



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

前立腺癌

2014年 第2版

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®はwww.nccn.org/patientsにてご利用になれます。



監訳：日本泌尿器科学会
制作：臨床研究情報センター

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

Philip W. Kantoff, MD/Vice Chair †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Andrew J. Armstrong, MD, ScM †
Duke Cancer Institute

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

Michael Cohen, MD ☒
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

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

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

Charles A. Enke, MD §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Thomas A. Farrington
Prostate Health Education Network (PHEN)

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

Eric Mark Horwitz, MD §
Fox Chase Cancer Center

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

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

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

Timothy M. Kuzel, MD †
Robert H. Laurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

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

Arnold W. Malcolm, MD §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

David Miller, MD, MPH ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

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

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

David Raben, MD
University of Colorado Cancer Center

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

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

Eric Rohren, MD, PhD ¥
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Stan Rosenfeld
University of California San Francisco
Patient Services Committee Chair

Edward Schaeffer, MD, PhD ω
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins

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

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

Sandy Srinivas, MD †
Stanford Cancer Institute

Cy Stein, MD, PhD †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

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

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

¥ 放射線診断学/インターベンショナルラジオロジー
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
ω 泌尿器科学
† 腫瘍内科学
£ 支持療法（緩和ケア、疼痛管理、パストラルケア、
腫瘍科ソーシャルワークを含む）
☒ 病理学
* 作成委員会メンバー

NCCN
Maria Ho, PhD
Dorothy A. Shead, MS

NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

NCCN 前立腺癌委員会メンバー

ガイドライン更新の要約

前立腺癌の初回診断、病期分類のための精査、リスク群 (PROS-1)

超低リスク群：初回治療、アジュバント療法 (PROS-2)

低リスク群：初回治療、アジュバント療法 (PROS-3)

中リスク群：初回治療、アジュバント療法 (PROS-4)

高リスク群、超高リスク群、転移例：初回治療、アジュバント療法 (PROS-5)

モニタリング、再発 (PROS-6)

根治的前立腺摘除術での生化学的再発 (PROS-7)

放射線療法での再発 (PROS-8)

進行例：全身療法 (PROS-9)

進行例：去勢後再燃前立腺癌に対する追加の全身療法 (PROS-10)

期待余命の推定の原則 (PROS-A)

画像検査の原則 (PROS-B)

Active surveillance および経過観察の原則 (PROS-C)

放射線療法の原則 (PROS-D)

手術の原則 (PROS-E)

アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F)

免疫療法および化学療法の原則 (PROS-G)

病期分類 (ST-1)

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、推奨はすべてカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

これらのガイドラインは、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。これらのガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Networkは、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。このガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Networkにある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2014

NCCN 前立腺癌治療ガイドライン 2014 年第 1 版から 2014 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

考察

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 前立腺癌治療ガイドライン 2013 年第 4 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

PROS-1

- 期待余命 ≤ 5 年かつ無症状、症状発現まで更なる精査および治療は行わない（高リスク患者は除く）：高リスク患者が**高・超高リスク群**に変更された。
- 見出しが再発リスクから**リスク群**に変更された。
- 低リスク群：グリソンスコアが 2~6 から ≤ 6 に変更された。
- 脚注 b として「[画像検査の原則 \(PROS-B\) を参照。](#)」が追加された。

PROS-2

- 初回治療、Active surveillance：
 - 少なくとも 6 ヶ月毎の頻度で PSA 検査が、**臨床的に適応がない限り、6 ヶ月以上の間隔で PSA 検査に変更された。**
 - 少なくとも 12 ヶ月毎の頻度で DRE が、**臨床的に適応がない限り、12 ヶ月以上の間隔で DRE に変更された。**
 - 12 ヶ月毎の頻度で前立腺再生検が、**臨床的に適応がない限り、12 ヶ月以上の間隔で前立腺再生検に変更された。**
 - 脚注 f が次のように変更された：「Active surveillance では、進行時には**根治の可能性のある治療法による介入を行うことを前提とした上で積極的に病状経過をモニタリングしていく。**」
- 患者の期待余命が ≥ 10 年から 10~20 年に変更された。
- 患者の期待余命 ≥ 20 年、初回治療の RT：（連日の IGRT による 3D-CRT/IMRT）が削除された。
- アジュバント療法、リンパ節転移：選択肢の順番が、ADT（カテゴリー-1） \pm RT（カテゴリー-2B）または経過観察に変更された。
- 脚注 j：「経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見や PSA 値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。」が追加された。

PROS-4

- 患者の期待余命 < 10 年：
 - Active surveillance が経過観察に置き換えられた。
 - 経過観察に脚注 j が追加された。
 - 初回治療、RT：（連日の IGRT による 3D-CRT/IMRT） \pm 短期のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT（4~6 ヶ月）が削除された。
- 患者の期待余命 ≥ 10 年：
 - 初回治療、RT：（連日の IGRT による 3D-CRT/IMRT） \pm 短期のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT（4~6 ヶ月）が削除された。
 - アジュバント療法、リンパ節転移：選択肢の順番が、ADT（カテゴリー-1） \pm RT（カテゴリー-2B）または経過観察（カテゴリー-2B）に変更された。
 - PSA が検出限界未満：**nadir 値**が追加された。
 - PSA が検出限界以上が**PSA 再発**に変更された。
 - 根治的前立腺摘除術後の再発が**根治的前立腺摘除術での生化学的再発**に変更された。
 - 放射線療法後の再発が**放射線療法での再発**に変更された。

PROS-5

- 初回療法、RT：「（連日の IGRT による 3D-CRT/IMRT） \pm 長期のネオアジュバント/同時併用/アジュバント」が削除された。
- 高リスク群、初回治療：RP+PLND（隣接臓器への固定がみられない選択された症例）が削除された。
- 経過観察に脚注 j が追加された。
- 根治的前立腺摘除術後の再発が**根治的前立腺摘除術での生化学的再発**に変更された。

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PROS-6

- 初回管理または病理診断、N1 または M1、モニタリング：（DRE を含める）が削除された。
- 根治的前立腺摘除術後の再発、PSA 値が検出限界未満のレベルまで低下しない：（PSA 抵抗例）が追加された。
- 根治的前立腺摘除術後の再発、RP 後に PSA が検出限界未満まで低下するが、その後の測定で PSA が検出限界以上となり、2 回以上の上昇がみられる：（PSA 再発）が追加された。
- 根治的前立腺摘除術後の再発が根治的前立腺摘除術での生化学的再発に変更された。

PROS-7

- 根治的前立腺摘除術後の再発が根治的前立腺摘除術での生化学的再発に変更された。
- PSA 値が検出限界未満のレベルまで低下しない：（PSA 抵抗例）が追加された。
- RP 後に PSA が検出限界未満まで低下するが、初回治療後の 2 回以上の PSA 測定で検出限界以上となる：（PSA 再発）が追加された。
- 検査の順番が変更された。
- ±C-11 コリン PET が追加された。
- 土骨スキャンの後ろに（メチレンジホスホン酸 [MDP] またはフッ化ナトリウム [NaF]）が追加された。
- 経過観察に脚注 j が追加された。

PROS-8

- 放射線療法後の再発が放射線療法での再発に変更された。
- 検査の順序が変更された。
- 前立腺生検が TRUS ガイド下生検に変更された。
- 経直腸コイル MRI が前立腺 MRI に変更された。
- ±C-11 コリン PET が追加された。
- 経過観察が追加された。
- 経過観察に脚注 j が追加された。

PROS-9

- 経過観察が追加された。
- 経過観察に脚注 j が追加された。
- 脚注 b として「[画像検査の原則（PROS-B）を参照。](#)」が追加された。

PROS-10

- 遠隔転移陰性
- 経過観察、特に PSADT ≥ 10 カ月の場合
- 二次ホルモン療法：特に PSADT < 10 カ月の場合が追加された。
- ステロイド剤がコルチコステロイド剤に変更された。
- 脚注：「画像検査の頻度は個人のリスク、年齢、PSADT、グリソンスコア、全般的な健康状態に基づかせる必要がある。」が「[画像検査の原則（PROS-B）を参照。](#)」に置き換えられた。

PROS-11

- 遠隔転移陽性
- 症状のある CRPC に対する選択肢として最善の支持療法が追加された。

PROS-B

- 新たなページとして「[画像検査の原則](#)」が追加された。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次ページに続く](#)

PROS-C 1 of 2

- 簡条書きに次の項目が追加された：2014年版NCCN前立腺癌治療ガイドラインでは、*active surveillance* と経過観察を区別している。どちらも6ヵ月以上の間隔でモニタリングを行うが、*active surveillance* では前立腺生検によるサーベイランスを行う場合がある。進行を示唆する所見が認められた場合、*active surveillance* の患者では根治的治療への切替えが促されるのに対し、経過観察の患者では症状が発生または切迫する（すなわち PSA > 100ng/mL）までモニタリングを継続し、それ以降は緩和的ADTを開始する。
- 簡条書きの3番目の項目が次のように変更された：Active surveillanceは、期待余命が20年未満の超低リスク前立腺癌の患者で望ましい選択肢である。経過観察は、期待余命が10年未満の低リスク前立腺癌の患者で望ましい選択肢である。[リスク群の基準（PROS-2）を参照。](#)
- 簡条書きに次の項目が追加された：経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。
- 簡条書きの6番目の項目が一貫性を保つために変更された：
 - 少なくとも6ヵ月毎の頻度でPSA検査が臨床的に適応がない限り、6ヵ月以上の間隔でPSA検査に変更された。
 - 少なくとも12ヵ月毎の頻度でDREが「臨床的に適応がない限り、12ヵ月以上の間隔でDRE」に変更された。
- 「初回前立腺生検のコア数が10以上であった場合には、診断後18ヵ月以内に針生検を施行し、それ以降は12ヵ月毎でよい」が削除された。
- 次の記述が変更された：前立腺再生検は期待余命が10年未満の患者や経過観察中の患者では適応とならない。

PROS-C 2 of 2

- 以下が追加された：経過観察の利点：
 - 不必要な根治的治療やADTの早期開始および/または継続による副作用の回避
- 以下が追加された：経過観察の欠点：
 - 前駆症状や懸念されるPSA値が認められる前に尿閉や病的骨折を来

PROS-D 1 of 2

- 初回治療としての外照射療法（EBRT）：
 - 簡条書きに次の項目が追加された：中程度に分割数を減らした画像誘導IMRT（4～6週間で1回線量2.4～4Gy）がランダム化試験で検証され、有効性と毒性が従来の分割法によるIMRTと同程度であることが報告されている。臨床的に適応がある場合は、これらを従来の分割照射の代替法として考慮することができる。
 - 簡条書きに次の項目が追加された：極度に分割数を減らした画像誘導IMRT/SBRT（1回線量6.5Gy以上）は、最近登場した新しい治療法であり、単一施設の報告と多施設からの統合報告において、有効性と毒性が従来の分割法と同程度であることが報告されている。適切な技術的、物理学的、臨床的専門知識を有する施設では、これらを従来分割照射の代替法として慎重に考慮することができる。
 - 以下が削除された：「疾病負荷が少ない場合に治療結果はよくなるようである。放射線療法はPSA値が0.5ng/mLを超える前に施行すべきである。」
- 初回/救済としての密封小線源治療
 - 簡条書きの1番目の項目：4～6ヵ月間のADTが2～3年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバントADTに変更された。
 - 簡条書きの項目が次のように変更された：前立腺が非常に大きいまたは非常に小さい患者、下部尿路閉塞症状がみられる（IPSSが高い）患者ならびに経尿道的前立腺切除術（TURP）の治療歴を有する患者では、線源の挿入が困難となるほか、副作用のリスクが増大する可能性がある。ネオアジュバントADTは、前立腺を治療可能な大きさまで縮小させることを目的として施行される。しかしながら、ADTによる毒性の増強が予想される一方、前立腺の縮小は得られない可能性がある。
 - 簡条書きの項目が次のように変更された：LDRの代わりに、高線量率（HDR）小線源治療を単独またはEBRT（40～50Gy）との併用で施行することも可能である。一般的に用いられている追加照射レジメンとしては、9.5～11.5Gy×2回、5.5～7.5Gy×3回、4.0～6.0Gy×4回などがある。HDR治療単独で一般的に用いられるレジメンとしては、13.5Gy×2回などがある。

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PROS-D 2 of 2

● 前立腺摘除後の放射線療法

- アジュバント療法としての RT の適応には、pT3、断端陽性、グリソンスコア 8~10、精嚢浸潤などがある。アジュバント療法としての RT は、手術の副作用が改善/安定してから通常は RP 施行後 1 年以内に施行される。「断端陽性かつ PSADT が 9 ヶ月以上の患者で最も有益となりやすい。」が追加された。
- 前立腺摘除後のアジュバント/救済治療としての RT に関する推奨処方線量は、標準の分割法で 64~6870Gy である。に変更された。
- 計画された標的腫瘍体積には前立腺床が含まれるべきである。「骨盤リンパ節にも照射を行ってよいが、骨盤照射は不要である。」が追加された。

PROS-F

● 進行例に対する ADT の実施時期が「生化学的再発に対する ADT」と「転移例に対する ADT」という 2 つの節に分割された。

● 生化学的再発に対する ADT :

- 箇条書きに次の項目が追加された：生化学的再発後の一部の患者では救済治療が適応となり、具体的には、手術後の再発に対する放射線療法や放射線療法後の再発に対する RP または凍結手術などがある。PSA 倍加時間が長い (12 ヶ月超) 者と高齢患者は経過観察の適応である。ADT を選択した患者には、間欠的 ADT を考慮すべきである。間欠的 ADT と持続的 ADT を比較した第 III 相試験では、間欠的 ADT は生存期間の点で持続的 ADT に劣っておらず、生活の質は間欠的 ADT 群の方が良好であった。間欠的 ADT 群では前立腺癌死亡率が 7%上昇していたが、これは持続的 ADT 群で非前立腺癌死亡が多かったことで相殺された。

● 転移例に対する ADT :

- 箇条書きに次の項目が追加された：ADT は転移性前立腺癌患者に対する治療のゴールドスタンダードである。
- 箇条書きに次の項目が追加された：第 III 相試験で持続的 ADT と間欠的 ADT の比較が行われたが、統計学的に非劣性を示した結果は得られなかった。しかしながら、勃起機能と精神的健康に関する生活の質の尺度は、ADT 中断 3 ヶ月後の間欠的 ADT 群の方が持続的 ADT 群よりも良好であった。
- 箇条書きに次の項目が追加された：間欠的 ADT を選択する場合、特に治療を中断している期間中には、PSA 値とテストステロン値の緊密なモニタリングと場合により画像検査が必要であり、病勢進行の徴候が認められれば、その時点で持続的 ADT への切替えが必要になる場合がある。

