з 8,5% пацієнтів, які отримували ензалутамід/абіратерон. Цікаво, що 4,3% пацієнтів, які отримували олапариб, мали легенеvu емболію порівняно з 0,8% серед тих, хто отримував ензалутамід/абіратерон, жодна з яких не була летальною. Не було повідомлень про мієлодиспластичний синдром або гостру мієлоїдну лейкемію. Це перше випробування, яке показує користь генетичного тестування та точної медицини у разі mCRPC.

Схвалення олапарибу FDA для пацієнтів з mCRPC зі шкідливими або підозрюваними шкідливими зародковими або соматичними мутаціями гена, що бере участь у HRR, прогресування якого спостерігалось після попереднього лікування ензалутамідом або абіратероном. ЕМА схвалило олапариб для пацієнтів зі змінами BRCA1 і BRCA2 [1252]. Рекомендована доза олапарибу становить 600 мг на добу (по 300 мг перорально двічі на добу), незалежно від прийому їжі.

Рукапариб був схвалений для пацієнтів зі шкідливими мутаціями *BRCA* (зародковими та/або соматичними), які отримували АРТА та хіміотерапію на основі таксанів [1253]. Схвалення базувалося не на даних про показник OS, а на результатах дослідження з однією групою TRITON2 (NCT02952534). Підтверджений показник об'єктивної відповіді (ORR) у незалежному рентгенологічному огляді 62 пацієнтів зі шкідливими мутаціями *BRCA* становив 43,5% (95% ДІ: 31-57) [1254].

Коментар робочої групи: Станом на 01.04.2023 лікарські засоби рукапариб, нірапариб в Україні не зареєстровані.

6.5.8.2 Послідовність лікування

6.5.8.2.1 ARTA ->ARTA (пацієнти, які раніше не проходили хіміотерапію)

Послідовне застосування засобів ARTA при mCRPC показало обмежену користь у ретроспективній серії досліджень, а також в одному проспективному дослідженні [1255-1262]. Зокрема, у пацієнтів, у яких була коротка тривалість відповіді на перший засіб ARTA у разі mCRPC (<12 місяців), слід уникати цієї послідовності через відому перехресну резистентність та доступність хіміотерапії та інгібіторів PARP (за наявності відповідної мутації).

У ретельно відібраних пацієнтів, які отримували лікування ААР більше 24 тижнів, послідовність з ензалутамідом продемонструвала певну активність за показником медіанної rPFS, що становив 8,1 місяців (95% ДІ: 6,1–8,3), і непідтвердженим показником відповіді з боку рівня PSA 27% [1263]. У випадку, якщо пацієнт непридатний для хіміотерапії та інгібітору PARP слід розглянути використання найкращої підтримуючої терапії, якщо немає іншого відповідного варіанту лікування (клінічні випробування або імунотерапія у разі високого рівня MSI). Послідовність ARTA-ARTA ніколи не має бути варіантом, якому надається перевага, але її слід розглядати у таких пацієнтів, якщо загальний статус все ще дозволяє активне лікування та можливі побічні реакції здаються керованими.

Перші дані проспективного перехресного дослідження застосування послідовності ARTA-ARTA [1255], а також систематичний огляд і мета-аналіз припускають те, що для кінцевих точок PFS та PFS за показником PSA, але не для OS, застосування абіратерону, а потім ензалутаміду є кращим вибором [1264].

6.5.8.2.2 ARTA ->інгібітор PARP/олапариб

Ця послідовність у пацієнтів з mCRPC зі шкідливими або підозрюваними шкідливими спадковими або соматичними мутаціями гена, що бере участь у HRR, підтверджується даними рандомізованого дослідження III фази PROfound [1195]. Підгрупа хворих у цьому дослідженні попередньо отримувала лікування одним або двома засобами ARTA без хіміотерапії (35%). Все ще досліджуються послідовність ARTA - доцетаксел - інгібітор PARP порівняно з послідовністю ARTA- інгібітор PARP-доцетаксел.

6.5.8.2.3 Доцетаксел для mHSPC -> повторне лікування доцетакселом

Існують обмежені докази щодо застосування доцетакселу в якості терапії другої або третьої лінії після лікування доцетакселом у разі mHSPC. Схоже, що доцетаксел менш активний, ніж ARTA, у разі прогресування до mCRPC після застосування доцетакселу у разі mHSPC [1265].

6.5.8.2.4 ARTA -> доцетаксел або доцетаксел ->ARTA з наступним застосуванням інгібітору PARP

Олапариб і рукапариб активні у відібраних за біомаркером пацієнтів з mCRPC після застосування ARTA та доцетакселу у будь-якій послідовності [1195, 1253].

6.5.8.2.5 ARTA до або після доцетакселу

Існують докази рівня 1 для обох послідовностей (див. таблицю 6.5.3).

6.5.8.2.6 ARTA -> доцетаксел -> кабазитаксел або доцетаксел ->ARTA -> кабазитаксел

Обидві послідовності лікування третьої лінії підтверджені доказами 1 рівня. Слід зазначити, що є докази високого рівня, що віддають перевагу кабазитакселу порівняно з другим засобом ARTA після застосування доцетакселу та одного засобу ARTA. CARD - це перше перспективне рандомізоване дослідження III фази, яке розглядає це питання (див. таблицю 6.5.3) [1198].

Таблиця 6.5.3: Рандомізовані контрольовані дослідження фази II/III щодо лікування другої/третьої лінії mCRPC

Дослідження	Втручання	Порівняння	Критерії відбору	Основні результати
АБІРАТЕРОН				
COU-AA-301 2012 [1237]	абіратерон + преднізон HR	плацебо + преднізон	Попереднє застосування доцетакселу. Ст.0-2 за ECOG. Прогресування за PSA або рентгенологічне прогресування.	OS: 15,8 проти 11,2 міс. (p <0,0001, HR: 0,74, 95% ДІ: 0,64-0,86; p <0,0001). FU: 20,2 міс. rPFS: без змін
COU-AA-301 2011 [1236]				OS: 14,8 проти 10,9 міс. (p < 0,001 HR: 0,65; 95% ДІ: 0,54-0,77). FU: 12,8 міс. rPFS: 5,6 проти 3,6 міс.
Радій-223				
ALSYMPCA 2013 [1239]	радій-223	плацебо	Попереднє застосування або жодного попереднього застосування доцетакселу. Ст.0-2 за ECOG 0. Два або більше симптоматичних кісткових метастазів. Жодних	OS: 14,9 проти 11,3 міс. (p = 0,002, HR: 0,61; 95% ДІ: 0,46-0,81). Усі вторинні кінцеві точки демонструють перевагу перед найкращим SOC.

			вісцеральних метастазів.	
КАБАЗИТАКСЕЛ				
TROPIC 2013 [1266]	кабазитаксел + преднізон	мітоксантрон + преднізон	Попереднє застосування доцетакселу. Ст.0-2 за ECOG.	OS: 318/378 проти 346/377 подій (OR: 2,11; 95% ДІ: 1,33–3,33). FU: 25,5 місяців OS ≥ 2 років. 27% проти 16% PFS: -
TROPIC 2010 [1231]				OS: 15,1 проти 12,7 міс. (p < 0,0001, HR: 0,70; 95% ДІ: 0,59–0,83). FU: 12,8 міс. PFS: 2,8 проти 1,4 міс. (p < 0,0001, HR: 0,74, 95% ДІ: 0.64-0.86)
CARD 2019 [1198]	кабазитаксел (25 мг/м ² кожні 3 тижні (Q3W)) + преднізон + GCSF	ARTA: абіратерон + преднізон АБО ензалутамід	Попереднє застосування доцетакселу. Прогресування через ≤12 міс. після попереднього застосування одного із засобів ARTA (до або після доцетакселу)	Медіана OS 13,6 проти 11,0 міс. (p = 0,008, HR: 0,64, 95% ДІ: 0,46-0,89). rPFS 8,0 проти 3,7 міс. (p < 0,001, HR: 0,54, 95% ДІ: 0,40-0,73). FU: 9,2 міс.
ЕНЗАЛУТАМІД				
AFFIRM 2012 [1238]	ензалутамід	плацебо	Попереднє застосування доцетакселу. Ст.0-2 за ECOG	OS: 18,4 проти 13,6 міс. (p < 0,001, HR: 0,63; 95% ДІ: 0,53-0,75). FU: 14,4 міс. rPFS: 8,3 проти 2,9 міс. (HR: 0,40; 95% ДІ: 0,35-0,47, p < 0,0001).
Інгібітор PARP				
PROfound 2020 [1194, 1195, 1251]	олапариб	абіратерон + преднізолон або ензалутамід; перехід дозволено при прогресуванні	Попереднє застосування ARTA, зміни в мутованих генах HRR	rPFS: 7,39 проти 3,55 міс. (p < 0,0001, HR: 0,34; 95% ДІ: 0,25–0,47), підтверджений показник ORR 33,3% проти 2,3% (OR 20,86, 95% ДІ: 4.18–379.18). OS: 19,1 міс проти 14,7 міс. (у пацієнтів з альтераціями генів <i>BRCA1/2, ATM</i>) (p = 0,0175; HR 0,69, 95% ДІ: 0,5–0,97).
Радіолігандна терапія				

VISION 2021 [1267]	^{77}Lu -PSMA-617	^{177}Lu -PSMA-617 + SOC або лише SOC	Принаймні попереднє застосування 1 засобу ARTA та одної або двох схем на основі таксану; Обов'язково: PSMA-позитивний результат при ПЕТ/КТ на основі радіонуклідів ^{68}Ga (галію), мічених лігандами PSMA	PFS за результатами візуалізації: 8,7 проти 3,4 міс. ($p < 0,001$; HR 0,40; 99,2% ДІ: 0,29–0,57) OS: 15,3 проти 11,3 міс. ($p < 0,001$; HR 0,62; 95% ДІ: 0,5–0,74)
TheraP 2021 [1248]	^{177}Lu -PSMA-617 (8,5 ГБк в/в кожні 6 тижнів, зменшення до 0,5 ГБк/цикл; до 6 циклів)	^{177}Lu -PSMA-617 1:1 Рандомізоване призначення кабазитакселу (20 мг/м ² в/в кожні 3 тижні, до 10 циклів)	mCRPC після застосування доцетакселу, відповідність критеріям застосування кабазіакселу	Зниження рівня PSA > 50%: 66% проти 37% за показником наміру лікувати (ITT); різниця 29% (95% ДІ: 16–42; $p < 0,0001$; і 66% проти 44% за показником отриманого лікування; різниця 23% [9-37]; $p = 0,0016$).

*Було включено лише дослідження, що повідомляють про результати за показником виживаності як первинні кінцеві точки.

ARTA = засоби, спрямовані на андрогенні рецептори; ДІ = довірчий інтервал; ECOG = Східна кооперативна онкологічна група; FU = подальше спостереження; GBq = гігабеккерель; HR = відношення ризиків; Lu = лютецій; міс. = місяць; OS = загальна виживаність; OR = співвідношення шансів; ORR = показник об'єктивної відповіді; PSA = PSA = специфічний антиген передміхурової залози; PSMA = специфічний мембран-антиген передміхурової залози; (r)PFS = радіографічний показник виживаності без прогресування; SOC = стандарт догляду; p. = рік; HRR = репарація шляхом гомологічної рекомбінації.

6.5.9 Лікування mCRPC другої лінії та послідовність терапії

6.5.9.1 З історії питання

Протягом 90-х років кілька радіофармацевтичних лікарських засобів, включаючи фосфор-32, стронцій-89, ітрій-90, самарій-153 і реній-186 були розроблені для лікування болю в кістках як вторинного процесу у разі виникнення метастазів при РПЗ [1268]. Вони були ефективними у паліативній терапії; полегшення болю та покращення якості життя, особливо в умовах дифузних метастазів в кістки. Однак вони так і не стали широко застосовуватися. Першим радіоізотопом, який застосовувався для демонстрації переваги за показником виживаності, був радій-223 (див. Розділ 6.5.7.4).

6.5.9.2 Терапія на основі PSMA

Все більш поширене використання сканування ПЕТ-КТ на основі PSMA як діагностичного маркера та усвідомлення того, що це дозволило ідентифікувати більшу кількість метастатичних утворень, призвело до спроб лікування раку шляхом заміни ізотопу для візуалізації на терапевтичний ізотоп, який накопичується в місці виявлення пухлини (тераностика) [1269]. Таким чином, після ідентифікації мішені зазвичай за допомогою діагностичного засобу ^{68}Ga -ПСМА для лікування метастатичного РПЗ можуть

використовуватися терапевтичні радіофармацевтичні засоби, мічені ізотопами, що випромінюють β (лютецій-177 або ітрій-90) або α (актиній-225).

Терапевтичним радіофармацевтичним препаратом на основі PSMA, застосування якого підтверджується найбільш надійними даними, є ^{177}Lu -PSMA-617. Перший пацієнт був пролікований у 2014 році, а ранні клінічні дослідження, що оцінюють безпеку та ефективність терапії на основі ^{177}Lu -PSMA, продемонстрували перспективні результати, незважаючи на те, що у значній частині чоловіків вже спостерігалось прогресування захворювання під час застосування декількох видів лікування [1270]. Перші дані стосувалися досвіду досліджень на базі одного центру [1271]. Повідомлені дані неконтрольованих проспективних досліджень фази II продемонстрували високий рівень відповіді з низьким рівнем токсичної дії [1272, 1273]. Позитивні сигнали надходять також з рандомізованого дослідження [1248].

У рандомізованому дослідженні II фази TheraP пацієнтам, для яких кабазитаксел вважався наступним відповідним стандартним лікуванням після доцетакселу та які були ретельно відібрані за допомогою сканування ПЕТ-КТ на основі ^{68}Ga -PSMA-11 та ^{18}F ДГ, рандомізовано призначили ^{177}Lu -PSMA-617 (6,0–8,5 ГБк внутрішньовенно кожні 6 тижнів до 6 циклів) або кабазитаксел (20 мг/м² до десяти циклів). Первинною кінцевою точкою було зниження PSA щонайменше на 50%. Першу кінцеву точку було досягнуто (66% проти 37% у разі застосування ^{177}Lu -PSMA-617 порівняно з кабазитакселем відповідно за показником наміру лікувати (ITT); різниця 29% (95% ДІ: 16–42; $p < 0,0001$; і 66% проти 44% за отриманим лікуванням; різниця 23% [9–37]; $p = 0,0016$). Вторинні кінцеві точки включали ORR, rPFS і PSF за рівнем PSA, а також QoL [1248].

Нарешті, відкрите дослідження фази III (VISION) порівнювало терапію радіолігандом ^{177}Lu -PSMA-617 з дозволеним за протоколом стандартом лікування (SOC) у пацієнтів з mCRPC з метастазами, що експресують PSMA, на ПЕТ/КТ, які раніше отримували принаймні один засіб ARTA і один (приблизно 53%) або два таксани. Альтернативними первинними кінцевими точками були PFS та OS відповідно до результатів візуалізації. Пацієнти згідно з критеріями включення до дослідження повинні були мати принаймні одне PSMA-позитивне метастатичне ураження з перевищенням поглинання у паренхімах печінки на зображенні ПЕТ-КТ на основі ^{68}Ga -PSMA-11 та не мати PSMA-негативних уражень у будь-якому лімфатичному вузлу (LN) за короткою віссю щонайменше 2,5 см, у будь-яких метастатичних ураженнях твердих органів за короткою віссю щонайменше 1,0 см, або у будь-якому метастатичному ураженні кістки з м'якотканинним компонентом щонайменше 1,0 см за короткою віссю.

Більше 800 пацієнтів були рандомізовано розподілені. Застосування ^{177}Lu -PSMA-617 плюс SOC продемонстрували значуще подовження обох показників PFS та OS на основі візуалізації порівняно із застосуванням лише SOC (див. таблицю 6.5.3). Побічні ефекти 3 ступеня або вище частіше зустрічалися у разі застосування ^{177}Lu -PSMA-617, ніж без його застосування (52,7% проти 38,0%), але показник QoL не зазнав негативного впливу. ^{177}Lu -PSMA-617 виявилось цінним додатковим варіантом лікування в цій популяції з mCRPC [1267].

6.5.10 Імуноterapia mCRPC

Інгібітор імунної контрольної точки пембролізумаб був схвалений FDA для всіх видів раку з дефіцитом MMR або видів раку з високим рівнем MSI [1196]. Це також стосується РПЗ, але при цьому виді пухлини у дуже поодиноких випадках [1197]. У всіх інших пацієнтів з РПЗ монотерапія пембролізумабом все ще є експериментальною. Цей лікарський засіб демонструє обмежену протипухлинну активність з прийнятним профілем безпеки, знову ж таки у невеликій підгрупі пацієнтів. До випробування II фази було включено 258 пацієнтів, які отримували пембролізумаб [1274]. Показник об'єктивної відповіді на лікування становив приблизно 4%, але ці відповіді були тривалими. Комбінована імуноterapia досліджується.

Інгібітор цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка 4 (CTLA-4) іпіліумаб оцінювали у пацієнтів з mCRPC, які попередньо отримували лікування доцетакселем, після проведення RT

метастазів у кістку під час проведення плацебо-контрольованого RCT фази III. Хоча первинна кінцева точка дослідження (показник OS) не мала значного покращення, попередньо запланований довгостроковий аналіз показав, що показники OS через 3, 4 і 5 років були приблизно у два-три рази вищими у групі іпіліумабу (через 2 роки [25,2 % проти 16,6%], через 3 роки [15,3 % проти 7,9 %], через 4 роки [10,1% проти 3,3%] і через 5 років [7,9% проти 2,7%]). Ці дані підтверджують гіпотезу, що підгрупа пацієнтів з mCRPC може отримати довгострокову користь від інгібування CTLA-4. Для підтвердження рутинного використання іпіліумабу потрібні додаткові проспективні дані [1275]. Його не схвалено для застосування у лікуванні РПЗ.

6.5.11 Хіміотерапевтичні засоби, що містять платину

Цисплатин або карбоплатин як монотерапія або у комбінації продемонстрували обмежену активність у невідібраних пацієнтів у ті часи, коли доцетаксел ще не застосовувався [1276]. Нещодавно у рандомізованому дослідженні I/II фази була оцінена комбінація кабазитакселу та карбоплатину у пацієнтів з mCRPC, які раніше отримували лікування. Комбінація покращила медіанний показник PFS з 4,5 місяців (95% ДІ: 3,5–5,7) до 7,3 місяців (95% ДІ: 5,5–8,2; HR: 0,69, 95% ДІ: 0,50–0,95, $p=0,018$), і комбінація добре переносилася [1277]. Існують попередні докази на гістопатологічному та молекулярному рівнях, що платина підвищує ефективність у пацієнтів з молекулярними підписами агресивного варіанту РПЗ, включаючи гени TP53, RB1, і PTEN [1278].

Пацієнти з mCRPC та з альтераціями у відповіді на пошкоджену ДНК (DDR) більш чутливі до хіміотерапії платиною, ніж невідібрані пацієнти [1279], також після прогресування захворювання у разі застосування інгібіторів PARP. Цікаво, що в сучасній ретроспективній серії у невідібраних пацієнтів, а також пацієнтів без альтерацій у DDR також було продемонстровано зниження рівня PSA на 50% у 36% пацієнтів [1280]. Зважаючи на відмінну переносимість, напр. монотерапії карбоплатином, платину можна запропонувати пацієнтам з із значно запущеним mCRPC при наявності у них аберацій у відповіді на пошкоджену ДНК (DDR) після прогресування захворювання у разі використання стандартних варіантів лікування. Проспективні контрольовані дослідження тривають.

6.5.12 Моніторинг лікування

Обстеження на вихідному рівні повинні включати історію хвороби (анамнез), клінічне обстеження, а також тести крові на вихідному рівні (PSA, рівень загального тестостерону, загальний аналіз крові, функція нирок, вихідні тести функції печінки, лужна фосфатаза), сканування кісток і КТ грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу [1281, 1282]. Сканування ПЕТ-КТ на основі холіну або на основі PSMA для виявлення прогресування CRPC є спірним і, швидше за все, не таким корисним, як для пацієнтів з BCR або гормонально-наївним захворюванням. Описуються спалахи, апрегуляція PSMA та суперечливі результати порівняно з відповіддю за показником PSA або прогресування хвороби у разі застосування засобу(ів) ARTA [1283]. Специфічний антиген передміхурової залози сам по собі недостатньо надійний [1284] для моніторингу активності захворювання при прогресуючому CRPC, оскільки вісцеральні метастази можуть розвиватися у чоловіків без підвищення PSA [1285]. Натомість PCWG2 рекомендує поєднання сцинтиграфії кісток і КТ, оцінку рівня PSA і клінічної користі у чоловіків з CRPC [1220]. Під час Конференції з досягнення консенсусу щодо прогресуючого раку передміхурової залози (APCCC) (2015 р.) більшість експертів запропонувала проведення регулярного огляду і повторні аналізи крові кожні два-три місяці разом зі сцинтиграфією кісток і КТ принаймні кожні шість місяців, навіть у відсутності клінічних показань [1281]. Це свідчить про те, що всі лікарські засоби з доведеною користю за показником OS мають потенціальну токсичність і значну вартість, а пацієнтам, у яких не спостерігається жодної об'єктивної користі, слід змінити лікування. Учасники APCCC підкреслили, що таке лікування не слід припиняти лише через прогресування за показником

PSA. Натомість для припинення лікування вимагається відповідність принаймні за двома з трьох критеріїв (прогресування за показником PSA, рентгенологічне прогресування та клінічне погіршення). Для цілей випробувань оновлена PCWG3 приділила більше уваги важливості документуванню прогресування наявних уражень і ввела концепцію зникнення «клінічної користі» для підкреслення різниці між першими ознаками прогресування та клінічною потребою припинити або змінити лікування [1286]. Ці рекомендації також здаються дійсними для клінічної практики поза випробуваннями.

6.5.13 Коли змінювати лікування

Час зміни лікування mCRPC залишається предметом дебатов у разі mCRPC, хоча однозначно доцільно негайно починати або змінювати лікування у чоловіків із симптоматично прогресуючим метастатичним захворюванням. Бажано, будь-якій зміні лікування має передувати розвиток нових симптомів або погіршення існуючих симптомів. Незважаючи на те, що кількість ефективних методів лікування зростає, прямі порівняння все ще поодинокі, як і проспективні дані, що оцінюють послідовність застосування доступних лікарських засобів. Тому незрозуміло, як вибрати найбільш відповідне лікування другої лінії, зокрема у пацієнтів без змін генів, що відповідають за HRR, ієфегі або інших біомаркерів. Проте позитивним прикладом є дослідження CARD, яке чітко показало, що кабазитаксел є кращим засобом лікування третьої лінії для пацієнтів, які попередньо отримували доцетаксел, після одного засобу ARTA порівняно з використанням другого засобу ARTA [1198].

Загальний стан (PS) за шкалою ECOG використовувався для класифікації пацієнтів. Як правило, чоловіки з PS 0-1, ймовірно добре переносять лікування, а тих, у кого PS ≥ 2 , отримання користі менш ймовірне. Однак важливо, щоб рішення про лікування приймалися індивідуально, зокрема, у разі впливу симптомів, що пов'язані з прогресуванням захворювання, на загальний стан. У таких випадках може бути доцільним випробування активних засобів, що продовжують життя, щоб визначити, чи покращить PS даний вид лікування. Послідовність лікування обговорюється в підсумковому звіті, опублікованому після Конференції APCCC у 2019 році [1287].

6.5.14 Симптоматичне лікування при метастатичному CRPC

Резистентний до кастрації РПЗ зазвичай є виснажливою хворобою, яка часто вражає літніх чоловіків. Потрібний мультидисциплінарний підхід із залученням урологів, медичних онкологів, радіаційних онкологів, медсестер, психологів та соціальних працівників [1287, 1288]. Необхідно вирішити критичні питання паліації, коли розгляд додаткового системного лікування, включаючи клінічне ведення болю, запору, анорексії, нудоти, втоми і депресії.

6.5.14.1 Поширені ускладнення внаслідок кісткових метастазів

Більшість пацієнтів з CRPC мають болючі метастази в кістки. Зовнішня променева терапія (EBRT) є високоефективною, навіть після одноразового сеансу [1289, 1290]. Можна розглянути введення одноразової інфузії бісфосфонату третього покоління, коли RT недоступна [1291]. Загальні ускладнення внаслідок метастазів у кістки включають колапс (зниження висоти тіла) хребця або деформацію хребців, патологічні переломи і компресію спинного мозку. Цементация (вертебропластика) може бути ефективним засобом лікування болю при переломі хребта, незалежно від його походження, очевидно зменшуючи як біль, так і покращуючи якість життя [1292]. Важливо пропонувати стандартну паліативну хірургію, яка може бути ефективною для клінічного ведення остеобластних метастазів [1293, 1294]. Загрозлива компресія спинного мозку є надзвичайною ситуацією. Її необхідно розпізнавати на ранній стадії, а пацієнтів слід навчити розпізнавати попереджувальні ознаки. У разі виникнення підозри необхідно ввести високі дози кортикостероїдів і якнайшвидше виконати МРТ. Слід планувати систематичні консультації з нейрохірургом або хірургом-ортопедом для обговорення можливої декомпресії з подальшою EBRT [1295]. В іншому випадку EBRT з або без системної терапії є лікуванням вибору.

6.5.14.2 Запобігання подіям з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

6.5.14.2.1 Бісфосфонати

Золедронова кислота була оцінена в mCRPC для зменшення подій з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини (SRE). Це дослідження проводилося, коли не було доступно жодного активного протиракового лікарського засобу, крім доцетакселу. Шістсот сорок три пацієнти, які мали CRPC з метастазами в кістки, були рандомізовано розподілені для отримання золедронової кислоти, по 4 або 8 мг кожні три тижні протягом 15 місяців поспіль або плацебо [1296]. Доза 8 мг погано переносилася і її знизили до 4 мг, але значущу користь не було продемонстровано. Проте через 15 і 24 місяці спостереження у пацієнтів, які отримували 4 мг золедронової кислоти, було менше SRE порівняно з групою плацебо (44 проти 33%, $p=0,021$) і, зокрема, менше патологічних переломів (13,1 проти 22,1%, $p=0,015$). Крім того, період часу до виникнення першої SRE був довший в групі золедронової кислоти. У жодному проспективному дослідженні бісфосфонатів не спостерігалось жодних переваг за показником виживаності.

6.5.14.2.2 Інгібітори ліганду RANK

Деносумаб є повністю людським моноклональним антитілом, спрямованим проти ліганду рецепторного активатора ядерного фактору каппа-В (RANKL), ключового медіатора утворення, функціонування та виживання остеокластів. У разі CRPC зі ст. M0 застосування деносумабу пов'язане зі збільшенням виживаності без метастазів у кістках порівняно з плацебо (медіана перевага: 4,2 місяці, HR: 0,85, $p=0,028$) [1289]. Ця перевага не призвела до різниці у виживаності (43,9 порівняно з 44,8 місяців відповідно), і ні FDA, ні EMA не схвалили деносумаб з цим показанням [1297].

Ефективність і безпека деносумабу ($n=950$) порівняно із золедроновою кислотою ($n=951$) у пацієнтів з mCRPC оцінювали у дослідженні фази III. Деносумаб мав кращі показники, ніж золедронова кислота щодо затримки або запобігання явищам з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини (SRE), на що вказує час, що минув до виникнення першої SRE під час дослідження (патологічний перелом, опромінення або хірургічне втручання через ураження кісток або компресія спинного мозку): 20,7 проти 17,1 місяців відповідно (HR: 0,82, $p=0,008$). Рівні N-телопептиду сечі та кістково-специфічної лужної фосфатази були значно знижені в групі деносумабу порівняно з групою золедронової кислоти ($p < 0,0001$ для обох). Однак ці результати не були пов'язані з будь-якої перевагою щодо виживаності та у ретельній повторній оцінці кінцевих точок деносумаб показав ідентичні результати при порівнянні SRE та симптоматичних явищ з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини [1298].