PROS-G

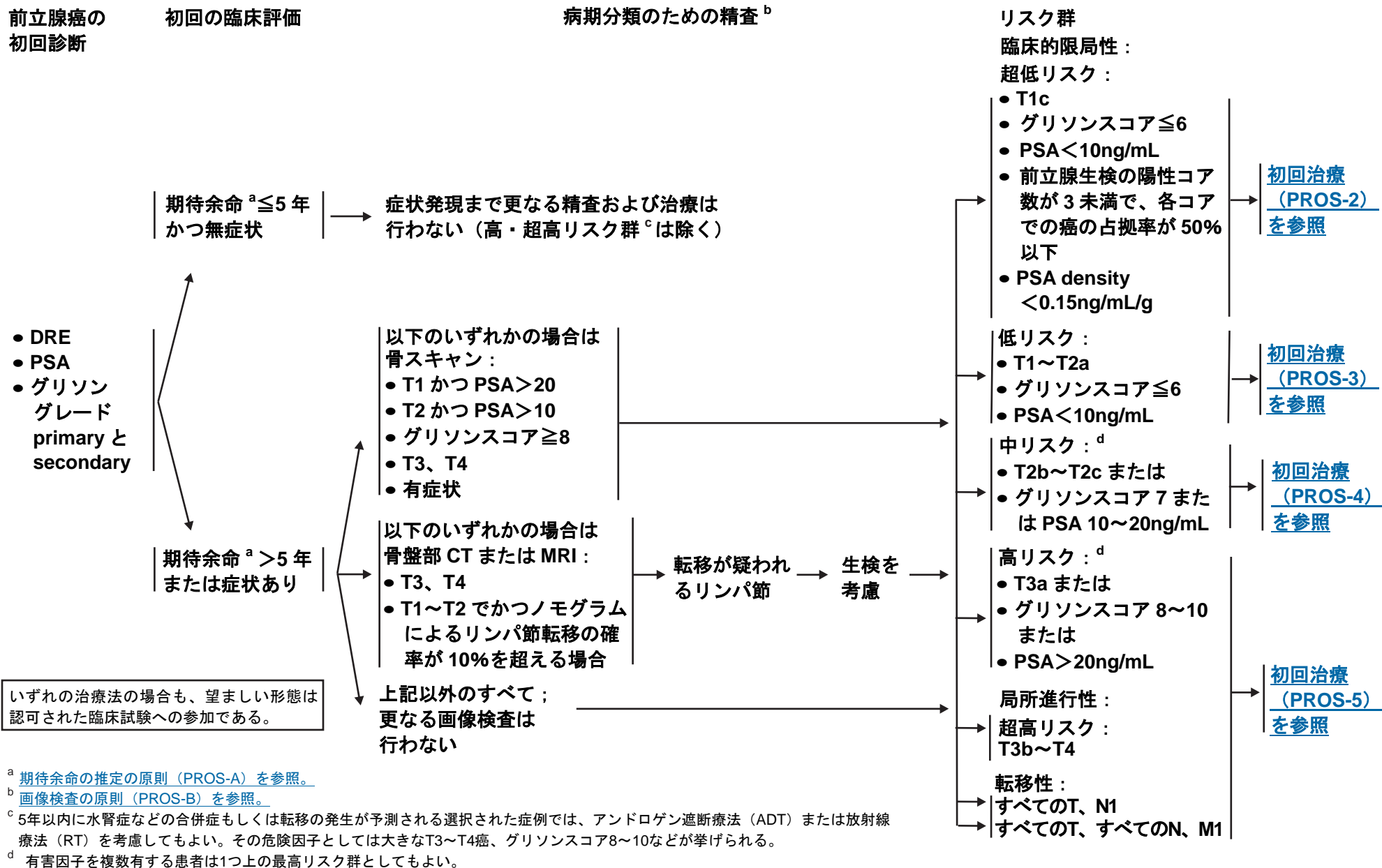
● 箇条書きに次の項目が追加された :

- 臨床試験での研究の場合を除き、全身化学療法の施行は mCRPC 患者、特に有症状の患者だけに限定するべきである。比較的未分化な特徴が認められる一部の mCRPC 患者では、より早期の化学療法が有益となる可能性があるが、この点について臨床試験による十分な前向き研究は行われていない。
- 症状がみられる mCRPC 患者を対象とした第 III 相試験のデータに基づけば、3 週毎のドセタキセル+プレドニゾンの併用またはドセタキセル単剤投与が望ましい一次化学療法である。ドセタキセルベースのレジメンの適応がない症状のある患者を対象としてラジウム 223 が研究されており、全生存の改善が得られている。この状況ではアピラテロン酢酸エステルとエンザルタミドの研究は実施されていないが、どちらの治療法もドセタキセル治療後に症状がみられた患者にとって有益であり、この状況で適切な選択肢である。ミトキサントロンとプレドニゾンは症状の緩和をもたらす可能性があるが、生存期間の延長効果は示されていない (PROS-F、3 of 4 ページを参照)。

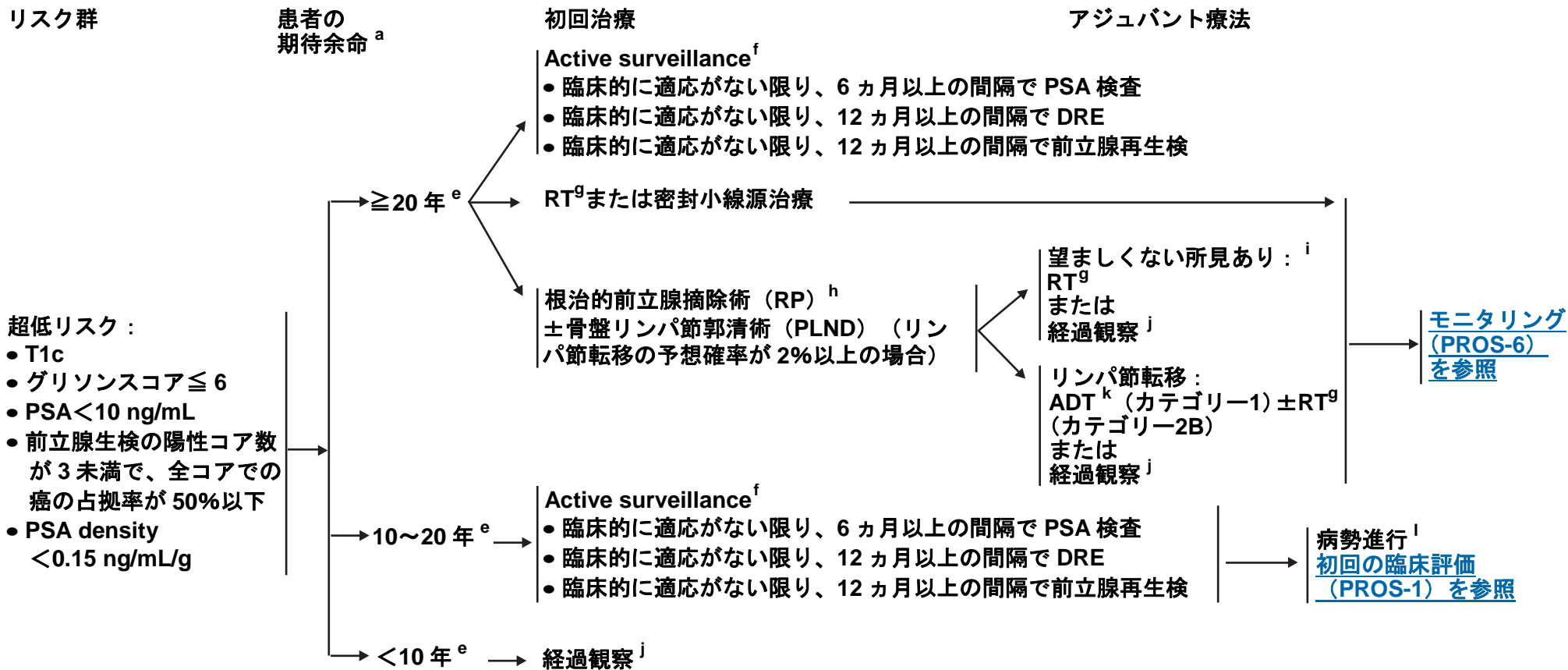
前立腺癌の
初回診断

初回の臨床評価

病期分類のための精査^b



注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。
 臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 期待余命の推定の原則 (PROS-A) を参照。

^e 当委員会は、PSA検査による早期前立腺癌の診断増加に関連する過剰治療という問題について依然として懸念を抱いている。NCCN前立腺癌早期発見ガイドラインを参照。これらの群の患者には active surveillance が推奨される。

^f Active surveillance では、進行時には根治の可能性がある治療法による介入を行うことを前提とした上で積極的に病状経過をモニタリングしていく。Active surveillance および経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^g 放射線療法の原則 (PROS-D) を参照。

^h 手術の原則 (PROS-E) を参照。

ⁱ 望ましくない臨床検査/病理学的所見としては次のものが挙げられる：断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展、検出限界以上のPSA値。

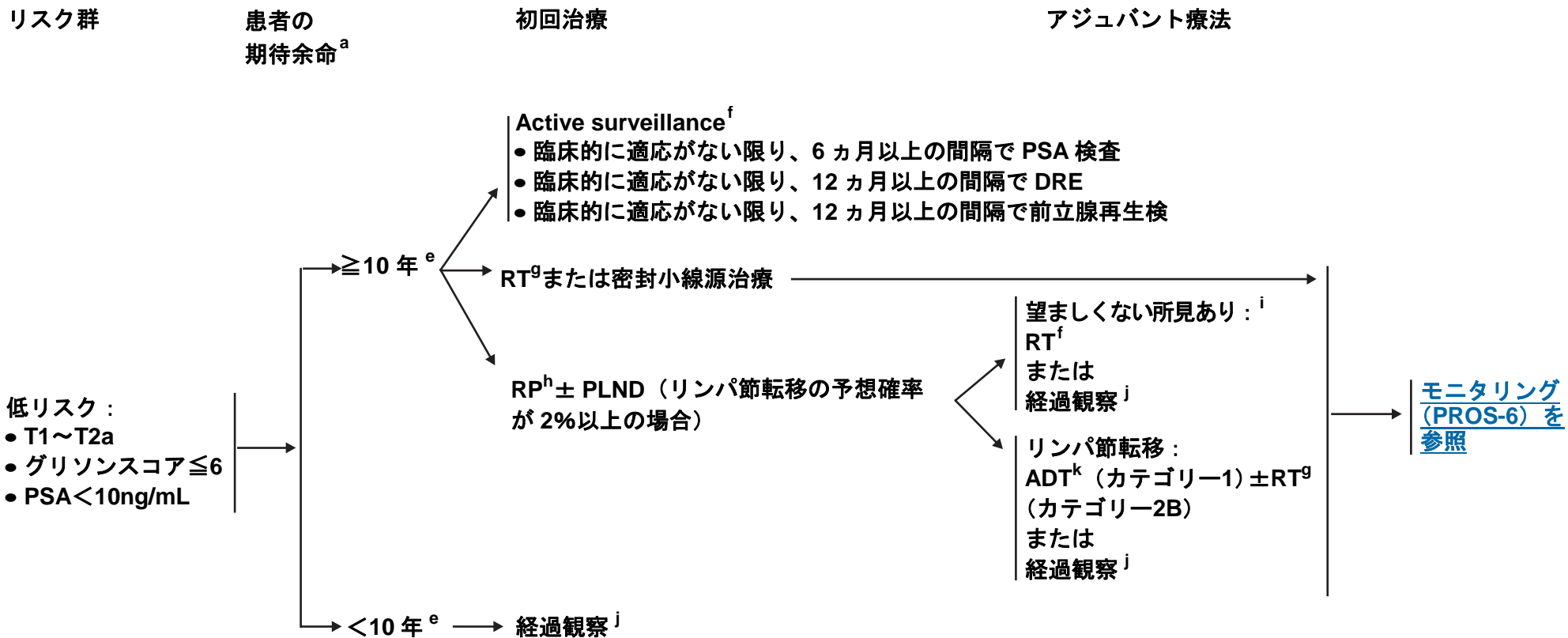
^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。Active surveillance および経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^k アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F) を参照。

^l 進行の判定基準は明確に定義されておらず、医師の判断が要求される；しかしながら、リスク群の変更は病勢の進行を強く暗示する。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 期待余命の推定の原則 (PROS-A) を参照。

^e 当委員会は、PSA 検査による早期前立腺癌の診断増加に関連する過剰治療という問題について依然として懸念を抱いている。NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインを参照。これらの群の患者には active surveillance が推奨される。

^f Active surveillance では、進行時には根治の可能性がある治療法による介入を行うことを前提とした上で積極的に病状経過をモニタリングしていく。Active surveillance および経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^g 放射線療法の原則 (PROS-D) を参照。

^h 手術の原則 (PROS-E) を参照。

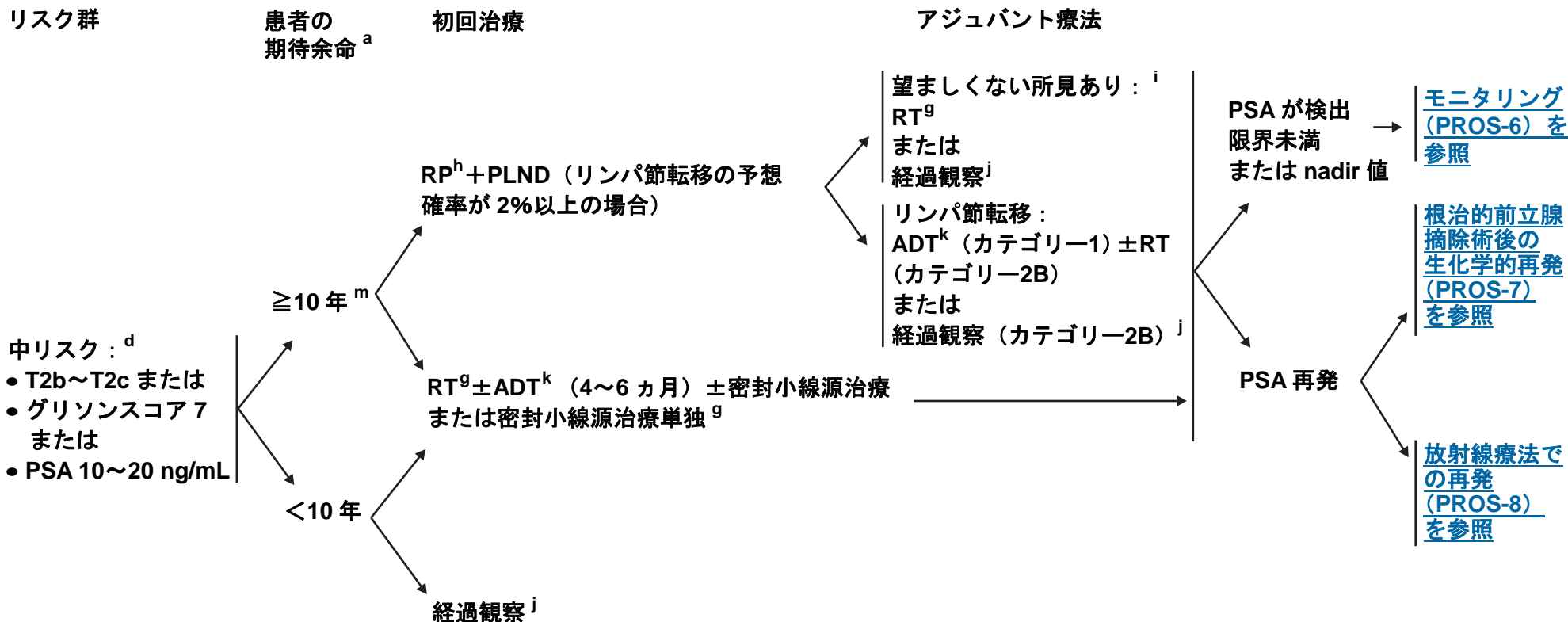
ⁱ 望ましくない臨床検査/病理学的所見としては次のものが挙げられる：断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展、検出限界以上のPSA値。

^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。Active surveillance および経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^k アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F) を参照。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 期待余命の推定の原則 (PROS-A) を参照。

^d 有害因子を複数有する患者は1つ上のリスク群としてもよい。

^g 放射線療法の原則 (PROS-D) を参照。

^h 手術の原則 (PROS-E) を参照。

ⁱ 望ましくない臨床検査/病理学的所見としては次のものが挙げられる：断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展、検出限界以上のPSA値。

^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。

Active surveillanceおよび経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

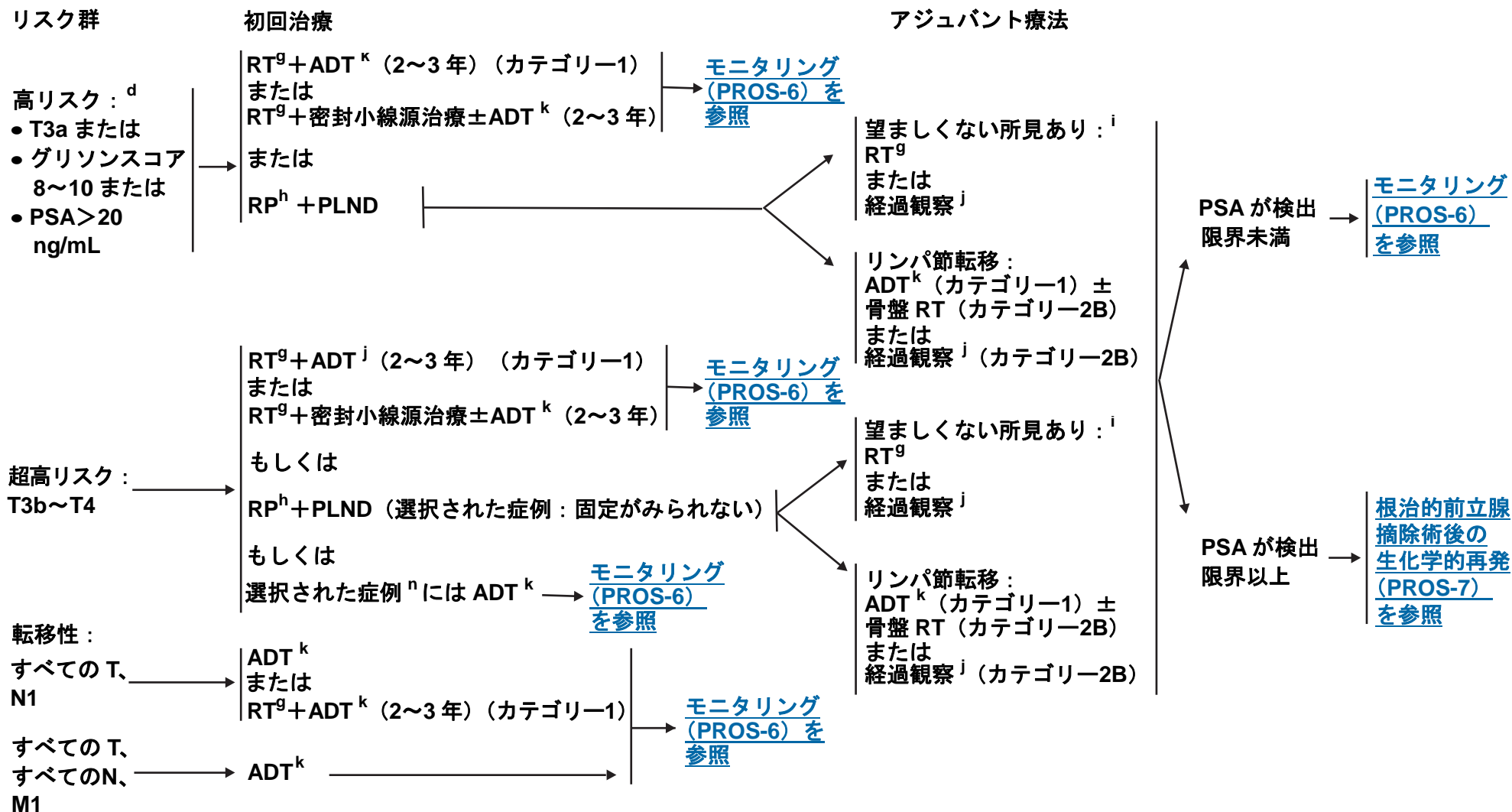
^k アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F) を参照。

^l 進行の判定基準は明確に定義されておらず、医師の判断が要求される；しかしながら、リスク群の変更は病勢の進行を強く暗示する。

^m 中または高リスクの臨床的限局例に対するactive surveillanceは、期待余命が10年を超える場合には推奨されない (カテゴリー1)。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^d 有害因子を複数有する患者は1つ上のリスク群としてもよい。

^g 放射線療法の原則 (PROS-D) を参照。

^h 手術の原則 (PROS-E) を参照。

ⁱ 望ましくない臨床検査/病理学的所見としては次のものが挙げられる：断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展、検出限界以上のPSA値。

^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。Active surveillanceおよび経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^k アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F) を参照。

ⁿ 根治的治療の適応がない患者にのみADTによる一次療法を考慮すべきである。

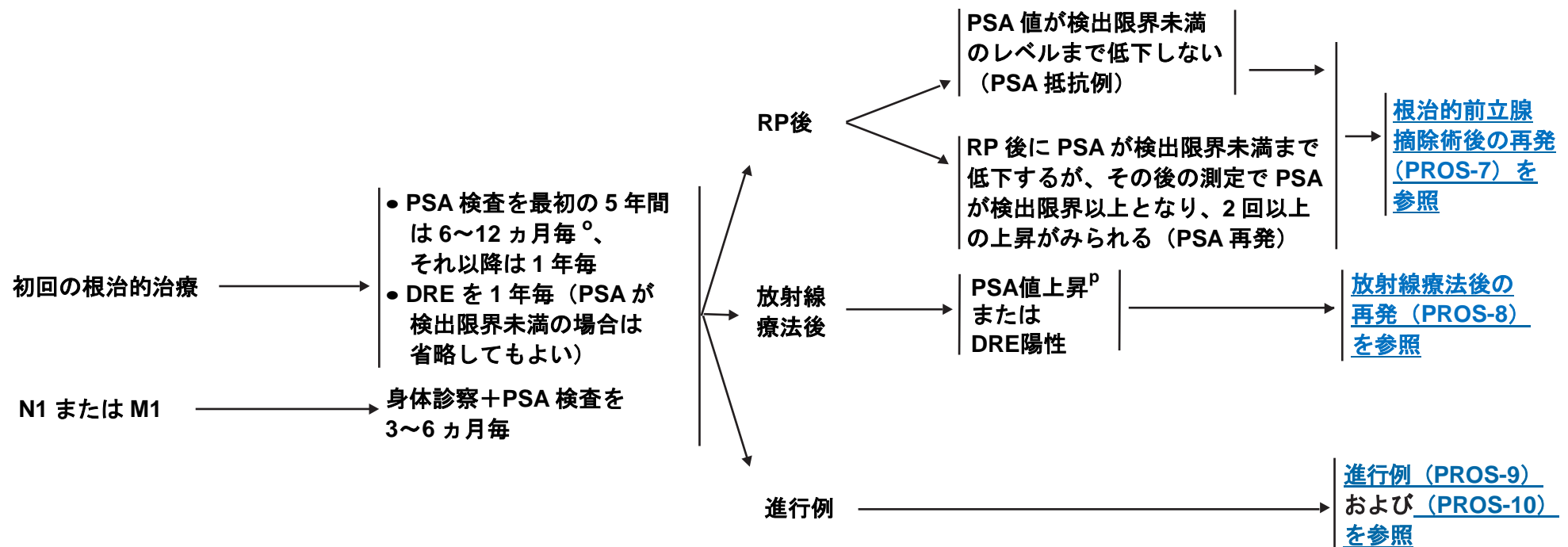
注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回管理または病理診断

モニタリング

再発



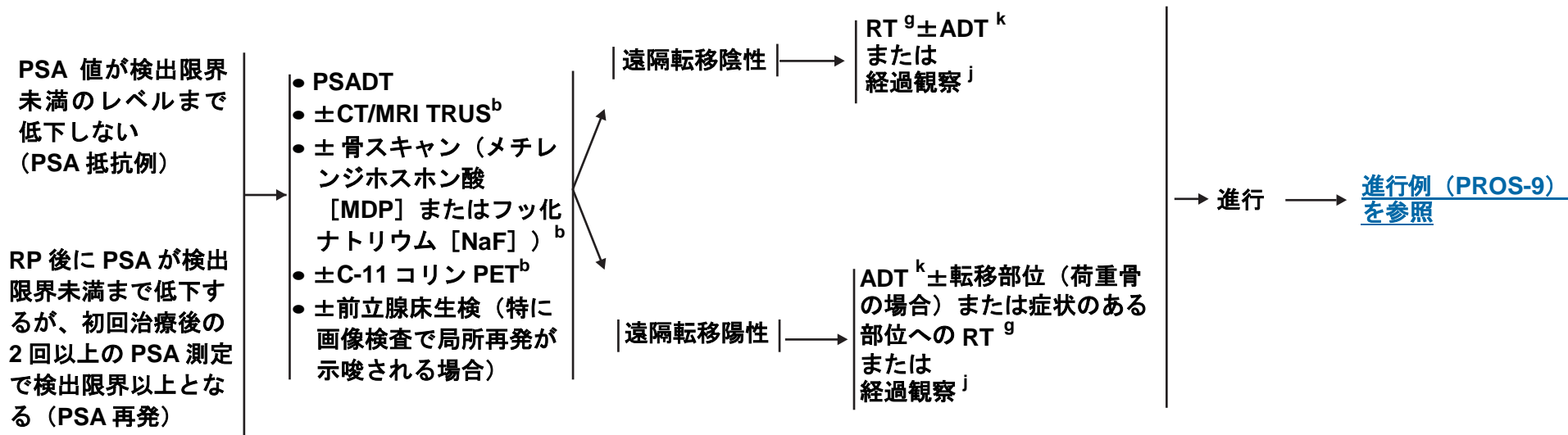
^o 疾患の状態を明らかにするためには 3 カ月毎の PSA 検査が必要となる場合がある (特に高リスク患者の場合)。

^p RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group—American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Phoenix Consensus— 1) PSA nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇をみることで、外照射療 (ホルモン療法併用の場合も含む) 施行後の生化学的再発に対する現時点での標準的定義である ; 2) 再発日は上昇が確認された日付 (“at call”) とする (遡って算出しない)。追跡期間の長さによるアーチファクトの回避を目的とした「適切な追跡」に関するガイドラインを厳格に順守すれば、外照射療法単独 (ホルモン療法を併用しない) 施行後には ASTRO Consensus Definition を用いることができると勧告されている。例えば、追跡期間中央値が 5 年の場合は 3 年時点での制御率を提示すべきである。この厳格化された ASTRO 定義に従えば、膨大にある既存文献との比較も可能になる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

根治的前立腺摘除術での生化学的再発



^b [画像検査の原則 \(PROS-B\) を参照。](#)

^g [放射線療法原則 \(PROS-D\) を参照。](#)

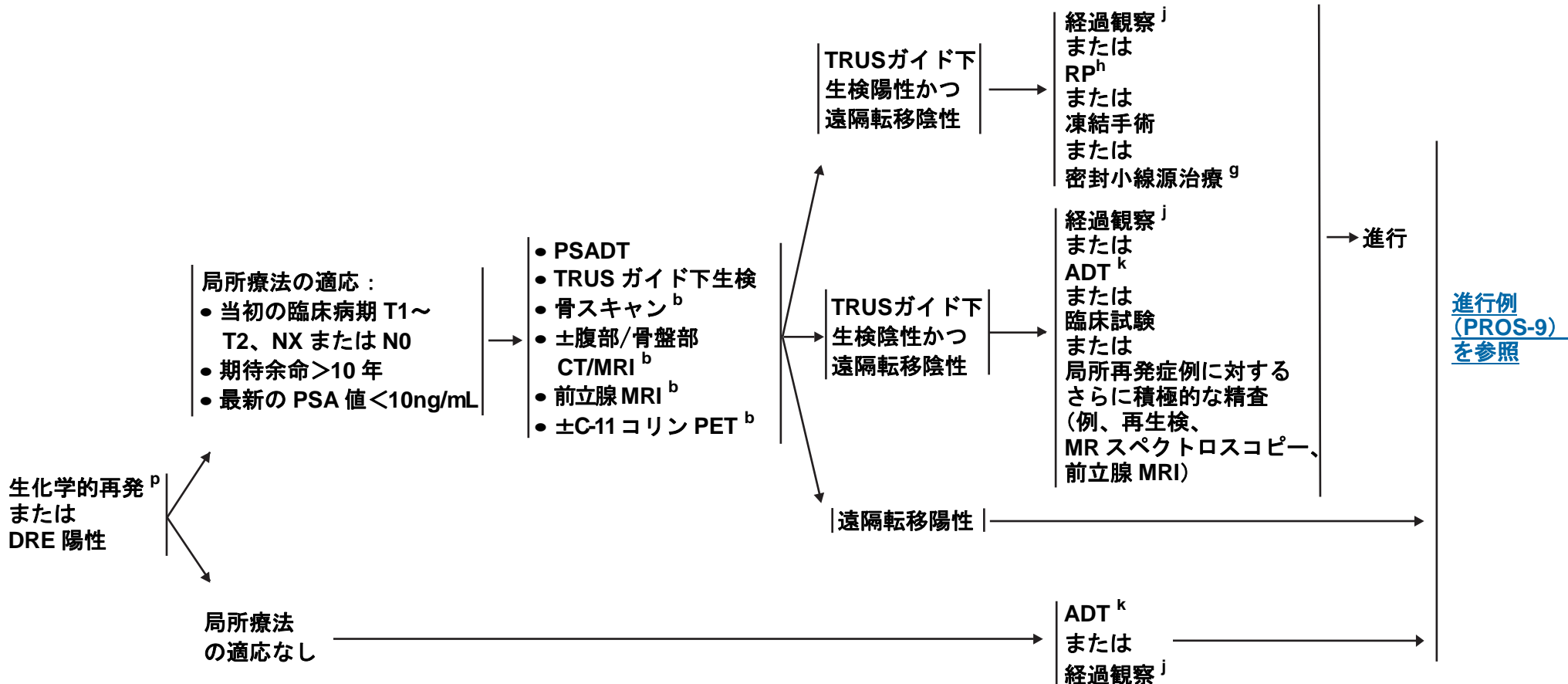
^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見や PSA 値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。
[Active surveillance および経過観察の原則 \(PROS-C\) を参照。](#)

^k [アンドロゲン遮断療法の原則 \(PROS-F\) を参照。](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法での再発



^b 画像検査の原則 (PROS-B) を参照。

^g 放射線療法の原則 (PROS-D) を参照。

^h 手術の原則 (PROS-E) を参照。

^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。

^k Active surveillanceおよび経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

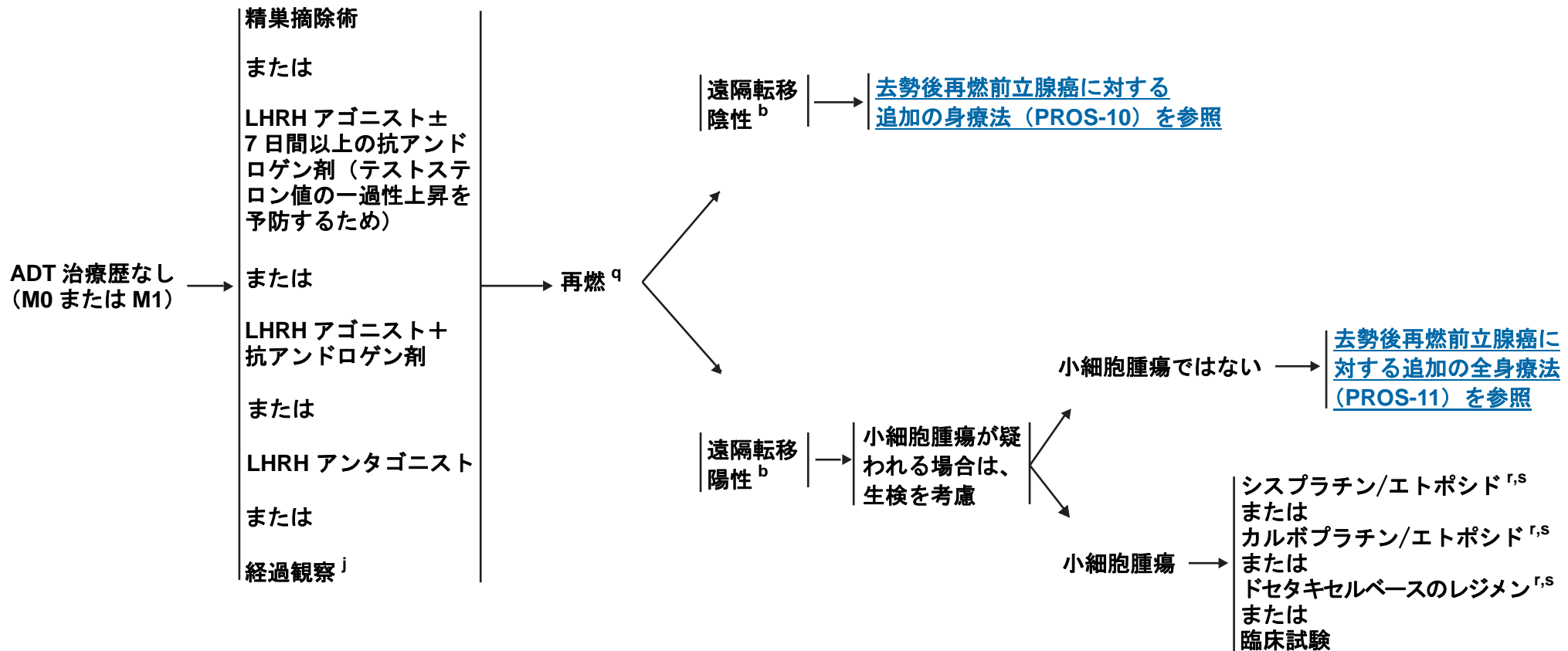
^k アンドロゲン遮断療法の原則 (PROS-F) を参照。

^p RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group—American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Phoenix Consensus—1) PSA nadir値から2ng/mL以上の上昇をみるのが、外照射療 (ホルモン療法併用の場合も含む) 施行後の生化学的再発に対する現時点での標準的定義である；2) 再発日は上昇が確認された日付 (“at call”) とする (遡って算出しない)。追跡期間の短さによるアーチファクトを回避することを目的とした「適切な追跡」に関するガイドラインを厳格に順守すれば、外照射療法単独 (ホルモン療法を併用しない) 施行後にはASTRO Consensus Definitionを用いることができると勧告されている。例えば、追跡期間中央値が5年の場合は3年時点での制御率を提示すべきである。この厳格化されたASTRO定義に従えば、膨大にある既存文献との比較も可能になる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例：全身療法