Необхідно завжди пам'ятати про потенційну токсичність (наприклад, остеонекроз щелепи, гіпокальціємію) цих лікарських речовин (5-8,2% у разі CRPC зі ст. M0 та mCRPC відповідно) [1298-1300]. Пацієнти повинні пройти стоматологічний огляд перед початком терапії, оскільки ризик некрозу щелепи підвищується кількома факторами ризику, включаючи травми, стоматологічна операція або стоматологічна інфекція в анамнезі [1301]. У базовому дослідженні ризик розвитку остеонекрозу щелепи також кількісно підвищується із збільшенням тривалості використання [1302] (один рік проти двох років при застосуванні деносумабу), але це підвищення не було статистично значущим порівняно із золедроновою кислотою [1297]. За даними EMA, гіпокальціємія викликає занепокоєння у пацієнтів, які приймають деносумаб і золедронову кислоту. Гіпокальціємія повинна коригуватися достатнім споживанням кальцію та вітаміну D перед початком терапії [1303]. Слід виявляти гіпокальціємію та запобігати їй за допомогою засобів для захисту кісток (ризик тяжкої форми гіпокальціємії становить 8% і 5% для деносумабу та золедронової кислоти відповідно) [1300]. Слід вимірювати рівень кальцію в сироватці крові у пацієнтів, які починають лікування та контролювати його під час лікування, особливо протягом перших тижнів, а також у пацієнтів з факторами ризику розвитку гіпокальціємії або у разі застосування інших лікарських засобів,

що впливають на рівень кальцію в сироватці крові. Добову норму кальцію (≥ 500 мг) і вітаміну D (≥ 400 МО або його еквіваленту) рекомендовано всім пацієнтам, за винятком випадків гіперкальціємії [1300, 1304, 1305].

6.5.15 Резюме доказів і рекомендації щодо лікування, що продовжує життя пацієнтів з резистентним до кастрації захворюванням

Резюме доказів	Рівень доказів
Лікування першої лінії при mCRPC буде залежати від того, які методи лікування застосовувалися, коли метастатичний рак був виявлений вперше.	4
Неможливо надати чітких рекомендацій щодо найефективнішого лікарського засобу для лікування першої лінії при CRPC (тобто гормональна терапія, хіміотерапія або радій-223), оскільки не існує підтверджених прогностичних факторів.	3

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Переконайтеся, що підтверджено рівень тестостерону нижче 50 нг/дл перед встановленням діагнозу резистентного до кастрації РПЗ (CRPC).	Сильна
Консультації, ведення та лікування пацієнтів з метастатичним CRPC (mCRPC) у міждисциплінарній команді.	Сильна
Лікуйте пацієнтів з mCRPC лікарськими засобами, що продовжують життя.	Сильна
Запропонуйте пацієнтам з mCRPC молекулярне тестування на соматичні альтерації та/або альтерації зародкової лінії, а також тестування на дефіцит репарації помилково спарених нуклеотидів або мікросателітну нестабільність.	Сильна

6.5.16 Рекомендації щодо систематичного лікування резистентного до кастрації захворювання

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Ґрунтуйте вибір лікування на загальному стані (PS), симптомах, супутніх захворюваннях, локалізації та ступені захворювання, геномному профілі, уподобанні пацієнта та попередньому лікуванні гормоночутливого метастатичного РПЗ (mHSPC) (в алфавітному порядку: абіратерон, доцетаксел, ензалутамід, кабазитаксел, олапариб, радій-223, сипьюлейсел-Т).	Сильна
Запропонуйте пацієнтам з mCRPC, які є кандидатами на цитотоксичну терапію та які проходять лікування доцетакселом у дозі 75 мг/м ² кожні 3 тижні, не проходивши попередньо хіміотерапію.	Сильна
Запропонуйте пацієнтам з mCRPC і прогресуванням після хіміотерапії доцетакселом додаткові варіанти лікування, що продовжують життя, включаючи абіратерон, кабазитаксел, ензалутамід, радій-223 та олапариб у разі змін у генах, задіяних у процеси репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR)	Сильна
Ґрунтуйте рішення про подальше лікування mCRPC на загальному стані, попередньому лікуванні, симптомах, супутніх захворюваннях, геномному профілі, ступені захворювання та уподобанні пацієнта.	Сильна

Запропонуйте абіратерон або ензалутамід пацієнтам, які раніше отримували одну або дві лінії хіміотерапії.	Сильна
Уникайте послідовного застосування лікарських засобів, націлених на андрогенні рецептори.	Слабка
Запропонуйте хіміотерапію пацієнтам, які раніше отримували абіратерон або ензалутамід.	Сильна
Запропонуйте кабазитаксел пацієнтам, які раніше отримували доцетаксел.	Сильна
Запропонуйте кабазитаксел пацієнтам, які раніше отримували доцетаксел і у яких спостерігається прогресування протягом 12 місяців після лікування абіратероном або ензалутамідом.	Сильна
Нові лікарські засоби/речовини	Сильна
Запропонуйте інгібітори ферменту полі-АДФ-рибopolімерази (PARP) пацієнтам з mCRPC та відповідними мутаціями генів, що беруть участь у репарації ДНК, які попередньо отримували лікування.	Сильна
Запропонуйте ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 попередньо пролікованим пацієнтам з mCRPC з одним або кількома метастатичними ураженнями, високою експресією PSMA (перевищення поглинання в печінці), що спостерігається при проведенні діагностичного сканування ПЕТ/КТ на основі PSMA, міченого радіоактивними ізотопами.	Сильна

6.5.17 Рекомендації щодо підтримуючого лікування резистентного до кастрації захворювання

Ці рекомендації є доповненням до відповідної системної терапії.

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Запропонуйте засоби для захисту кісток пацієнтам з mCRPC і метастазами у скелет для запобігання кісткових ускладнень.	Сильна
Контролюйте рівень кальцію в сироватці крові та запропонуйте добавки кальцію та вітаміну D під час призначення деносумабу або бісфосфонатів.	Сильна
Лікуйте хворобливі кісткові метастази на ранній стадії за допомогою паліативних заходів, таких як променева терапія з модульованою інтенсивністю /об'ємно-дугова променева терапія плюс променева терапія з візуальним контролем та адекватне застосування знеболюючих засобів.	Сильна
Пацієнтам з компресією спинного мозку слід негайно розпочати застосування високих доз кортикостероїдів та оцінити можливість проведення спінальної хірургічної операції з подальшим опроміненням. Запропонуйте лише променеву терапію, якщо операція недоречна.	Сильна

6.5.18 Рекомендації щодо неметастатичного резистентного до кастрації захворювання

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Запропонуйте апалутамід, даролутамід або ензалутамід пацієнтам з CRPC зі ст. M0 і високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 місяців), щоб подовжити час до метастазування та загальну виживаність.	Сильна

6.6 Резюме рекомендацій щодо лікування раку простати

Таблиця 6.6.1: Групи ризику за визначенням Європейської асоціації урологів (EAU) щодо біохімічного рецидиву локалізованого та місцево-поширеного раку простати

Визначення			
Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик	
PSA <10 нг/мл і GS <7 (ступінь ISUP 1 за) і cT1-2a	PSA 10-20 нг/мл або GS 7 (ступінь ISUP 2/3 за) або cT2b	PSA >20 нг/мл або GS >7 (ступінь ISUP 4/5) або cT2c	будь-який PSA будь-який GS (будь-який ступінь ISUP) cT3-4 або cN+
Локалізований			Поширений локально

GS = шкала Глісона; ISUP = Міжнародне товариство з вивчення урологічної патології; PSA = простатоспецифічний антиген

6.6.1 Загальні рекомендації щодо лікування раку простати

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Повідомте пацієнтів, що на основі надійних поточних даних та 12-річних спостережень, жодний метод активного лікування не показав перевагу над будь-якими іншими варіантами активного лікування або відкладеним активним лікуванням з точки зору загальної та РСа-специфічної виживаності клінічно локалізованого захворювання низького/середнього ступеню ризику.	Сильний
Запропонуйте політику уважного очікування безсимптомним пацієнтам із клінічно локалізованим захворюванням і з очікуваною тривалістю життя <10 років (на основі супутніх захворювань і віку).	Сильний
Поінформуйте пацієнтів, що всі активні місцеві методи лікування мають побічні ефекти.	Сильний
Хірургічне лікування	
Поінформуйте пацієнтів про те, що хірургічне втручання (відкрите, лапароскопічне або роботизована радикальна простатектомія) чітко не продемонструвало перевагу щодо функціональних або онкологічних результатів.	Слабкий
Якщо дисекція лімфатичних вузлів (LND) вважається необхідною, виконайте розширену LND для оптимальної постановки діагнозу.	Сильний
Не проводьте нервозберігаючу операцію, якщо існує ризик іпсилатерального екстракапсулярного поширення (на основі стадії cT, групи ISUP, магнітно-резонансної томографії або інформації об'єднаної в номограму).	Слабкий
Не пропонуйте неоад'ювантну андроген деприваційну терапію до операції.	Сильний
Радіотерапевтичне лікування	
Запропонуйте променеву терапію модульованої інтенсивності (IMRT) або об'ємну дугову променеву терапію (VMAT) та променеву терапію під візуальним контролем (IGRT) для остаточного лікування РСа зовнішньою променевою терапією.	Сильний
Запропонуйте помірне гіпофракціонування (HFX) з IMRT/VMAT та IGRT простати пацієнтам з локалізованим захворюванням.	Сильний
Переконайтеся, що помірне HFX відповідає протоколам випробувань променевої терапії з еквівалентним результатом і	Сильний

токсичністю, тобто 60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів.	
Запропонуйте монотерапію брахітерапією низької потужності (LDR) пацієнтам із належною функцією сечовипускання та захворюванням низького або середнього ризику зі ступенем ISUP 2 та зі зразками біопсії $\leq 33\%$.	Сильний
Запропонуйте підсилену брахітерапію LDR або високої потужності (HDR) у поєднанні з IMRT/VMAT та IGRT пацієнтам із належною функцією сечовипускання із захворюванням середнього ризику з ISUP G3 та/або PSA 10–20 нг/мл.	Слабкий
Запропонуйте підсилену брахітерапію LDR або HDR у поєднанні з IMRT/VMAT та IGRT пацієнтам з належною функцією сечовипускання та захворюванням високого ризику та/або місцево-поширеним захворюванням.	Слабкий
Активні терапевтичні варіанти окрім операції або променевої терапії	
Запропонуйте кріотерапію всієї залози та високоінтенсивний сфокусований ультразвук в умовах клінічного випробування або добре сплановане проспективне когортне дослідження.	Сильний
Запропонуйте фокальне лікування в умовах клінічного випробування або добре сплановане проспективне когортне дослідження.	Сильний

6.6.2 Рекомендації щодо різних стадій захворювання

Рекомендації		Рейтинг вагомості
Захворювання низького ризику		
Активне спостереження (AS)	Вибір пацієнтів	
	Запропонуйте AS пацієнтам з очікуваною тривалістю життя >10 років і з низьким ризиком захворювання.	Сильний
	Пацієнтів з внутрішньопротоковою та крибриформною гістологією при біопсії слід виключити з AS.	Сильний
	Проведіть MPT перед підтверджувальною біопсією, якщо MPT не проводилося до первинної біопсії.	Сильний
	Зробіть прицільну біопсію (будь-якого ураження за системою збору даних та повідомлення результатів візуалізації простати (PI-RADS) >3), та систематичну біопсію, якщо проводиться підтверджувальна біопсія.	Сильний
	Якщо MPT недоступне, слід провести підтверджуючу біопсію простати за протоколом.	Слабкий

	Якщо пацієнту було попередньо проведено МРТ, а потім систематичну та прицільну біопсію немає потреби в підтверджувальних біопсіях.	Слабкий
Подальша стратегія		
	Повторні біопсії слід проводити не рідше одного разу на 3 роки протягом 10 років.	Слабкий
	У разі прогресування PSA або зміни результатів пальцево-ректального обстеження (ПРД) або МРТ не переходьте до активного лікування без повторної біопсії.	Сильний
Активне лікування	Запропонуйте операцію або променеву терапію (RT) як альтернативу AS пацієнтам прийнятним для такого лікування, та які погоджуються на компроміс між токсичністю і запобіганням прогресуванню захворювання.	Слабкий
Дисекція тазового лімфатичного вузла (PLND)	Не проводьте PLND.	Сильний
Радіотерапевтичне лікування	Запропонуйте брахітерапію низької потужності (LDR) пацієнтам із низьким ризиком РСa і належною функцією сечовипускання.	Сильний
	Використовуйте променеву терапію модульованої інтенсивності (IMRT)/об'ємно-модульовану дугову терапію (VMAT) та променеву терапію під візуальним контролем (IGRT) із загальною дозою 74–80 Гр або помірним гіпофракціонуванням (60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів), без андроген деприваційної терапії (ADT).	Сильний
Інші терапевтичні варіанти	Не пропонуйте монотерапію ADT безсимптомним чоловікам, які не можуть отримати будь-яке місцеве лікування.	Сильний
	Пропонуйте лише лікування всієї залози (наприклад, кріотерапія, фокусований ультразвук високої інтенсивності [HIFU] тощо) або фокальне лікування в умовах клінічного дослідження або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильний
Захворювання середнього ризику		
Активне спостереження	Запропонуйте AS ретельно відібраним пацієнтам із групи захворювання зі ступенем ISUP 2 (тобто зразок типу 4 <10%, PSA <10 нг/мл, ≤cT2a, низький ступінь захворювання при візуалізації та малому обсязі біопсії [визначається як ≤3 позитивних зразка і включення раку ≤50% відібраного зразка [C1]/на зразок]), або іншим окремим елементом захворювання середнього ризику з незначним поширенням захворювання при візуалізації та малим	Слабкий

	обсягом біопсії, допускаючи потенційно підвищений ризик метастатичного прогресування.	
	Пацієнтів із групи захворюванням зі ступенем ISUP 3 слід виключити із протоколів AS.	Сильний
	Перекласифікуйте пацієнтів із групи захворювання малого об'єму зі ступенем ISUP 2, включених в протоколи AS, якщо повторні систематичні біопсії, не основані на MPT, проведені під час моніторингу, виявляють >3 позитивних зразків або захворювання ISUP 2 з максимальним CI >50%/зразок.	Слабкий
Радикальна простатектомія (RP)	Запропонуйте RP пацієнтам із захворюванням середнього ризику та очікуваною тривалістю життя >10 років.	Сильний
	Запропонуйте нервово-зберігаючу операцію пацієнтам із низьким ризиком екстракапсулярного захворювання.	Сильний
Розширена десекція тазового лімфатичного вузла (ePLND)	Проведіть ePLND при захворюванні середнього ризику на основі прогнозованого ризику інвазії в лімфатичний вузол (валідована номограма, див. Розділ 6.1.2.3.2).	Сильний
Радіотерапевтичне лікування	Запропонуйте LDR брахітерапію пацієнтам із належною функцією сечовипускання та сприятливим розвитком захворювання середнього ризику.	Сильний
	Для IMRT/VMAT та променевої терапії під візуальним контролем (IGRT) використовуйте загальну дозу 76–78 Гр або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів), у поєднанні з короткочасною ADT (4–6 місяців).	Сильний
	Запропонуйте підсилену брахітерапію LDR у поєднанні з IMRT/VMAT та IGRT пацієнтам із належною функцією сечовипускання та несприятливим середнім ризиком захворювання в поєднанні з короткотривалою андроген деприваційною терапією (ADT) (4–6 місяців).	Слабкий
	Запропонуйте підсилену брахітерапію HDR у поєднанні з IMRT/VMAT та IGRT пацієнтам із належною функцією сечовипускання та несприятливим захворюванням середнього ризику в поєднанні з короткотривалою ADT (4–6 місяців).	Слабкий
	Для пацієнтів, які не бажають проходити ADT, використовуйте загальну дозу IMRT/VMAT та IGRT (76–78 Гр) або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фракцій за 4 тижня або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів) або у поєднанні з посиленою LDR або HDR брахітерапією.	Слабкий

Інші терапевтичні варіанти	Запропонуйте абляційну терапію лише всієї залози (наприклад, кріотерапію, HIFU, тощо) або фокальну абляційну терапію захворювання середнього ризику в умовах клінічного випробування або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильний
	Не пропонуйте монотерапію ADT безсимптомним чоловікам з середнім ступенем ризику, які не можуть отримати будь-яке місцеве лікування.	Слабкий
Локалізована хвороба високого ризику		
Радикальна простатектомія	Запропонуйте RP відібраним пацієнтам із локалізованим РСa високого ризику, як частину потенційної мультимодальної терапії.	Сильний
Розширена дисекція тазового лімфатичного вузла (ePLND)	Проведіть ePLND при РСa високого ризику.	Сильний
	Не проводьте заморожений зріз вузлів під час RP, щоб вирішити, чи потрібно продовжити або припинити процедуру.	Сильний
Радіотерапевтичне лікування	У пацієнтів із локалізованим захворюванням високого ризику використовуйте IMRT/VMAT та IGRT з 76–78 Гр у поєднанні з довгостроковою ADT (2–3 роки).	Сильний
	У пацієнтів із локалізованим захворюванням високого ризику та належною функцією сечовипускання, використовуйте IMRT/VMAT та IGRT із посиленою брахітерапією (HDR або LDR), у поєднанні з довгостроковою ADT (2-3 роки).	Слабкий
Терапевтичні варіанти окрім хірургічного втручання або радіотерапії	Не пропонуйте пацієнтам з локалізованим захворюванням високого ризику терапію всієї залози або фокальну терапію.	Сильний
	Пропонуйте монотерапію ADT лише тим пацієнтам, які не хочуть або не можуть отримати будь-яку форму місцевого лікування, якщо у них спостерігається час подвоєння PSA <12 місяців і PSA >50 нг/мл або низькодиференційована пухлина.	Сильний
Місцево-поширене захворювання		
Радикальна простатектомія	Запропонуйте RP вибраним пацієнтам із місцево-поширеним РСa як частину мультимодальної терапії.	Сильний
Розширена дисекція тазового лімфатичного вузла	Проведіть ePLND до RP при локально поширеному РСa.	Сильний

Радіотерапевтичне лікування	Запропонуйте пацієнтам із місцево-поширеним захворюванням IMRT/VMAT та IGRT у поєднанні з довготривалою ADT.	Сильний
	Запропонуйте пацієнтам із місцево-поширеним захворюванням та належною функцією сечовипускання IMRT/VMAT та IGRT з посиленою брахітерапією (HDR або LDR), у поєднанні з довготривалою ADT.	Слабкий
	Запропонуйте довгострокову ADT принаймні на два роки.	Слабкий
	Призначте абіратерон протягом 2 років, пропонуючи IMRT/VMAT та IGRT передміхурової залози та малого тазу (у випадку cN1) у поєднанні з тривалою ADT, для пацієнтів M0 з cN1 або ≥ 2 факторами високого ризику (cT3–4, за шкалою Глісона ≥ 8 або PSA ≥ 40 нг/мл).	Сильний
Терапевтичні варіанти окрім хірургічного втручання або радіотерапії	Не пропонуйте лікування всієї залози або фокальне лікування пацієнтам із місцево-поширеним РСa.	Сильний
	Пропонуйте монотерапію ADT лише тим пацієнтам, які не хочуть або не можуть отримати будь-яку форму місцевого лікування, якщо у них спостерігається час подвоєння PSA <12 місяців, або PSA >50 нг/мл, низькодиференційована пухлина або неприємні місцеві симптоми, пов'язані з хворобою.	Сильний
	Запропонуйте пацієнтам із захворюванням cN1 місцеве лікування (або RP, або IMRT/VMAT та IGRT) та довгострокову ADT.	Слабкий
Ад'ювантне лікування після радикальної простатектомії		
pN0 і pN1 захворювання	Не призначайте ад'ювантну ADT пацієнтам з pN0.	Сильний
	Пропонуйте лише ад'ювантну IMRT/VMAT та IGRT пацієнтам із високим ризиком (pN0) з побічною патологією (група ступеня ISUP 4–5 і pT3 з або без позитивних полів).	Сильний
	Обговоріть три варіанти лікування пацієнтів із захворюванням pN1 після розширеної десекції тазового лімфатичного вузла (ePLND), на основі характеристик ураження вузлів: 1. Запропонуйте ад'ювантну ADT; 2. Запропонуйте ад'ювантну ADT з додатковими IMRT/VMAT та IGRT; 3. Запропонуйте спостереження (очікуване ведення) пацієнту після розширеної десекції лімфатичного вузла (eLND) і ≤ 2 вузлів і PSA <0,1 нг/мл.	Слабкий
Нелікувальні або паліативні методи лікування в умовах першої лінії		

Локалізована хвороба		
Пильне очікування (WW)	Запропонуйте WW безсимптомним пацієнтам, які не підходять для місцевого лікування, та пацієнтам з короткою тривалістю життя.	Сильний
Місцево-поширене захворювання		
Пильне очікування	Запропонуйте політику відстроченого лікування з використанням монотерапії ADT M0 безсимптомним пацієнтам з PSA- часом подвоєння рівня PSA (DT) >12 місяців, PSA <50 нг/мл і добре диференційованою пухлиною, які не бажають або не можуть отримати будь-який вид місцевого лікування.	Слабкий
Стійкий PSA після радикальної простатектомії		
	Запропонуйте позитронно-емісійну томографію з простатоспецифічним мембранним антигеном (PSMA PET) чоловікам із стійким PSA >0,2 нг/мл, якщо результати впливатимуть на рішення щодо подальшого лікування.	Слабкий
	Лікуйте чоловіків без ознак метастатичного захворювання за допомогою рятувальної RT та додаткової гормональної терапії.	Слабкий

6.6.3 Рекомендації щодо лікування метастатичного захворювання, лікування другого ряду та паліативного лікування

Рекомендації		Рейтинг вагомості
Метастатична хвороба в умовах першої лінії		
Пацієнти M1	Запропонуйте негайне системне лікування ADT для полегшення симптомів і зменшення ризику потенційно серйозних наслідків прогресуючого захворювання (компресія спинного мозку, патологічні переломи, обструкція сечоводів) пацієнтам із симптомами M1.	Сильний
	Запропонуйте антагоністи гормону, вивільнюючого лютеїнізуючий гормон (LHRH) або орхієктомію до початку ADT, особливо у пацієнтів із загрозою клінічних ускладнень, таких як компресія спинного мозку або обструкція вихідного отвору сечового міхура.	Сильний
	Запропонуйте раннє системне лікування пацієнтам M1 з безсимптомною пухлиною.	Сильний
	Запропонуйте короткочасне введення антагоніста андрогенних рецепторів (AR) попередніх поколінь пацієнтам M1, які починають приймати агоніст LHRH для зменшення ризику явища «спалаху».	Слабкий
	Не пропонуйте пацієнтам із захворюванням M1 монотерапію антагоністами AR.	Сильний
	Обговоріть комбіновану терапію, включаючи ADT та системну терапію, з усіма пацієнтами M1.	Сильний

	Не пропонуйте ADT монотерапію пацієнтам, які вперше звернулися із захворюванням M1, якщо вони не мають протипоказань для комбінованої терапії і мають достатню очікувану тривалість життя, щоб отримати користь від комбінованої терапії (>1 року) і готові прийняти підвищений ризик побічних ефектів.	Сильний
	Запропонуйте ADT у комбінації з хіміотерапією (доцетаксел) пацієнтам, у яких першим проявом є захворювання M1, і які прийнятні для прийому доцетакселу.	Сильний
	Запропонуйте ADT у поєднанні з абіратерону ацетатом та преднізон або апалутамід або ензалутамід пацієнтам, у яких першим проявом є захворювання M1, і які достатньо прийнятні для схеми прийому	Сильний
	Запропонуйте ADT у поєднанні з променевою терапією простати (RT) (використовуючи дози і схему із дослідження «Системна терапія прогресуючого або метастатичного раку простати: оцінка ефективності препарату» (STAMPEDE)) пацієнтам, у яких першим проявом є захворювання M1, і які мають низький обсяг захворювання за критеріями рандомізованого дослідження поширеного раку простати «Хіміо-гормональна терапія у порівнянні з андрогенною абляцією» (CHAARTED).	Сильний
	Не пропонуйте ADT у комбінації з будь-яким місцевим лікуванням (RT/хірургія) пацієнтам з великим об'ємом (за критеріями CHAARTED) захворювання M1 за межами клінічних досліджень (за винятком контролю симптомів).	Сильний
	Не пропонуйте ADT у комбінації з хірургічним втручанням пацієнтам M1 за межами клінічних випробувань.	Сильний
	Запропонуйте терапію, орієнтовану на метастазування, лише пацієнтам M1 у межах клінічного випробування або добре спланованого проспективного когортного дослідження.	Сильний
Біохімічний рецидив після лікування з лікувальною метою		
Біохімічний рецидив (BCR) після радикальної простатектомії (RP)	Запропонуйте моніторинг, включаючи PSA, пацієнтам з низьким ризиком BCR відповідно до даних EAU.	Слабкий
	Запропонуйте рятувальну IMRT/VMAT та IGRT на ранній стадії для чоловіків із двома послідовними підвищеннями PSA.	Сильний
	Негативний результат PET/CT сканування не повинен відкладати рятувальну променеву терапію (SRT), якщо вказано інше.	Сильний

	Не чекайте досягнення порогового рівня PSA до початку лікування. Якщо прийнято рішення про SRT, слід провести SRT (щонайменше 64 Гр) якнайшвидше.	Сильний
	Запропонуйте гормональну терапію додатково до SRT чоловікам із BCR.	Слабкий
BCR після RT	Запропонуйте моніторинг, включаючи PSA, пацієнтам з низьким ризиком BCR відповідно до даних EAU.	Слабкий
	Запропонуйте лише рятувальну RP, брахітерапію, фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU) або кріохірургічну абляцію ретельно відібраним пацієнтам із підтвердженим біопсією місцевим рецидивом в умовах клінічного випробування або добре спланованого проспективного когортного дослідження, проведених у кваліфікованих центрах.	Сильний
Системне рятівне лікування	Не пропонуйте ADT пацієнтам M0 з PSA-DT >12 місяців.	Сильний
Лікування, що продовжує життя, у випадку кастраційно-резистентного захворювання		
	Перед діагностикою кастраційно-резистентного PCa (CRPC) переконайтеся, що рівень тестостерону становить <50 нг/дл.	Сильний
	Консультуйте, ведіть та лікуйте пацієнтів із метастатичним CRPC (mCRPC) в мультидисциплінарній команді.	Сильний
	Лікуйте пацієнтів з mCRPC препаратами, що продовжують життя.	Сильний
	Запропонуйте пацієнтам з mCRPC соматичне та/або гермінальне молекулярне тестування, а також тестування на дефіцит системи репарації неспарених основ або мікросателітну нестабільність.	Сильний
Системне лікування кастраційно-резистентного захворювання		
	Основуйте вибір лікування щодо статусу дієздатності (PS), симптомів, супутніх захворювань, локалізації та ступеню захворювання, геномного профілю, уподобання пацієнта та щодо попереднього лікування гормоночутливого метастатичного PCa (mHSPC) (в алфавітному порядку (<i>за англ. алфавітом</i>): абіратерон, кабазитаксел, доцетаксел, ензалутамід, олапариб, радій-223, сипулеуцел-Т).	Сильний
	Запропонуйте пацієнтам з mCRPC, які є кандидатами на цитотоксичну терапію, і які раніше не проходили хіміотерапію, доцетаксел у дозі 75 мг/м ² кожні 3 тижні	Сильний
	Запропонуйте пацієнтам з mCRPC і прогресуванням після хіміотерапії доцетакселем – додаткові варіанти лікування, які продовжують життя, зокрема абіратерон, кабазитаксел, ензалутамід, радій-223 і олапариб у випадку змін репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR)	Сильний
	Основуйте подальші рішення щодо лікування mCRPC на PS, попередньому лікуванні, симптомах, супутніх	Сильний

	захворюваннях, геномному профілі, ступені захворювання та перевагах пацієнта.	
	Запропонуйте абіратерон або ензалутамід пацієнтам, які раніше отримували лікування однією або двома лініями хіміотерапії.	Сильний
	Уникайте секвенування агентів, націлених на андрогенні рецептори.	Слабкий
	Запропонуйте хіміотерапію пацієнтам, яких раніше лікували абіратероном або ензалутамідом.	Сильний
	Запропонуйте кабазитаксел пацієнтам, яких раніше лікували доцетакселом.	Сильний
	Запропонуйте кабазитаксел пацієнтам, яких раніше лікували доцетакселом, та які мали прогресування протягом 12 місяців лікування абіратероном або ензалутамідом.	Сильний
Нові засоби		
	Запропонуйте інгібітори полі(АДФ-рибозо) полімерази (PARP) для попереднього пролікованих пацієнтів з mCRPC з відповідними мутаціями в генах репарації ДНК.	Сильний
	Запропонуйте ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 попередньо пролікованим пацієнтам з mCRPC з одним або більше метастатичними ураженнями із високою експресією PSMA (перевищує поглинання печінкою) при діагностичному з міченим радіоактивним ізотопом PSMA ПЕТ/КТ скануванні.	Сильний
Підтримуючий догляд за кастраційно-резистентною хворобою		
	Запропонуйте засоби для захисту кісток пацієнтам із mCRPC та метастазами в скелет для запобігання кістковим ускладненням.	Сильний
	Контролюйте рівень кальцію в сироватці крові та пропонуйте додатково кальцій і вітамін D при призначенні деносумабу або бісфосфонатів.	Сильний
	Лікуйте болючі кісткові метастази на ранній стадії за допомогою таких паліативних заходів як IMRT/VMAT та IGRT та адекватного застосування анальгетиків.	Сильний
	У пацієнтів з компресією спинного мозку починайте негайне застосування високих доз кортикостероїдів та оцініть необхідність операції на хребті з подальшим опроміненням. Запропонуйте тільки променеву терапію, якщо операція не підходить.	Сильний
Неметастатична кастраційно-резистентна хвороба		
	Запропонуйте апалутамід, даролутамід або ензалутамід пацієнтам з M0 CRPC і високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 місяців) для продовження часу до метастазування та загального виживання.	Сильний

7. Спостереження

Основна причина спостереження за пацієнтами полягає в оцінці негайних і віддалених онкологічних результатів, гарантуванні дотримання лікування та дозволі розпочати подальшу

терапію, якщо це необхідно. Крім того, спостереження дозволяє проводити моніторинг побічних ефектів або ускладнень терапії, функціональних результатів та надає можливість забезпечити психологічну підтримку пацієнтів з РПЗ (PCa), усе це описано в Розділі 8.

7.1 Спостереження: після місцевого лікування

7.1.1 Визначення

Місцеве лікування визначається як радикальна простатектомія (RP) або променева терапія (RT), або RT модульованої інтенсивності (IMRT) та RT під візуальним контролем (IGRT), або брахітерапія низької потужності (LDR) або високої потужності (HDR), або будь-яке поєднання вищезазначеного, включаючи неoad'ювантну та ад'ювантну терапію. Невстановлені альтернативні методи лікування, такі як фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU), кріохірургія та варіанти фокальної терапії, не мають чітко визначеного, перевіреного граничного рівня простат-специфічного антигену (PSA) для визначення біохімічного рецидиву (BCR), але відповідають загальним принципам, наведеним у цьому розділі. Загалом підтверджене підвищення PSA вважається ознакою рецидиву хвороби.

7.1.2 Навіщо спостерігати?

Перше відвідування клініки після лікування зосереджене на виявленні ускладнень, пов'язаних з лікуванням, і наданні допомоги пацієнтам, щоб вони могли впоратись з новою ситуацією, окрім надання інформації про патологічний аналіз. Чоловіки з PCa піддаються підвищеному ризику депресії та потребують уваги до стану психічного здоров'я [1306, 1307]. Пухлина або особливості пацієнта можуть спонукати до зміни графіку спостереження. Спостереження чоловіків з діагнозом PCa може дозволити проводити раннє лікування захворювання та вирішення проблем, пов'язаних з лікуванням. Слід використовувати рятувальну терапію з огляду на очікувану тривалість життя, особливо, коли вона складає менше 10 років у асимптоматичних пацієнтів.

7.1.3 Як спостерігати?

Процедури, показані під час контрольних візитів, відрізняються залежно від клінічної ситуації. Врахування історії хвороби є обов'язковим під час кожного наступного візиту та включає психологічні аспекти, ознаки прогресування захворювання та ускладнення, пов'язані з лікуванням. Оцінка ускладнень після лікування в постлікувальний період надається в розділах 6.1.2.4, 6.1.2.4.3, 6.3.9.2, 6.3.10.2.2, 6.3.11.2 і 8.2. Обстеження, які використовуються для спостереження у зв'язку з раком після лікувальної операції або RT, обговорюються нижче.

7.1.3.1 Моніторинг простат-специфічного антигену

Вимірювання PSA є наріжним каменем спостереження після місцевого лікування. Тоді як порогові значення PSA залежать від застосовуваного місцевого лікування, рецидив PSA майже завжди передують клінічному рецидиву [1003, 1308]. Ключове питання полягає у встановленні, коли підвищення PSA є клінічно значущим, оскільки не всі підвищення PSA мають однакове клінічне значення (див. Розділ 6.3) [1005]. Проспективні дослідження щодо оптимального часу визначення PSA не проводилися.

7.1.3.1.1 Спостереження в рамках активного нагляду

Пацієнти, включені в програму АС, повинні перебувати під наглядом відповідно до рекомендацій, наведених у Розділі 6.2.2.

7.1.3.1.2 Моніторинг простат-специфічного антигену після радикальної простатектомії

Очікується, що після RP рівень PSA буде неможливо визначити. Біохімічний рецидив – це будь-яке підвищення PSA після простатектомії, як визначено в розділі 6. Очікується, що рівень простат-специфічного антигену не буде виявлятися протягом 2 місяців після успішної RP [1309]. Простат-специфічний антиген зазвичай визначають кожні 6 місяців до 3 років та щороку після цього, але докази щодо певного інтервалу є недостатніми [516] і в основному базуються на спостереженні, що ранні рецидиви частіше асоціюються з більш швидким прогресуванням [1005, 1310, 1311]. Підвищення PSA може виникнути через триваліші інтервали до 20 років після лікування та залежить від початкової групи ризику [932]. Щорічне визначення PSA після 3 років вважається достатнім, враховуючи той факт, що довший інтервал до BCR корелюється з нижчим показником ризику BCR відповідно до даних Європейської асоціації урологів (EAU), але приблизно 50% рецидивів слід очікувати після 3 років. Як зазначено у Розділі 6.3.2, не можна встановити остаточний поріг для рецидиву після RP. Постійно вимірюваний PSA у пацієнтів, яких лікували RP, розглядається у розділі 6.2.6.

Використання ультрочутливих аналізів PSA залишається суперечливим для рутинного спостереження чоловіків після RP. Чоловіки з найнижчим рівнем PSA $<0,01$ нг/мл мають високу (96%) ймовірність відсутності рецидивів протягом 2 років [1312]. Крім того, рівні PSA після RP $>0,01$ нг/мл у поєднанні з такими клінічними характеристиками, як ступінь за шкалою Міжнародного товариства з вивчення урологічних патологій (ISUP) та статус хірургічного краю, можуть прогнозувати прогресування PSA і можуть бути корисними для встановлення інтервалів спостереження [1311]. Проте повідомлялося, що до 86% чоловіків мали показник PSA нижче 0,2 нг/мл через 5 років після початкового найнижчого рівня PSA нижче 0,1 нг/мл протягом 6 місяців після операції [1313]. Нарешті, PSA та пов'язаний час подвоєння рівня PSA (PSA-DT) [1314], розрахований до 0,2 нг/мл, може допомогти визначити відповідних кандидатів для раннього втручання [1315]. Моніторинг простат-специфічного антигену після рятувальної RT передміхурової ямки виконується через однакові проміжки часу, і раннє та швидке підвищення PSA передбачає більш швидке прогресування [1310] і корелюється з виживанням без метастазів і специфічним РСa [1316].

7.1.3.1.3 Моніторинг простат-специфічного антигену після променевої терапії

Після RT рівень PSA знижується повільніше, ніж після RP. Найнижчий рівень $<0,5$ нг/мл пов'язаний зі сприятливим результатом після RT, хоча оптимальне порогове значення залишається суперечливим [1317]. Інтервал до досягнення найнижчої точки може тривати до 3 років і більше. На консенсусній конференції Групи онкологів з питань променевої терапії – Американського товариства терапевтичної радіології та онкології (RTOG-ASTRO) у Феніксі 2006 року було запропоновано визначення радіаційної невдачі, щоб встановити кращу кореляцію між визначенням і клінічним результатом (переважно метастази), а саме підвищення найнижчого рівня PSA на 2 нг/мл вище після лікування [1004]. Це визначення також стосується пацієнтів, які отримували гормональну терапію (HT) [1004].

7.1.3.1.4 Пальцеве ректальне обстеження (ПРД)

Місцевий рецидив після лікування можливий без супутнього підвищення рівня PSA, хоча рідко [1318]. Однак це було доведено лише у пацієнтів із несприятливими недиференційованими пухлинами. Вимірювання простат-специфічного антигену та ПРД є найбільш практичною комбінацією обстеження першої лінії під час спостереження після RT, але роль ПРД була поставлена під сумнів, оскільки воно не виявило будь-якого місцевого рецидиву при відсутності підвищення PSA у групі з 899 пацієнтів [1319]. У групі з 1118 пацієнтів з простатектомією не було виявлено жодного локального гістологічно підтвердженого рецидиву лише за допомогою ПРД, а вимірювання PSA може бути єдиним необхідним тестом після RP [1320, 1321].

7.1.3.1.5 Трансректальна ультразвукова, сцинтиграфія кісток, КТ, МРТ і ПЕТ/КТ

Техніці візуалізації немає місця в рутинному спостереженні локалізованого РСa, доки рівень PSA не підвищується. Візуалізація виправдана лише у пацієнтів, у яких результати впливають на рішення щодо лікування, або у випадку BCR або у пацієнтів із симптомами (див. Розділ 6.3.4 для більш детального розгляду).

7.1.4 Як довго потрібно спостерігати?

Більшість пацієнтів, у яких лікування РСa було неефективним, знаходяться під спостереженням протягом 7 років після місцевої терапії [534]. За пацієнтами необхідно спостерігати більш ретельно протягом початкового періоду після лікування, коли ризик невдачі найвищий. Вимірювання PSA, врахування історії певної хвороби та ПРД (якщо розглядається) рекомендовано кожні 6 місяців до 3 років, а потім щорічно. Чи слід припинити спостереження, якщо PSA залишається невизначеним (після RP) або стабільним (після RT) залишається питанням без відповіді.

Оцінка ризику для прогнозування виживання без метастазів та специфічного РСa після рецидиву після первинного лікування може визначати індивідуальні рішення щодо необхідності більш тривалого спостереження [937, 1005, 1322]. Навіть у чоловіків з PSA-DT менше ніж через 10 місяців після RP, які вирішили відкласти лікування, спостерігалось середнє виживання без метастазів протягом 192 місяців та загальне виживання (OS) протягом 204 місяців з моменту RP, що вказує на відносно довгі інтервали без хвороби, які спостерігаються у чоловіків із підвищенням PSA після місцевого лікування [1323].

Симптоматичний рецидив без підвищення PSA зустрічається вкрай рідко, однак симптоми типові для рецидиву захворювання можуть відрізнятися і погано визначатися за опублікованими даними. При наступних симптомах необхідно провести визначення рівня PSA, щоб виключити можливий рецидив раку, особливо у чоловіків, які не проходили регулярне визначення рівня PSA: біль у скелеті, гематурія, прогресуюче виділення сечі, прогресуючий набряк нижньої частини тіла, прогресуючі кишкові розлади або скарги на втому, саркопенію або незрозумілу втрату ваги [1324].

7.1.5 Резюме доказів і рекомендацій щодо спостереження після лікування з лікувальною метою

Резюме доказів	LE
Підвищення PSA необхідно диференціювати від клінічно значимого рецидиву.	3

Поріг PSA, який найкраще прогнозує подальші метастази після RP, становить $>0,4$ нг/мл і $>\text{NADIR} + 2$ після IMRT/об'ємно-модульованої дугової терапії (VMAT) та IGRT ($\pm$ андрогенна деприваційна терапія (ADT)).	
Пальповані вузли в поєднанні з підвищенням сироваткового PSA вказують на принаймні місцевий рецидив.	2a

Рекомендації	Рейтинг ефективності
Регулярне спостереження за безсимптомними пацієнтами шляхом отримання принаймні історії хвороби та вимірювання PSA.	Сильний
У разі рецидиву проводьте візуалізацію, лише якщо результат вплине на планування лікування.	Сильний

7.2 Спостереження: під час гормонального лікування першої лінії (андрогенчутливий період)

7.2.1 Вступ

Андроген деприваційна терапія використовується в різних ситуаціях: у поєднанні з RT для локалізованого або місцево-поширеного захворювання, як монотерапія при рецидиві після місцевого лікування, або при наявності метастатичного захворювання часто в поєднанні з іншими методами лікування. В усіх цих ситуаціях ґрунтуються на перевагах пригнічення тестостерону або за допомогою ліків (агоністів або антагоністів гормону, вивільнюючого лютеїнізуючий гормон (LHRH)), або орхідектомії. Неминуче хвороба стане кастрат-резистентною, хоча ADT буде продовжуватися.

У цьому розділі розглядаються загальні принципи спостереження за пацієнтами, які отримують лише ADT. Оскільки кастраційно резистентний рак простати (CRPC) і подальше спостереження тісно пов'язані, розділ 6.5.7 містить додаткову інформацію про інше медикаментозне лікування. Крім того, спеціальне спостереження, яке необхідне щодо кожного окремого препарату, виходить за межі цього документу, як і подальше спостереження після хіміотерапії.

Для виявлення скарг, пов'язаних із захворюванням і лікуванням, обов'язковим є регулярне клінічне спостереження і його неможна замінити тільки візуалізаціями або лабораторними тестами. Додаткові дослідження мають бути обмежені тими, які є клінічно корисними, щоб уникнути непотрібних обстежень і витрат.

7.2.2 Мета спостереження

Основними завданнями спостереження за пацієнтами, які отримують ADT, є гарантування дотримання лікування, моніторинг відповіді на лікування, раннє виявлення побічних ефектів та визначення лікування у випадку CRPC. Після початку ADT, рекомендується проводити огляд пацієнтів кожні 3-6 місяців. Це має бути індивідуальним і кожному пацієнту слід порадити звернутися до свого лікаря у разі виникнення неприємних симптомів.

7.2.3 Загальне спостереження за чоловіками, які приймають ADT

Пацієнти, які приймають ADT, потребують регулярного спостереження, включаючи моніторинг сироваткового тестостерону, креатиніну, функції печінки та метаболічних параметрів з інтервалом від 3 до 6 місяців. Чоловіки, які приймають ADT, можуть відчувати токсичність незалежно від стадії їхнього захворювання.

7.2.3.1 Моніторинг тестостерону

Моніторинг тестостерону слід вважати стандартною клінічною практикою у чоловіків, які приймають ADT. У багатьох чоловіків, яким проводять медичну кастрацію, рівень тестостерону після кастрації може досягти (<20 нг/дл), а у більшості рівень тестостерону <50 нг/дл. Однак приблизно 13–38% пацієнтів не досягають цих рівнів, а у 24% чоловіків можуть спостерігатися тимчасові стрибки тестостерону (тестостерон >50 нг/дл) під час тривалого лікування [1309], так званий «гострий хронічний ефект» або «проривна реакція» [1325]. Рівні прориву при пороговому значенні <20 нг/дл є більш частим (41,3%), і передбачається зв'язок із гіршими клінічними результатами [1325].

Час вимірювань чітко не визначений. Оцінка рівня тестостерону протягом 3-6 місяців, як передбачається, гарантуватиме досягнення і підтримку результатів кастрації (особливо під час медичної кастрації). Якщо післякастраційного рівня тестостерону не досягнуто, слід розглянути перехід на інший агоніст або антагоніст або орхієктомію. У пацієнтів із підтвердженим підвищенням PSA та/або клінічним прогресуванням, в усіх випадках необхідно оцінювати рівень тестостерону в сироватці крові для підтвердження кастрат-резистентного стану. В ідеалі, субоптимальні рівні тестостерону у кастрованих пацієнтів слід підтверджувати за допомогою мас-спектрометрії або імунологічного аналізу [1326, 1327]. Після припинення прийому ADT (переривчасте лікування або тимчасове застосування ADT, як у випадку з зовнішньою променевою терапією (EBRT)) рівень тестостерону відновлюється залежно від віку пацієнтів і тривалості ADT [1328, 1329].

7.2.3.2 Моніторинг функції печінки

Тести на функцію печінки виявляють токсичність лікування (особливо це стосується нестроїдних антиандрогенів (NSAA)), але рідко вказують на прогресування захворювання. Чоловіки, які отримують комбіновану ADT, повинні перевіряти рівень трансаміназ принаймні раз на рік, але особливо в перші 6 місяців від початку лікування, оскільки у більших дослідженнях порушення функції печінки спостерігалися відносно рано у більшості пацієнтів [1330]. Зважаючи на потенційну токсичність для печінки, необхідна частіша перевірка щодо деяких препаратів (наприклад, абіратерону ацетату) [1331]. Лужна фосфатаза може підвищуватися вторинно до метастазів в кістках та андроген-індукованого остеопорозу, тому може бути корисним визначити специфічні для кісток ізоферменти, оскільки жоден не зазнає прямого впливу ADT [1332].

7.2.3.3 Креатинін сироватки та гематологічні параметри

Моніторинг очікуваної швидкості клубочкової фільтрації є належною клінічною практикою, оскільки підвищення може бути пов'язане з обструкцією сечоводу або затримкою вивільнення сечового міхура. Зниження гемоглобіну є відомим побічним ефектом ADT. Значний спад після 3 місяців ADT незалежно асоціюється з коротшими показниками відсутності прогресування та OS і може пояснити значну втому, хоча слід враховувати інші причини [1333]. Анемія часто є

багатофакторною та слід виключити іншу можливу етіологію. Раннє зниження гемоглобіну через 3 місяці після початку ADT передбачає кращу виживаність, тоді як зниження після 6 місяців асоціювалося з поганим результатом у популяції скандинавської групи раку простати (SPCG)-5 [1334]. Променева терапія більш широких ділянок кісткових метастазів може призвести до міелосупресії і гематологічної токсичності [1335, 1336].

7.2.3.4 Моніторинг метаболічних ускладнень

Найважчими ускладненнями андрогенної супресії є метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, проблеми з психічним здоров'ям і резорбція кісток (див. Розділ 8.2.4.5).

Усі пацієнти повинні пройти скринінг на цукровий діабет шляхом перевірки рівня глюкози натщесерце та HbA1c (на початку та регулярно) додатково до перевірки рівня ліпідів у крові. Чоловіків з порушенням толерантності до глюкози та/або цукровим діабетом слід направляти на ендокринологічну консультацію. Перед початком ADT слід проконсультуватися з кардіологом чоловікам з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі та чоловікам старшим 65 років. Чоловіки, які приймають ADT, мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних проблем і гіпертонії, а також необхідні регулярні перевірки [1337]. Більш глибока андрогенна абляція призводить до вищої серцево-судинної токсичності [1338], а серцево-респіраторна здатність знижена навіть після 6 місяців ADT [1339]. Хоча передбачається, що антагоністи LHRH забезпечують більш сприятливий профіль серцево-судинної токсичності порівняно з агоністами LHRH, передчасно закриті дослідження PRONOUNCE не виявило різниці через 12 місяців у значних побічних серцево-судинних явищах між чоловіками, які отримували дегарелікс або лейпролід [1340].

7.2.3.5 Моніторинг проблем з кістками

Андроген деприваційна терапія підвищує ризик розвитку остеопорозу. Прийом ADT більше року, порівняно з менш ніж одним роком, показали вищий ризик остеопорозу (відношення ризиків (HR): 1,77 і 1,38 відповідно) [1341]. Кілька оцінок (наприклад, Інструмент оцінки ризику переломів [оцінка FRAX], Інструмент самооцінки остеопорозу [OST], Інструмент оцінки ризику остеопорозу [ORAI], Індекс ризику остеопорозу [OSIRIS], Оцінка ризику остеопорозу [SCORE]) можуть допомогти виявити чоловіків із ризиком остеопоротичних ускладнень, але вимагається підтвердження цих оцінок в умовах ADT (див. розділ 8.3.2.2) [1342-1344].

Стандартний моніторинг кісток на остеопороз слід проводити за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) [1345-1347]. За наявності остеопорозу слід застосовувати засоби для захисту кісток. Критерії для початку застосування засобів для захисту кісток вказані в розділі 8.3.2.2. Якщо засоби для захисту кісток не застосовуються, сканування DEXA слід проводити регулярно, принаймні кожні 2 роки [1348].

Огляд, який узагальнює частоту переломів кісток, показав майже подвоєння ризику переломів при застосуванні ADT залежно від віку пацієнтів, тривалості та типу ADT з найвищою частотою у чоловіків похилого віку та чоловіків, які приймають додаткові нові засоби націлені на андрогенні рецептори (ARTA) по всьому спектру захворювання [1349]. У випадку остеопоротичного перелому засіб для захисту кісток є обов'язковим. Слід регулярно

контролювати рівні вітаміну D і кальцію, якщо пацієнти отримують ADT, і мають отримувати їх додатково, якщо це необхідно. (див. Розділ 8.3.2.2).

7.2.3.6 Моніторинг способу життя, когнітивних функцій і втоми

Спосіб життя (наприклад, дієта, фізичні вправи, статус куріння тощо) впливає на якість життя та потенційний результат [1332, 1333]. Протягом спостереження чоловіків слід консультивати щодо позитивного впливу фізичних вправ, щоб уникнути токсичності, пов'язаної з ADT [1350]. Андроген деприваційна терапія може вплинути на психічне та когнітивне здоров'я, а чоловіків, які приймають ADT, у три рази частіше, ймовірно, повідомлятимуть про депресію [1351]. Тому приділення уваги психічному здоров'ю має бути невід'ємною частиною подальшого спостереження. Чоловіки, які приймають ADT, можуть скаржитися на втому, яка, можливо, пов'язана із системним запаленням [1352]. Вплив на когнітивні функції та втому можуть проявитися протягом 6 місяців після початку ADT, але можуть посилюватися з часом [1353]. Ці аспекти впливають як на пацієнтів, так і на їхніх партнерів, тому слід розглянути консультивання подружжя [1354].

7.2.4 Методи спостереження чоловіків, які приймають ADT, без метастазів

7.2.4.1 Моніторинг простат-специфічного антигену

Простат-специфічний антиген є ключовим маркером для спостереження за перебігом андроген-чутливого неметастазуючого РСa. Слід розглянути можливість візуалізації, коли PSA підвищується >2 нг/мл або у разі появи симптомів, що вказують на метастазування.

7.2.4.2 Візуалізація

Загалом безсимптомні пацієнти зі стабільним рівнем PSA не потребують додаткової візуалізації, хоча уваги потребують пацієнти з агресивними варіантами, коли рівень PSA може не відображати прогресування пухлини [1355]. Новий біль у кістках вимагає принаймні цільової візуалізації та, можливо, сканування кісток. При прогресуванні PSA передбачається статус CRPC і розглядається зміна лікування, рекомендована візуалізація за допомогою сканування кісток і КТ для повторного встановлення стадії. Виявлення метастазів значною мірою залежить від візуалізації (див. Розділ 6.3.4).

7.2.5 Методи спостереження за чоловіками, які приймають ADT, з метастатичним гормоночутливим РСa

Пацієнтів з метастатичним захворюванням вкрай важливо проконсультивати щодо ранніх ознак компресії спинного мозку, ускладнень сечовивідних шляхів (обструкція сечоводу, вихідного отвору сечового міхура) або уражень кісток, які мають підвищений ризик переломів. Інтервали спостереження пацієнтів M1 повинні визначатися в залежності від скарг пацієнтів і можуть варіюватися. Оскільки більшість чоловіків отримуватимуть іншу протиракову терапію в поєднанні з ADT, наприклад ARTA, хіміотерапію або місцеву RT, частота спостереження також має залежати від методу лікування.

7.2.5.1 Моніторинг PSA

У чоловіків, які приймають тільки ADT, зниження PSA до <4 нг/мл свідчить про ймовірну тривалу реакцію та подальші візити можна запланувати кожні 3-6 місяців за умови, що пацієнт

асимптоматичний або має клінічне покращення. Це стосується чоловіків на монотерапії ADT, а також після ADT та доцетакселу [1151]. Залежно від симптомів та оцінки ризику, можуть бути показані більш часті візити. Відповідь на лікування можна оцінити на основі зміни рівня PSA в сироватці крові [1150, 1151] та сканування кісток і КТ, хоча немає єдиної думки як часто це слід робити [1287]. Підвищенню рівня PSA зазвичай передують поява клінічних проявів симптоми за кілька місяців. Підвищення PSA повинно спонукати до оцінки рівня тестостерону, що є обов'язковим для визначення статусу CRPC, а також повторного визначення стадії за допомогою візуалізації. Однак тепер визнано, що під час ADT недостатньо стабільного PSA для характеристики непрогресуючої ситуації [1356].

7.2.5.2 Візуалізація як маркер відповіді при метастатичному РСa

Відповідь на лікування при метастазах у м'які тканини можна оцінити методами морфологічної візуалізації за допомогою Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST). Однак ці критерії не можна використовувати щодо кісток, оскільки важко оцінити відповідь [1357, 1358].

Коли сканування кісток використовується для відстеження кісткових метастазів, кількісну оцінку поглинання індикатора при скануванні кісток можна отримати за допомогою автоматизованих методів, таких як Індекс сканування кісток [1359]. Тим не менш, сканування кісток обмежується так званим феноменом «спалаху», який визначається появою нових зображень індукованих лікуванням під час першого контрольного сканування, що після більш тривалого спостереження насправді є сприятливою відповіддю. Спалах спостерігається протягом 8-12 тижнів після початку лікування та може призвести до хибнопозитивного діагнозу прогресування захворювання. Комп'ютерну томографію не можна використовувати для моніторингу склеротичних уражень кісток, оскільки склероз кісток може виникнути за умови ефективного лікування та відображає загоєння кісток. За допомогою магнітно резонансної візуалізації можна безпосередньо оцінити кістковий мозок і продемонструвати прогресування на основі морфологічних критеріїв або зміни очевидного коефіцієнта дифузії. Наявні стандарти для звітності [1360]. Здатність ПЕТ/КТ оцінити відповідь визначалася в кількох дослідженнях. Поки не буде додаткових даних, МРТ і ПЕТ/КТ не слід використовувати за межами досліджень з моніторингу лікування у пацієнтів з метастатичними захворюваннями [1361].

Спостереження за чоловіками з метастатичним РСa, які приймають ADT, за відсутності підвищення PSA також слід проводити з регулярними візуалізаціями, оскільки у двадцяти п'яти відсотків чоловіків з терапією доцетакселом або без неї в дослідженні CHAARTED розвивалося клінічне прогресування без підвищення PSA [1356]. У кожного восьмого чоловіка з PSA <2 нг/мл демонструвалося клінічне прогресування [1356]. Додавання доцетакселу до ADT у популяції дослідження CHAARTED не зменшило частоти клінічного прогресування при низьких значеннях PSA, і цей показник був подібним при низькому і високому об'ємі захворювання за критеріями CHAARTED [1356]. Однак оптимальний час і метод візуалізації, який слід використовувати, залишаються невизначеними, як і справжня клінічна цінність будь-яких результатів.