^b 画像検査の原則 (PROS-B) を参照。

^j 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見やPSA値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。
Active surveillanceおよび経過観察の原則 (PROS-C) を参照。

^q テストステロン値を去勢レベルに維持する。

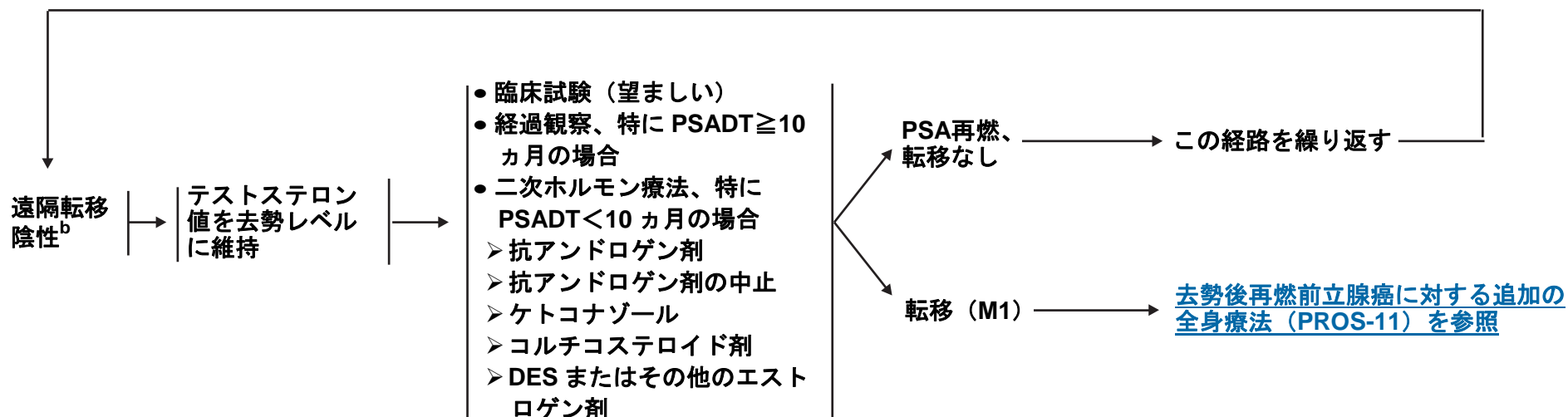
^r 免疫療法および化学療法の原則 (PROS-G) を参照。

^s NCCN小細胞肺癌ガイドラインを参照。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例：去勢後再燃前立腺癌に対する追加の全身療法

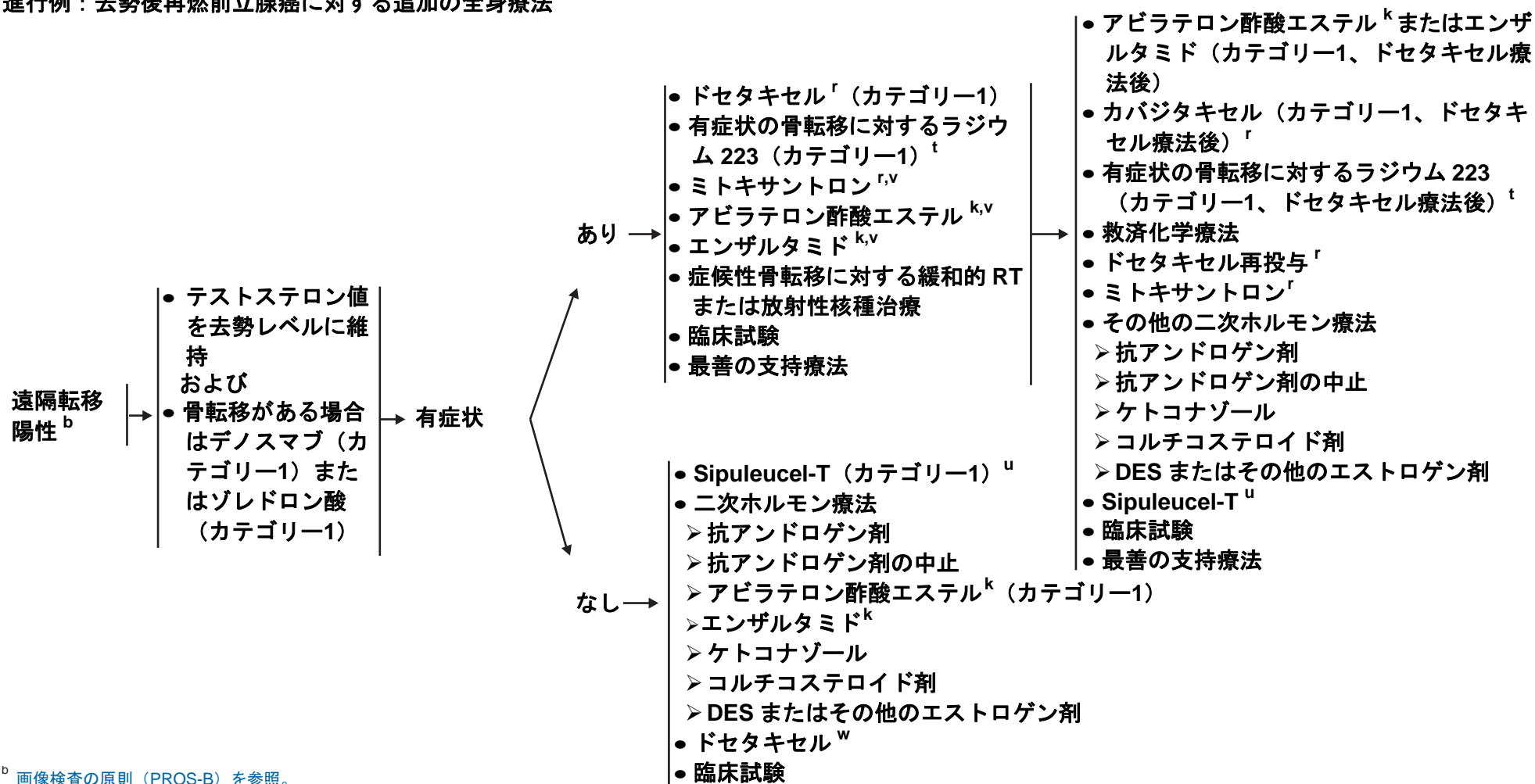


^b [画像検査の原則 \(PROS-B\) を参照。](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

進行例：去勢後再燃前立腺癌に対する追加の全身療法



^d 画像検査の原則（PROS-B）を参照。

^k アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照。

^r 免疫療法および化学療法の原則（PROS-G）を参照。

^t ラジウム223はドセタキセルや他のいかなる化学療法薬との併用についても承認されていない。

^t 放射線療法の原則（PROS-D、2 of 2ページ）を参照。

^u Sipuleucel-Tは無症状または症状がごくわずかでECOGの一般全身状態スコアが0または1の患者に適している。肝転移を認める患者と期待余命が6ヵ月未満の患者はSipuleucel-Tの適応とならない。

^v ドセタキセルベースのレジメンの適応がない患者が対象となる。

^w 無症状の患者の大半は化学療法による治療を受けないが、ドセタキセルについて報告された生存期間の延長効果は、症状のある患者だけでなく無症状の患者にも当てはまる。無症状にもかかわらず急速な進行または肝転移の徴候がみられる患者には、ドセタキセルの投与を考慮してもよい。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

期待余命の推定の原則

- 期待余命の推定は、前立腺癌の早期発見および治療において十分な情報に基づく意思決定を行っていく上で極めて重要である。
- 集団を対象とした期待余命の推定は可能であるが、個人を対象とした推定は困難である。
- 期待余命の推定には、Social Security Administration の余命表 (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html) を用いることができる。
- 期待余命はさらに、全般的な健康状態に関する臨床医の評価に基づいて以下のように調整することができる：
 - 患者の健康状態が集団の上位 25%に入る場合—50%を加算
 - 患者の健康状態が集団の下位 25%に入る場合—50%を減算
 - 患者の健康状態が集団の上位 25%から下位 25%の間に入る場合—そのまま
- 期待余命が 5 年ずつ変わる例が [NCCN Guidelines for Senior Adult Oncology](#) に提示されている¹。

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

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ—2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

画像検査の原則

画像検査の目標

- 画像検査は、適切な管理の指針とする上での疾患の発見と特徴付けを目的として施行される。
- 画像検査は、利用可能な最良の臨床的エビデンスに基づいて施行すべきであり、業務上の事情や医療提供者の個人的関心に影響されてはならない。
- 各種の画像診断技術により、解剖学的または機能的パラメータを評価することができる。
 - 解剖学的な画像診断技術には、単純 X 線、超音波、CT、MRI などがある。
 - 機能的な画像診断技術には、放射線核種による骨スキャン、PET、スペクトロスコピーや拡散強調画像法（DWI）といった先進 MR 技術などがある。

画像検査の有効性

- 根治的前立腺摘除術の施行後に早期の生化学的再発を来した患者に対する画像検査の有用性は、術前のリスク群と病理学的なグリソングレードと病理学的病期、PSA 値、再発後の PSA 倍加時間（PSADT）に依存する。術後の血清 PSA が低値の低および中リスク群では、骨スキャンや CT で陽性となるリスクが非常に低い。
- 画像検査の施行頻度は、個人のリスク、年齢、PSADT、グリソンスコア、全般的な健康状態に基づいて決定すべきである。
- PSA 値 10ng/mL 未満の無症状の患者が骨スキャンで陽性となることはまれである。

単純 X 線検査

- 単純 X 線検査は、骨格の有症状部位の評価に利用可能であり、病的骨折のリスク評価に特に有用である。しかしながら、従来の単純 X 線検査では、骨塩量が約 50%低下または増加するまで骨病変を発見することができない。

超音波検査

- 超音波検査では、周波数の高い音波を利用して身体の小さな領域の画像を得ることができる。
 - 標準の超音波画像検査では解剖学的情報が得られる。
 - ドップラー超音波法を用いれば、血流の評価が可能になる。
- 前立腺の経直腸生検のガイドとして経直腸超音波検査が用いられている。
- 根治的前立腺摘除術の施行後に再発が疑われる患者には経直腸超音波を考慮することができる。
- 前立腺の画像検査および前立腺癌と前立腺炎の鑑別を目的とする先進的な超音波技術が現在評価されている。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次ページに続く](#)

画像検査の原則

骨スキャン

- 放射線核種による骨スキャン（骨シンチグラフィとも呼ばれる）は、骨転移病変の評価を可能にする核医学技術である。
 - 骨基質に親和性を示す放射線化合物を注射することで、骨格構造の局在化を可能にする。
 - 集積量の増加は、その部位での骨代謝の加速を意味し、転移病変の存在を示唆している可能性がある。
 - 骨転移病変は、全体的な活動性のパターンに基づいて、あるいは解剖学的画像検査との併用で診断できる場合がある。
- 主な骨スキャン技術には以下のものがある。
 - ^{99m}Tc メドロン酸とガンマカメラを用いる従来の骨スキャン、二次元画像検査または SPECT（single photon emission CT）による三次元画像検査のいずれかで施行する。
 - ¹⁸F-NaF と PET スキャナーを用いる PET 骨スキャン。
 - CT による解剖学的構造に SPECT や PET の放射性トレーサーの位置を重ね合わせることができるハイブリッド画像検査装置（SPECT/CT または PET/CT）を用いて画像検査を施行すれば、両技術による付加的価値が得られる場合がある。
- 骨転移のリスクが高い患者の初回評価では骨スキャンが適応となる。
 - T1 かつ PSA \geq 20、T2 かつ PSA \geq 10、グリソンスコア \geq 8、または T3/T4
 - 病期を問わず、骨転移を示唆する症状がみられる場合
- PSA 値が検出限界未満まで低下しない場合と、RP 後に検出限界未満まで低下するがその後の測定で検出限界以上となり、2 回以上の上昇がみられる場合は、前立腺摘除後の患者の評価に骨スキャンを考慮することができる。
- 追加の局所療法の適応がある場合は、RT 後に PSA 値上昇または DRE 陽性となった患者の評価に骨スキャンを考慮することができる。

コンピュータ断層撮影

- CT では非常に詳細な解剖学的情報が得られ、肉眼的な被膜外進展、リンパ節転移、内臓転移を検出できる場合がある。
 - 一般に CT では前立腺自体の評価に不十分である。
- CT は経口または静注造影剤の併用または非併用で施行することができ、患者に照射される放射線量を最小化しつつ診断的有用性が最大となるように手法を最適化すべきである。
- 選択された患者では初回病期分類に CT を使用する（[PROS-1](#)）。
 - T3 または T4 症例
 - T1 または T2 でノモグラムによるリンパ節転移の確率が 10% を超える患者は骨盤画像検査が適応となる場合があるが、そのエビデンスレベルは低い。
- RP 後に PSA 値が検出限界未満まで低下しない場合、検出限界未満まで低下するがその後の測定で検出限界以上となり、2 回以上の上昇がみられる場合、または RT 後に PSA 値上昇または DRE 陽性となった場合には、追加の局所療法の適応があるか否かを評価する目的で CT を考慮することができる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次ページに続く](#)

画像検査の原則

磁気共鳴画像法

- MRI の利点としては、軟部組織の高いコントラストと特徴の把握、マルチパラメーター画像の撮影、多断面画像の撮影能力、機能評価のための先進的な計算法などがある。
 - MRI は静注造影剤の併用または非併用で施行する。
 - 骨盤 MRI の解像度は経直腸コイルを使用することで高めることができる。
- 高リスク患者の初回評価では、標準の MRI を考慮することができる。
 - T3 または T4 症例
 - T1 または T2 でノモグラムによるリンパ節転移の確率が 10% を超える患者は骨盤画像検査が適応となる場合があるが、そのエビデンスレベルは低い。
- RP 後に PSA 値が検出限界未満まで低下しない場合、検出限界未満まで低下するがその後の測定で検出限界以上となり、2 回以上の上昇がみられる場合、または RT 後に PSA 値上昇または DRE 陽性となった場合には、追加の局所療法の適応があるか否かを評価する目的で MRI を考慮することができる。
- RT 後に前立腺生検陰性で PSA 値上昇または DRE 陽性となるなどの臨床的状況では、先進的な MRI 技術（経直腸 MRI、MR 灌流/拡散画像、コントラスト増強、MR スペクトロスコピー）で追加的情報が得られる可能性がある。この技術は、救済治療として局所療法が考慮されている患者で特に有用となる可能性がある。

ポジトロン断層撮影/コンピュータ断層撮影

- コリントレーサーを使用した PET/CT では、初回治療後に生化学的再発を来した患者で転移巣の部位を同定できる可能性がある。
 - 他のコリン系放射性トレーサーの評価が現在進行中である。
 - 前立腺癌患者におけるコリン PET/CT 検査の最善の活用法を明らかにするために更なる研究が必要である。
- 腫瘍の検査としての PET/CT は、一般にグルコースの放射性アナログである 8F フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いて施行される。
 - 特定の臨床状況では、FDG-PET/CT で有用な情報が得られる可能性があるが、現時点でルーチンの施行は推奨されない。
 - 前立腺癌患者における FDG-PET/CT の有用性に関するデータは限られている。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Active surveillance および経過観察の原則