7.2.6 Рекомендації щодо спостереження під час гормонального лікування

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Стратегія спостереження має бути індивідуальною залежно від стадії захворювання, попередніх симптомів, прогностичних факторів та призначеного лікування.	Сильний
У пацієнтів зі стадією захворювання M0 заплануйте контрольне спостереження принаймні кожні 6 місяців. Мінімальною вимогою є включення історії хвороби, визначення сироваткового простат-специфічного антигену PSA, а також функції печінки та нирок у діагностичне обстеження.	Сильний
У пацієнтів з M1 плануйте спостереження принаймні кожні 3–6 місяців.	Сильний
У пацієнтів, які отримують тривалу андроген деприваційну терапію (ADT), виміряйте початкову мінеральну щільність кісткової тканини для оцінки ризику перелому.	Сильний
Під час спостереження за пацієнтами, які отримують ADT, перевіряйте рівні PSA та тестостерону, та контролюйте пацієнтів щодо симптомів, пов'язаних із метаболічним синдромом, як побічним ефектом ADT.	Сильний
Мінімальною вимогою є включення історії хвороби, вимірювання профілю гемоглобіну, сироваткового креатиніну, лужної фосфатази, ліпідів та рівня HbA1c.	Сильний
Консультуйте пацієнтів (особливо зі статусом M1b) щодо клінічних симптомів, що вказують на компресію спінального мозку.	Сильний
При підозрі на прогресування захворювання необхідне повторне встановлення стадії та подальше спостереження має бути адаптоване/індивідуалізоване.	Сильний
У пацієнтів з підозрою на прогресування оцініть рівень тестостерону. За визначенням, кастраційно резистентний РСa вимагає рівня тестостерону <50 нг/дл (<1,7 нмоль/л).	Сильний

8. РЕЗУЛЬТАТИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПРИ РАКУ ПРОСТАТИ

Цей розділ складається з двох частин. Перша частина (розділ 8.2) підсумовуватиме довгострокові наслідки (>12 місяців) терапії РСa. Друга частина (розділ 8.3) на основі двох систематичних оглядів надає основані на доказах рекомендації для підтримки пацієнтів при виборі основних варіантів лікування для локалізованого захворювання, а також підтримуючого лікування, що має на меті покращення специфічної для захворювання якості життя на всіх стадіях захворювання.

8.1 Вступ

Якість життя та індивідуальний догляд йдуть рука об руку. Лікування РСa може вплинути на людину як фізично, так і психічно, а також близькі стосунки та роботу чи професію. Усі ці різносторонні питання мають відношення до індивідуального сприйняття якості життя (QoL) [1362]. Підхід до догляду з єдиної точки зору вимагає втручання мультидисциплінарної команди, включаючи урологів, медичних онкологів, радіаційних онкологів, онкологічних медсестер, поведінкових практиків та багатьох інших, включаючи інших пацієнтів. Увага до

психосоціальних проблем людей з РСa є невід'ємною частиною якісної клінічної допомоги, і це може включати потреби доглядальників і партнерів [1363]. Лікування раку передміхурової залози не повинно зводитися до зосередження уваги лише на цьому органі: побічні ефекти чи пізні побічні ефекти лікування можуть проявлятися системно та мати великий вплив на якість життя пацієнта. Психологічний дистрес може бути викликаний самим діагнозом раку, симптомами раку та/або побічними ефектами лікування [1364]. Врахування якості життя залежить від розуміння цінностей і уподобань пацієнта таким чином, щоб можна сформулювати та обговорити оптимальні пропозиції щодо лікування. Перехресні дослідження результатів, про які повідомляють пацієнти загальної популяції РСa, показують, що вплив лікування на загальну та специфічну для захворювання якість життя є більшим, ніж це описано в популяції клінічних досліджень, яка часто має менше супутніх захворювань і належить до вищих соціально-економічних груп. Особи, які проходять два або більше курсів лікування, мають більше симптомів і більший вплив на якість життя [1365, 1366].

8.2 Побічні ефекти терапії РСa

8.2.1 Хірургія

Відсутність чіткої узгодженості щодо повідомлення про хірургічні ускладнення після RP, зокрема нетримання сечі і формування стриктури уретри, а також застосування різних методів, мають наслідком широке розмаїття типів ускладнень, про які повідомляється, а також різну загальну частоту ускладнень [1367-1370]. Найбільш поширеним післяопераційним ускладненням є еректильна дисфункція (ED), але інші пов'язані з цим проблеми включають суху еякуляцію, яка виникає при видаленні передміхурової залози, зміну в якості оргазму та періодичних болях під час оргазму. Чоловіки також скаржаться на втрату довжини пеніса (3,73%, 19/510 чоловіків) [1371]. Другим за поширеністю ускладненням є тривале нетримання сечі [1367-1370], але труднощі з сечовипусканням також можуть виникати у зв'язку з контрактурою шийки сечового міхура (наприклад, 1,1% після робот-асистованої радикальної простатектомії (RALP)) [1372].

Для тих, хто проходить мінімально інвазивні процедури, грижа місця введення троакара була зареєстрована у 0,66% після введення 12 мм безлезового троакара, і може виникнути рідше при застосуванні 8 мм і 5 мм троакарів [1373]. Ключовим питанням є, чи зменшуються віддалені наслідки хірургічного втручання при застосуванні новітніх методів, таких як RALP. Під час систематичних оглядів задокументували частоту ускладнень після RALP [555, 645-648], і її може порівняти з даними звітів після позалобкової ПЕ (RRP) [649]. Згідно з цими звітами, середні рівні здатності утримувати сечу через 12 місяців становили 89–100% у пацієнтів, яким проводили RALP, і 80–97% у пацієнтів, яким проводили RRP. Перспективне контрольоване нерандомізоване дослідження пацієнтів, яким проводили RP в 14 центрах із застосуванням RALP або RRP продемонструвало, що через 12 місяців 21,3% мали нетримання після RALP, як і 20,2% після RRP. Нескоригована ймовірність успішного результату (OR) складала 1,08 (95% ДІ: 0,87–1,34). Еректильна дисфункція спостерігалася у 70,4% після RALP та у 74,7% після RRP. Нескоригована OR становила 0,81 (95% ДІ: 0,66–0,98) [650, 1374]. Подальше спостереження демонструє подібні функціональні результати обох методів через 24 місяці [1374, 1375]. Одноцентрове рандомізоване дослідження III фази, в якому порівнювалися RALP і RRP (n=326), також демонструє схожі функціональні результати при застосуванні обох методів через 24 місяці [550]. Встановлено, що простатектомія підвищує ризик скарг на пахову

грижу, особливо після відкритої процедури порівняно з мінімально інвазивними підходами [1376, 1377].

8.2.2 Променева терапія

8.2.2.1 Побічні ефекти зовнішньої променевої терапії

Аналіз результатів токсичності дослідження ProtecT показує, що пацієнти, які отримували EBRT і 6 місяців ADT, повідомляли про кишкову токсичність, включаючи постійну діарею, позиви до дефекації та/або нетримання сечі та ректальні кровотечі (детально описано в розділі 8.3.1.1 нижче) [1378]. Учасники дослідження ProtecT проходили лікування за допомогою тривимірної конформної променевої терапії (3D-CRT) і нещодавні дослідження з використанням IMRT демонструють меншу кишкову токсичність, ніж зазначалося раніше при застосуванні 3D-CRT [1379].

Систематичний огляд і мета-аналіз обсерваційних досліджень, у яких порівнювали пацієнтів, які експонувалися або не експонувалися RT під час лікування РСa, демонструє підвищений ризик розвитку вторинного раку сечового міхура (OR: 1,39), колоректального раку (OR: 1,68) і раку прямої кишки (OR: 1,62) з однаковими ризиками протягом періоду затримки 5 і 10 років. Абсолютні додаткові ризики протягом 10 років невеликі (1–4%), але їх слід обговорити зокрема з молодшими пацієнтами [1380].

8.2.2.2 Побічні ефекти від брахітерапії (BT)

У деяких пацієнтів після імплантації виникають серйозні ускладнення сечовипускання, наприклад затримка сечі (1,5–22%), причому постімплантаційна трансуретральна резекція простати (TURP), як повідомляється, необхідна у 8,7% випадків, а також нетримання сечі (0–19%) [1381]. Хронічні захворювання сечової системи частіше зустрічаються при комбінованій EBRT і BT і можуть виникати у 20% пацієнтів, залежно від тяжкості симптомів до брахітерапії. Стриктри уретри є причиною принаймні 50% ускладнень сечовипускання і в більшості випадків це можна вирішити дилатацією [763, 769]. Профілактика захворюваності залежить від ретельного відбору пацієнтів і оцінки за Міжнародною шкалою симптомів простати (IPSS), підтвердженої уродинамічними дослідженнями.

8.2.3 Місцеве первинне лікування всієї залози, на відміну від хірургічного втручання або променевої терапії

8.2.3.1 Кріохірургія

У систематичному огляді та мета-аналізі Ремсей та ін. надано дані, що частота нетримання сечі через рік була нижчою при кріотерапії, ніж при RP, але розмір відмінності зменшувався під час тривалішого спостереження [827]. Не було істотної відмінності між кріотерапією та EBRT щодо нетримання сечі через один рік (<1%); кріотерапія мала подібну частоту ED (діапазон 0–40%) до RP через один рік. Було недостатньо даних для порівняння кріотерапії та EBRT з точки зору ED.

8.2.3.2 Фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU)

Що стосується токсичності, недостатньо даних щодо нетримання сечі, ED або дисфункції кишечника, щоб зробити будь-які висновки, хоча через рік при HIFU спостерігався нижчий рівень нетримання сечі, ніж при RP (OR: 0,06, 95% ДІ: 0,01–0,48) [827].

8.2.4 Гормональна терапія

Короткий опис впливу на психологічні фактори внаслідок використання ADT, такі як сексуальна функція, настрій, депресія, когнітивна функція, і впливу на партнерів можна знайти в двох клінічних оглядах [1382, 1383].

У невеликому RCT оцінювалася якість життя під час однорічного спостереження у пацієнтів з нелокалізованим РСa при різних схемах ADT або без лікування. Пацієнти, які отримували ADT, повідомляли про значне зниження просторового мислення, просторових здібностей та оперативної пам'яті, а також підвищену депресію, напругу, тривогу, втому та дратівливість під час лікування [1384]. І навпаки, проспективне обсерваційне дослідження зі спостереженням до 3 років не продемонструвало зв'язок зі зниженням когнітивних функцій у чоловіків, які приймали ADT, порівняно з чоловіками з РСa, які не отримували ADT, і здоровими особами з групи контролю [1385]. Проспективне обсерваційне дослідження неметастатичного РСa виявило, що негайна ADT асоціювалася з нижчою загальною якістю життя порівняно з відстроченим лікуванням [1386]. Інше ретроспективне нерандомізоване дослідження показало, що чоловіки, які отримували агоністи LHRH, повідомляли про більше занепокоєння і фізичний дискомфорт та погіршення загального стану здоров'я, і менше вірили, що вони позбавляться раку, ніж пацієнти, які перенесли орхієктомію. Стадія на момент встановлення діагнозу не вплинула на результати здоров'я [1387].

За допомогою спеціального невалідованого опитувальника монотерапія бікалутамідом показала значну перевагу у порівнянні з кастрацією щодо фізичних можливостей і сексуального інтересу (не сексуальної функції) через 12 місяців [1388]. На основі даних аналізу, який включав лише пацієнтів із сексуальним інтересом, можна припустити, що бікалутамід асоціюється з кращим збереженням сексуального інтересу, включаючи підтримку сексуального інтересу, відчуття сексуальної привабливості [1389], збереження лібідо та ерекtilьної функції [1390]. Періодична андроген депривація розглядалася в інших випадках (див. Розділ 6.4.3.2).

8.2.4.1 Статева функція

Припинення статевої активності є дуже поширеним у людей, які проходять курс ADT, і вражає до 93% [1391]. Андроген деприваційна терапія знижує як лібідо, так і здатність досягати та підтримувати ерекцію. Управління набутою ED переважно є неспецифічним [1392].

8.2.4.2 Припливи

Припливи є поширеним побічним ефектом ADT (поширеність складає приблизно 44–80% чоловіків, які приймають ADT) [1391]. Вони з'являються через 3 місяці після початку ADT, зазвичай зберігаються довго та мають значний вплив на якість життя.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, венлафаксин або сертралін) також виявилися ефективними у чоловіків, але менше, ніж гормональна терапія на основі проспективного RCT, у якому порівнювали венлафаксин, 75 мг щодня, з

медроксипрогестероном, 20 мг щодня, або ципротерону ацетатом, 100 мг щодня [1393]. Після 6 місяців LHRH (n=919), 311 чоловіків мали значні припливи, і їх рандомізували для отримання одного з видів лікування. На основі медіани добового показника припливів, венлафаксин мав нижчий показник -47,2% (міжквартильний діапазон -74,3 до -2,5) порівняно з -94,5% (-100,0 до -74,5) у групі ципротерону та -83,7% (-98,9 до -64,3) у групі медроксипрогестерону.

З ефектом плацебо, що впливає на 30% пацієнтів [1394], ефективність клонідину, вераліприду, габапентину [1395] та акупунктури [1396] необхідно порівнювати в проспективних РКД.

8.2.4.3 Неметастатичні переломи кісток

Завдяки посиленню обміну кісткової тканини та зниженню мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) залежно від часу, застосування ADT пов'язане з підвищеним ризиком переломів (до 45% відносного ризику (RR) при довгостроковій ADT) [1397]. Важкі переломи у чоловіків асоціюються зі значним ризиком смерті [1398]. Слід провести точну оцінку BMD за допомогою DEXA, в ідеалі до або незабаром після початку довгострокової ADT. Початкова низька BMD (T-показник <-2,5 або <-1, з іншими факторами ризику) вказує на високий ризик наступних неметастатичних переломів і слід дослідити причини. Інші фактори ризику включають збільшення віку, індекс маси тіла 19 або менше, історія попередніх переломів або батьки з переломом стегна, куріння, застосування глюкокортикоїдів, ревматоїдний артрит, вживання алкоголю >2 одиниць на день, падіння в анамнезі та низка інших хронічних захворювань [1399]. Алгоритми управління ризиками переломів, які поєднують BMD і клінічні фактори ризику, такі як показник FRAX, можна використовувати для управління рішеннями щодо лікування, але існує невизначеність щодо оптимального порогу втручання, тому не можна рекомендувати конкретний алгоритм управління ризиками для чоловіків, що приймають ADT для лікування РСa. Ожиріння (збільшення жирової маси тіла до 10% та/або індекс маси тіла >30) і саркопенія (зменшення маси безжирової тканини до 3%), а також втрата ваги є поширеними і відбуваються протягом першого року ADT [1400]. Ці зміни збільшують ризик переломів [1401].

Монотерапія бікалутамідом може мати менший вплив на BMD, але обмежена його субоптимальною ефективністю [1402, 1403] (див. Розділ 6.1.4.1.1.5.2.3). Інтермітуюча модальність агоністів LHRH може бути пов'язана із меншим впливом на кісткову масу [1404].

8.2.4.4 Метаболічні ефекти

Зміни в рівнях ліпідів є поширеними і можуть виникати вже в перші 3 місяці лікування [1400]. Андроген деприваційна терапія також знижує чутливість до інсуліну та підвищує рівень інсуліну в плазмі натщесерце, що є маркером інсулінорезистентності. У хворих на цукровий діабет метформін є прийнятним варіантом для захисту проти метаболічних ефектів на основі ретроспективного аналізу [1405], але недостатньо даних, щоб рекомендувати його застосування у пацієнтів без діабету.

Метаболічний синдром — це сукупність незалежних факторів ризику серцево-судинних захворювань, часто пов'язаних із інсулінрезистентністю. Визначення потребує щонайменше трьох з наступних критеріїв [1406]:

- окружність талії >102 см;

- тригліцериди у сироватці $>1,7$ ммоль/л;
- артеріальний тиск $>130/80$ мм рт.ст. або прийом ліків від гіпертонії;
- холестерин ліпопротеїдів високої щільності (HDL) <1 ммоль/л;
- глікемія $>5,6$ ммоль/л або застосування ліків від гіперглікемії.

Поширеність метаболічного синдрому є вищою під час ADT порівняно з чоловіками, які не отримують ADT [1407]. Маса скелетних м'язів значною мірою впливає на основний метаболізм і, у свою чергу, сильно залежить від ендокринних метаболічних шляхів [1408]. Гіпогонадізм, викликаний андроген деприваційною терапією, призводить до негативного впливу на здоров'я скелетних м'язів. У проспективному довгостроковому дослідженні за участю 252 чоловіків, які приймали ADT протягом середнього періоду 20,4 місяців, повідомлялося про поступове зменшення безжирової маси тіла протягом 3 років; 1,0% через один рік, 2,1% через 2 роки та 2,4% через 3 роки, що є більш вираженим у чоловіків старших 70 років [1409].

8.2.4.5 Серцево-судинні захворювання

Смертність від серцево-судинних захворювань є поширеною причиною смерті пацієнтів з РСa [1140, 1410, 1411]. Кілька дослідження показали, що ADT лише після 6 місяців асоціюється з підвищеним ризиком цукрового діабету, серцево-судинних захворювань та інфаркту міокарда [1412]. Випробування RTOG 92-02 [1413] і 94-08 [1414] підтвердили підвищений серцево-судинний ризик, не пов'язаний із тривалістю ADT, що не супроводжувався загальним підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань. Не було повідомлено про збільшення смертності від серцево-судинних захворювань у систематичному мета-аналізі досліджень RTOG 8531, 8610, 9202, Європейської організації з питань дослідження та лікування раку (EORTC) 30891 та EORTC 22863 [1415]. Однак, серйозні питання щодо висновків цього мета-аналізу викликає недостатнє врахування похибок вимірювань у включених дослідженнях [1416, 1417]. Мета-аналіз даних спостережень свідчить про послідовний зв'язок між ADT і ризиком серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які лікуються від РСa, напр. зв'язок між агоністами гонадотропін-вивільнюючого гормону (GnRH) і інфарктом міокарда чи інсультом без або з летальним наслідком RR: 1,57 (95% ДІ: 1,26–1,94) і RR: 1,51 (95% ДІ: 1,24–1,84) відповідно [1418]. Повідомлялося про підвищення смертності пацієнтів від серцево-судинних захворювань, які страждали від застійної серцевої недостатності або інфаркту міокарда, в ретроспективному аналізі бази даних [1419], або наявність метаболічного синдрому [1420]. Припускають, що антагоністи можуть бути пов'язані з меншою серцево-судинною захворюваністю порівняно з агоністами, але поки що немає певних доказів [1340]. У RCT III фази застосування релуголікса, перорального LHRH антагоніста, асоціювалося зі зниженим ризиком виникнення основних побічних серцево-судинних явищ при порівнянні з лейпролідом, ін'єкційним LHRH агоністом, на 2,9% у порівнянні з 6,2%, відповідно, протягом періоду спостереження тривалістю 48 тижнів (HR 0,46, 95% ДІ: 0,24–0,88 [795]).

Ці питання щодо агоністів LHRH призвели до попередження FDA та консенсусного документа від Американського товариства кардіологів, онкологів та асоціацій урологів [1139]. Профілактичні поради включають неспецифічні заходи, такі як втрата ваги, збільшення

фізичних вправ, мінімізація споживання алкоголю, покращене харчування та відмова від куріння [71, 1421].

8.2.4.6 Втома

Втома часто розвивається як побічний ефект ADT. Виявляється, що регулярні фізичні вправи є найкращим засобом захисту. Повідомлення про клінічно значущу втому пов'язане з сильним психологічним розладом і має спонукати до скринінгу на тривогу та/або депресію [1422]. Анемія може бути причиною втоми [1391, 1423]. Анемія вимагає етіологічного діагнозу (інвазія кісткового мозку, ниркова недостатність, дефіцит заліза, хронічна кровотеча) та індивідуального лікування. Застосування препаратів заліза (тільки ін'єкційних форм) має бути систематичним, якщо спостерігається дефіцит. Пацієнтам із важкою анемією може знадобитися регулярне переливання крові. Засоби, що стимулюють еритропоез, можуть розглядатися в окремих випадках, враховуючи можливий підвищений ризик тромбоваскулярних явищ [1424].

8.2.4.7 Неврологічні побічні ефекти

Кастрація може також бути пов'язана з підвищеним ризиком інсульту [1425], і припускається зв'язок із підвищеним ризиком депресії та зниженням когнітивних функцій, наприклад хвороба Альцгеймера [1426].

8.3 Загальна якість життя чоловіків з РСа

Тривале життя з РСа не обов'язково означає хороше життя [1362, 1363]. Є чіткі докази незадоволених потреб та вимог постійної підтримки для деяких осіб після діагнозу та лікування РСа [1427]. Рак впливає на членів родини та когнітивно-поведінкова терапія може допомогти зменшити депресію, тривогу і стрес у опікунів [1428]. Радикальне лікування РСа може негативно вплинути на довгострокову якість життя (наприклад, статеву, сечовидільну та кишкову дисфункція), як і ADT, що використовується при короткостроковому або тривалому лікуванні, наприклад, статеві проблеми, втома, психологічна хворобливість, побічні метаболічні ускладнення та збільшений ризик для серцево-судинної системи та переломів кісток [1382, 1429]. Явні симптоми прогресуючого або метастатичного раку, наприклад, біль, гіперкальціємія, компресія спинного мозку та патологічні переломи, також негативно впливають на здоров'я [1430, 1431]. Якість життя пацієнтів в тому числі у таких сферах, як статеві функція, функція сечовипускання та кишечника, погіршується після лікування РСа порівняно з контрольною групою без раку [1432, 1433].

Поняття «якість життя» є суб'єктивним і може означати різні речі для різних людей, але існують деякі загальні риси практично для всіх пацієнтів. Виходячи з цих загальних рис, були розроблені та підтверджені спеціальні інструменти або «показники за результатами, повідомленими пацієнтами» (PROM) для чоловіків з РСа. Ці опитувальники дозволяють оцінити поширені проблеми після діагностики та лікування РСа і вивести показники, які відображають вплив на сприйняття якості життя у зв'язку зі здоров'ям (HRQoL). У процесі проведення двох спеціальних систематичних оглядів результатів якості життя, у зв'язку із раком, у пацієнтів із РСа під час наших досліджень були виявлені наступні валідовані PROM в якості основи для рекомендацій нашої настанови (див. Таблицю 8.3.1).

Інструменти з найкращими доказами психометричних характеристик і можливістю використання у рутинній практиці та в умовах дослідження для оцінки PROM у пацієнтів з локалізованим РСa були EORTC QLQ-C30 і QLQ-PR25. Оскільки EORTC QLQ-C30 є загальним модулем, який безпосередньо не оцінює специфічні для РСa проблеми, його слід прийняти разом із модулем QLQ-PR25 [1434].

Таблиця 8.3.1: PROM, що оцінюють якість життя, пов'язаного з раком

Анкета	Сфери/питання
Функціональна оцінка терапії раку – загальна (FACT-G) [1435]	Фізичне благополуччя, соціальне/сімейне благополуччя, емоційне благополуччя та функціональне благополуччя.
Функціональна оцінка терапії раку-простати (FACT-P) [1436]	12 питань, специфічних для локалізації раку, для оцінки симптомів, пов'язаних з простатою. Можна поєднувати з FACT-G або повідомляються окремо.
Опитувальник щодо якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) [1437]	П'ять функціональних шкал (фізична, рольова, когнітивна, емоційна та соціальна); три шкали симптомів (втома, біль, нудота і блювота); шкала загального стану здоров'я/QoL; і ряд окремих питань, які оцінюють додаткові симптоми, про які повідомляють хворі на рак (задишка, втрата апетиту, безсоння, запор і діарея) і передбачуваний фінансовий вплив хвороби.
Опитувальник щодо якості життя Європейської організації з питань дослідження та лікування раку QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25) [1438]	Симптоми пов'язані з сечовипусканням, кишкою та лікуванням, а також статеві активність і статеві функції.
Зведений розширений опитувальник щодо раку простати (EPIC) [1439]	Сечовидільні, кишкові, статеві та гормональні симптоми.
Зведена коротка форма розширеного опитувальника щодо раку простати 26 (EPIC 26) [1440]	Сечовидільна, статеві, кишкова та гормональна сфери.
Опитувальник щодо раку простати Каліфорнійського університету в Лос-Анджелесі (UCLA PCI) [1441]	Сечовивідна, кишкова та статеві сфери.
Опитувальник щодо якості життя при раку простати (PCQoL) [1442]	Сечовивідна, статеві та кишкова сфери, доповнено за шкалою оцінки тривожності.
Інструмент дослідження наслідків раку простати [1443]	Сечовивідна, кишкова та статеві сфери.

8.3.1 Віддалені (>12 місяців) результати якості життя у чоловіків із локалізованим захворюванням

8.3.1.1 Чоловіки, які проходять місцеве лікування

Результати дослідження ProtecT (n=1643 чоловіки) показали відсутність різниці при оцінці загальної QoL за EORTC QLQ-C30 протягом 5 років спостереження у чоловіків віком 50–69 років із захворюванням T1–T2, рандомізованих для лікування за допомогою активного моніторингу (AM), RP або RT з ADT протягом 6 місяців [1378]. Проте загальні показники (бали) щодо сечовиділення за EPIC (через 6 років) були гіршими у чоловіків, яких лікували за допомогою RP порівняно з AM або RT (88,7 у порівнянні з 89,0 у порівнянні з 91,4 відповідно), наприклад нетримання сечі (80,9 у порівнянні з 85,8 у порівнянні з 89,4, відповідно) і статевих показників загальних, функціональних та стурбованості (32,3 у порівнянні з 40,6 у порівнянні з 41,3 щодо загальних статевих показників, 23,7 у порівнянні з 32,5 у порівнянні з 32,7 щодо статевої функції та 51,4 у порівнянні з 57,9 у порівнянні з 60,1 щодо статевої стурбованості відповідно) протягом 6 років спостереження. Мінімальні клінічно важливі відмінності за 50 пунктами опитувальника EPIC недоступні. Щодо чоловіків, які отримують RT з ADT протягом 6 місяців, показники кишечника за EPIC були нижчими порівняно з AM і RP у всіх сферах: функція (90,8 у порівнянні з 92,3 у порівнянні з 92,3, відповідно), стурбованість (91,7 у порівнянні з 94,2 у порівнянні з 93,7 відповідно) та загальний (91,2 у порівнянні з 93,2 у порівнянні з 93,0 відповідно) протягом 6 років спостереження у дослідженні ProtecT.

Висновки щодо RP і RT підтверджуються іншими обсерваційними дослідженнями [1370, 1444]. В дослідженні результатів раку простати (PCOS) вивчали когорту з 1655 чоловіків, з яких 1164 пройшли RP та 491 - RT [1370]. Дослідження показало, що через 5 років спостереження у чоловіків, які перенесли RP, поширеність нетримання сечі та ED була вищою, у той час як чоловіки, які отримували RT, мали більшу поширеність дисфункції кишечника. Однак, незважаючи на ці відмінності, виявлені через 5 років, не було суттєвих відмінностей у скоригованих показниках нетримання сечі, дисфункції кишечника або ED між RP і RT через 15 років. Останнім часом, дослідники повідомляли, що хоча EBRT асоціювалася з негативним впливом на функцію кишечника, відмінність в показниках кишкової функції була нижчою за поріг клінічної значущості через 12 місяців після лікування [1379]. Оскільки 81% пацієнтів у групі EBRT дослідження отримували IMRT, ці дані свідчать, що ризик побічних ефектів зменшується при IMRT порівняно зі старішими методами 3D-CRT. Це підтверджується сучасними 5-річними проспективними когортними дослідженнями на основі популяції, в яких PROM порівнювали у чоловіків із сприятливим та несприятливим ризиком локалізації захворювання [1444]. У 1386 чоловіків із сприятливим ризиком, порівняння між AS і нервозберігаючою простатектомією, EBRT або LDR брахітерапією демонструє, що операція пов'язана з гіршим нетриманням сечі через 5 років і сексуальною дисфункцією через 3 роки порівняно з AS. Зовнішня променева RT пов'язана зі змінами, які клінічно не відрізняються від AS, а LDR брахітерапія пов'язана з посиленням дратівливих симптомів сечовипускання, кишечника та статевих органів через рік. У 619 чоловіків з несприятливим ризиком захворювання, порівняння між нервозберігаючою RP та EBRT з ADT демонструє, що операція пов'язана з гіршим нетриманням сечі та статевою функції через 5 років.

Щодо результатів для якості життя специфічної при раку після брахітерапії, в одному невеликому RCT (n=200) оцінювали результати двосторонньої нервозберігаючої RP та брахітерапії у чоловіків із локалізованим захворюванням (до T2a), які повідомляли про погіршення фізичного функціонування, а також дратівливі сечовипускальні симптоми у 20% пацієнтів після брахітерапії через один рік спостереження. Проте не було суттєвих відмінностей у показниках EORTC QLQ-C30/PR-25 через 5 років у порівнянні зі значеннями

до лікування [1445]. Слід зазначити, про це випробування повідомлялося лише в рамках групових тестів. У наступному дослідженні тієї ж групи, в якому порівнювалися двобічна нервозберігаюча робот-асистована радикальна простатектомія (RARP) і брахітерапія (n=165), при брахітерапії спостерігалось покращення утримання сечі протягом перших 6 місяців, але нижчі показники потенції до 2 років [1446]. Ці дані та узагальнення 18 рандомізованих і нерандомізованих досліджень у систематичному огляді за участю 13 604 пацієнтів є основою наступних рекомендацій [1447].

8.3.1.2 Рекомендації щодо якості життя чоловіків, які проходять місцеве лікування

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Поінформуйте пацієнтів, які підлягають активному спостереженню, що загальна якість життя еквівалентна 5 рокам порівняно з радикальною простатектомією або зовнішньою променевою терапією (RT).	Сильний
Обговоріть негативний вплив хірургічного втручання на сечовидільну та статеву функцію, а також негативний вплив RT на функцію кишечника у пацієнтів.	Сильний
Поінформуйте пацієнтів, які пройшли брахітерапію, щодо негативного впливу на подразнювальну сечовипускальну симптоматику через рік, але не після 5 років.	Слабкий

8.3.2 Покращення якості життя чоловіків з діагнозом РСa

8.3.2.1 Чоловіки, які проходять місцеве лікування

У чоловіків із локалізованим захворюванням мультидисциплінарна реабілітація під керівництвом медсестри (питання сексуальної функції, занепокоєння щодо раку, проблеми стосунків, депресія, проблеми із функцією кишечника та сечовипускання) мала короткострокові позитивні ефекти (4 місяці) на статеву функцію (розмір ефекту 0,45) і довгострокові позитивні ефекти (12 місяців) на сексуальну обмеженість (розмір ефекту 0,5) і занепокоєння раком (розмір ефекту 0,51) [1448].

Програми фізичних вправ під час RT у поєднанні з ADT мають стійку користь для фізичної форми серцево-судинної системи (стандартизована середня різниця [SMD], 0,83; 95% ДІ: 0,31–1,36; $p < 0,01$) і функції м'язів (SMD, 1,30; 95% ДІ: 0,53–2,07; $p < 0,01$) зі зниженням уротоксичності (SMD, -0,71; 95% ДІ: від -1,25 до -0,18; $p < 0,01$) [1449].

Докази середньої якості показують, що, ймовірно, краще терапія фізичними вправами під наглядом, ніж відсутність фізичних вправ для покращення «специфічної для хвороби якості життя» та «здатності ходити» у пацієнтів із РСa, які проходять ADT. Результати стосуються всіх пацієнтів, які отримують ADT, незалежно від стадії раку [1450].

У чоловіків із післяопераційним нетриманням сечі консервативні варіанти лікування включають тренування м'язів тазового дна з або без біологічного зворотного зв'язку, електричну стимуляцію, екстракорпоральну магнітну іннервацію (ExMI), компресійні пристрої (затискачі для статевого члена), зміни способу життя або комбінацію методів. Залишається невизначеність щодо ефективності та цінності цих консервативних втручань

[1451]. Хірургічні втручання в тому числі слінг і штучний сфінктер сечового міхура значно зменшують кількість прокладок, що використовуються на день та підвищують якість життя порівняно з ситуацією до втручання. Загальний рівень одужання становить близько 60% і призводить до зменшення нетримання приблизно на 25% [1452].

В одноцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, що включало 100 чоловіків після нервозберігаючої РПЕ, не виявлено ефективності прийому силденафілу на ніч (50 мг) порівняно з прийомом у режимі «на вимогу» [1453]. Однак багатоцентрове подвійне сліпе RCT (n=423) у чоловіків у віці <68 років, з нормальною еректильною функцією до лікування після відкритої, звичайної або робот-асистованої лапароскопічної нервозберігаючої РПЕ, тадалафілу (5 мг) один раз на день показало покращені показники сексуальної сфери у учасників згідно з EPIC (середня різниця методом найменших квадратів +9,6, 95% ДІ: 3,1–16,0) у порівнянні з 20 мг «за потреби» або плацебо протягом 9 місяців спостереження [678]. Таким чином, на основі суперечливих результатів неможливо дати чітку рекомендацію, навіть, якщо існує тенденція до раннього застосування інгібіторів PDE 5 після РПЕ для відновлення функції статевого члена [1454]. Детальне обговорення можна знайти в Рекомендаціях EAU щодо сексуального та репродуктивного здоров'я [1455].

8.3.2.2 Чоловіки, які проходять системне лікування

Подібно до чоловіків, які отримували радикальне лікування (див. вище), у чоловіків із захворюванням T1-T3, які проходили RT та ADT, за результатами комбінованої психологічної підтримки під керівництвом медсестри та багатопрофільної реабілітації під керівництвом фізіотерапевта повідомляли про покращення якості життя. Зокрема, це лікування передбачало планування дій відповідно до потреб пацієнтів, які пов'язані зі зміною способу життя, контролем ваги, туалетними звичками, статевим життям та психологічними проблемами. Це доповнювалося терапією м'язів тазового дна. Поліпшення сечовипускання (скориговане середнє 4,5, 95% ДІ: 0,6–8,4), дратівливості (скориговане середнє 5,8, 95% ДІ: 1,4–10,3) та гормонального фону (скориговане середнє 4,8, 95% ДІ: 0,8–8,8) за EPIC були виявлені протягом 22 тижнів спостереження [1456]. Під час 3-річного спостереження з рівнем відповіді 92% від початку дослідження менше учасників мали помірні та важкі проблеми з кишечником після лікування (n=2; 3%) порівняно з контрольною групою (n=10; 14%) (p=0,016), але користь щодо функції сечовипускання зберігалася лише у тих учасників, які мали помірно-важкі проблеми сечовипускання на початку [1457].

Проведення аеробних і силових вправ помірної інтенсивності під наглядом покращує відповіді за EORTC QLQ-C30 (скориговане середнє 15,8, 95% ДІ: 6,6–24,9) та результати в когнітивній сфері (скориговане середнє 11,4, 95% ДІ: 3,3–19,6), а також за шкалою симптомів щодо втоми (скориговане середнє 11,0, 95% ДІ: 20,2–1,7), нудоти (скориговане середнє 4,0, 95% ДІ: 7,4–0,25) і задишки (скориговане середнє 12,4, 95% ДІ: 22,5–2,3) під час спостереження протягом 3 місяців у чоловіків, які отримували ADT [1458]. Такі втручання також мали клінічно значимі покращення за FACT-P (середня різниця 8,9, 95% ДІ: 3,7–14,2) у чоловіків, які довгостроково приймали ADT [1459, 1460]. Ці висновки підтверджені систематичним оглядом, у якому повідомляється про покращення якості життя при раку протягом 12 тижнів у мета-аналізі високоякісних досліджень (SMD 0,33, 95%, ДІ: 0,08–0,58) [1423]. Вправи під наглядом, які проводяться протягом 12 місяців, є ефективними для зменшення психологічного стресу; особливо у тих чоловіків з найвищим початковим рівнем тривоги та депресії [1461]. Щодо

нетренованих літніх чоловіків в систематичному огляді припускають, що програми із меншим об'ємом вправ із середньою та високою інтенсивністю такі ж ефективні, як і силові тренування в більших об'ємах для покращення стану тіла, функціональної здатності та сили м'язів і можуть зменшити перешкоди для фізичних вправ і покращити їх дотримання [1462].

Якщо споживання з їжею недостатнє, слід запропонувати вітамін D і кальцій додатково, оскільки є доказ, що вітамін D і кальцій мають помірний вплив на кістки у чоловіків, які приймають ADT [1463]. Наявні онлайн інструменти для розрахунку щоденного споживання кальцію для окремих пацієнтів. При дефіциті вітаміну D можна рекомендувати дозу холекальциферолу не менше 800 МО/добу. Використання аналізу 25(OH) може допомогти виміряти рівень вітаміну D [1464, 1465].

Антирезорбційна терапія рекомендована чоловікам, які приймають ADT протягом >6 місяців із BMD Т-показником <-2,5 або з додатковим фактором ризику остеопорозу або підтвердженою річною втратою кісткової маси, яка перевищує 5%, або у випадках важких переломів. У складних випадках при важких переломах та/або численних факторах ризику слід розглянути питання про звернення до спеціаліста з кісток. Алендронат, ризедронат, золедронат і деносумаб продемонстрували здатність запобігати втраті кісткової маси у чоловіків із гормоночутливим місцево-поширеним і метастатичним РСa, які приймають ADT [1466-1469]. Пацієнтів слід попередити про <5% ризик остеонекрозу щелепи та/або атипові переломи стегнової кістки, пов'язані з цими препаратами. Бісфосфонати збільшують BMD стегна та хребта до 7% за один рік [1468, 1470]. Оптимальна схема прийому золедроновної кислоти для чоловіків, які приймають АДТ, з гормоночутливим місцево-поширеним і метастатичним РСa залишається невизначеною: щоквартальні [1471] або щорічні [1472] ін'єкції. Питання є актуальним, оскільки ризик некрозу щелепи залежить як від дози, так і від часу [1473]. Щоквартальну схему слід розглядати для BMD $\leq 2,5$, оскільки щорічна ін'єкція навряд чи забезпечить достатній захист [1474, 1475]. Слід бути уважним після припинення лікування, оскільки може виникнути посилена резорбція кісткової тканини.

Було продемонстровано, що у пацієнтів M0 деносумаб збільшує BMD поперекового відділу на 5,6% порівняно зі зниженням на 1% у групі плацебо через 2 роки, використовуючи схему підшкірного введення 60 мг кожні 6 місяців [1476]. Це було пов'язано зі значним зниженням ризику переломів хребців (1,5% у порівнянні з 3,9%, $p=0,006$). Користь була однаковою незалежно від віку (< або >70 років), тривалості або типу АДТ, початкової BMD, ваги пацієнта або початкового індексу маси тіла (ВМІ). Ця користь не була пов'язана з будь-якою значною токсичністю, напр. остеонекроз щелепи або уповільнене загоєння при переломах хребців. У пацієнтів M0 при застосуванні вищої дози (120 мг кожні 4 тижні) була продемонстрована затримка кісткових метастазів у 4,2 місяці [1298] без будь-якого впливу на OS, але зі збільшенням побічних ефектів. Тому цей останній режим не можна рекомендувати.

8.3.2.3 Шкодування про прийняте рішення

Існує декілька методів лікування локалізованого РСa, усі вони мають порівнянну 10-річну OS [516]. Вони відрізняються за частотою основних побічних ефектів, включаючи симптоми сечовипускання, кишкові симптоми та порушення статевої функції [1378, 1379, 1477]. З цієї причини переваги пацієнтів у лікуванні, при якому зважується очікувана користь та ймовірні

побічні ефекти, є головним фактором у прийнятті спільних рішень і в прийнятті обґрунтованих рішень про лікування [1478-1480].

Однак залишається складним оцінити, чи можна розглядати процес прийняття рішень як успішний; тобто чи вибір лікування найкраще відображає вподобання та очікування пацієнта [1481, 1482]. Відповідно до теорії обґрунтування рішень (DJT), це є більш специфічною інформацією, на основі якої можна пошкодувати про досвід лікування, тому шкодування про рішення потрібно краще зрозуміти та мінімізувати його у майбутніх пацієнтів [1483]. Maguire та ін. виявили, що приблизно 25% чоловіків з РСa, які проходять монотерапію або комбіноване лікування, повідомляють про гірші побічні ефекти, ніж очікувалося [1484]. Schroeck та ін., виявили, що нетримання сечі найбільше корелюється з шкодуванням після простатектомії [1485].

Невиправдані очікування можна порівняти між групами лікування, за винятком втоми. Про втому рідше повідомлялося як про гірше самопочуття, ніж очікувалося, пацієнтами, які отримували ВТ, порівняно з пацієнтами, які отримували RP або EBRT. Це можна пояснити менш інвазивним курсом лікування ВТ порівняно з EBRT з або без ADT і RP [1486]. Про невиправдані очікування частіше повідомляли пацієнти з позитивними хірургічними межами після операції; які мали пасивну роль у процесі прийняття рішень; і які мали вищі бали за шкалою конфлікту прийняття рішень (тобто більше невизначеності щодо рішення щодо лікування). Цікаво, що позитивні хірургічні межі безпосередньо не пов'язані з підвищеним ризиком смертності, пов'язаної з РС [1064]. Активна участь і підтримка в процесі визначення переваг збільшує шанси вибору лікування, яке відповідає очікуванням пацієнтів [1480, 1487-1489].

Хоча може здатися бажаним пристосувати роль пацієнтів у прийнятті рішень до їхніх початкових переваг, і особливо до переваги дотримання порад клініциста, це не призводить до меншої кількості конфліктів чи шкодування про прийняті рішення. Покращення знань пацієнтів незалежно від початкових переваг насправді може бути кращим [1485].

8.3.2.4 Допомога в прийнятті рішень при раку простати

Спільне прийняття рішень може підвищити заспокоєння пацієнтів, коли вони стикаються з рішеннями щодо управління захворюванням, і це також позитивно впливає на стан здоров'я [1490], а для медичних працівників необхідна більша підготовка з ведення пацієнтів [1491]. Навчання пацієнтів зменшило кількість тестів на PSA [1492] і збільшило прихильність до протоколів активного спостереження [1493, 1494]. Автономне активне прийняття рішень пацієнтами було пов'язане з меншим шкодуванням після простатектомії, незалежно від обраного методу, а засоби, що допомагають прийняти рішення, зменшують конфлікт при прийнятті рішення [1495]. Тим не менш, необхідні рекомендації, щоб оптимізувати розуміння пацієнтами варіантів [1496]. Пацієнти надають перевагу ефективності і контролю болю, аніж способу введення та ризику втоми під час вибору лікування при метастатичному РСa [1497]. При застосуванні засобів, що допомагають прийняти рішення, слід ретельно оцінити і розрізняти клінічну валідність і корисність [1498]. Засоби, що допомагають прийняти рішення, повинні навчати, а також сприяти спільному процесу прийняття рішень для оптимізації ефективності [1499] і приділяти увагу комунікативним аспектам [1500].

8.3.2.5 Рекомендації щодо якості життя чоловіків, які проходять системне лікування

Рекомендації	Рейтинг вагомості
Запропонуйте чоловікам, що приймають андроген деприваційну терапію (ADT), 12 тижнів комбінованих аеробних і силових вправ під наглядом (підготовленого спеціаліста з фізичних вправ).	Сильний
Рекомендуйте чоловікам, які приймають ADT, підтримувати здорову вагу та дієту, відмовитися від куріння, зменшити вживання алкоголю до <2 одиниць на день і проходити щорічний скринінг на діабет і гіперхолестеринемію. Забезпечте рекомендований рівень кальцію і вітаміну D.	Сильний
Запропонуйте чоловікам із захворюванням T1–T3 багатопрофільну реабілітацію під керівництвом медсестри на основі особистих цілей пацієнтів щодо нетримання сечі, статевої функції, депресії та страху рецидиву, соціальної підтримки та позитивних змін способу життя після будь-якого радикального лікування.	Сильний
Запропонуйте чоловікам, які починають довгострокове лікування ADT сканування за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини.	Сильний
Запропонуйте антирезорбційну терапію чоловікам, які довгостроково приймають ADT, якщо T-показник BMD <-2,5 або наявний додатковий клінічний фактор ризику переломів, або підтверджено, що щорічна втрата кісткової маси при ADT перевищує 5%.	Сильний

9. Список літератури

1. Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2021. 79: 243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172724/>
2. Cornford, P., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 263. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/>
3. Presti, J.C., Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol*, 2003. 21: 135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12856642/>
4. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
5. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
6. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022]. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
8. Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/>
9. IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022]. <https://gco.iarc.fr/today/home>
10. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304396/>
11. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/>
12. Kimura, T., et al. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*, 2021. 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478075/>
13. Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995937/>
14. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601/>
15. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386193/>
16. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/>
17. Beebe-Dimmer, J.L., et al. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/>
18. Bratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400876/>
19. Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025378/>
20. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732/>
21. Schumacher, F.R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*, 2018. 50: 928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892016/>
22. Giri, V.N., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*, 2019. 79: 333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450585/>

23. Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730552/>
24. Castro, E., et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625039/>
25. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 443. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>
26. Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*, 2012. 366: 141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236224/>
27. Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638190/>
28. Nyberg, T., et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495749/>
29. Castro, E., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569316/>
30. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454609/>
31. Na, R., et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*, 2017. 71: 740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989354/>
32. Page, E.C., et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*, 2019. 76: 831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537406/>
33. Mano, R., et al. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710070/>
34. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478/>
35. Breslow, N., et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977. 20: 680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/924691/>
36. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613/>
37. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/>
38. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/>
39. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567655/>
40. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639/>
41. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261967/>
42. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26387087/>
43. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351919/>
44. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506/>
45. Chen, X., et al. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2021. 11: e038902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431520/>
46. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation

- into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531775/>
47. Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 2015. 67: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826711/>
 48. Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114920/>
 49. Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e1260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287411/>
 50. Rowles, J.L., 3rd, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317772/>
 51. Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 2012. 72: 269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633187/>
 52. Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689289/>
 53. Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016. 4: 745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260185/>
 54. Applegate, C.C., et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2018. 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/>
 55. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732629/>
 56. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903577/>
 57. Cui, Z., et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96: e5944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151881/>
 58. Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385803/>
 59. Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066370/>
 60. Hu, X., et al. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 2519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33457226/>
 61. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252137/>
 62. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/>
 63. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/>
 64. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615/>
 65. Watts, E.L., et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399/>
 66. Burns, J.A., et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528221/>
 67. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 2016. 183: 210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764224/>
 68. Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21

- Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*, 2015. 21: 1902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126881/>
69. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2015. 8: 2817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491356/>
70. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242554/>
71. Brookman-May, S.D., et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576530/>
72. Ju-Kun, S., et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871808/>
73. Russo, G.I., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*, 2018: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/>
74. Multigner, L., et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566993/>
75. Bhindi, B., et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 1273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715534/>
76. Cremers, R.G., et al. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. *Urol Oncol*, 2014. 32: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011577/>
77. Huang, T.B., et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687637/>
78. Bhindi, B., et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*, 2014. 84: 1073. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443907/>
79. Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539073/>
80. Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215783/>
81. Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 2016. 70: 974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033442/>
82. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
83. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879786/>
84. Ploussard, G., et al. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol*, 2020. 38: 2493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838560/>
85. Ceci, F., et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48: 1626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604691/>
86. van den Bergh, R.C.N., et al. Re: Andrew Vickers, Sigrid V. Carlsson, Matthew Cooperberg. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. *Eur Urol* 2020; 78:304-6: Prebiopsy MRI: Through the Looking Glass. *Eur Urol*, 2020. 78: 310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660749/>
87. Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29: 1228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/>
88. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
89. van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/>

90. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/>
91. Preisser, F., et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303478/>
92. Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801674/>
93. Anderson, B.B., et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986368/>
94. Ross, H.M., et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) <6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*, 2012. 36: 1346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531173/>
95. Goel, S., et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492650/>
96. Inoue, L.Y., et al. Modeling grade progression in an active surveillance study. *Stat Med*, 2014. 33: 930. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123208/>
97. Van der Kwast, T.H., et al. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2013. 10: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712205/>
98. Overland, M.R., et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436567/>
99. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975/>
100. Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502/>
101. van der Leest, M., et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*, 2019. 75: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981/>
102. Emmett, L., et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465492/>
103. Ahmed, H.U., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017. 389: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/>
104. Thompson, J.E., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol*, 2014. 192: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518762/>
105. Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753804/>
106. Zumsteg, Z.S., et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: E87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464446/>
107. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. [Access date March 2022]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/40-All-cancers-excluding-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>
108. Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*, 2013. 51: 295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269114/>
109. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*, 2014. 114: 323.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981126/>

110. Carter, H.B., et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2013. 190: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659877/>
111. Drazer, M.W., et al. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056181/>
112. Hu, J.C., et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 705. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033446/>
113. Jemal, A., et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *Jama*, 2015. 314: 2054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575061/>
114. Gaylis, F.D., et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urol Oncol*, 2017. 35: 663.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736250/>
115. Shah, N., et al. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*, 2018. 20: 77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288144/>
116. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. 69: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
117. Kelly, S.P., et al. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162421/>
118. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 2018. 319: 1914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018/>
119. Ilic, D., et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2018. 362: k3519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>
120. Grossman, D.C., et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018. 319: 1901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/>
121. Bibbins-Domingo, K., et al. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. *JAMA*, 2017. 317: 1949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397958/>
122. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. [Access date March 2022]. <https://screeningforprostatecancer.org/>
123. Arnsrud Godtman, R., et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556937/>
124. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794/>
125. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/>
126. Borghesi, M., et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2017. 71: 353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543165/>
127. Booth, N., et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265387/>
128. Vasarainen, H., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol*, 2013. 52: 1615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786174/>
129. Heijnsdijk, E.A., et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 2012. 367: 595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894572/>
130. Martin, R.M., et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 319: 883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509864/>
131. Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/>

132. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012. 380: 1778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23117178/>
133. Pinsky, P.F., et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*, 2019. 123: 854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288918/>
134. Eklund, M., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*, 2021. 385: 908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/>
135. Eldred-Evans, D., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/>
136. Brandt, A., et al. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*, 2010. 58: 275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171779/>
137. Carlsson, S., et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/>
138. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408531/>
139. Kamangar, F., et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 2137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682732/>
140. Chornokur, G., et al. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate*, 2011. 71: 985. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541975/>
141. Karami, S., et al. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev*, 2007. 31: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/>
142. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer*, 2006. 107: 75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736511/>
143. Bancroft, E.K., et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*, 2014. 66: 489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484606/>
144. Gulati, R., et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26: 222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742670/>
145. Vickers, A.J., et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 2013. 346: f2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596126/>
146. Carlsson, S., et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*, 2014. 348: g2296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682399/>
147. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469576/>
148. Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/>
149. Gelfond, J., et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*, 2015. 194: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686543/>
150. Roobol, M.J., et al. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology*, 2005. 65: 343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708050/>
151. Boyle, H.J., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*, 2019. 116: 116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
152. Roobol, M.J., et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological

- Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol*, 2017. 72: 45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162815/>
153. Oerther, B., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616/>
154. Padhani, A.R., et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI directed Biopsy Pathway. *Radiology*, 2019: 182946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184561/>
155. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
156. Schoots, I.G., et al. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706946/>
157. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/>
158. Deniffel, D., et al. Avoiding Unnecessary Biopsy: MRI-based Risk Models versus a PI-RADS and PSA Density Strategy for Clinically Significant Prostate Cancer. *Radiology*, 2021: 204112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032510/>
159. Boesen, L., et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200846/>
160. Falagario, U.G., et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol*, 2019. 3: 700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548130/>
161. Knaapila, J., et al. Prebiopsy IMPROD Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-Specific Antigen Density in the Diagnosis of Prostate Cancer: An External Validation Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 6: 30134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501082/>
162. Hansen, N.L., et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*, 2017. 120: 631. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862869/>
163. Kretschmer, A., et al. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 120: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198331/>
164. Mark, J.R., et al. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. *Urol Clin North Am*, 2021. 48: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210487/>
165. Giri, V.N., et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516092/>
166. John, E.M., et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*, 2007. 298: 2869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159056/>
167. Edwards, S.M., et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*, 2003. 72: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474142/>
168. van Asperen, C.J., et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 2005. 42: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141007/>
169. Agalliu, I., et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer*, 2007. 97: 826. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17700570/>
170. Leongamornlert, D., et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*, 2014. 110: 1663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556621/>
171. Wang, Y., et al. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 15708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629066/>
172. Zhen, J.T., et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*, 2018. 124: 3105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669169/>
173. Leongamornlert, D., et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*, 2012.