- NCCN 前立腺癌委員会および NCCN 前立腺癌早期発見委員会 ([NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインを参照](#)) は、前立腺癌の過剰診断および過剰治療について依然として懸念を抱いている。当委員会は、患者およびすべての担当医（泌尿器科医、放射線腫瘍医、腫瘍内科医、プライマリケア医）が患者のリスク、年齢および健康状態について慎重に検討した上で active surveillance を考慮するよう推奨している。
- 2014 年版 NCCN 前立腺癌治療ガイドラインでは、active surveillance と経過観察を区別している。どちらも 6 ヶ月以上の間隔でモニタリングを行うが、active surveillance では前立腺生検によるサーベイランスを行う場合がある。進行を示唆する所見が認められた場合、active surveillance の患者では根治的治療への切替えが促されるのに対し、経過観察の患者では症状が発生または切迫する（すなわち PSA>100ng/mL）までモニタリングを継続し、それ以降は緩和的 ADT を開始する。
- Active surveillance は、期待余命が 20 年以下の超低リスク前立腺癌の患者で望ましい選択肢である。経過観察は、期待余命が 10 年未満の低リスク前立腺癌の患者で望ましい選択肢である。[リスク群の基準 \(PROS-2\) を参照](#)。
- Active surveillance では、進行時には治癒を目的とした介入を行うことを前提とした上で積極的に病状経過をモニタリングしていく。
- 経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見や PSA 値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で病状経過をモニタリングしていく。
- 根治的治療の適応がありながら active surveillance を選択する臨床的に限局した前立腺癌の患者には、定期的なフォローアップを行うべきである。若年患者におけるフォローアップは高齢者の場合よりも厳格に行うべきである。フォローアップには以下を含めるべきである：
 - 臨床的に適応がない限り、6 ヶ月以上の間隔で PSA 検査
 - 臨床的に適応がない限り、12 ヶ月以上の間隔で DRE
 - 初回生検のコア数が 10 未満であった場合および評価結果に矛盾があった（例、生検陽性部位とは反対側に触知可能な腫瘍を認める）場合は、診断後 6 ヶ月以内に前立腺針生検を再度施行すべきである。
 - 前立腺診察での所見の変化または PSA 値の上昇がみられた場合は、前立腺再生検を考慮すべきであるが、どちらの指標も前立腺癌の進行の検出という点での信頼性は高くない。
 - PSA kinetics は病勢の進行を判定するモニタリングパラメータとしては信頼性を欠くため、病勢進行の評価として 1 年毎の頻度で前立腺再生検を考慮すべきである。
 - 前立腺再生検は期待余命が 10 年未満の患者や経過観察中の患者では適応とならない。
 - 治癒可能な進行性の前立腺癌を同定する目的では、PSADT の信頼性は低いようである。Multiparametric MRI のルーチンの施行は推奨されないが、PSA 値が上昇して系統的な前立腺生検が陰性の場合には、前立腺癌を除外するために考慮してもよい。
- 以下の場合には癌が進行している可能性がある：
 - 前立腺再生検でグリソングレードが 4 または 5 の癌が発見された
 - 前立腺生検で発見される前立腺癌の生検本数または占拠率が増加した

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Active surveillanceおよび経過観察の原則

- Active surveillance の利点：
 - 不必要な根治的治療による副作用を回避できる
 - 生活の質/日常生活への影響を軽減できる
 - 進行の遅い小さな癌に対して不必要な治療を行うリスクを回避できる
- 経過観察の利点：
 - 不必要な根治的治療や ADT の早期開始および/または継続による副作用の回避
- Active surveillance の欠点：
 - 根治的治療の機会を逸する可能性がある
 - 進行や転移のリスクが高くなる
 - その後の治療が副作用の増加により複雑化することがある
 - 神経温存が困難になり、術後に性機能を温存できる可能性が低くなることがある
 - 不安が増大する
 - 頻繁な受診と定期的な生検が必要となり、生検で合併症が生じる可能性が否定できない
 - 前立腺癌の長期の自然史が不明確である
- 経過観察の欠点：
 - 前駆症状や懸念される PSA 値が認められる前に尿閉や病的骨折を来すリスクがある

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

初回治療としての外照射療法（EBRT）

- 前立腺癌の治療としては、標的の形状に高度に合わせた RT を施行すべきである。
- 低リスク群では、75.6～79.2Gy を標準的な分割法で前立腺（±精嚢、本治療の一部として）に照射する方法が適切である。中および高リスク群では、最大 81.0Gy の照射により PSA 値で評価した疾患管理の改善が得られる。
- 中程度に分割数を減らした画像誘導 IMRT（4～6 週間で 1 回線量 2.4～4Gy）がランダム化試験で検証され、有効性と毒性が従来の分割法による IMRT と同程度であることが報告されている。臨床的に適応がある場合は、これらを従来の分割照射の代替法として考慮することができる。
- 極度に分割数を減らした画像誘導 IMRT/SBRT（1 回線量 6.5Gy 以上）は、最近登場した新しい治療法であり、単一施設の報告と多施設からの統合報告において、有効性と毒性が従来の分割法と同程度であることが報告されている。適切な技術的、物理学的、臨床的専門知識を有する施設では、これらを従来分割照射の代替法として慎重に考慮することができる。
- 高リスク群では、骨盤リンパ節照射と合計 2～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の適応がある（カテゴリー1）。
- 中リスク群では、骨盤リンパ節照射と 4～6 カ月間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT を考慮してもよい。
- 低リスク群では、骨盤リンパ節照射も ADT も行うべきではない。
- 腫瘍学的な治療率の改善および副作用の低減を目的として、日々の前立腺の位置変動に対応した照射を行うことによって治療精度の向上を図るべきであり、それには CT による IGRT、超音波下に埋め込むマーカー、電磁的な標的設定法/追跡法、直腸バルーンなどの技術が利用できる。

初回/救済治療としての密封小線源治療

- 低リスク群の患者は単独療法としての低線量率（LDR）小線源治療の適応となる。中リスク群では、密封小線源治療と EBRT（40～50Gy）±4～6 カ月間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の併用を考慮する。高リスク群の患者では、EBRT（40～50Gy）と密封小線源治療±2～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の併用による治療を施行してもよい。
- 前立腺が非常に大きいまたは非常に小さい患者、下部尿路閉塞症状がみられる（IPSS が高い）患者ならびに経尿道的前立腺切除術（TURP）の治療歴を有する患者では、線源の挿入が困難となるほか、副作用のリスクが増大する可能性がある。ネオアジュバント ADT は、前立腺を治療可能な大きさまで縮小させることを目的として施行される。しかしながら、ADT による毒性の増強が予想される一方、前立腺の縮小は得られない可能性がある。
- 治療の質を確認するため、線源留置後の線量計算を行う必要がある。
- LDR 単独療法としての推奨処方線量はヨウ素 125 で 145Gy、パラジウム 103 で 125Gy である。40～50Gy の外照射後の処方線量はヨウ素 125 では 110Gy、パラジウム 103 では 90～100Gy である。
- LDR の代わりに、高線量率（HDR）小線源治療を単独または EBRT（40～50Gy）との併用で施行することも可能である。一般的に用いられている追加照射レジメンとしては、9.5～11.5Gy×2 回、5.5～7.5Gy×3 回、4.0～6.0Gy×4 回などがある。HDR 治療単独で一般的に用いられるレジメンとしては、13.5Gy×2 回などがある。
- 永続的な LDR または一時的な HDR の密封小線源治療を、EBRT または初回密封小線源治療後の局所再発に対する治療法として用いることができる。放射線量は初回の外照射線量に依存し、その範囲は LDR で 100～110Gy、HDR で 9～12Gy×2 回となる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次ページに続く](#)

放射線療法の原則

前立腺摘除後の放射線療法

- 望ましくない病理学的特徴を認めるか PSA 値が検出限界以上であるが、播種性転移の所見は認められない場合には、全例に対するアジュバント/救済治療としての RT の施行がエビデンスにより支持されている。
- アジュバント療法としての RT の適応には、pT3、断端陽性、グリソンスコア 8~10、精嚢浸潤などがある。アジュバント療法としての RT は、手術の副作用が改善/安定してから通常は RP 施行後 1 年以内に施行される。断端陽性かつ PSADT が 9 ヶ月以上の患者で最も有益となりやすい。
- 救済治療としての RT の適応には、検出限界未満であったのがその後の測定で検出限界以上となり、2 回の上昇がみられる場合などがある。治療前の PSA 値が 1ng/mL 未満で PSADT が遅い場合に最も有効となる。
- 前立腺摘除後のアジュバント/救済治療としての RT に関する推奨処方線量は、標準の分割法で 64~70Gy である。
- 計画された標的腫瘍体積には前立腺床が含まれるべきである。骨盤リンパ節にも照射を行ってよいが、骨盤照射は不要である。

放射性薬剤療法

- ラジウム 223 は、有症状の骨転移を来しているが内臓転移は認められない CRPC 患者で生存期間を延長することが示されている、 α 線放出放射性医薬品である。ラジウム 223 は、症状の緩和効果があるのみで生存期間は延長しないサマリウム 153 やストロンチウム 89 などの β 線放出医薬品とは異なる。ラジウム 223 は二本鎖 DNA の切断を引き起こすが、活性の到達半径が短く、グレード 3/4 の血液毒性（好中球減少症 2%、血小板減少症 3%、貧血 6%）が生じるリスクは低い。
- ラジウム 223 は、適切な認可を受けた施設（通常は核医学部門か放射線治療部門）にて 6 ヶ月間にわたり月 1 回静脈内投与される。
- 初回投与の前には、好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン値 10g/dL 以上である必要がある。
- その後の投与前には、好中球数 $1 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上（表示情報に従った基準であるが、実際にはこれでは低すぎる可能性がある）である必要がある。6~8 週間の延期でも血球数がこれらの数値まで回復しない場合は、ラジウム 223 は中止すべきである。
- 血液毒性以外の副作用は一般に軽度であり、悪心、下痢、嘔吐などがある。これらの症状はラジウム 223 が主に便中に排泄されることに関連している可能性が高い。
- ラジウム 223 については、付加的な骨髄抑制の可能性のため、現時点では 1 つの臨床試験を例外として、化学療法との併用は意図されていない。
- デノスマブやゾレドロン酸との同時併用は、生存期間に対するラジウム 223 の有益な効果と干渉しない。

緩和的放射線療法：

- 脊椎以外の骨転移には、3000cGy の 10 回分割照射ではなく 800cGy の単回照射を用いるべきである。
- 広範な骨転移では、ストロンチウム 89 またはサマリウム 153 を用いて（場合により局所に対する外照射療法を併用）症状を緩和することができる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則

骨盤リンパ節郭清術：

- 拡大 PLND では、縮小 PLND の場合の約 2 倍の頻度で転移巣が発見される。拡大 PLND では病期分類がより完全なものとなるほか、顕微鏡的転移が存在する患者の一部では治癒が得られる可能性もあり、したがって、PLND を施行する場合は拡大郭清が望ましい。
- 拡大 PLND では、前方を外腸骨静脈、側方を骨盤側壁、内側を膀胱壁、後方を骨盤底、遠位側をクーパー靭帯、近位側を内腸骨動脈に囲まれた領域内にあるすべてのリンパ節を周囲の組織を含めて郭清する。
- ノモグラムによるリンパ節転移の予測確率が 2%未満の患者では、リンパ節転移のある患者を一部見逃すことにはなるものの、PLND を省略することができる。
- PLND は開腹下、腹腔鏡下、ロボット支援下のいずれでも施行可能である。

根治的前立腺摘除術：

- 根治的前立腺摘除術（RP）が適切な治療法となる患者は、期待余命が 10 年以上で、手術の禁忌となるような重篤な併存症を認めない、外科的に完全切除可能な臨床的限局性前立腺癌の患者である。
- 手術件数の多い施設の経験豊富な外科医が施行する場合は、一般に良好な成績が得られている。
- 腹腔鏡下およびロボット支援下 RP が現在広く行われている。熟練した外科医の場合、このアプローチによる手術成績は開腹手術のそれに匹敵すると思われる。
- RP での出血はかなりの量となりうるが、陰茎背静脈（dorsal vein complex）と前立腺周囲の血管を注意深くコントロールすることで減少させることが可能である。
- 尿失禁については、前立腺尖部より遠位の尿道を長く温存するとともに遠位括約筋機構への損傷を回避することによって減少させることが可能である。膀胱頸部の温存によっても失禁リスクが減少する可能性がある。吻合部狭窄は長期にわたる失禁のリスクを高める。
- 勃起機能の回復には、RP 施行時の年齢、術前の勃起機能および陰茎海綿体神経の温存の程度が直接関係する。切除された神経を神経移植片で置換する試みについては、有益性は示されていない。勃起機能の回復を狙った早期の治療介入は、その後の回復の改善につながる可能性がある。
- EBRT、密封小線源治療または凍結療法後に局所再発を来し、転移が認められない場合、嚴重に選択された症例では救済治療としての根治的前立腺摘除術も選択肢の 1 つとなるが、その場合は合併症（失禁、勃起能喪失、吻合狭窄）の発生率が高くなる。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アンドロゲン遮断療法の原則

限局例に対するADT

- RPに対するネオアジュバント（術前補助）ADTについては、臨床試験以外では施行しないことが強く推奨される。
- 放射線治療の施行前、施行中および/または施行後のADTは、放射線治療管理下の患者の一部において生存期間の延長をもたらす。
- 短期（4～6カ月）および長期（2～3年）のネオアジュバントADTに関する研究は、いずれも完全アンドロゲン遮断療法（complete androgen blockade）として実施されたものである。したがって、抗アンドロゲン剤の追加が必要かどうかについては更なる研究が必要である。
- 抗アンドロゲン剤ビカルタミドを単剤高用量（150mg）で用いた現時点で最も大規模なランダム化試験では、癌再発の遅延が認められたものの、生存率の改善は認められなかった。より長期の追跡が必要である。
- 1件のランダム化試験では、根治的前立腺摘除術を受けたリンパ節転移陽性の患者において、持続的ADTの即時施行により、待機遅延ADTを受けた群との比較で全生存率の有意な改善がもたらされた。したがって、このような患者には即時ADTを考慮すべきである。
- 持続的ADTの副作用の多くはADTの施行中、経時的に蓄積していく。

生化学的再発に対するADT

- 癌を示唆する所見がPSA値の上昇のみである場合、ADTの開始時期は、PSA年間増加度、患者の不安、短期的および長期的なADTの副作用によって影響される。
- 15年後の予後は大半の患者で良好であるが、その予後は、PSAの測定値、PSA値の変化率（PSADT）ならびに根治的治療施行時の病期、悪性度およびPSA値によって最も正確に見積もることができる。
- 早期および遅延の定義（PSA値の基準をどうするか）については依然として議論があるものの、遅延ADTよりも早期ADTの方が優れているであろう。早期ADTの有益性は不明であるため、決定的な研究成果が得られるまでは個別化した治療を行っていくべきである。PSADTが短い（PSA年間増加度が高い）患者と、そうでなくとも期待余命が長い患者には、より早期にADTを検討するように勧めるべきである。
- 生化学的再発後の一部の患者では救済治療が適応となり、具体的には、手術後の再発に対する放射線療法や放射線療法後の再発に対するRPまたは凍結手術などがある。
- PSA倍加時間が長い（12カ月超）ものと高齢患者は経過観察の適応である。
- ADTを選択した患者には、間欠的ADTを考慮すべきである。間欠的ADTと持続的ADTを比較した第III相試験では、間欠的ADTは生存期間の点で持続的ADTに劣っておらず、生活の質は間欠的ADT群の方が良好であった。間欠的ADT群では前立腺癌死亡率が7%上昇していたが、これは持続的ADT群で非前立腺癌死亡が多かったことで相殺された。

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アンドロゲン遮断療法の原則

転移例に対するADT

- ADT は転移性前立腺癌患者に対する治療のゴールドスタンダードである。
- 第 III 相試験で持続的 ADT と間欠的 ADT の比較が行われたが、統計学的に非劣性を示した結果は得られなかった。しかしながら、勃起機能と精神的健康に関する生活の質の尺度は、ADT 中断 3 ヶ月後の間欠的 ADT 群の方が持続的 ADT 群よりも良好であった。
- 間欠的 ADT を選択する場合、特に治療を中断している期間中には、PSA 値とテストステロン値の緊密なモニタリングと場合により画像検査が必要であり、病勢進行の徴候が認められれば、その時点で持続的 ADT への切替えが必要になる場合がある。