- 106: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516946/>
174. Thompson, D., et al. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12237281/>
175. Karlsson, R., et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 65: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841674/>
176. Storebjerg, T.M., et al. Prevalence of the HOXB13 G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. *BJU Int*, 2016. 118: 646. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779768/>
177. Ryan, S., et al. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24425144/>
178. Rosty, C., et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam Cancer*, 2014. 13: 573. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117503/>
179. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/>
180. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696/>
181. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/>
182. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/>
183. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030/>
184. Prebay, Z.J., et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate*, 2021. 81: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297858/>
185. Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442609/>
186. Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151: 1283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512659/>
187. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8950358/>
188. Thompson, I.M., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773/>
189. Wagaskar, V.G., et al. A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021. 4: e1357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661541/>
190. Hendriks, R.J., et al. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 1110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941866/>
191. Nordström, T., et al. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418620/>
192. Rosario, D.J., et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol*, 2008. 53: 777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079051/>
193. De Nunzio, C., et al. Repeat prostate-specific antigen (PSA) test before prostate biopsy: a 20% decrease in PSA values is associated with a reduced risk of cancer and particularly of high-grade cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533522/>
194. Omri, N., et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/>
195. Maggi, M., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/>

196. Nordström, T., et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/>
197. Yusim, I., et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 20015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203873/>
198. Cuocolo, R., et al. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naïve patient population. *Eur J Radiol*, 2018. 104: 64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857868/>
199. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. 267: 2215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942/>
200. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 1993. 71: 2031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277/>
201. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*, 2008. 179: 2181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/>
202. Vickers, A.J., et al. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*, 2012. 5: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712027/>
203. O'Brien, M.F., et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506163/>
204. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*, 2008. 54: 976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640768/>
205. Ramirez, M.L., et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*, 2008. 54: 291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439749/>
206. Vickers, A.J., et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064972/>
207. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/>
208. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997. 79: 104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/>
209. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/>
210. Huang, Y., et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e0249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/>
211. Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/>
212. Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688603/>
213. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*, 2015. 194: 65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636659/>
214. Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419439/>
215. Nordstrom, T., et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151013/>
216. Klein, E.A., et al. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol*, 2017. 72: 942. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396176/>
217. Stovsky, M., et al. Clinical Validation of IsoPSA™, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol*, 2019. 201: 1115.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810464/>

218. Wagaskar, V.G., et al. Clinical Utility of Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 28: 9.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337520/>

219. Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179: 1587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295257/>

220. Hessels, D., et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814669/>

221. Nakanishi, H., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 2008. 179: 1804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353398/>

222. Hessels, D., et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708043/>

223. Auprich, M., et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 1045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871709/>

224. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507078/>

225. Wei, J.T., et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*, 2014. 32: 4066. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385735/>

226. Van Neste, L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular BiomarkerBased Risk Score. *Eur Urol*, 2016. 70: 740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108162/>

227. Maggi, M., et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*, 2021. 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922626/>

228. Lendínez-Cano, G., et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate*, 2021. 81: 857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184761/>

229. Tomlins, S.A., et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005. 310: 644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254181/>

230. Tomlins, S.A., et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*, 2016. 70: 45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985884/>

231. Donovan, M.J., et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345389/>

232. McKiernan, J., et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*, 2016. 2: 882. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032035/>

233. Seisen, T., et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate*, 2015. 75: 103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327361/>

234. Russo, G.I., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111174/>

235. Vedder, M.M., et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol*, 2014. 66: 1109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168616/>

236. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753865/>

237. Partin, A.W., et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, 2014. 192: 1081. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747657/>

238. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/>

239. Wysock, J.S., et al. HistoScanning(TM) to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing

- Literature. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064054/>
240. Correas, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306060/>
241. Lughezzani, G., et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200848/>
242. Cornud, F., et al. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*, 2020. 30: 4838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350662/>
243. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/>
244. Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*, 2018. 286: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053402/>
245. Johnson, D.C., et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2019. 75: 712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509763/>
246. Dickinson, L., et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*, 2011. 59: 477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195536/>
247. Weinreb, J.C., et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 2016. 69: 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26427566/>
248. Turkbey, B., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 2019. 76: 340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
249. Barkovich, E.J., et al. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSV2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSV2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*, 2019. 212: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807218/>
250. Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/>
251. Exterkate, L., et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239236/>
252. Stabile, A., et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192942/>
253. Farrell, C., et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urology Practice*, 2018. 5: 165. <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2017.03.009>
254. Meng, X., et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *J Urol*, 2018. 200: 1022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886090/>
255. Raeside, M., et al. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019. 63: 487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951248/>
256. Shaish, H., et al. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Am Coll Radiol*, 2018. 15: 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506919/>
257. Penzkofer, T., et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021. 31: 9567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991226/>
258. de Rooij, M., et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and

- radiologists' training. *Eur Radiol*, 2020. 30: 5404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424596/>
259. Barrett, T., et al. Certification in reporting multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: recommendations of a UK consensus meeting. *BJU Int*, 2021. 127: 304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113258/>
260. Giganti, F., et al. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646850/>
261. Bryk, D.J., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology*, 2017. 102: 178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871829/>
262. Freifeld, Y., et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Urol Oncol*, 2019. 37: 57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446460/>
263. Kenigsberg, A.P., et al. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158081/>
264. Zhang, M., et al. Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. *Radiology*, 2019. 291: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694165/>
265. Lu, A.J., et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2019. 76: 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047733/>
266. Distler, F.A., et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*, 2017. 198: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373135/>
267. Washino, S., et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int*, 2017. 119: 225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935594/>
268. Pagniez, M.A., et al. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/>
269. Hansen, N.L., et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU Int*, 2017. 119: 724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488931/>
270. Hansen, N.L., et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024425/>
271. Oishi, M., et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol*, 2019. 201: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189186/>
272. Stevens, E., et al. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 846.e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576527/>
273. Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18: 1013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016891/>
274. Schoots, I.G., et al. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *World J Urol*, 2020. 38: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868240/>
275. Saba, K., et al. External Validation and Comparison of Prostate Cancer Risk Calculators Incorporating Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 203: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651228/>
276. Radtke, J.P., et al. Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naïve men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. *PLoS One*, 2019. 14: e0221350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450235/>
277. Mannaerts, C.K., et al. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100233/>
278. Kim, L., et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based

- diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Refine Mri) study. *BMC Med*, 2020. 18: 95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299423/>
279. Gronberg, H., et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2018. 74: 722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001824/>
280. Dell'Oglio, P., et al. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. *World J Urol*, 2019. 37: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948044/>
281. Woo, S., et al. Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2020. 214: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799874/>
282. Faena, I., et al. PI-RADS Version 2 Category on 3 Tesla Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Predicts Oncologic Outcomes in Gleason 3 + 4 Prostate Cancer on Biopsy. *J Urol*, 2019. 201: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142318/>
283. Houlahan, K.E., et al. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685078/>
284. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*, 2019. 76: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/>
285. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733959/>
286. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771116/>
287. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. 52: 59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391327/>
288. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. 112: 925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890317/>
289. Roberts, M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, 2017. 104: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007492/>
290. Pilatz, A., et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503175/>
291. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624913/>
292. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980940/>
293. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436357/>
294. Wiener, S., et al. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*, 2017. 110: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888752/>
295. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631303/>
296. Moran, B.J., et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*, 2006. 176: 1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952636/>
297. Nakai, Y., et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol*, 2017. 17: 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381267/>
298. Ekwueme, K., et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int*, 2013. 111: E365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714648/>

299. Pepdjonovic, L., et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017. 35: 1199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987032/>
300. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600713/>
301. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145270/>
302. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 2017. 71: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568655/>
303. Hamid, S., et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur Urol*, 2019. 75: 733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527787/>
304. Simmons, L.A.M., et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. *J Urol*, 2018. 200: 1227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017964/>
305. Watts, K.L., et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 734.e19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321689/>
306. Tu, X., et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281065/>
307. Tschirdewahn, S., et al. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 1300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660838/>
308. Raman, A.G., et al. Optimizing Spatial Biopsy Sampling for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol*, 2021. 206: 595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908801/>
309. Park, M.Y., et al. Comparison of biopsy strategies for prostate biopsy according to lesion size and PSA density in MRI-directed biopsy pathway. *Abdom Radiol (NY)*, 2020. 45: 4166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737545/>
310. Hansen, N.L., et al. Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int*, 2020. 125: 260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306539/>
311. Cerruto, M.A., et al. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl*, 2014. 86: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641452/>
312. Chae, Y., et al. The comparison between transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Korean J Urol*, 2009. 50: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/CN-00753703/>
313. Guo, L.H., et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep*, 2015. 5: 16089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526558/>
314. Hara, R., et al. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. *Nishinohon J Urol*, 2006. 68: 403. <https://www.researchgate.net/publication/289682762>
315. Singh, S., et al. Comparison of infective complications in Transperineal versus Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in patients suspected to have prostate cancer. *Indian J Urol*, 2017. 33: S43. [No abstract available].
316. Udeh, E.I., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Niger J Clin Pract*, 2015. 18: 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511354/>
317. Wegelin, O., et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 617.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519516/>

318. Pradere, B., et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/>

319. Bennett, H.Y., et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/>

320. Tamhankar, A.S., et al. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. *BJU Int*, 2020. 126: 133.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232966/>

321. Pepe, P., et al. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, 2013. 81: 1142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726443/>

322. Stefanova, V., et al. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol*, 2019. 201: 1121.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835607/>

323. Baba, K., et al. Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: A single center retrospective study of 485 cases. *J Infect Chemother*, 2018. 24: 637.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685852/>

324. Abughosh, Z., et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 2013. 189: 1326.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041343/>

325. Ghafoori, M., et al. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol*, 2012. 9: 67.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329966/>

326. Kanjanawongdeengam, P., et al. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*, 2009. 92: 1621.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043564/>

327. Melekos, M.D. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol*, 1990. 22: 257.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2210982/>

328. Sharpe, J.R., et al. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 1982. 127: 255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7062377/>

329. Brown, R.W., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology*, 1981. 18: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7269016/>

330. Taher, Y., et al. Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. *Urology* 2014. 84: S171. <https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685>

331. Yu, L., et al. [Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014. 94: 609.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762693/>

332. Tekdoğan, Ü., et al. The efficiency of prophylactic antibiotic treatment in patients without risk factor who underwent transrectal. *Türk Uroloji Dergisi*, 2006. 32: 261.

<https://www.researchgate.net/publication/289651865>

333. Wang, H., et al. [Investigation of infection risk and the value of antibiotic prophylaxis during transrectal biopsy of the prostate by endotoxin determination]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004. 10: 496.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354517/>

334. Lindert, K.A., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 2000. 164: 76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840428/>

335. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/>

336. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2018 EMA/175398/2019. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead->

[suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf](#)

337. Carignan, A., et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019. 17: 112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/>
338. Pilatz, A., et al. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2021. 79: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172721/>
339. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074792/>
340. Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*, 2004. 22: 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14689224/>
341. Bass, E.J., et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485391/>
342. Xiang, J., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>
343. Iremashvili, V.V., et al. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology*, 2010. 75: 1023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080288/>
344. Meyer, A.R., et al. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. *Urology*, 2018. 115: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409845/>
345. Kum, F., et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int*, 2020. 125: 244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431694/>
346. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688919/>
347. Garcia C., et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Urol*, 2016. 195: e328. <https://www.researchgate.net/publication/299479974>
348. Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177897/>
349. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 1996. 48: 757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911521/>
350. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126324/>
351. Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*, 2002. 59: 698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992843/>
352. Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*, 2013. 463: 367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918245/>
353. Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol*, 2000. 31: 1102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014578/>
354. Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 1999. 123: 687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420224/>
355. Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130: 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740037/>
356. Reyes, A.O., et al. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*, 1998. 109: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535395/>
357. Kweldam, C.F., et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate

- cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*, 2016. 29: 630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939875/>
358. Kweldam, C.F., et al. On cribriform prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594028/>
359. van der Kwast, T.H., et al. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*, 2021. 45: 1118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999555/>
360. Zhou, M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 2018. 31: S71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297491/>
361. Saeter, T., et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. *Prostate*, 2017. 77: 859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240424/>
362. Miura, N., et al. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698712/>
363. Gordetsky, J.B., et al. Histologic findings associated with false-positive multiparametric magnetic resonance imaging performed for prostate cancer detection. *Hum Pathol*, 2019. 83: 159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179687/>
364. Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 2016. 69: 592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542947/>
365. Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol*, 2016. 196: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920466/>
366. Ström, P., et al. Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: a population based study of patients treated by radical prostatectomy. *J Clin Pathol*, 2020. 73: 630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034057/>
367. Delahunt, B., et al. Perineural invasion by prostate adenocarcinoma in needle biopsies predicts bone metastasis: Ten year data from the TROG 03.04 RADAR Trial. *Histopathology*, 2020. 77: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285460/>
368. Fleshner, K., et al. Clinical Findings and Treatment Outcomes in Patients with Extraprostatic Extension Identified on Prostate Biopsy. *J Urol*, 2016. 196: 703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049874/>
369. Sebo, T.J., et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer*, 2001. 91: 2196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391602/>
370. Grossklau, D.J., et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*, 2002. 167: 2032. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956432/>
371. Freedland, S.J., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2004. 171: 2215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126788/>
372. Brimo, F., et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*, 2008. 53: 177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752501/>
373. Bangma, C.H., et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. 85: 295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878262/>
374. Eggener, S.E., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2019: JCO1902768. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829902/>
375. Iremashvili, V., et al. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095506/>
376. Ruijter, E.T., et al. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed II MPC Study Group. *J Pathol*, 1997. 183: 369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422995/>
377. Chan, N.G., et al. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg*, 2008. 51: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815652/>
378. Partin, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001. 58: 843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744442/>
379. Harnden, P., et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 411.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466898/>

380. Magi-Galluzzi, C., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*, 2011. 24: 26.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802467/>

381. Epstein, J.I., et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol*, 1993. 150: 135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685422/>

382. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*, 2007. 38: 1207.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17490720/>

383. Sung, M.T., et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255778/>

384. Aydin, H., et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology*, 2004. 64: 551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351591/>

385. Ploussard, G., et al. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int*, 2010. 105: 776. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863529/>

386. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech*, 2000. 51: 423.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074612/>

387. Stamey, T.A., et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2000. 163: 1155.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737486/>

388. Epstein, J.I., et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2005: 34.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16019758/>

389. Kikuchi, E., et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol*, 2004. 172: 508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247716/>

390. van Oort, I.M., et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol*, 2008. 26: 237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18265988/>

391. van der Kwast, T.H., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*, 2011. 24: 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818340/>

392. Evans, A.J., et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 1503.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708939/>

393. Chuang, A.Y., et al. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 1201.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580493/>

394. Hollemans, E., et al. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: 191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592799/>

395. Cao, D., et al. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*, 2011. 77: 1409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256540/>

396. Sammon, J.D., et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1470.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534086/>

397. Chapin, B.F., et al. Positive margin length and highest Gleason grade of tumor at the margin predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230008/>

398. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/>

399. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*, 1997. 157: 902.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072596/>

400. Mitterberger, M., et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*, 2007. 100: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433033/>
401. Sauvain, J.L., et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814671/>
402. de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/>
403. Christophe, C., et al. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. *Eur J Radiol*, 2020. 132: 109350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080549/>
404. Soeterik, T.F.W., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. *Urology*, 2021. 147: 205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129868/>
405. Barentsz, J.O., et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012. 22: 746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322308/>
406. Heijmink, S.W., et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*, 2007. 244: 184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495178/>
407. Futterer, J.J., et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*, 2005. 237: 541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244263/>
408. Kim, T.H., et al. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extracapsular Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*, 2020. 21: 684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410407/>
409. Park, K.J., et al. Extracapsular Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. *Radiology*, 2020. 296: 87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368959/>
410. Morlacco, A., et al. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med*, 2021. 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801184/>
411. Leyh-Bannurah, S.R., et al. Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248363/>
412. Diamand, R., et al. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-based Nomogram for the Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2021. 79: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023770/>
413. Alves, J.R., et al. Independent external validation of nomogram to predict extracapsular extension in patients with prostate cancer. *Eur Radiol*, 2020. 30: 5004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307562/>
414. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004. 232: 133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166321/>
415. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2000. 164: 759. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953141/>
416. Engelbrecht, M.R., et al. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2001. 40: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684846/>
417. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/>
418. Kiss, B., et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*, 2016. 96: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966038/>
419. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/>
420. Hovels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63: 387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>

421. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*, 1996. 48: 428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804497/>
422. Tiguert, R., et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*, 1999. 53: 367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933056/>
423. Spevack, L., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621276/>
424. Lebastchi, A.H., et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 1415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676426/>
425. M.S.K.C. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. [Access date March 2022]. https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients
426. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/>
427. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/>
428. Draulans, C., et al. Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol*, 2020. 203: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718396/>
429. Gandaglia, G., et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342844/>
430. Gandaglia, G., et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*, 2020. 78: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268944/>
431. von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*, 2014. 35: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240194/>
432. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol*, 2015. 33: 109 e23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655681/>
433. Schiavina, R., et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859737/>
434. Pinaquy, J.B., et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate*, 2015. 75: 323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393215/>
435. Heck, M.M., et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C] choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297503/>
436. Budiharto, T., et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*, 2011. 60: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292388/>
437. Maurer, T., et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*, 2016. 13: 226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902337/>
438. Dias, A.H., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*, 2017. 42: e175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045734/>
439. Froehner, M., et al. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate

- Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. Case Rep Urol, 2017. 2017: 1654231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396816/>
440. Jochumsen, M.R., et al. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. Clin Nucl Med, 2018. 43: 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076907/>
441. Werner, R.A., et al. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. Theranostics, 2020. 10: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903102/>
442. van Kalmthout, L.W.M., et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. J Urol, 2020. 203: 537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487220/>
443. Jansen, B.H.E., et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48: 509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599/>
444. Pienta, K.J., et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPReY). J Urol, 2021. 206: 52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634707/>
445. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2020. 77: 403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773328/>
446. Uprimny, C., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138747/>
447. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of (6)(8) Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health, 2020. 38: 208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294/>
448. Tulsyan, S., et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun, 2017. 38: 1094. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957842/>
449. Meijer, D., et al. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph node Metastases: an International Multicenter Study. Eur Urol, 2021. 80: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024652/>
450. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol, 2014. 43: 1503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/>
451. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol, 2010. 57: 551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034730/>
452. Lin, Y., et al. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. BMC Urol, 2017. 17: 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606069/>
453. O'Sullivan, J.M., et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. BJU Int, 2003. 92: 685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616446/>
454. Ayyathurai, R., et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int, 2006. 76: 209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601380/>
455. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med, 2010. 24: 523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559896/>
456. Evangelista, L., et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956538/>

457. Zacho, H.D., et al. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med*, 2019. 60: 1713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147402/>
458. Zacho, H.D., et al. Observer Agreement and Accuracy of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 2020. 61: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481577/>
459. Brogsitter, C., et al. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40 Suppl 1: S18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579863/>
460. Picchio, M., et al. [11C] Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 39: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21932120/>
461. Van Nieuwenhove, S., et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382151/>
462. Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 2018. 36: 519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344682/>
463. Roach, P.J., et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014/>
464. Yaxley, J.W., et al. Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*, 2019. 124: 401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141284/>
465. Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2020. 395: 1208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
466. Anttinen, M., et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675047/>
467. Cornford, P., et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol*, 2020. 78: e125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624287/>
468. Hicks, R.J., et al. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *J Nucl Med*, 2017. 58: 1969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935839/>
469. Hofman, M.S., et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*, 2018. 122: 783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726071/>
470. Smith, B.D., et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2758. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403886/>
471. Arnold, M., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120180/>
472. Liu, D., et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol*, 2012. 187: 1241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335873/>
473. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 370: 932. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597866/>
474. Kupelian, P.A., et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 3376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177097/>
475. Bubolz, T., et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. *Urology*, 2001. 58: 977.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744472/>

476. Houterman, S., et al. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 58: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213153/>
477. Ries L.A.G., et al. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. [Access date March 2022]. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
478. Scosyrev, E., et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer*, 2012. 118: 3062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006014/>
479. Richstone, L., et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*, 2008. 101: 541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18257855/>
480. Sun, L., et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol*, 2009. 182: 2242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758616/>
481. Hamilton, A.S., et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int*, 2011. 107: 576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20735387/>
482. Studenski, S., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 2011. 305: 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205966/>
483. Ethun, C.G., et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537/>
484. Bellera, C.A., et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*, 2012. 23: 2166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>
485. Hamaker, M.E., et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9: 430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631898/>
486. Rockwood, K., et al. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*, 2020. 23: 210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904824/>
487. McIsaac, D.I., et al. Frailty as a Predictor of Death or New Disability After Surgery: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*, 2020. 271: 283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048320/>
488. van Walree, I.C., et al. Clinical judgment versus geriatric assessment for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*, 2020. 11: 1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576520/>
489. Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357791/>
490. Tewari, A., et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol*, 2004. 171: 1513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017210/>
491. Parmelee, P.A., et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*, 1995. 43: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836636/>
492. Groome, P.A., et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer*, 2011. 117: 3943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858801/>
493. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40: 373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
494. Blanc-Bisson, C., et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008. 67: 243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554922/>
495. Sachs, G.A., et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2011. 155: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893623/>
496. Robinson, T.N., et al. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg*, 2012. 215: 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626912/>
497. Borson, S., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*, 2003. 51: 1451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511167/>
498. Korc-Grodzicki, B., et al. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J Geriatr Oncol*, 2015. 6: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768/>
499. Oken, M.M., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5: 649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>
500. Katz, S., et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and

- psychological function. JAMA, 1963. 185: 914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14044222/>
501. Lawton, M.P., et al. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969. 9: 179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5349366/>
502. Stineman, M.G., et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. J Am Geriatr Soc, 2012. 60: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22352414/>
503. Paladino, J., et al. Communication Strategies for Sharing Prognostic Information With Patients: Beyond Survival Statistics. JAMA, 2019. 322: 1345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415085/>
504. Rostoft, S., et al. Shared decision-making in older patients with cancer - What does the patient want? J Geriatr Oncol, 2021. 12: 339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839118/>
505. Soubeyran, P., et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One, 2014. 9: e115060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/>
506. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994. 330: 242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272085/>
507. Sandblom, G., et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962312/>
508. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet, 1989. 1: 799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564901/>
509. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/>
510. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol, 2007. 52: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467883/>
511. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916765/>
512. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. Jama, 2009. 302: 1202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699/>
513. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2013. 158: 853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778902/>
514. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Curr Opin Urol, 2015. 25: 232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692723/>
515. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol, 2017. 14: 312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290462/>
516. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/>
517. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol, 2014. 109: 830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610744/>
518. Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 3379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324359/>
519. van As, N.J., et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol, 2008. 54: 1297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342430/>
520. Carter, H.B., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol, 2007. 178: 2359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936806/>
521. Adamy, A., et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol, 2011. 185: 477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167529/>
522. Soloway, M.S., et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol, 2010. 58: 831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800964/>
523. Roemeling, S., et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol, 2007. 51: 1244.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161520/>

524. Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*, 2007. 120: 170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013897/>
525. Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512465/>
526. Bill-Axelson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*, 2018. 379: 2319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575473/>
527. Wilt, T.J., et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*, 2020. 77: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089359/>
528. Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 2002. 347: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226149/>
529. Vernooij, R.W., et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 6: CD006590. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495338/>
530. Graversen, P.H., et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology*, 1990. 36: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247914/>
531. Bryant, R.J., et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int*, 2020. 125: 506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900963/>
532. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422774/>
533. Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035261/>
534. Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/>
535. Kretschmer, A., et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093628/>
536. Gyomber, D., et al. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. *BJU Int*, 2010. 106: 1152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346048/>
537. Huber, J., et al. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20: 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851045/>
538. Wake, N., et al. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print Med*, 2019. 5: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783869/>
539. De Nunzio, C., et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. *Urol Oncol*, 2019. 37: 1006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326315/>
540. Chang, J.I., et al. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 69: 460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610857/>
541. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
542. Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD006019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/>
543. Efstathiou, E., et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. *Eur Urol*, 2019. 76: 418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176622/>
544. McKay, R.R., et al. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. *J Urol*, 2021. 205: 1689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502237/>

545. Eastham, J.A., et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3042. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706639/>
546. Walsh, P.C., et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982. 128: 492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7120554/>
547. Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50: 854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426713/>
548. Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A*, 2002. 41: 144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11993092/>
549. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375/>
550. Coughlin, G.D., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 1051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017351/>
551. Albertsen, P.C., et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 1998. 280: 975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749479/>
552. Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol*, 1999. 162: 439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411053/>
553. Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol*, 2004. 172: 1871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540741/>
554. Jacobs, B.L., et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *Jama*, 2013. 309: 2587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800935/>
555. Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*, 2012. 16: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127367/>
556. Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016. 96: 373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201500/>
557. Ilic, D., et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 9: CD009625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895658/>
558. Begg, C.B., et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 2002. 346: 1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948274/>
559. Gershman, B., et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. *J Urol*, 2017. 198: 92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153509/>
560. Galfano, A., et al. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol*, 2010. 58: 457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566236/>
561. Checcucci, E., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy vs the standard approach: a systematic review and analysis of comparative outcomes. *BJU Int*, 2020. 125: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373142/>
562. Phukan, C., et al. Retzius sparing robotic assisted radical prostatectomy vs. conventional robotic assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2020. 38: 1123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089802/>
563. Tai, T.E., et al. Effects of Retzius sparing on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc*, 2020. 34: 4020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617093/>
564. Rosenberg, J.E., et al. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 8: CD013641. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813279/>

565. Lee, J., et al. Retzius Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy Conveys Early Regain of Continence over Conventional Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matched Analysis of 1,863 Patients. *J Urol*, 2020. 203: 137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347951/>
566. Stonier, T., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RS-RARP) vs standard RARP: it's time for critical appraisal. *BJU Int*, 2019. 123: 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959814/>
567. Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/>
568. Lestingi, J.F.P., et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293077/>
569. Touijer, K.A., et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865797/>
570. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*, 2008. 53: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709171/>
571. Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7505775/>
572. Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*, 2017. 51: 345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644701/>
573. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031/>
574. Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*, 2014. 28: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188052/>
575. Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*, 2014. 92: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480972/>
576. van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*, 2017. 120: 204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188689/>
577. Harke, N.N., et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol*, 2018. 36: 1817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767326/>
578. Wit, E.M.K., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*, 2017. 71: 596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639533/>
579. Weng, W.C., et al. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. *J Cancer*, 2018. 9: 3361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271497/>
580. Hosny, M., et al. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. *Curr Urol*, 2017. 10: 182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234260/>
581. Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int*, 2017. 119: 444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611825/>
582. Kwon, Y.S., et al. Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. *BMC Urol*, 2015. 15: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231860/>
583. Ozkan, B., et al. Role of anterior prostatic fat pad dissection for extended lymphadenectomy in prostate cancer: a non-randomized study of 100 patients. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899767/>
584. Kim, I.Y., et al. Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. *J Urol*, 2013. 190: 527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485503/>
585. Hansen, J., et al. Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. *Urology*, 2012. 80: 877.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950996/>

586. Rainwater, L.M., et al. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex. *J Urol*, 1990. 143: 1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342176/>
587. Woldu, S.L., et al. Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol*, 2013. 20: 7079. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331354/>
588. Lei, Y., et al. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011. 59: 235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863611/>
589. Wu, S.D., et al. Suture versus staple ligation of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*, 2010. 106: 385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067457/>
590. Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*, 1984. 56: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534493/>
591. Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850969/>
592. Michl, U., et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277303/>
593. Avulova, S., et al. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*, 2018. 199: 1202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253578/>
594. Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology*, 2010. 76: 743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573384/>
595. Steineck, G., et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol*, 2015. 67: 559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457018/>
596. Shikanov, S., et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology*, 2009. 74: 611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616830/>
597. Tewari, A.K., et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*, 2011. 108: 984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917101/>
598. Nielsen, M.E., et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2008. 180: 2557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930504/>
599. Ko, Y.H., et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? *Eur Urol*, 2013. 63: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092543/>
600. Tewari, A.K., et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol*, 2013. 31: 471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354288/>
601. Catalona, W.J., et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*, 1990. 143: 538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2304166/>
602. Neill, M.G., et al. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? *BJU Int*, 2009. 104: 1730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063449/>
603. Ward, J.F., et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol*, 2004. 172: 1328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371834/>
604. Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/>
605. Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*, 2019. 13: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610535/>
606. Gilbert, S.M., et al. Functional Outcomes Following Nerve Sparing Prostatectomy Augmented with Seminal Vesicle Sparing Compared to Standard Nerve Sparing Prostatectomy: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Urol*, 2017. 198: 600. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392393/>
607. Korman, H.J., et al. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary? *J Urol*, 1996. 156: 1081. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709312/>

608. Steiner, M.S., et al. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol*, 1991. 145: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997701/>
609. Li, H., et al. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *PLoS One*, 2015. 10: e0131167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135310/>
610. Kowalewski, K.F., et al. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/>
611. Matsuyama, H., et al. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. *Int J Urol*, 2015. 22: 271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400263/>
612. Wiatr, T., et al. Single Running Suture versus Single-Knot Running Suture for Vesicourethral Anastomosis in Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomised Comparative Study. *Urol Int*, 2015. 95: 445. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655169/>
613. Van Velthoven, R.F., et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology*, 2003. 61: 699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670546/>
614. Vest, S.A. Radical penineal prostatectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1940. 70: 935. [No abstract available].
615. Igel, T.C., et al. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct versus modified Vest traction sutures. *Urology*, 1988. 31: 474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3287741/>
616. Berlin, J.W., et al. Voiding cystourethrography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. *AJR Am J Roentgenol*, 1994. 162: 87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273697/>
617. Levy, J.B., et al. Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? *Urology*, 1994. 44: 888. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985317/>
618. Novicki, D.E., et al. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 1997. 49: 732. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145979/>
619. Atherton, L., et al. Radical retropubic prostatectomy for carcinoma. *J Urol*, 1956. 75: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13286806/>
620. Schoeppler, G.M., et al. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585294/>
621. Borboroglu, P.G., et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology*, 2000. 56: 96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869633/>
622. Bellangino, M., et al. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116405/>
623. Nyarangi-Dix, J.N., et al. Complete bladder neck preservation promotes long-term postprostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. *World J Urol*, 2018. 36: 349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214353/>
624. Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2016. 7: 67463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634899/>
625. Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2017. 71: 368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394644/>
626. Guru, K.A., et al. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol*, 2007. 25: 465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047953/>
627. Tillier, C., et al. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. *J Robot Surg*, 2017. 11: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078524/>
628. Yadav, R., et al. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. *Indian J Urol*, 2016. 32: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127354/>
629. Schoeppler, G.M., et al. Detection of urinary leakage after radical retropubic prostatectomy by contrast enhanced ultrasound - do we still need conventional retrograde cystography? *BJU Int*, 2010. 106: 1632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590540/>

630. Gratzke, C., et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol*, 2016. 69: 917. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578444/>
631. James, P., et al. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. *ISRN Oncol*, 2012. 2012: 912642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957273/>
632. Lista, G., et al. Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413390/>
633. Brassetti, A., et al. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. *J Robot Surg*, 2018. 12: 467. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177945/>
634. Tilki, D., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2018. 36: 1247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582100/>
635. Berrondo, C., et al. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 181 e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558984/>
636. Martinschek, A., et al. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *World J Urol*, 2016. 34: 407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337521/>
637. Harke, N., et al. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. *World J Urol*, 2017. 35: 389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334135/>
638. Krane, L.S., et al. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2009. 56: 325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394131/>
639. Morgan, M.S., et al. An Assessment of Patient Comfort and Morbidity After Robot-Assisted Radical Prostatectomy with Suprapubic Tube Versus Urethral Catheter Drainage. *J Endourol*, 2016. 30: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472083/>
640. Galfano, A., et al. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. *Minerva Urol Nefrol*, 2019. 71: 381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144484/>
641. Prasad, S.M., et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*, 2014. 192: 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440236/>
642. Afzal, M.Z., et al. Modification of Technique for Suprapubic Catheter Placement After Robot assisted Radical Prostatectomy Reduces Catheter-associated Complications. *Urology*, 2015. 86: 401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189333/>
643. Porcaro, A.B., et al. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. *J Endourol*, 2021. 35: 922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398382/>
644. Chenam, A., et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872774/>
645. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749851/>
646. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749853/>
647. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robotassisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749850/>
648. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749852/>
649. Maffezzini, M., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology*, 2003. 61: 982.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736020/>

650. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 216.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/>

651. Mukkala, A.N., et al. A systematic review and meta-analysis of unplanned hospital visits and re-admissions following radical prostatectomy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 2021. 15: E531.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750517/>

652. Joshi, N., et al. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. *Eur Urol*, 2010. 58: 84.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362386/>

653. Sutherland, D.E., et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol*, 2011. 185: 1262.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334025/>

654. Jeong, C.W., et al. Effects of new 1-step posterior reconstruction method on recovery of continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a prospective, single-blind, parallel group, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315960/>

655. Menon, M., et al. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol*, 2008. 180: 1018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639300/>

656. Stolzenburg, J.U., et al. Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients. *Asian J Androl*, 2011. 13: 806.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909121/>

657. Hurtes, X., et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. *BJU Int*, 2012. 110: 875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260307/>

658. Student, V., Jr., et al. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robotassisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2017. 71: 822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283216/>

659. Noguchi, M., et al. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*, 2008. 102: 958.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485031/>

660. Tikkinen, K.A.O., et al. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn. Presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

<https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/?type=archive>

661. Burkhard, F.C., et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2: 336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474786/>

662. Ploussard, G., et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 7.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582879/>

663. Davis, J.W., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int*, 2011. 108: 993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917102/>

664. Briganti, A., et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*, 2006. 50: 1006.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959399/>

665. Viani, G.A., et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*, 2016. 122: 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/>

666. Yu, T., et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*, 2016.

11: e0154499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/>

667. Wortel, R.C., et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95: 680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055398/>
668. Zapatero, A., et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. Clin Transl Oncol, 2017. 19: 1161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374321/>
669. de Crevoisier, R., et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 1420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/>
670. Murray, J., et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol, 2020. 142: 62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767473/>
671. Kishan, A.U., et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. Eur Urol, 2020. 77: 201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718822/>
672. Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4: e180039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/>
673. Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. J Clin Oncol, 2010. 28: 1106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124169/>
674. Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616743/>
675. Peeters, S.T., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648499/>
676. Beckendorf, V., et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1056. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147514/>
677. Heemsbergen, W.D., et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol, 2014. 110: 104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246414/>
678. Dearnaley, D.P., et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581940/>
679. Pasalic, D., et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/>
680. Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181727/>
681. Kerkmeijer, L.G.W., et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol, 2021. 39: 787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>
682. Zietman, A.L., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160131/>
683. Peeters, S.T., et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752881/>
684. Dearnaley, D.P., et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol, 2007. 83: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391791/>
685. Kuban, D.A., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765406/>

686. Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*, 2009. 45: 2825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682889/>
687. Zapatero, A., et al. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 6561. <https://www.researchgate.net/publication/7593937>
688. Zelefsky, M.J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 1415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952647/>
689. Vora, S.A., et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68: 1053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398023/>
690. Kupelian, P.A., et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68: 1424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544601/>
691. Gomez-Iturriaga Pina, A., et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged ≤ 55 years with favorable prostate cancer. *Urology*, 2010. 75: 1412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035986/>
692. Ishiyama, H., et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243900/>
693. Gelblum, D.Y., et al. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924980/>
694. Lee, W.R., et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. *Cancer*, 2007. 109: 1506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340591/>
695. Zelefsky, M.J., et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47: 1261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889379/>
696. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*, 2005. 44: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076699/>
697. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812/>
698. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169269/>
699. Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 78: S58. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)01144-2/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/fulltext)
700. Pollack, A., et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101042/>
701. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656287/>
702. Lee, W.R., et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/>
703. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/>
704. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with

- prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968359/>
705. Incrocci, L., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1061. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339116/>
706. Catton, C.N., et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 1884. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/>
707. Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171903/>
708. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 2017. 193: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628966/>
709. Hickey, B.E., et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9: CD011462. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
710. de Vries, K.C., et al. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/>
711. Aluwini, S., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiat Oncol*, 2013. 8: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570391/>
712. Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: S24. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00738-4/pdf](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/pdf)
713. Widmark, A., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 394: 385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>
714. Jackson, W.C., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 104: 778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959121/>
715. Cushman, T.R., et al. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. *Oncotarget*, 2019. 10: 5660. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608141/>
716. Brand, D.H., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/>
717. Rasmusson, E., et al. Erectile Dysfunction and Absorbed Dose to Penile Base Structures in a Randomized Trial Comparing Ultrahypofractionated and Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 107: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004582/>
718. Greco, C., et al. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704378/>
719. Bolla, M., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466/>
720. Pilepich, M.V., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817329/>
721. Roach, M., 3rd, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172188/>
722. D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2008. 299: 289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212313/>
723. Denham, J.W., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 451.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440505/>

724. Spratt, D.E., et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta Analysis. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275486/>

725. Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 646.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531401/>

726. Horwitz, E.M., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413638/>

727. Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360: 2516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516032/>

728. Pisansky, T.M., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534388/>

729. Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*, 2016. 70: 684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025586/>

730. Warde, P., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 2104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056152/>

731. Mason, M.D., et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691677/>

732. Sargos, P., et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int*, 2020. 125: 810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946523/>

733. Zelefsky, M.J., et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*, 2011. 60: 1133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889832/>

734. Zapatero, A., et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702876/>

735. Bolla, M., et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976418/>

736. Nabid, A., et al. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2021. 143: 64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279855/>

737. Malone, S., et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829912/>

738. Gray, P.J., et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*, 2013. 119: 1729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436283/>

739. Sheets, N.C., et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*, 2012. 307: 1611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511689/>

740. NICE. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. *Interventional procedures guidance [IPG590]*. 2017. [Access date March 2022]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590>

741. Miller, L.E., et al. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical

- Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta analysis. *JAMA Netw Open*, 2020. 3: e208221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585020/>
742. Hamstra, D.A., et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 97: 976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/>
743. Aminsharifi, A., et al. Major Complications and Adverse Events Related to the Injection of the SpaceOAR Hydrogel System Before Radiotherapy for Prostate Cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience Database. *J Endourol*, 2019. 33: 868. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452385/>
744. Pinkawa, M., et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. *Urology*, 2013. 82: 963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074991/>
745. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104892/>
746. Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2006. 5: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563992/>
747. Le, H., et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849693/>
748. Salembier, C., et al. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contraindication for low-dose-rate (125) I prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phaseII trial. *J Contemp Brachytherapy*, 2020. 12: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190063/>
749. Salembier, C., et al. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. *J Contemp Brachytherapy*, 2013. 5: 63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878549/>
750. Stone, N.N., et al. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. *Brachytherapy*, 2013. 12: 217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384439/>
751. Crook, J.M., et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/>
752. Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*, 2006. 24: 289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645877/>
753. Grimm, P., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*, 2012. 109 Suppl 1: 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239226/>
754. Potters, L., et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, 2004. 71: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066293/>
755. Sylvester, J.E., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81: 376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864269/>
756. Potters, L., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173: 1562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821486/>
757. Stone, N.N., et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173: 803. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711273/>
758. Zelefsky, M.J., et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084558/>
759. Lawton, C.A., et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084551/>
760. Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol*, 2002. 41: 434. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074816/>
761. Keyes, M., et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation

- therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. *Brachytherapy*, 2017. 16: 245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110898/>
762. Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/>
763. Rodda, S., et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/>
764. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*, 2013. 107: 325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773409/>
765. Galalae, R.M., et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777625/>
766. Pieters, B.R., et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*, 2009. 93: 168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748692/>
767. Parry, M.G., et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 109: 1219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279595/>
768. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol*, 2021. 154: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011207/>
769. Joseph, D., et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092343/>
770. Jackson, W.C., et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396488/>
771. Viani, G.A., et al. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy*, 2021. 20: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461894/>
772. Morton, G., et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of-life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiother Oncol*, 2017. 122: 87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823821/>
773. Hoskin, P., et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol*, 2014. 110: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231242/>
774. King, C.R., et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119836/>
775. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711/>
776. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/>
777. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007366/>
778. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*, 2012. 110: E500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564197/>

779. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. *J Urol*. 191: e855. <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2014.02.2334>
780. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 1988. 61: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349279/>
781. Scherr, D.S., et al. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2003. 170: 1703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532759/>
782. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol*, 1999. 161: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037391/>
783. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*, 2000. 85: 1069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848697/>
784. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*, 2008. 42: 220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432528/>
785. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502435/>
786. Collette, L., et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate*, 2001. 48: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391684/>
787. Krakowsky, Y., et al. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753828/>
788. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035858/>
789. Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2000. 132: 566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744594/>
790. Ostergren, P.B., et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 2017. 197: 1441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939836/>
791. Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2013. 5: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372607/>
792. Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399062/>
793. Cirne, F., et al. The cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470403/>
794. Abufaraj, M., et al. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol*, 2021. 79: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605859/>
795. Shore, N.D., et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469183/>
796. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. 2020. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relugolixadvanced-prostate-cancer>
797. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990. 18 Suppl 3: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2151272/>
798. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041109/>
799. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects

- on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226323/>
800. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231053/>
801. Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*, 2009. 104: 800. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338564/>
802. Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68: 4447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519708/>
803. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abirateroneacetate-combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive>
804. U.S. Food & Drug Administration. FDA high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018. [Access date March 2022]. approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamidemetastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>
805. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-apalutamidemetastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>
806. European Medicines Agency. Zytiga. 2011. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
807. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). 2019. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
808. European Medicines Agency. Nubeqa (darolutamide). 2020. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
809. European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). 2013. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
810. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/>
811. Armstrong, A.J., et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>
812. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>
813. Moilanen, A.M., et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*, 2015. 5: 12007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137992/>
814. Zurth, C., et al. Blood-brain barrier penetration of [14C]darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 345. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345#
815. Lord, C.J., et al. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 2017. 355: 1152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/>
816. Darvin, P., et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Molecular Med*, 2018. 50: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546008/>
817. Hargadon, K.M., et al. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*, 2018. 62: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990692/>
818. de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037818/>
819. Sarker, D., et al. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15: 4799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/>

820. Sgouros, G., et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2020. 19: 589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728208/>
821. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl*, 2003. 49: 397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893518/>
822. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93: 710. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049977/>
823. Han, K.R., et al. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93: 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678360/>
824. Beerlage, H.P., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol*, 2000. 37: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671777/>
825. van der Poel, H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373215/>
826. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 71: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377/>
827. Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140518/>
828. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol*, 2003. 17: 667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622487/>
829. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352395/>
830. Cooperberg, M.R., et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*, 2007. 178: S14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644125/>
831. Polascik, T.J., et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate*, 2008. 68: 1380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543281/>
832. Ahmed, H.U., et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol*, 2007. 4: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965641/>
833. Eggener, S.E., et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol*, 2007. 178: 2260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936815/>
834. Crawford, E.D., et al. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2007. 21: 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313155/>
835. Bates, A.S., et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423943/>
836. Azzouzi, A.R., et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007457/>
837. Gill, I.S., et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol*, 2018. 200: 786. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/>
838. Albisinni, S., et al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *J Endourol*, 2017. 31: 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799004/>
839. Zheng, X., et al. Focal Laser Ablation Versus Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: Survival Outcomes From a Matched Cohort. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594734/>
840. Zhou, X., et al. Comparative Effectiveness of Radiotherapy versus Focal Laser Ablation in Patients with Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 9112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499484/>
841. MacLennan, S., et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU Int*, 2017. 120: E64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346770/>
842. Guillaumier, S., et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating

- Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 74: 422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960750/>
843. Willemse, P.-P., et al. Systematic review of active surveillance for clinically localized prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. *Eur Urol*, 2021. prior to print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980492/>
844. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*, 2015. 67: 619. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457014/>
845. Ha, Y.S., et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology*, 2014. 84: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925834/>
846. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896733/>
847. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol*, 2015. 194: 1258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988518/>
848. Morash, C., et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225165/>
849. Dieffenbacher, S., et al. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878348/>
850. Gallagher, K.M., et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int*, 2019. 123: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113755/>
851. Schoots, I.G., et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 122: 946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679430/>
852. Mamawala, M.K., et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging in the risk stratification of men with Grade Group 1 prostate cancer on active surveillance. *BJU Int*, 2020. 125: 861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039537/>
853. Deniffel, D., et al. Does the Visibility of Grade Group 1 Prostate Cancer on Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Impact Clinical Outcomes? *J Urol*, 2020. 204: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496160/>
854. Osses, D.F., et al. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int*, 2020. 126: 124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232921/>
855. Wang, A.Z., et al. PI-RADS® Category as a Predictor of Progression to Unfavorable Risk Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. *J Urol*, 2020. 204: 1229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716685/>
856. Pessoa, R.R., et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*, 2017. 119: 535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500389/>
857. Chiam, K., et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in active surveillance for low-risk prostate cancer: a scoping review on the benefits and harm of mpMRI in different biopsy scenarios. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654249/>
858. Klotz, L., et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Followup. *Eur Urol*, 2020. 77: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708295/>
859. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*, 2017. 71: 648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349615/>
860. Schoots, I.G., et al. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306604/>

861. Hettiarachchi, D., et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972894/>
862. Rajwa, P., et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2021. 80: 549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020828/>
863. O'Connor, L.P., et al. Changes in Magnetic Resonance Imaging Using the Prostate Cancer Radiologic Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria to Detect Prostate Cancer Progression for Men on Active Surveillance. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867045/>
864. Fujihara, A., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging facilitates reclassification during active surveillance for prostate cancer. *BJU Int*, 2021. 127: 712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043575/>
865. Olivier, J., et al. Low-risk prostate cancer selected for active surveillance with negative MRI at entry: can repeat biopsies at 1 year be avoided? A pilot study. *World J Urol*, 2019. 37: 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039385/>
866. Liu, J.L., et al. Advances in the selection of patients with prostate cancer for active surveillance. *Nat Rev Urol*, 2021. 18: 197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623103/>
867. Olsson, H., et al. Incorporating Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers in Active Surveillance Protocols - Results From the Prospective Stockholm3 Active Surveillance Trial (STHLM3AS). *J Natl Cancer Inst*, 2021. 113: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866231/>
868. Chu, C.E., et al. The Clinical Significance of Multiple Negative Surveillance Prostate Biopsies for Men on Active Surveillance-Does Cancer Vanish or Simply Hide? *J Urol*, 2021. 205: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198555/>
869. Klotz, L., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917860/>
870. Ross, A.E., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439642/>
871. Thomsen, F.B., et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol*, 2016. 27: 460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681677/>
872. McLeod, D.G., et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430622/>
873. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052476/>
874. Chen, R.C., et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884580/>
875. Satasivam, P., et al. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? *J Urol*, 2016. 195:74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192258/>
876. Musunuru, H.B., et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol*, 2016. 196: 1651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569437/>
877. Raldow, A.C., et al. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181182/>
878. Enikeev, D., et al. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768356/>
879. Luo, X., et al. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Surg*, 2021. 110: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/>
880. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 2008. 53: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191322/>

881. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232/>
882. Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584576/>
883. Kupelian, P.A., et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71: 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996382/>
884. King, M.T., et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*, 2021. 20: 1114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509378/>
885. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 1997. 158: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187/>
886. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176: 991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890678/>
887. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 2005. 66: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194712/>
888. Walz, J., et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 3576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17704404/>
889. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2003. 170: 2292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634399/>
890. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342300/>
891. Trinh, Q.D., et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2013. 64: 786. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664423/>
892. Pisansky, T.M., et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118563/>
893. Joniau, S., et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684960/>
894. Loeb, S., et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2007. 69: 1170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572209/>
895. Carver, B.S., et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 564. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813890/>
896. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*, 2007. 109: 1273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315165/>
897. Joniau, S., et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*, 2012. 46: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364377/>
898. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*, 2006. 106: 2603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700037/>
899. Marra, G., et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933887/>
900. Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270461/>
901. Pommier, P., et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 5366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048817/>
902. Asbell, S.O., et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG

- 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: 1307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058656/>
903. Roach, M., et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 1504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316827/>
904. Murthy, V., et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very HighRisk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497252/>
905. Murthy, V., et al. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. Radiother Oncol, 2020. 145: 71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923712/>
906. Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol, 2020. 77: 614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/>
907. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561152/>
908. Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107: 1265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900523/>
909. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15). 2014. [Access date March 2022]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477>
910. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with highrisk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. Asian J Androl, 2016. 18: 452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323560/>
911. Walz, J., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU Int, 2011. 107: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875089>
912. D'Amico, A.V., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458230/>
913. Spahn, M., et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. Eur Urol, 2010. 58: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299147/>
914. Zwergel, U., et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52: 1058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418938/>
915. Magheli, A., et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol, 2007. 178: 1311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698095/>
916. Gerber, G.S., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. Eur Urol, 1997. 32: 385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412793/>
917. Ward, J.F., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int, 2005. 95: 751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794776/>
918. Ventimiglia, E., et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200844/>
919. Tward, J.D., et al. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Pract Radiat Oncol, 2013. 3: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674370/>
920. Lin, C.C., et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957435/>
921. Seisen, T., et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. Eur Urol, 2017. 73: 452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890245/>
922. James, N.D., et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed

- Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*, 2016. 2: 348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606329/>
923. Rusthoven, C.G., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661660/>
924. Moschini, M., et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26264160/>
925. Fischer-Valuck, B.W., et al. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. *Brachytherapy*, 2020. 19: 557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624405/>
926. Fizazi, K., et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028518/>
927. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 243. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718929
928. Attard, G., et al. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Lancet* 2021. in press. [No abstract available].
929. Bryant, A.K., et al. Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101: 1188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891203/>
930. Sarkar, R.R., et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411995/>
931. Studer, U.E., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622261/>
932. Würschimmel, C., et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol*, 2021. 39: 830.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/>
933. Bader, P., et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 2002. 168: 514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131300/>
934. Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*, 2009. 55: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838212/>
935. Schumacher, M.C., et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511183/>
936. Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882672/>
937. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/>
938. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*, 2003. 43: 627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767363/>
939. Cheng, L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 2001. 91: 66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148561/>
940. Seiler, R., et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol*, 2014. 191: 1280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262495/>
941. Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int*, 2014. 114: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053552/>
942. Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol*. 172: 2252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538242/>
943. Touijer, K.A., et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical

- prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*, 2014. 65: 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619390/>
944. Spratt, D.E., et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 1991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358655/>
945. Jairath, N.K., et al. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293078/>
946. Thompson, I.M., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167731/>
947. Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2012. 380: 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/>
948. Wiegel, T., et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol*, 2014. 66: 243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680359/>
949. Hackman, G., et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*, 2019. 76: 586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375279/>
950. Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 2017. 71: 886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484843/>
951. Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol*, 2017. 7: e125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274403/>
952. Hwang, W.L., et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e175230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372236/>
953. Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/>
954. Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/>
955. Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/>
956. Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*, 2020. 396: 1422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/>
957. Tilki, D., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet*, 2020. 396: 1374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002430/>
958. Ghadjar, P., et al. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Lancet*, 2021. 397: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933203/>
959. Tilki, D., et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086480/>
960. Iversen, P., et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*, 2010. 105: 1074. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214/>
961. Ahlgren, G.M., et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395502/>
962. Schweizer, M.T., et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate

- cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer*, 2013. 119: 3610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943299/>
963. Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*, 1999. 161: 1223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081874/>
964. Messing, E.M., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497/>
965. Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245445/>
966. Tilki, D., et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int*, 2017. 119: 717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743493/>
967. Abdollah, F., et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol*, 2018. 74: 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720348/>
968. Gupta, M., et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*, 2019. 123: 252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626845/>
969. Jegadeesh, N., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer*, 2017. 123: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859018/>
970. Briganti, A., et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*, 2011. 59: 832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354694/>
971. Moghanaki, D., et al. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. *Cancer*, 2013. 119: 52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736478/>
972. Stephenson, A.J., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 2035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513807/>
973. Mandel, P., et al. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World J Urol*, 2017. 35: 1833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828530/>
974. Kimura, S., et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 2021. 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668270/>
975. Ploussard, G., et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/>
976. Moreira, D.M., et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol*, 2009. 182: 2250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758614/>
977. Moreira, D.M., et al. Definition and preoperative predictors of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *BJU Int*, 2010. 105: 1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912191/>
978. Spratt, D.E., et al. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 74: 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233664/>
979. Preisser, F., et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 2019. 76: 106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/>
980. Xiang, C., et al. Prediction of Biochemical Recurrence Following Radiotherapy among Patients with Persistent PSA after Radical Prostatectomy: A Single-Center Experience. *Urol Int*, 2018. 101: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627830/>
981. Rogers, C.G., et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer*, 2004. 101: 2549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470681/>

982. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387/>
983. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905907/>
984. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350010/>
985. Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358059/>
986. Wondergem, M., et al. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 1911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230088/>
987. Mena, E., et al. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894899/>
988. Habl, G., et al. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*, 2017. 77: 920. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317152/>
989. Schmidt-Hegemann, N.S., et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol*, 2018. 13: 37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499730/>
990. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol*, 2019. 202: 1174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233369/>
991. Meijer, D., et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med*, 2021. 62: 961. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158904/>
992. Bartkowiak, D., et al. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. *BJU Int*, 2019. 124: 785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/>
993. Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 91: 288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445556/>
994. Choo, R., et al. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75: 407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211197/>
995. Gandaglia, G., et al. Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. *Eur Urol*, 2017. 72: 910. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622831/>
996. Garcia-Barreras, S., et al. Predictive factors and the important role of detectable prostate-specific antigen for detection of clinical recurrence and cancer-specific mortality following robot-assisted radical prostatectomy. *Clin Transl Oncol*, 2018. 20: 1004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243074/>
997. Lohm, G., et al. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. *World J Urol*, 2013. 31: 423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460203/>
998. Ploussard, G., et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol*, 2014. 32: 1331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270970/>
999. Fossati, N., et al. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or

- Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779974/>
1000. Guerif, S.G., et al. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 16. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16
1001. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 2001. 165: 1146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257657/>
1002. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721226/>
1003. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049/>
1004. Roach, M., 3rd, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/>
1005. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/>
1006. Jackson, W.C., et al. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. *Eur Urol*, 2018. 74: 413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306514/>
1007. Choueiri, T.K., et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer*, 2010. 116: 1887. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162710/>
1008. Freiburger, C., et al. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival. *Radiat Oncol*, 2017. 12: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615058/>
1009. Royce, T.J., et al. Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097317/>
1010. Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/>
1011. Zagars, G.K., et al. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 1997. 44: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9380819/>
1012. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921202/>
1013. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948393/>
1014. Gomez, P., et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*, 2004. 94: 299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291855/>
1015. Kane, C.J., et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*, 2003. 61: 607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639656/>
1016. Evangelista, L., et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*, 2013. 38: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486334/>
1017. Fanti, S., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450693/>
1018. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*, 2010. 24: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544323/>

1019. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol*, 2012. 81: e893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621862/>
1020. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2014. 52: 725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310773/>
1021. Castellucci, P., et al. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? *J Nucl Med*, 2014. 55: 1424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935990/>
1022. Mitchell, C.R., et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol*, 2013. 189: 1308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123372/>
1023. Soyka, J.D., et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 39: 936. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415598/>
1024. Ceci, F., et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 2222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182750/>
1025. Beer, A.J., et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599424/>
1026. Beheshti, M., et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35: 1766. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18465129/>
1027. Songmen, S., et al. Axumin Positron Emission Tomography: Novel Agent for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *J Clin Imaging Sci*, 2019. 9: 49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819826/>
1028. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect recurrent prostate cancer - axumin. 2016. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-diagnostic-imaging-agent-detect-recurrent-prostate-cancer>
1029. European Medicines Agency. Axumin 2017. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/>
1030. Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562/>
1031. Bach-Gansmo, T., et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*, 2017. 197: 676. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746282/>
1032. Abiodun-Ojo, O.A., et al. Salvage Radiotherapy Management Decisions in Postprostatectomy Patients with Recurrent Prostate Cancer Based on (18)F-Fluciclovine PET/CT Guidance. *J Nucl Med*, 2021. 62: 1089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517323/>
1033. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56: 1185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024/>
1034. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/>
1035. Caroli, P., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 2035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922948/>
1036. Fendler, W.P., et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920593/>
1037. Morris, M.J., et al. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 3674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622706/>

1038. Giesel, F.L., et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 1076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269569/>
1039. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging*, 2011. 33: 1160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21509875/>
1040. Zacho, H.D., et al. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 1884. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876619/>
1041. Liauw, S.L., et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85: 378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717242/>
1042. Linder, B.J., et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol*, 2014. 21: 7283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978358/>
1043. Kitajima, K., et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*, 2014. 55: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434294/>
1044. Achard, V., et al. Recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: restaging performance of 18F-choline hybrid PET/MRI. *Med Oncol*, 2019. 36: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190232/>
1045. Luiting, H.B., et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int*, 2020. 125: 206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680398/>
1046. Boreta, L., et al. Location of Recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET Scan in Prostate Cancer Patients Eligible for Salvage Radiotherapy. *Urology*, 2019. 129: 165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928607/>
1047. Guberina, N., et al. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol*, 2020. 22: 788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482413/>
1048. Metser, U., et al. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of (18)F-Fluoromethylcholine or (68)Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 2019. 60: 1253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902875/>
1049. Freitag, M.T., et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in (68)Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44: 776. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988802/>
1050. Jani, A.B., et al. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, openlabel, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2021. 397: 1895. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971152/>
1051. Donati, O.F., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*, 2013. 268: 440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481164/>
1052. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644248/>
1053. Alonzo, F., et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging*, 2016. 97: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928245/>
1054. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*, 2019. 50: 269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585368/>
1055. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. *Eur Radiol*, 2019. 29: 4160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421016/>
1056. Ceci, F., et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients

- showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 878. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346416/>
1057. Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol*, 2009. 182: 2708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836762/>
1058. Kneebone, A., et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP “RAVES” Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 105: S37. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(19\)31291-X/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)31291-X/fulltext)
1059. Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480153/>
1060. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 65: 1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972524/>
1061. Siegmann, A., et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Radiation Oncol*, 2012. 103: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119375/>
1062. Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945099/>
1063. Wiegel, T., et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73: 1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963539/>
1064. Trock, B.J., et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 2008. 299: 2760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560003/>
1065. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 2011. 59: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388736/>
1066. Sweeney, C., et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107: djv261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409187/>
1067. Xie, W., et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796587/>
1068. Bartkowiak, D., et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. *Acta Oncol*, 2018. 57: 362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816074/>
1069. Soto, D.E., et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549519/>
1070. Tendulkar, R.D., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/>
1071. Jackson, W.C., et al. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*, 2014. 4: 99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890350/>
1072. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med*, 2017. 376: 417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/>
1073. Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/>
1074. Dess, R.T., et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/>
1075. Spratt, D.E., et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 73: 156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/>

1076. Gandaglia, G., et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 2018. 73: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229176/>
1077. Fossati, N., et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. *Eur Urol*, 2019. 76: 443. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799187/>
1078. Michalski, J.M., et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76: 361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394158/>
1079. Poortmans, P., et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*, 2007. 84: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706307/>
1080. Wiltshire, K.L., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 1090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967303/>
1081. Sassowsky, M., et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972722/>
1082. Gay, H.A., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: e353 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483697/>
1083. Ramey, S.J., et al. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 74: 99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128208/>
1084. Pisansky, T.M., et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 1046. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745980/>
1085. King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 2016. 121: 199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/>
1086. Fossati, N., et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497924/>
1087. Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*, 2017. 197: 662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614333/>
1088. Fiorino, C., et al. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in $\geq$ PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497691/>
1089. Qi, X., et al. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669564/>
1090. Ghadjar, P., et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 4158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527774/>
1091. Ghadjar, P., et al. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. *Radiother Oncol*, 2018. 126: 257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103826/>
1092. Goenka, A., et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*, 2011. 60: 1142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855208/>
1093. Ost, P., et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol*, 2011. 60: 842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514039/>
1094. Emmett, L., et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET.