至適なADT

- LHRH アゴニストまたはアンタゴニスト（内科的去勢）および両側精巣摘除術（外科的去勢）の有効性は同等である。
- 転移症例に対する複合アンドロゲン遮断療法（内科的または外科的去勢と抗アンドロゲン剤の併用）の去勢単独に対する優位性は、あるとしてもわずかである。
- 明らかな転移を認める患者で、LHRH アゴニスト単独投与の当初にみられるテストステロン値の一過性上昇による症状発生のリスクが高い場合は、抗アンドロゲン療法を先に施行しておくか、高アンドロゲン剤を LHRH アゴニストと同時投与し、これを 7 日間以上継続するべきである。
- 抗アンドロゲン剤単独療法は、内科的または外科的去勢ほど有効ではないようであり、勧めるべきではない。副作用は様々であるが、全体的な忍容性は比較的良好である。
- 三種アンドロゲン遮断療法（複合アンドロゲン遮断療法とフィナステリドまたはデュタステリドの併用）を支持する臨床的なデータは存在しない。
- 内科的または外科的去勢で血清テストステロン値の十分な抑制（50ng/dL 未満）が得られない患者では、ホルモン療法（エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤またはステロイド剤を用いる）の追加を考慮してもよいが、その臨床的有益性は依然として不明である。血清テストステロン値の至適な低下レベルはまだ確立されていない。

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アンドロゲン遮断療法の原則

二次ホルモン療法 (secondary hormonal manipulation)

- ADT 施行中の前立腺癌の再発 (去勢後再燃前立腺癌 [castration-recurrent prostate cancer : CRPC]) については、その機序としてアンドロゲン受容体の活性化とアンドロゲンの autocrine/paracrine が想定されている。したがって、追加療法を施行する間はテストステロン値を去勢レベルに維持するべきである。
- 腫瘍が初回の ADT に抵抗性を示すようになってからは、臨床的に有益となりうる様々な選択肢がある。可能な選択肢は、画像検査での転移所見の有無 (非転移性 CRPC か転移性 CRPC [mCRPC] か) と症状の有無に依存する。
- ドセタキセルによる治療歴がない患者で症状がないかわずかのみであれば、別の抗アンドロゲン剤 (フルタミド、ピカルタミド、nilutamide、エンザルタミド) の追加または変更、副腎/paracrine のアンドロゲンに対する合成阻害薬 (ケトコナゾール、アピラテロン酢酸エステル) の追加、または DES などのエストロゲン剤の使用といった、二次ホルモン療法 (secondary hormonal manipulation) を考慮することができる。
- ドセタキセルによる化学療法歴がない mCRPC 患者を対象としたランダム化比較試験において、アピラテロン酢酸エステル (空腹時に 1000mg/日) および低用量プレドニゾン (5mg 1日2回) は、プレドニゾン単剤と比べて、放射線学的無増悪生存期間 (rPFS)、化学療法開始までの期間、疼痛の発生または増悪までの期間、一般全身状態スコアの悪化までの期間を改善した。全生存期間の改善傾向も認められた。この状況でのアピラテロン酢酸エステルおよびプレドニゾンの使用は、カテゴリ-1 の推奨である。アピラテロン酢酸エステルには、高血圧、低カリウム血症、末梢性浮腫、心房細動、うっ血性心不全、肝損傷、疲労などの副作用があるため、この薬剤の使用中は、ADT およびステロイド剤の長期使用に伴う既知の副作用に加えて、これらの副作用についても継続的なモニタリングが必要である。
- ドセタキセルによる治療歴がない患者を対象とした非対照試験において、エンザルタミド (160mg 1日1回) は有意な PSA 値の低下をもたらしたが、この状況でのエンザルタミドの使用は、この状況を対象として実施されたランダム化比較試験の結果が報告されるまではカテゴリ-2A の推奨である。長期のモニタリングが必要となるエンザルタミドの副作用には、疲労、下痢、ほてり、頭痛、痙攣 (エンザルタミド投与中の患者の 0.9% で報告) などがある。
- アピラテロン酢酸エステルおよびエンザルタミドのランダム化試験は、どちらの場合も、ドセタキセルによる治療歴がなく mCRPC による症状がないかわずかな患者を対象として実施された。この患者集団における疼痛緩和について、これらの薬剤がドセタキセルと比べてどうであるかは不明である。両薬剤ともドセタキセル治療後の状況では症状緩和効果がみられる。アピラテロン酢酸エステルは、この状況を適応として承認されており、カテゴリ-1 の推奨である。エンザルタミドは、この状況での適応について承認待ちの状態にある。両薬剤ともドセタキセル投与の適応がない患者に対する適切な選択肢である。
- ドセタキセル治療後の CRPC 患者の集団においては、エンザルタミドおよびアピラテロン酢酸エステル+プレドニゾンで生存期間が延長することがランダム化比較試験で示されている。したがって、両薬剤はカテゴリ-1 の推奨である。
- ドセタキセル治療前および治療後の状況におけるこれらの薬剤の優先順位については、エビデンスに基づく指針はまだ得られていない。

[次ページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

アンドロゲン遮断療法の原則

モニタリング/サーベイランス

- ADT には、ほてり、性欲低下と勃起障害、陰茎および精巣の縮小、筋肉量および筋力の低下、疲労、抑うつ、脱毛、骨粗鬆症、臨床的骨折の頻度上昇、肥満、インスリン抵抗性、脂質代謝の変化、糖尿病および心血管疾患リスクの増大など、様々な有害作用がある。患者および医療提供者には、治療開始前にこれらのリスクについて情報が与えられるべきである。
- National Osteoporosis Foundation (www.nof.org) の一般集団用のガイドラインに準じた骨粗鬆症のスクリーニングおよび治療が推奨される。この National Osteoporosis Foundation のガイドラインでは、1) 50 歳以上の男性全員に対するカルシウム（1 日 1,200mg）およびビタミン D3（1 日 800~1,000IU）の補充と、2) 10 年以内の股関節骨折の確率が 3%以上もしくは 10 年以内の重大な骨粗鬆症関連骨折の確率が 20%以上の男性に対する追加治療が推奨されている。骨折リスクについては、WHO が最近公表したアルゴリズムである FRAX®を使用することで評価できる。ADT について FRAX®を用いる場合は、「続発性骨粗鬆症（secondary osteoporosis）」と考えるべきである。骨折リスクの代替指標である骨密度を高める治療選択肢には、デノスマブ（60 mg、皮下、6 カ月毎）、ゾレドロン酸（5mg、静注、年 1 回）とアレンドロン酸（70mg、経口、週 1 回）などがある。
- FRAX®によるスクリーニングで骨折リスクが高いと判定された患者では、治療開始前にベースラインの DEXA スキャンを施行すべきである。International Society for Clinical Densitometry は 1 年間の治療後のフォローアップとして DEXA スキャンの施行を推奨しているが、薬物療法の有効性をモニタリングするための至適アプローチについては、コンセンサスは得られていない。治療に対する反応をモニタリングするための骨代謝回転の生化学的マーカーの使用は推奨されない。
- 25-ヒドロキシビタミン D の血清中濃度とビタミン D の 1 日平均食事摂取量が、栄養士によるビタミン D 補充に関する症例別の推奨に参考となる。どの程度の頻度でビタミン D 値のモニタリングを行うべきかについては、現時点でガイドラインは存在しない。しかしながら、DEXA スキャンによるモニタリングが必要な患者で同時に血清ビタミン D 値を調べることは理に適っている。
- デノスマブ（60 mg、皮下、6 カ月毎）、ゾレドロン酸（5mg、静注、年 1 回）とアレンドロン酸（70mg、経口、週 1 回）は、ADT を受けている前立腺癌患者の骨密度（骨折リスクの代替指標である）を増加させる。薬物療法が正当化されるだけの絶対的な骨折リスクがある場合は、デノスマブ、ゾレドロン酸またはアレンドロン酸ナトリウムによる治療が推奨される。
- ADT を受ける患者には糖尿病および心血管疾患に対するスクリーニングと予防/治療介入が推奨される。これらの病態は高齢者に多くみられるが、ADT を受ける患者における糖尿病および心血管疾患のスクリーニング、予防および治療の戦略が一般集団でのそれと同じでよいかどうかは依然として不明である。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

免疫療法および化学療法の原則

- 進行前立腺癌の患者には臨床試験への参加を勧めるべきであり、また早期に腫瘍内科医に紹介すべきである。
- 無症状または症状がわずかな mCRPC 患者には免疫療法を考慮してもよい。
 - 第 III 相臨床試験において、Sipuleucel-T により平均生存期間が対照群の 21.7 ヶ月から 25.8 ヶ月まで延長され、死亡リスクが 22%低下したことが示されている。
 - Sipuleucel-T は忍容性が高く、主な合併症は悪寒、発熱、頭痛などである。
 - Sipuleucel-T を考慮できる去勢後再燃前立腺癌患者の条件は以下の通りである：
 - ◇ 一般全身状態が良好（ECOG PS 0~1）
 - ◇ 期待余命が 6 ヶ月以上
 - ◇ 肝転移が認められない
 - ◇ 無症状または症状がごくわずかのみ
- 臨床試験での研究の場合を除き、全身化学療法の施行は mCRPC 患者、特に有症状の患者だけに限定するべきである。比較的未分化な特徴が認められる一部の mCRPC 患者では、より早期の化学療法が有益となる可能性があるが、この点について臨床試験による十分な前向き研究は行われていない。
- 症状がみられる mCRPC 患者を対象とした第 III 相試験のデータに基づけば、3 週毎のドセタキセル+プレドニゾンの併用またはドセタキセル単剤投与が望ましい一次化学療法である。ドセタキセルベースのレジメンの適応がない症状のある患者を対象としてラジウム 223 が研究されており、全生存の改善が得られている。この状況ではアピラテロン酢酸エステルとエンザルタミドの研究は実施されていないが、どちらの治療法もドセタキセル治療後に症状がみられた患者にとって有益であり、この状況で妥当な選択肢である。ミトキサントロンとプレドニゾンは症状の緩和をもたらす可能性があるが、生存期間の延長効果は示されていない（[PROS-F、3 of 4 ページを参照](#)）。
- 生存期間の延長効果が実証されているレジメンは、3 週毎のスケジュールでドセタキセルを使用するレジメンだけである。治療期間は有益性および毒性の評価に基づいて決定されるべきである。ドセタキセルをベースとした化学療法による生存期間延長効果を証明することを目的としたピポタル試験では、病勢進行が治療中止とすべき毒性がみられない限り最大 10 サイクルの治療が行われた。
- PSA 値の上昇を進行の唯一の判定基準とするべきではない。治療効果の評価には、臨床的および放射線学的な基準も取り入れるべきである。
- ドセタキセルベースの化学療法が失敗に終わった患者には、臨床試験への参加を勧めるべきである。一方、ランダム化第 III 相試験においてカバジタキセルとプレドニゾンの併用がミトキサントロンとプレドニゾンの併用と比べて全生存期間、無増悪生存期間、PSA および放射線学的奏効期間を延長させることが示されており、すでにドセタキセル療法後の二次治療として FDA の承認を受けている。この集団では好中球減少症を始めとする副作用のリスクが高いことを考えれば、重度の神経障害を認めず肝、腎および骨髄機能が十分に維持されている患者を選択するとともに、場合に応じて顆粒球増殖因子の予防的投与を考慮する必要である。

[次のページに続く](#)

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

免疫療法および化学療法の原則

- このドセタキセル療法後という状況でのミトキサントロンによる生存期間の延長効果は実証されていないが、現在も症状緩和を目的とした治療選択肢の1つとされており、特にカバジタキセルの適応がない患者では頻用されている。現在までのところ、カバジタキセルに続いて生存期間または生活の質を改善する効果が実証された化学療法レジメンは存在せず、臨床試験への参加を強く勧めるべきである。1件の臨床試験を例外として、いくつかの全身性薬剤が症状の緩和に有益であることが単群試験において示されている。治療法の決定は併存症および機能的状態に基づいて個別化するべきである。最後になるが、前治療でのドセタキセル投与時に進行を示唆する決定的な所見が認められなかった患者には、同薬剤による再治療を試みることができる。
- 骨転移を有するCRPC患者では、デノスマブおよびゾレドロン酸によって疾患に関連した骨合併症（骨折、脊髄圧迫、骨に対する手術または放射線療法の施行など）を予防できることが示されている。
 - 骨関連事象の予防にはゾレドロン酸よりもデノスマブの方が優れていることが示されている。
 - 薬剤の選択には、基礎的な併存症、ゾレドロン酸投与歴の有無、薬剤の調達、費用面の問題などが影響する可能性がある。
 - ◇ ゾレドロン酸は3~4週毎に静脈内投与する。用量は各投与の直前に測定された血清クレアチニン値に基づいて決定し、さらに腎機能障害に応じて調節する必要がある。クレアチンクリアランスが30mL/分未満の場合は、ゾレドロン酸の投与は推奨されない。
 - ◇ デノスマブは4週毎に皮下投与する。腎機能のモニタリングは不要とされているが、クレアチンクリアランスが30mL/分未満の患者にはデノスマブの投与は推奨されない。クレアチンクリアランスが60mL/分未満の場合には、重度の低カルシウム血症を発症するリスクが高くなる。また腎機能が正常な患者であっても、デノスマブ投与例での低カルシウム血症の頻度がゾレドロン酸投与例の2倍であることから、デノスマブの使用中は全例に対して定期的な血清カルシウム濃度のモニタリングを行い、ビタミンDおよびカルシウムによる治療を行うべきである。
 - 顎骨壊死はどちらの薬剤でも認められ、そのリスクは抜歯、不良な歯科衛生、歯科装置の装着により上昇する。ゾレドロン酸またはデノスマブによる治療を開始する前に、患者を歯科医に紹介して評価を受けさせるべきである。侵襲的な歯科処置が必要な場合は、すべての処置について完全な治癒が得られたと歯科医が確認するまで、骨を標的とする治療は延期すべきである。
 - デノスマブまたはゾレドロン酸の至適投与期間は依然として不明である。
 - ゾレドロン酸の投与歴を有する患者におけるデノスマブの毒性プロファイルは不明である。
 - 骨転移に対してADTを開始する患者におけるゾレドロン酸とデノスマブの役割を評価する臨床試験が現在進行中である。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表1
前立腺癌のTNM病期分類

原発腫瘍 (T)

臨床病期

TX	原発腫瘍の評価が不可能である
T0	原発腫瘍を認めない
T1	触診できず画像検査でも描出されない、臨床的不顕性な腫瘍
T1a	組織学的に、切除組織の5%以下に、偶発的に発見される腫瘍
T1b	組織学的に、切除組織の5%を超え、偶発的に発見される腫瘍
T1c	針生検によって腫瘍が同定された場合（PSA高値を理由に施行された場合など）
T2	腫瘍が前立腺被膜内に限局している*
T2a	腫瘍が片葉の半分以下に限局している
T2b	腫瘍が片葉の半分を超えて進展しているが、両葉にはまたがらない
T2c	腫瘍が両葉にまたがっている
T3	腫瘍が前立腺被膜を越えて進展している**
T3a	被膜外進展（片側または両側）を認める
T3b	腫瘍が精嚢（片側または両側）に浸潤している
T4	腫瘍が精嚢以外の隣接構造物（膀胱、拳筋、骨盤壁）の1つ以上に固定されている、または浸潤している。

*注：針生検によって片葉または両葉に発見されたものの、触知できず画像検査でも確実に描出されない腫瘍は、T1cに分類する。

**注：前立腺尖部または前立腺被膜に浸潤している（ただし被膜を越えない）ものは、T3ではなくT2に分類する。

病理学的病期 (pT) *

pT2	臓器限局
pT2a	片葉の半分以下に限局している
pT2b	片葉の半分を超えて進展しているが、両葉にはまたがらない
pT2c	両葉にまたがっている
pT3	前立腺外進展
pT3a	前立腺外進展または膀胱頸部への顕微鏡的浸潤**
pT3b	精嚢浸潤を認める
pT4	膀胱、直腸への浸潤

*注：病期学的病期にはT1の分類は存在しない。

**注：切除断端陽性の場合には、「R1」（顕微鏡的残存あり）と付記するべきである。

所属リンパ節 (N)

臨床病期

NX	所属リンパ節の評価が行われなかった
N0	所属リンパ節転移を認めない
N1	所属リンパ節（1つまたは複数）に転移を認める

病理学的病期

PNX	所属リンパ節の採取が行われなかった
pN0	陽性の所属リンパ節を認めない
pN1	所属リンパ節（1個または複数）に転移を認める

遠隔転移 (M) *

M0	遠隔転移を認めない
M1	遠隔転移を認める
M1a	所属リンパ節以外のリンパ節
M1b	骨
M1c	その他の部位（骨病変の有無は問わない）

*注：転移部位が複数存在する場合は、そのうちで最も進行したカテゴリーを採用する。pM1cが最も進行したカテゴリーである。

イリノイ州シカゴのAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science + Business Media, LLC (SBM) 社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第7版 (2010年) である。(病期分類表の裏付けとされた完全な情報およびデータについては www.springer.com を参照。) 本資料の引用については、すべて出典としてAJCCと明記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

つづく

解剖学的病期/予後分類*

病期	T	N	M	PSA	グリソンスコア
I 期	T1a-c	N0	M0	PSA<10	グリソンスコア≤6
	T2a	N0	M0	PSA<10	グリソンスコア≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	グリソンスコア X
IIA 期	T1a-c	N0	M0	PSA<20	グリソンスコア 7
	T1a-c	N0	M0	PSA≥10<20	グリソンスコア≤6
	T2a	N0	M0	PSA<20	グリソンスコア≤7
	T2b	N0	M0	PSA<20	グリソンスコア≤7
IIB 期	T2b	N0	M0	PSAX	グリソンスコア X
	T2c	N0	M0	問わない	問わない
	T1-2	N0	M0	PSA≥20	問わない
III 期	T1-2	N0	M0	問わない	グリソンスコア≥8
	T3a-b	N0	M0	問わない	問わない
IV 期	T4	N0	M0	問わない	問わない
	すべてのT	N1	M0	問わない	問わない
	すべてのT	すべてのN	M1	問わない	問わない

*注：PSA 値またはグリソンスコアが不明の場合は、T 因子と判明している PSA 値またはグリソンスコアに基づいて病期を決定すべきである。

組織型

この分類は腺癌および扁平上皮癌に適用され、肉腫および前立腺の移行上皮癌には適用されない。前立腺腺癌の亜型に対する修飾語には、粘液性、印環細胞、導管型、腺扁平上皮、神経内分泌小細胞癌などがある。前立腺の移行上皮（尿路上皮）癌は尿道腫瘍に分類される。組織学的な確定診断がなされるべきである。

病理組織学的異型度（G）

グリソンスコアは、前立腺癌本来の特徴である形態学的な多様性を考慮に入れていること、また数件の研究によって予後予測における価値が確立されていることから、異型度分類では第一選択の方法として推奨される。1 番目と 2 番目に優勢なパターンについてスコア（それぞれ 1~5 点）を決定した後、それらを加算して合計スコアを算出する。したがって、スコアは 2 点から 10 点までとなる。針生検で検出されて診断された前立腺癌の場合、その大多数がグリソンスコア 6 以上と判定される。（確認できた病巣がただ 1 つのパターンのみの場合は、そのスコアを両グレードとして報告するべきである。例えば、グリソンパターン 3 の病巣を 1 つだけ認めた場合は、グリソンスコアは 3+3=6 と報告する。）根治的前立腺摘除術において 3 番目のパターンが認められた場合は、コメントを付記した上で、グリソンスコアには反映させない。根治的前立腺摘除術の切除標本は、優勢な結節や離れた腫瘍結節を特定できる系統立てられた方法で処理すべきである。優勢な結節が認められる場合は、その結節が最高の異型度および/または病期の病巣であることが多いため、この結節のグリソンスコアについて別に言及するべきである。

グリソンスコア X

グリソンスコア≤6

グリソンスコア 7

グリソンスコア 8~10

グリソンスコアの評価が不可能である

高分化（軽度の退形成）

中分化（中等度の退形成）

低分化/未分化（著明な退形成）

イリノイ州シカゴのAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science + Business Media, LLC（SBM）社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第7版（2010年）である。（病期分類表の裏付けとされた完全な情報およびデータについては www.springer.com を参照。）本資料の引用については、すべて出典としてAJCCと明記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

概要	MS-2
期待余命の推定	MS-2
リスクによる層別化	MS-2
画像検査	MS-3
経過観察	MS-4
Active surveillance	MS-4
根拠	MS-5
適用	MS-5
サーベイランスプログラムおよび再分類基準	MS-6
根治的前立腺摘除術	MS-7
骨盤リンパ節郭清術	MS-8
放射線療法	MS-9
外照射療法	MS-9
体幹部定位放射線治療	MS-10
密封小線源治療	MS-11
陽子線治療	MS-12
転移に対する放射線療法	MS-12

その他の局所療法	MS-13
アンドロゲン遮断療法	MS-13
ADTの種類	MS-13
低リスク患者に対するADT	MS-14
中リスク患者に対するADT	MS-14
高リスクまたは超高リスク患者に対するADT	MS-14
根治的前立腺摘除術後のアジュバントADT	MS-15
生化学的再発に対するADT	MS-15
リンパ節または転移病変に対するADT	MS-16
従来ADTの有害作用	MS-16
CRPCに対するホルモン療法	MS-18
化学療法および免疫療法	MS-19
ドセタキセル	MS-19
カバジタキセル	MS-19
Sipuleucel-T	MS-20
CRPCにおける骨の健康状態に関連する薬剤	MS-20
NCCNの推奨	MS-21
前立腺癌の初回診断	MS-21
初回の臨床評価および病期評価	MS-21
超低リスク群	MS-21
低リスク群	MS-22
中リスク群	MS-22
高リスク群	MS-22
超高リスク群	MS-22
リンパ節転移例と遠隔転移例	MS-23
疾患モニタリング	MS-23
根治的前立腺摘除術後の補助または救済療法	MS-24
放射線療法後の再発	MS-25
ADTによる治療歴のない進行例の管理	MS-26
去勢後再燃前立腺癌 (CRPC)	MS-26
要約	MS-30
表1. 北米における active surveillance の成績	MS-30
参考文献	MS-31

概要

前立腺癌は肺癌を上回り男性で最も多くみられる癌となっている。この変化については、前立腺特異抗原（PSA）検査によるスクリーニングによって多数の早期前立腺癌が発見されたことに起因するとの認識が一般に受け入れられている。2014年には233,000例が新たに診断されると推定されており、前立腺癌は2014年に発生する男性の新規癌症例の27%を占めると予想されている¹。幸いにも、前立腺癌による年齢調整死亡率は低下している（1994年から2001年まで毎年-4.1%ずつ）。2014年の前立腺癌による死亡数は29,480例と予測されている¹。前立腺癌の生物学的悪性度が低くなっているのだから、この比較的低い死亡率は、早期発見と治療に対する一般大衆の意識向上がこの頻度の高い癌による死亡率に影響を及ぼし始めていることを示唆している。しかしながら、期待余命に影響を及ぼさない前立腺癌にも早期発見と治療がなされるようになった結果として、不必要な副作用が発生し、患者の生活の質や医療費面での損失につながっており、早期発見検査としてのPSAおよび直腸指診（DRE）の価値は減少してきている。

期待余命の推定

期待余命の推定値は初回治療において重要な要因であり、active surveillance や経過観察を考慮する場合には特に重要となる。集団の期待余命を推定することは可能であるが、この推定値を個々の患者に外挿することはやや困難である。期待余命はMinnesota Metropolitan Life Insurance Table もしくは Social Security Administration Life Insurance Table を用いて推定し²、その患者の健康状態が集団の上位25%に入ると考えるか下位25%に入ると考えるかによって、それぞれ推定値の50%を加算または減算することで、個々の患者に合わせた調整が可能である³。例えば、65歳米国人男性の Social Security Administration Life Expectancy は16年である。上位25%の健康状態と判断された場

合、期待余命は24年となる。一方、下位25%の健康状態と判断された場合には期待余命は8年となる。したがって、65歳の男性で健康状態が非常に不良または極めて良好と判断された場合には、NCCN ガイドラインによる治療に関する推奨内容が劇的に変わる可能性がある。

リスクによる層別化

至適な前立腺癌治療を行うには、前立腺に限局した癌である可能性や所属リンパ節転移の可能性、治療後に進行あるいは転移を起こす可能性、根治的前立腺摘除術が不成功に終わった場合に補助または救済放射線療法で癌を制御できる可能性など、様々なリスク評価が必要となる。前立腺癌を最もよく特徴づける指標は臨床（TNM）病期であり、これはDRE所見、生検グリソンスコアおよび血清PSA値によって決定される。画像診断法（超音波、MRI）についても精力的な研究が行われてきたが、現時点では病期分類に不可欠な補助検査としては受け入れられていない。

当NCCNガイドラインでは、病期、悪性度、PSA値という最低限の情報により患者を複数のリスク群に層別化するリスク分類法を取り入れている。このリスク群は、考慮すべき適切な選択肢を選ぶため、また根治的な局所療法の施行後に生化学的再発（biochemical failure）が起こる確率を予測するために用いられる⁴。このリスク分類はすでに広く公表され妥当性も検証されており、治療の推奨に対して臨床病期単独よりも優れた根拠とされている^{5,6}。当NCCNガイドライン委員会は、各リスク群内に不均一性がみられることを認識した。例えば、12,821人の患者を対象とした解析において、臨床病期（T2b~T2c）により中リスク群と分類された患者では、グリソンスコア（7）またはPSA値（10~20ng/mL）に従って分類された患者と比べて再発リスクが低かったことが報告されている⁷。臨床病期（T3a）により高リスク群と分類された患者についても、グリソンスコア（8~10）またはPSA値（>

20ng/mL)により分類された患者と比べて無再発生存率が優れているという同様の傾向が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。

PSA 再発までの期間予測の計算に用いる臨床的な関連情報が多いほど、結果はより正確となる。Partin table^{8,9}は、臨床的限局性前立腺癌患者のカウンセリングに広く用いられるようになった最初のものである。この表を用いれば、個々の患者の臨床病期、グリソンスコアおよび PSA 値から、各病理学的病期の癌が存在する確率 (95%信頼区間) を求めることができる。ノモグラムとは、一連の入力データ (変数) から転帰を予測するための道具である。ノモグラムでは実際の値にかかわらず関連する複数の予後変数を組み合わせて用いるため、リスク群よりも個々の患者についてより正確な予測が可能となる。

ノモグラムは、active surveillance¹⁰、根治的前立腺摘除術¹¹⁻¹³、根治的前立腺摘除術中の神経血管束温存¹⁴⁻¹⁶ または骨盤リンパ節郭清 (PLND) の省略¹⁷、密封小線源治療^{11,18,19}、外照射療法 (EBRT)^{11,20} を検討している患者が治療法を決定する際の情報提供手段として用いることができる。生化学的無増悪生存期間については、年齢、診断時の血清 PSA 値、病理学的悪性度および病理学的病期を用いて術後に再評価することが可能である^{21,22}。根治的前立腺摘除術が不成功に終わった場合に補助または救済放射線療法 (RT) が成功する可能性についても、ノモグラムを用いて評価することができる^{11,23}。

現在のところ完璧な正確性を有する予測モデルはないが、転移^{11,22,24,25}と癌特異的死亡^{13,26}についての予測モデルが存在する。競合する死因が他に存在することを考えれば、PSA 再発となった患者でも、遠隔転移による臨床症状の発現や前立腺癌による死亡を経験するほど長期に生存する患者は少数であろう。PSA 倍加時間が短い患者では死亡リスクが最も高くなる。一方、PSA 再発は必ずしも臨床的意義があるわけではないため、死亡リスクの尺度としては PSA 倍加時間の方がより有

用となる可能性がある²⁷。当 NCCN ガイドライン委員会は、臨床的限局性前立腺癌に対する治療法の選択に際して NCCN のリスク群を用いるとともに、付加的な情報や各症例個別の情報を提供するべくノモグラムを使用することを推奨している。

画像検査

画像診断技術は腫瘍の転移および再発の発見に有用である。解剖学的な画像診断技術としては、X 線撮影、超音波検査、CT、MRI などがある。機能的な撮像法としては、放射線核種による骨スキャン、PET、スペクトロスコピーや拡散強調画像法 (DWI) といった先端的な MRI 技術などがある。

経直腸的超音波検査 (TRUS) は、前立腺の解剖学的評価に最もよく用いられる方法である。TRUS は経直腸生検のガイドとして用いられ、手術後に生化学的再発を来した患者に対して考慮することができる。

根治的前立腺摘除術の施行後に早期の生化学的再発を来した患者に対する画像検査の有用性は、術前の疾患リスクと再発後の病理学的病期および悪性度、PSA 値、PSA 倍加時間に依存する。術後の血清 PSA が低値の低リスクおよび中リスク群では、骨スキャンや CT で陽性となるリスクが非常に低い^{28,29}。根治的前立腺摘除術 (RP) 後に生化学的再発を来した患者 230 人に施行された連続 414 件の骨スキャンの解析では、PSA 値 10ng/mL 未満の患者における骨スキャン陽性率はわずか 4%であった³⁰。進行および転移について最もリスクの高い患者の層別化においては、連続した PSA の測定値が有用となり得る。一部の男性では、前立腺床内の良性前立腺組織のため、根治的前立腺摘除術後も検出限界以上の PSA 値が観察される。このような患者では PSA は低値で安定しており、前立腺癌の進行リスクは非常に低い³¹。

MRI では、拡散や増強などの組織特性に関して高解像度の付加情報を得ることができる。MRI では軟部組織のコントラストや特徴の把握が可能であり、先進的な計算法により機能評価を行うこともできる。経直腸コイルを使用すれば、画像の解像度を高めることができる³²。先端的な MRI 技術は、前立腺生検が陰性で PSA 値上昇または DRE 陽性となった患者で救済治療を考慮する際に特に有用となりうる。具体的には、経直腸 MRI、MR 灌流/拡散画像、コントラスト増強、MR スペクトロスコピーなどがある。Multiparametric MRI に有望な結果が示されており、最近のコンセンサス会議からの報告が検査の手順および報告の標準化に役立つはずである³³。

前立腺癌の検出および良性組織との鑑別のために C-11 コリン PET/CT が使用されている³⁴。生化学的再発を来した患者の病期の見直しにおけるこの技術の感度と特異度は、それぞれ 85%と 88%である³⁵。C-11 コリン PET/CT は、このような患者での遠隔転移の検出に有用となる可能性がある。

経過観察

経過観察では、症状が発生した場合や症状発生が迫っていることを示唆する診察所見や PSA 値の変化がみられた場合には緩和療法を実施することを前提とした上で前立腺癌の経過をモニタリングしていく。したがって、経過観察は active surveillance と異なる。経過観察の目標は、前立腺癌が死亡や重大な合併症を引き起こす可能性が低い場合に治療の可能性のない治療を避けることで生活の質を維持することにある。経過観察の主な利点は、不必要な根治的治療や ADT により生じる可能性のある副作用を避けられることにある。しかし、症状や懸念される PSA 値が認められる前に尿閉や病的骨折を来すリスクもある。

経過観察は、前立腺癌より大きな影響を及ぼす合併症を有する高齢ないし脆弱な患者に適用することができる。Johansson ら³⁶は、T0~T2

症例で診断の 15 年後に転移がみられた患者はわずか 13%であり、前立腺癌により死亡した男性は 11%のみであったことを認めた。期待余命が比較的短い前立腺癌患者では根治的治療が行われなため、できるだけ長期間経過観察を行うことは、医師の裁量に基づく妥当な選択肢である。モニタリングには PSA と DRE を含めるべきである。症状が生じたり、差し迫っている場合は、緩和的 ADT を開始することができる。

Active surveillance

Active surveillance (待機療法、待機的管理、治療の延期などとも呼ばれる) では、進行時には介入を行うことを前提とした上で積極的に病状の経過をモニタリングしていく。経過観察とは異なり、active surveillance は主に進行が緩徐と考えられる癌を有する比較的若年の患者に適用され、治療を先延ばしにしてその副作用を回避することを目的としている。このような患者は期待余命が比較的に長いいため、綿密なフォローアップを行うとともに、根治的治療の機会を逃すことがないように、癌の進行時には迅速に治療を開始すべきである。

Active surveillance の利点としては、1) 必ずしも必要ではない根治的な治療による副作用を回避できる、2) 生活の質と通常の生活を維持できる、3) 進行が緩徐な小さな癌に対する不必要な治療を確実に回避できる、4) 当初の費用を削減できる、などが挙げられる。一方で active surveillance の欠点としては、1) 根治的な治療の機会を逸する可能性がある、2) 治療を開始するまでの間に進行または転移を来す可能性がある、3) 進行性の強い大きな癌の場合には副作用が多くなり事態が複雑になる、4) 治療開始後の根治的前立腺摘除術において神経温存が困難となり、術後の性機能温存の可能性が低くなる、5) 未治療の癌を抱えて生きていくことで不安が増す³⁷、6) 頻繁な受診と定期的な前立腺生検が必要となる、7) 未治療で放置した場合の前立腺癌の長期的な自