- J Nucl Med, 2017. 58: 1972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747524/>
1095. Steuber, T., et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. Eur Urol Focus, 2019. 5: 1007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530632/>
1096. De Bleser, E., et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. Eur Urol, 2019. 76: 732. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331782/>
1097. Glicksman, R.M., et al. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. Eur Urol, 2021. 80: 374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685838/>
1098. Phillips, R., et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2020. 6: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/>
1099. Farolfi, A., et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750684/>
1100. Suardi, N., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol, 2015. 67: 299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571959/>
1101. Tilki, D., et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol, 2015. 193: 484. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180792/>
1102. Fossati, N., et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2019. 75: 176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301694/>
1103. Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 76: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391078/>
1104. Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240974/>
1105. Rischke, H.C., et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. Strahlenther Onkol, 2015. 191: 310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326142/>
1106. Bravi, C.A., et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. Eur Urol, 2020. 78: 661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624288/>
1107. Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). Eur Urol, 2021. 80: 280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/>
1108. Gontero, P., et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. J Urol, 2019. 202: 725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075058/>
1109. Chade, D.C., et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 961. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280856/>
1110. Marra, G., et al. Oncological outcomes of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer in the contemporary era: A multicenter retrospective study. Urol Oncol, 2021. 39: 296.e21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436329/>
1111. Chade, D.C., et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multiinstitutional collaboration. Eur Urol, 2011. 60: 205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420229/>
1112. Mandel, P., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. BJU Int, 2016. 117: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711672/>
1113. Ogaya-Pinies, G., et al. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: oncologic and functional outcomes from two high-volume institutions. World J Urol, 2019. 37: 1499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006908/>

1114. Gotto, G.T., et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol*, 2010. 184: 136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478594/>
1115. Ward, J.F., et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol*, 2005. 173: 1156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758726/>
1116. Sanderson, K.M., et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070244/>
1117. Ginsburg, K.B., et al. Avoidance of androgen deprivation therapy in radiorecurrent prostate cancer as a clinically meaningful endpoint for salvage cryoablation. *Prostate*, 2017. 77: 1446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856702/>
1118. Spiess, P.E., et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 106: 194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922545/>
1119. Li, R., et al. The Effect of Androgen Deprivation Therapy Before Salvage Whole-gland Cryoablation After Primary Radiation Failure in Prostate Cancer Treatment. *Urology*, 2015. 85: 1137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799176/>
1120. Kovac, E., et al. Five-Year Biochemical Progression-Free Survival Following Salvage Whole-Gland Prostate Cryoablation: Defining Success with Nadir Prostate-Specific Antigen. *J Endourol*, 2016. 30: 624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915721/>
1121. Ahmad, I., et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One*, 2013. 8: e69243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950886/>
1122. Pisters, L.L., et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*, 2008. 180: 559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554664/>
1123. Cespedes, R.D., et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol*, 1997. 157: 237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976261/>
1124. Chin, J.L., et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol*, 2001. 165: 1937. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371885/>
1125. Henríquez López, I., et al. Salvage brachytherapy for locally-recurrent prostate cancer after radiation therapy: A comparison of efficacy and toxicity outcomes with high-dose rate and low-dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol*, 2019. 141: 156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570236/>
1126. Crook, J.M., et al. A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/RTOG-0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 103: 335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312717/>
1127. Smith, W.H., et al. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy. *Radiother Oncol*, 2021. 155: 42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075391/>
1128. Łyczek, J., et al. HDR brachytherapy as a solution in recurrences of locally advanced prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*, 2009. 1: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795720/>
1129. Pasquier, D., et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 105: 727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344433/>
1130. Fuller, D., et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629838/>
1131. Crouzet, S., et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int*, 2017. 119: 896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063191/>
1132. Murat, F.J., et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18508188/>
1133. Kanthabalan, A., et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258616/>
1134. Jones, T.A., et al. High Intensity Focused Ultrasound for Radiorecurrent Prostate Cancer: A North

- American Clinical Trial. *J Urol*, 2018. 199: 133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652121/>
1135. van den Bergh, R.C., et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2016. 69: 802. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691493/>
1136. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155740/>
1137. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol*, 2008. 179: 1830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353378/>
1138. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 895. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931259/>
1139. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*, 2010. 121: 833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124128/>
1140. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732167/>
1141. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301760/>
1142. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478127/>
1143. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*, 2015. 68: 196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277272/>
1144. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*, 2016. 70: 256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610858/>
1145. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/>
1146. Kyriakopoulos, C.E., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722/>
1147. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*, 2018. 73: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737/>
1148. Parker, C.C., et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018. 392: 2353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/>
1149. Francini, E., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*, 2018. 78: 889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707790/>
1150. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921051/>
1151. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/>
1152. Davey, P., et al. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol*, 2021. 39: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979057/>
1153. Boland, J., et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep*, 2021. 23: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282/>

1154. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481/>
1155. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 2029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216/>
1156. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014. 14: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605/>
1157. Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*, 2013. 82: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896094/>
1158. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686773/>
1159. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 1261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378418/>
1160. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550669/>
1161. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552421/>
1162. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol*, 2014. 32: 1287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258313/>
1163. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol*, 2014. 66: 232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582949/>
1164. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD003506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869665/>
1165. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6: CD003506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/>
1166. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805/>
1167. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170/>
1168. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804/>
1169. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889/>
1170. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/>
1171. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100/>
1172. Clarke, N.W., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*, 2019. 30: 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>
1173. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/>
1174. Sathianathan, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive

- prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443/>
1175. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 84: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492/>
1176. Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077/>
- 1176b. Fizazi, K., et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol*, 2021. 15 Suppl: 5000. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000
1177. Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169/>
1178. Rush, H.L., et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol*, 2021: Jco2100728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757812/>
1179. Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 834. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513/>
1180. Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164/>
1181. Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/>
1182. Sathianathan, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/>
1183. Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/>
1184. Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019. 76: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/>
1185. Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/>
1186. Battaglia, A., et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094/>
1187. Connor, M.J., et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/>
1188. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. 45: 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
1189. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves liquid biopsy NGS companion diagnostic test for multiple cancers and biomarkers. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-liquid-biopsy-ngscompanion-diagnostic-test-multiple-cancers-and-biomarkers>
1190. Lotan, T.L., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044806/>
1191. Dienstmann, R., et al. Standardized decision support in next generation sequencing reports of somatic

- cancer variants. *Mol Oncol*, 2014. 8: 859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768039/>
1192. Li, M.M., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, 2017. 19: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993330/>
1193. Hussain, M., et al. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*, 2019. 30. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60399-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60399-6/pdf)
1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
1196. European Medicines Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
1197. Le, D.T., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372: 2509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/>
1198. de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 2506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/>
1199. Lortot, Y., et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208462/>
1200. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523719/>
1201. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: 664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411213/>
1202. Fendler, W.P., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 7448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511295/>
1203. Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 2465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
1204. Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>
1205. Fizazi, K., et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>
1206. Fizazi, K., et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/>
1207. Sternberg, C.N., et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/>
1208. Smith, M.R., et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/>
1209. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*, 1994. 12: 1868. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083710/>
1210. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229130/>
1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>
1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate

- cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine* (Baltimore), 2016. 95: e4636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/>
1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/>
1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/>
1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/>
1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/>
1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/>
1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/>
1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/>
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/>
1225. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/>
1226. Sweeney, C., et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2021. 398: 131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246347/>
1227. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470214/>
1228. Berthold, D.R., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665/>
1229. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COUAA-302). *Eur Urol*, 2014. 66: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647231/>
1230. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809734/>
1231. de Bono, J.S., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996.

- 88: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/>
1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol, 2017. 35: 3198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. Anticancer Drugs, 2013. 24: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/>
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/>
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/>
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/>
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/>
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>
1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/>
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/>
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/>
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/>
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol, 2018. 36: 2639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/>
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet, 2021. 397: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/>
1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos->

[analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c](#)

1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/>
1254. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-acceleratedapproval-rucaparib-brca-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate>
1255. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/>
1256. Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/>
1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/>
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/>
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/>
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/>
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308/>
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643/>
1263. de Bono, J.S., et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for >24 weeks in Europe. *Eur Urol*, 2018. 74: 37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844372/>
1264. Mori, K., et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prost Dis*, 2020. 23: 539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152435/>
1265. Lavaud, P., et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061/>
1266. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295/>
1267. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 385: 1091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
1268. Serafini, A.N. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 30: 1187.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525518/>

1269. Ballinger, J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol*, 2018. 91: 20170969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474096/>

1270. Emmett, L., et al. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*, 2017. 64: 52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303694/>

1271. Calopedos, R.J.S., et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440324/>

1272. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>

1273. Emmett, L., et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425003/>

1274. Antonarakis, E.S., et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774688/>

1275. Fizazi, K., et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Docetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Longterm Survivors. *Eur Urol*, 2020. 78: 822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811715/>

1276. Hager, S., et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. *Ann Oncol*, 2016. 27: 975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052650/>

1277. Corn, P.G., et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/>

1278. Aparicio, A.M., et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2013. 19: 3621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/>

1279. Mota, J.M., et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol*, 2020. 4: 355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856010/>

1280. Schmid, S., et al. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. *JAMA Netw Open*, 2020. 3: e2021692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112397/>

1281. Gillessen, S., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*, 2015. 26: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041764/>

1282. Saad, F., et al. Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. *Eur Urol*, 2020. 78: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010985/>

1283. Aggarwal, R., et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100231/>

1284. Payne, H., et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*, 2011. 29: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060331/>

1285. Pezaro, C.J., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65: 270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295792/>

1286. Ohlmann C., et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006. 5: abstract #289. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682

1287. Gillessen, S., et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*, 2020. 77: 508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001144/>

1288. Rao, K., et al. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre--impact

- on clinical decision-making and implications for patient inclusion. *BJU Int*, 2014. 114 Suppl 1: 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070295/>
1289. Cereceda, L.E., et al. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. *Clin Prostate Cancer*, 2003. 2: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046682/>
1290. Chaichana, K.L., et al. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression. *Clinical article. J Neurosurg Spine*, 2009. 11: 56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19569942/>
1291. Hoskin, P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26242893/>
1292. Frankel, B.M., et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J*, 2007. 7: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905320/>
1293. Dutka, J., et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2003. 5: 276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034018/>
1294. Frankel, B.M., et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery*, 2007. 61: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881965/>
1295. Lawton, A.J., et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395488/>
1296. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359855/>
1297. Fizazi, K., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353695/>
1298. Smith, M.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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093187/>
1299. Marco, R.A., et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am*, 2000. 82: 642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819275/>
1300. Stopeck, A.T., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*, 2016. 24: 447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335402/>
1301. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/>
1302. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, ed. S. Otto. 2015, Berlin Heidelberg. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-43733-9>
1303. European Medicines Agency. Xgeva. 2019. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
1304. Stopeck, A.T., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 5132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060033/>
1305. Body, J.J., et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1812. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093811/>
1306. Rice, S.M., et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *Am J Mens Health*, 2018. 12: 1864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957106/>
1307. van Stam, M.A., et al. Prevalence and correlates of mental health problems in prostate cancer survivors: A case-control study comparing survivors with general population peers. *Urol Oncol*, 2017. 35: 531 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457651/>
1308. Horwitz, E.M., et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*, 2005.

- 173: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711272/>
1309. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 1989. 141: 1076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2468795/>
1310. Jackson, W.C., et al. Impact of Biochemical Failure After Salvage Radiation Therapy on Prostate Cancer-specific Mortality: Competition Between Age and Time to Biochemical Failure. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100248/>
1311. Grivas, N., et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal*, 2019. 33: e22693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365194/>
1312. Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711268/>
1313. Zakaria, A.S., et al. Detectable Prostate-specific antigen value between 0.01 and 0.1 ng/ml following robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): does it correlate with future biochemical recurrence? *World J Urol*, 2021. 39: 1853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696130/>
1314. Teeter, A.E., et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol*, 2018. 199: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870860/>
1315. Seikkula, H., et al. Role of ultrasensitive prostate-specific antigen in the follow-up of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol*, 2015. 33: 16.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456996/>
1316. Loneragan, P.E., et al. Natural history of an immediately detectable PSA following radical prostatectomy in a contemporary cohort. *Prostate*, 2021. 81: 1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288004/>
1317. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 1140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198506/>
1318. Oefelein, M.G., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*, 1995. 154: 2128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500474/>
1319. Doneux, A., et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005. 17: 172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901001/>
1320. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for followup. *Eur Urol*, 2005. 48: 906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126322/>
1321. Warren, K.S., et al. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? *J Urol*, 2007. 178: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499293/>
1322. Beesley, L.J., et al. Individual and Population Comparisons of Surgery and Radiotherapy Outcomes in Prostate Cancer Using Bayesian Multistate Models. *JAMA Netw Open*, 2019. 2: e187765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707231/>
1323. Marshall, C.H., et al. Timing of Androgen Deprivation Treatment for Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer in the Context of Novel Therapies. *J Urol*, 2021. 206: 623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003011/>
1324. Loblaw, A., et al. Follow-up Care for Survivors of Prostate Cancer - Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017. 29: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928084/>
1325. Saad, F., et al. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 204: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096678/>
1326. Rouleau, M., et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect*, 2019. 8: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673630/>
1327. Morote, J., et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198640/>
1328. Long, M.E., et al. Decreased testosterone recovery after androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can J Urol*, 2021. 28: 10738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378507/>

1329. Nascimento, B., et al. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Sex Med*, 2019. 16: 872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080102/>
1330. Beer, T.M., et al. Hepatic effects assessed by review of safety data in enzalutamide castrationresistant prostate cancer (CRPC) trials. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 199. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.199
1331. Yanagisawa, T., et al. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate*, 2022. 82: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559410/>
1332. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001. 58: 101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502461/>
1333. Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*, 2006. 107: 489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804926/>
1334. Ebbinge, M., et al. Clinical and prognostic significance of changes in haemoglobin concentration during 1 year of androgen-deprivation therapy for hormone-naïve bone-metastatic prostate cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 583. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611275/>
1335. Sini, C., et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol*, 2016. 118: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702990/>
1336. Turner, P.G., et al. Toxicity and Efficacy of Concurrent Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy, and Radium-223 in Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 4549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187853/>
1337. Iacovelli, R., et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339044/>
1338. Rizzo, A., et al. Risk of cardiovascular toxicities and hypertension in nonmetastatic castrationresistant prostate cancer patients treated with novel hormonal agents: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021. 17: 1237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407702/>
1339. Gong, J., et al. Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JACC CardioOncol*, 2020. 2: 553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396266/>
1340. Lopes, R.D., et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation*, 2021. 144: 1295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459214/>
1341. Ng, H.S., et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720722/>
1342. Kanis, J.A., et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*, 2008. 19: 1395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18751937/>
1343. Cianferotti, L., et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*, 2017. 8: 75646. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088899/>
1344. Rubin, K.H., et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*, 2013. 56: 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669650/>
1345. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol*, 2003. 21: 380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670549/>
1346. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *South Med J*, 2010. 103: 1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818296/>
1347. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol*, 2003. 21: 392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670551/>
1348. Sharma, A., et al. A prospective longitudinal study to evaluate bone health, implication of FRAX tool and impact on quality of life (FACT-P) in advanced prostate cancer patients. *Am J Clin Exp Urol*, 2021. 9:

211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327260/>
1349. Edmunds, K., et al. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer*, 2020. 28: 2079. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912360/>
1350. Edmunds, K., et al. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. *Support Care Cancer*, 2020. 28: 5661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699997/>
1351. Thomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866496/>
1352. Hoogland, A.I., et al. Systemic inflammation and symptomatology in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Preliminary findings. *Cancer*, 2021. 127: 1476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378113/>
1353. Gonzalez, B.D., et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964245/>
1354. Duthie, C.J., et al. Maintenance of sexual activity following androgen deprivation in males. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. 153: 103064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712517/>
1355. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol*, 1992. 70: 295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384920/>
1356. Bryce, A.H., et al. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807727/>
1357. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753774/>
1358. Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*, 2014. 50: 2519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139492/>
1359. Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. *Eur Urol*, 2012. 62: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306323/>
1360. Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317091/>
1361. Trabulsi, E.J., et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/>
1362. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol*, 68: 374. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941049/>
1363. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1078. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667275/>
1364. Yiannopoulou, K.G., et al. Cognitive and Psychological Impacts of Different Treatment Options for Prostate Cancer: A Critical Analysis. *Curr Urol*, 2020. 14: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488334/>
1365. Venderbos, L.D.F., et al. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 987. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281109/>
1366. Downing, A., et al. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713036/>
1367. Carlsson, S., et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology*, 2010. 75: 1092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022085/>
1368. Ficarra, V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review

- and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2009. 55: 1037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185977/>
1369. Rabbani, F., et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2010. 57: 371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945779/>
1370. Resnick, M.J., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23363497/>
1371. Parekh, A., et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*, 2013. 81: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273077/>
1372. Msezane, L.P., et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. *J Endourol*, 2008. 22: 377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18095861/>
1373. Chiong, E., et al. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. *Urology*, 2010. 75: 574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854489/>
1374. Haglund, E., et al. Corrigendum re: "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial" [*Eur Urol* 2015;68:216-25]. *Eur Urol*, 2017. 72: e81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552613/>
1375. Park, B., et al. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. *Scand J Urol*, 2013. 47: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835035/>
1376. Alder, R., et al. Incidence of Inguinal Hernia after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039101/>
1377. Fernando, H., et al. Incidence, Predictive Factors and Preventive Measures for Inguinal Hernia following Robotic and Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *J Urol*, 2019. 201: 1072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730406/>
1378. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/>
1379. Barocas, D.A., et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*, 2017. 317: 1126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324093/>
1380. Wallis, C.J., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016. 352: i851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936410/>
1381. Budaus, L., et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001105/>
1382. Nguyen, P.L., et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol*, 2014. 67: 825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097095/>
1383. Donovan, K.A., et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer*, 2015. 121: 4286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372364/>
1384. Cherrier, M.M., et al. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology*, 2009. 18: 237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636420/>
1385. Alibhai, S.M., et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*, 2017. 123: 237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583806/>
1386. Herr, H.W., et al. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*, 2000. 163: 1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799173/>
1387. Potosky, A.L., et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*, 2001. 19:3750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11533098/>
1388. Iversen, P., et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*, 2000. 164: 1579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025708/>
1389. Iversen, P., et al. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int*, 2001. 87: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121992/>

1390. Boccardo, F., et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561254/>
1391. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer*, 2013. 11: 375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891497/>
1392. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med*, 2010. 7: 2996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626600/>
1393. Irani, J., et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19963436/>
1394. Sloan, J.A., et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 4280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731510/>
1395. Moraska, A.R., et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. *J Support Oncol*, 2010. 8: 128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552926/>
1396. Frisk, J., et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol*, 2009. 55: 156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294761/>
1397. Smith, M.R., et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2006. 175: 136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406890/>
1398. Cree, M., et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48: 283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733054/>
1399. Compston, J.E., et al. Osteoporosis. *Lancet*, 2019. 393: 364. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696576/>
1400. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2009. 181: 1998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286225/>
1401. Gonnelli, S., et al. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014. 11: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002873/>
1402. Sieber, P.R., et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol*, 2004. 171: 2272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126801/>
1403. Wadhwa, V.K., et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int*, 2011. 107: 1923. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950306/>
1404. Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology*, 2004. 64: 1182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596194/>
1405. Nobes, J.P., et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2012. 109: 1495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933330/>
1406. Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112: 2735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157765/>
1407. Braga-Basaria, M., et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921050/>
1408. Cheung, A.S., et al. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer*, 2014. 21: R371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056176/>
1409. Smith, M.R., et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 3271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649143/>
1410. Saigal, C.S., et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*, 2007. 110: 1493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657815/>
1411. Lu-Yao, G., et al. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*, 2004. 171: 2285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126804/>

1412. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996060/>
1413. Efstathiou, J.A., et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*, 2008. 54: 816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243498/>
1414. Jones, C.U., et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365: 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751904/>
1415. Nguyen, P.L., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147380/>
1416. Bourke, L., et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? *Br J Cancer*, 2013. 108: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321508/>
1417. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. *JAMA*, 2012. 307: 1252; author reply 1252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453560/>
1418. Bosco, C., et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484142/>
1419. Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708431/>
1420. Tsai, H.K., et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99: 1516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925537/>
1421. Gilbert, S.E., et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Br J Cancer*, 2016. 114: 401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26766737/>
1422. Wilding, S., et al. Cancer-related symptoms, mental well-being, and psychological distress in men diagnosed with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Qual Life Res*, 2019. 28: 2741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115843/>
1423. Bourke, L., et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2015; 69: 693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632144/>
1424. Ahmadi, H., et al. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*, 2013. 111: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351025/>
1425. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*, 2016. 16: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940836/>
1426. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644522/>
1427. Bennett, D., et al. Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer: findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study. *J Cancer Surviv*, 2018. 12: 669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058009/>
1428. Borji, M., et al. Positive Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety and Stress of Family Caregivers of Patients with Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18: 3207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281868/>
1429. Bourke, L., et al. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. *Trials*, 2012. 13: 208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151126/>
1430. Berruti, A., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*, 2000. 164: 1248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992374/>
1431. Carlin, B.I., et al. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*, 2000. 88: 2989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898342/>
1432. Smith, D.P., et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2009. 339: b4817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945997/>

1433. Taylor, K.L., et al. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 2768. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734029/>
1434. Ratti, M.M., et al. Standardising the Assessment of Patient-reported Outcome Measures in Localised Prostate Cancer. A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785188/>
1435. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/>
1436. Esper, P., et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*, 1997. 50: 920. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426724/>
1437. Groenvold, M., et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 1997. 50: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179103/>
1438. van Andel, G., et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2008. 44: 2418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774706/>
1439. Wei, J.T., et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, 2000. 56: 899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113727/>
1440. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*, 2010. 76: 1245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350762/>
1441. Litwin, M.S., et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care*, 1998. 36: 1002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674618/>
1442. Giesler, R.B., et al. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. *Qual Life Res*, 2000. 9: 645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236855/>
1443. Potosky, A.L., et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 1719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528021/>
1444. Hoffman, K.E., et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Jama*, 2020. 323: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935027/>
1445. Giberti, C., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*, 2009. 27: 607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455340/>
1446. Giberti, C., et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol*, 2017. 24: 8728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436359/>
1447. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>
1448. Giesler, R.B., et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer*, 2005. 104: 752. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986401/>
1449. Schumacher, O., et al. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 111: 716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246737/>
1450. Ussing, A., et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489536/>
1451. Anderson, C.A., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 1: CD001843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/>
1452. Chen, Y.C., et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*, 2017. 12: e0130867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467435/>
1453. Pavlovich, C.P., et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int*, 2013. 112: 844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937708/>

1454. Philippou, Y.A., et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD012414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352488/>
1455. Salonia, A., et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the 37th Annual Congress, Amsterdam. EAU Guidelines Office, Editor. 2022: Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
1456. Dieperink, K.B., et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer*, 2013. 109: 3005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169342/>
1457. Dieperink, K.B., et al. Long-term follow-up 3 years after a randomized rehabilitation study among radiated prostate cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 2021. 15: 668. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079329/>
1458. Galvao, D.A., et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949016/>
1459. Bourke, L., et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. *Eur Urol*, 2014. 65: 865. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Medline:24119318/>
1460. Cella, D., et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health*, 2009. 12: 124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18647260/>
1461. Galvão, D.A., et al. Psychological distress in men with prostate cancer undertaking androgen deprivation therapy: modifying effects of exercise from a year-long randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 758. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558661/>
1462. Lopez, P., et al. Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer: Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Med Sci Sports Exerc*, 2021. 53: 459. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890199/>
1463. Skolarus, T.A., et al. Androgen-deprivation-associated bone disease. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144145/>
1464. Nair-Shalliker, V., et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 7736. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385370/>
1465. Grant, W.B. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*, 2020. 40: 491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892604/>
1466. Coleman, R., et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2020. 31: 1650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801018/>
1467. Shapiro, C.L., et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532726/>
1468. Briot, K., et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine*, 2019. 86: 21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287350/>
1469. Saylor, P.J., et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1736. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990618/>
1470. Brown, J.E., et al. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. *J Bone Oncol*, 2020. 25: 100311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995252/>
1471. Smith, M.R., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771706/>
1472. Michaelson, M.D., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17369566/>
1473. Migliorati, C.A., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750501/>
1474. Wadhwa, V.K., et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients

- undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 105: 1082. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912210/>
1475. Clemons, M., et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2021. 142: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023785/>
1476. Smith, M.R., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361: 745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671656/>
1477. Chen, R.C., et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *Jama*, 2017. 317: 1141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324092/>
1478. Sanda, M.G., et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*, 2018. 199: 683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203269/>
1479. Makarov, D.V., et al. AUA White Paper on Implementation of Shared Decision Making into Urological Practice. *Urology Practice*, 2016. 3: 355. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352077915002733>
1480. Stiggelbout, A.M., et al. Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. *Patient Educ Couns*, 2015. 98: 1172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215573/>
1481. Violette, P.D., et al. Decision aids for localized prostate cancer treatment choice: Systematic review and meta-analysis. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772796/>
1482. Ramsey, S.D., et al. Unanticipated and underappreciated outcomes during management of local stage prostate cancer: a prospective survey. *J Urol*, 2010. 184: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478590/>
1483. Connolly, T., et al. Regret in Decision Making. *Curr Direct Psychol Sci*, 2002. 11: 212. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/1467-8721.00203>
1484. Maguire, R., et al. Expecting the worst? The relationship between retrospective and prospective appraisals of illness on quality of life in prostate cancer survivors. *Psychooncology*, 2018. 27: 1237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430755/>
1485. Schroeck, F.R., et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585849/>
1486. Steentjes, L., et al. Factors associated with current and severe physical side-effects after prostate cancer treatment: What men report. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2018. 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726215/>
1487. Orom, H., et al. What Is a “Good” Treatment Decision? Decisional Control, Knowledge, Treatment Decision Making, and Quality of Life in Men with Clinically Localized Prostate Cancer. *Med Decis Making*, 2016. 36: 714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957566/>
1488. Davison, B.J., et al. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*, 2007. 100: 780. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578466/>
1489. Wilding, S., et al. Decision regret in men living with and beyond nonmetastatic prostate cancer in the United Kingdom: A population-based patient-reported outcome study. *Psychooncology*, 2020. 29: 886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065691/>
1490. Martínez-González, N.A., et al. Shared decision making for men facing prostate cancer treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Patient Prefer Adherence*, 2019. 13: 1153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413545/>
1491. Menichetti, J., et al. Quality of life in active surveillance and the associations with decision-making-a literature review. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594030/>
1492. Ivlev, I., et al. Prostate Cancer Screening Patient Decision Aids: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Prev Med*, 2018. 55: 896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337235/>
1493. Kinsella, N., et al. A Single Educational Seminar Increases Confidence and Decreases Dropout from Active Surveillance by 5 Years After Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277784/>
1494. Hoffman, R.M., et al. Selecting Active Surveillance: Decision Making Factors for Men with a LowRisk Prostate Cancer. *Med Decis Making*, 2019. 39: 962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631745/>
1495. Berry, D.L., et al. Decision Support with the Personal Patient Profile-Prostate: A Multicenter Randomized Trial. *J Urol*, 2018. 199: 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754540/>

1496. Campagna, J.P., et al. Prostate Cancer Survival Estimates by the General Public Using Unrestricted Internet Searches and Online Nomograms. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723050/>
1497. de Freitas, H.M., et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther*, 2019. 36: 318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617763/>
1498. Lorent, M., et al. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA). *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019. 19: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616621/>
1499. Riikonen, J.M., et al. Decision Aids for Prostate Cancer Screening Choice: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2019. 179: 1072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233091/>
1500. Vromans, R.D., et al. Communicative aspects of decision aids for localized prostate cancer treatment - A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053529/>