然史が不明確である、8) 定期的な画像診断の実施時期とその価値が明らかにされていない、などが挙げられる。

根拠

当 NCCN ガイドライン委員会は、早期発見やスクリーニングのための PSA 検査の普及による前立腺癌の診断頻度増加に関連した過剰治療の問題について、依然として懸念を抱いている ([NCCN 前立腺早期発見ガイドラインを参照](#))。

以下に示す理由から、前立腺癌を有する男性の全員を診断および治療する必要性はあるかという議論が活発に続けられている。剖検での前立腺癌の発見率が高いこと³⁸、DRE および血清 PSA 値が正常でも前立腺生検が陽性となる頻度が高いこと³⁹、前立腺癌の発生率と死亡率の間に大きな差がみられること、ならびに前立腺癌に起因する死亡 1 件を予防するのにスクリーニングで発見された前立腺癌患者 37 人^{40,41}もしくは低リスク前立腺癌患者 100 人⁴²を治療する必要があると推定されること。European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) の一部であるイエテポリ研究の結果が発表されたことにより、前立腺癌に対する過剰治療と前立腺癌の早期発見の価値についての議論⁴⁰⁻⁴⁶に更なる情報がもたらされた⁴⁷。この研究では 20,000 人の男性が 1:1 にランダム化され、2 年毎に PSA 検査が施行され、前立腺生検の基準とする PSA のカットオフ値には 2005 年までは 3ng/mL、2005 年以降は 2.5ng/mL が採用されたが、これらのデザインと集団ベースの研究であったことから、前立腺癌の早期発見を目的とした PSA の適正な利用を最も良好に検討した研究であると広く認識されている。追跡期間は 14 年であり、European 研究全体での 9 年間や Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) 研究の 11.5 年間よりも長い。前立腺癌と診断された被験者の割合は、対照群の 8.2% に対してスクリーニング群では 12.7% であった。前立腺癌死亡率はスクリーニング群の 0.5% に対して対照群では 0.9% であり、前立腺癌死亡の絶対累積リスクの減少率は 40% であった (ERSPC では 20%、

PLCO では 0% であった)。最も印象的であったのは、患者の 40% が最初に積極的なモニタリングによる管理を受け、結果が解析された時点でもなお 28% が active surveillance を継続していたことである。前立腺癌死亡 1 例を予防するために 12 人の診断および治療が必要であった、ERSPC 全体では 37 人の治療が必要であった。したがって、適切に適用されれば、早期発見の試みは前立腺癌死亡率の減少につながるはずである。しかしながら、この死亡率の減少も、PSA 検査で発見され治療を受けた前立腺癌患者の最大 50% で行われているとされる過剰治療を代償として得られたものである⁴⁸。

前立腺癌の発見および進行に関する最良のモデルによれば、米国においてスクリーニングで発見された前立腺癌の 23~42% で過剰治療が行われており⁴⁹、PSA 検査での早期発見によるリードタイムバイアスは最大で 12.3 年と推定されている⁵⁰。当 NCCN ガイドライン委員会は、これらの新たなデータの発表を受けて、active surveillance が推奨されるべき男性について入念な検討を行っている。しかしながら当 NCCN ガイドライン委員会は、他の死因による死亡の可能性を推定する際の不確実性、超低リスクまたは低リスク前立腺癌の定義、治療の可能性を損なうことなく病勢の進行を検出できる可能性、治療による副作用の可能性と重大性などについても認識している。

適用

「臨床的意義のない (insignificant)」前立腺癌を病理学的に予測するための臨床基準が Epstein らによって提唱された⁵¹。臨床的意義のない前立腺癌は次の条件をすべて満たすものとされる：臨床病期が T1c、生検グリソンスコアが 6 以下、生検での陽性コア数が 3 未満、前立腺癌組織の占拠率が全コアで 50% 以下、PSA density (PSAD) が 0.15ng/mL/g 未満。この基準は有用であるが、医師が唯一の意思決定者としてこの基準を使用することには警戒が必要である。この Epstein の基準によって臨床的意義がないと判定された癌の実に 8% が術後の検討で臓器限局性でないと判明したとの報告がある^{21,52}。一方、改善

された可能性のある新しいノモグラムもある⁵³。この定義を基に改変されたノモグラムが数多く提唱されてきたが (Bastian らによるレビュー⁵⁴)、当 NCCN ガイドライン委員会では、臨床的意義のない前立腺癌は (血清 PSA 値により早期に発見された場合は特に) 期待余命 20 年未満の男性にとってほとんど脅威とならないという見解でコンセンサスを得ている。超低リスク前立腺癌の米国人患者では前立腺癌死亡のリスクが非常に小さいという知見については、PSA 検査での早期発見によって生じるリードタイムバイアスが 55 歳で 12.3 年、75 歳で 6 年と推定されている⁵⁰ ことから信頼性が高まっている。

Active surveillance の役割は、PSA 検査によって診断が早期化するにつれて増していくはずである。しかしながら、この待機的な戦略と即時の治療を比較したランダム化試験やコホート研究の結果は、一部には患者集団の不均一性のために一定していない (Sanda & Kaplan によるレビュー⁵⁵)。

結局のところ、患者に active surveillance を勧める場合は、期待余命、全身的な健康状態、疾患の特徴、治療による副作用の可能性、患者の意向など、数多くの因子を症例毎に注意深く比較検討する必要がある。超低リスクの基準を満たすアフリカ系米国人の患者では他の人種の患者と比べてグレードの上昇と予後不良の病理所見の頻度が高かったことが報告されているため、人種が考慮すべき更なる重要因子として浮上してきている⁵⁶。

サーベイランスプログラムおよび再分類基準

主要な active surveillance の検討では、再分類にそれぞれで異なる基準が採用されている⁵⁷⁻⁶¹。各研究において再分類の基準を満たした被験者の割合は、トロントの経験では中央値で 7 年間の追跡により 23%⁵⁹、Johns Hopkins University School of Medicine の経験では中央値で 3 年間の追跡により 33%⁶¹、University of California at San Francisco (UCSF) の経験では中央値で 3.5 年間の追跡により 16%であった (表

1)⁵⁸。この再分類基準の不確実性と根治的な治療機会を逃したくないという願望が動機となり、一般的に使用される再分類基準の妥当性を検証した研究がこの 1 年間で数件報告された。トロントの研究では、PSA 倍加時間 3 年未満という治療開始条件は、カットオフ値を 10 または 20ng/mL とした PSA 値、様々な方法で計算した PSA 倍加時間、2ng/mL/年をカットオフ値とした PSA 年間増加度などを採用しても改善できなかったことが示された⁶²。Johns Hopkins University のグループは、生検によるグリソンパターン 4~5 または腫瘍体積の増加を唯一の再分類基準として採用した。年 1 回の前立腺生検プログラムに 290 人の男性が参加し、中央値で 2.9 年間の追跡期間中に再分類が確認された被験者は全体の 35%であった⁶³。残念ながら、PSA 倍加時間 (AUC 0.59) と PSA 年間増加度 (AUC 0.61) のどちらについても前立腺生検による再分類結果との間に関連は認められなかった。どちらのグループも、PSA kinetics は定期的な前立腺生検に取って代わる指標とはなりえないが、前立腺生検による再分類についても、生検で再分類された男性の大半に対して治療が行われることから、治療開始の基準や生存率の減少という観点で評価することは困難になっていると結論付けている。

リスクは小さいように見えても悪性度の高い成分が成長している可能性を確認するために再生検が有用となるが⁶⁴、その結果は予後に影響することもあり、したがって active surveillance の継続か根治的な局所療法への切替えかの決定にも影響を及ぼしうる。Johns Hopkins の研究では、1 年毎の前立腺生検でグリソンパターン 4 が認められた男性全員に治療を行うという方針により、現在までのところ全 769 例に前立腺癌死亡は 1 例も認められていない⁶¹。しかしながら、グリソンパターン 4 に進行した男性全員に治療の必要があるか否かは依然として不明である。根治的介入の成功可能性を維持した最適な治療開始条件を同定するべく、現在も研究が続けられている。

トロントの研究グループは、450 人の経験から前立腺癌により死亡した患者 3 例について発表した⁵⁹。この 3 例はおそらく active

surveillance への登録時点で転移を来していたと考えられ、その事実を受けてこのグループは active surveillance の提案基準を修正した。中央値で 6.8 年間の追跡の結果、参加した 450 人全体での全生存率は 78.6%、前立腺癌特異的生存率は 97.2%であった⁵⁹。30% (145 人) が進行と判定され、その理由は 8%はグリソンスコアの上昇、14%は PSA 倍加時間 3 年未満、1%が前立腺の小結節の発見、3%が患者の不安であった。この 145 人中 135 人が治療を受け、その内訳は根治的前立腺摘除術が 35 人、RT 単独または RT とアンドロゲン遮断療法 (ADT) との併用が 90 人、ADT 単独が 10 人であった。このうち 110 人についてフォローアップの結果が得られており、5 年生化学的無増悪生存率は根治的前立腺摘除術を受けた患者で 62%、放射線療法を受けた患者で 43%であった。以上とは対照的に、Johns Hopkins University での経験⁶¹では、active surveillance を開始して診断から中央値で 2 年の期間中に 192 人が治療を開始していたが、根治的前立腺摘除術を受けた患者における 5 年生化学的無増悪生存率は 96%であり、放射線療法を受けた患者では 75%であった。これらのデータは、active surveillance の実施中に進行して根治的前立腺摘除術を受けた患者 74 例を臨床的パラメータについてマッチングさせた 148 人と比較した UCSF のデータとは対照的である。この 2 群間でグリソングレード、病理学的病期、断端陽性率は同程度であった。Active surveillance の実施中に進行して根治的前立腺摘除術による治療を受けた群では、中央値で 37.5 年間の追跡期間中に 1 例にも生化学的進行が認められなかったのに対し、初回治療として根治的前立腺摘除術を受けた群では、中央値で 35.5 年間の追跡期間中に生化学的進行が認められなかった患者の割合は 97%であった。

当委員会は、active surveillance を推奨する際の基準、active surveillance を実施する際の再分類基準ならびに active surveillance のスケジュールについて、更なる臨床研究を取り急ぎ実施する必要がある

り、特に、残念ながら患者への負担増大につながっている前立腺生検に関する検討が急務であると考えている。文献によると、前立腺生検を受ける男性では 7%もの頻度で有害事象が発生しており⁴⁴、尿路感染症を発症した患者はフルオロキノロン系薬剤に抵抗性である場合が多く⁶⁵、特に性機能の温存に関係することから複数回の生検が施行された後では根治的前立腺摘除術が技術的に困難になる可能性がある⁶⁶。

根治的前立腺摘除術

根治的前立腺摘除術は、腫瘍が前立腺に限局していると臨床的に判断される症例で適切となる。しかし、周術期合併症の可能性があることから、根治的前立腺摘除術は期待余命が 10 年以上の患者にのみ施行されるべきである。Stephenson らの報告によると¹³、根治的前立腺摘除術を受けた患者の 15 年前立腺癌特異的死亡率は 12% (低リスク群では 5%) と低かったが、この良好な予後が手術の有効性によるものか PSA 時代に発見された癌の死亡率がそもそも低いことによるものかは明らかでない。

早期前立腺癌患者 695 人 (大半が T2) を対象としたランダム化試験において、根治的前立腺摘除術と待機療法 (watchful waiting) の比較が行われた⁶⁷。中央値で 12.8 年間の追跡により、根治的前立腺摘除術群の疾患特異的生存率、全生存率、転移および局所進行のリスクに有意な改善が認められた。全体で見ると、死亡を 1 例予防するために治療が必要となる患者数は 15 人であり、この数字は 65 歳未満の患者では 7 人まで減少した。この試験の結果は根治的前立腺摘除術を治療選択肢として支持する質の高いエビデンスとなっている。

高リスクまたは超高リスクであっても根治的前立腺摘除術が有益となりうる患者もいる。生検時のグリソンスコアが 8~10 で根治的前立腺摘除術を受けた患者 842 人の解析では、転帰不良の予測因子として、

PSA 値>10ng/mL、臨床病期 T2b 以上、グリソンスコア 9 または 10、高グレードの癌が検出された生検コア数、コアの病変占拠率が 50%以上などが同定された⁶⁸。これらの特徴を認めない患者では、予後不良の所見を認めた患者と比較して、根治的前立腺摘除術後の 10 年生化学的無再発生存率と疾患特異的生存率が高かった（それぞれ 31% vs. 4% と 75% vs. 52%）。

根治的前立腺摘除術は、RT による初回治療後に生化学的再発を来した患者では救済治療の選択肢となるが、初回治療として根治的前立腺摘除術が施行された場合と比べて、合併症（失禁、勃起障害、膀胱頸部硬化症）の発生率は依然として有意に高い^{69,70}。10 年全生存率および癌特異的生存率の範囲は、それぞれ 54~89% と 70~83% であった⁶⁹。

手術手技と有害作用

恥骨後式と経会陰式のどちらの到達法でも大半の患者で癌の長期制御が達成されており、手術件数の多い施設の経験豊富な外科医による手術成績は一般に良好である^{71,72}。一方、ロボット支援腹腔鏡下根治的前立腺摘除術も広く行われており、熟練した外科医が施行する場合の手術成績は従来のアプローチによる手術に匹敵すると考えられている^{73,74}。8,837 例を対象としたコホート研究によると、米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) と Medicare の情報を結びつけたデータから、低侵襲手術は開腹下の根治的前立腺摘除術と比べて入院期間の短縮、輸血の必要性の減少、手術合併症の減少につながっていたが、失禁および勃起障害の発生率が高かったことが判明した⁷⁵。追加治療の有無⁷⁵や断端陽性率⁷⁶を指標とした場合には、ロボット支援手術と開腹手術の腫瘍学的成績はほぼ同等であったが、より長期の追跡が必要である。19 の観察研究（3,893 例）をまとめたメタアナリシスの報告によると、低侵襲手術では開腹手術と比べて失血量が少なく輸血率も低かった⁷⁶。断端陽性のリスクは同程度

であった。最近の 2 つのメタアナリシスでは、12 ヶ月後の尿禁制⁷⁷と性機能回復⁷⁸において、開腹手術と比べてロボット支援下手術が統計学的に優位であることが示された。

限局性前立腺癌患者 1,655 人を対象とした Prostate Cancer Outcomes Study の解析では、根治的前立腺摘除術または RT 施行後の長期の機能的転帰が比較された⁷⁹。2 年後および 5 年後の時点で、根治的前立腺摘除術を受けた患者は尿禁制と勃起機能の維持率がより高く、便意切迫がより低率であることが報告された。しかしながら、15 年後の時点では有意な差は認められなかった。32,465 人の患者を対象とした大規模な後ろ向きコホート研究では、RT を受けた患者は、根治的前立腺摘除術を受けた患者より泌尿器科的処置の 5 年発生率が低かったが、入院、直腸または肛門の処置、開腹下での外科的処置、二次悪性腫瘍の発生率が高かった⁸⁰。

根治的前立腺摘除術後の尿禁制の回復は、前立腺尖部より遠位の尿道を温存するとともに遠位括約筋機構の損傷を回避することによって改善される可能性がある。膀胱頸部の温存によって尿の制御のより迅速な回復が得られる可能性がある⁸¹。吻合部狭窄は長期の失禁リスクを高めるが、近年の手術手技ではその頻度は減少している。勃起機能の回復には、陰茎海綿体神経の温存の程度、手術時の年齢および術前の勃起機能が直接関係する。また神経温存によって排尿機能にも改善がみられたという報告がある⁸²。神経血管束が広範に切除された患者に対して切除された神経を神経移植片で置換する試みの有効性は明らかではない⁸³。

骨盤リンパ節郭清術

PLND の施行については、リンパ節転移の確率を考慮して決定すべきである。PLND 施行のカットオフ値として当 NCCN ガイドライン委員

会は、陽性骨盤リンパ節の 12.1%を見逃すものの PLND を 47.7%回避できることを根拠として⁸⁴、2%という値を採用している。

PLND としては拡大郭清を行うべきである^{85,86}。拡大 PLND では、前方を外腸骨静脈、外側を骨盤側壁、内側を膀胱壁、後方を骨盤底、遠位側をクーパー靱帯、近位側を内腸骨動脈に囲まれた領域内にあるすべてのリンパ節を周囲の組織を含めて郭清する。拡大郭清によってより多くのリンパ節を摘出すれば、リンパ節転移を発見する可能性が高くなるため、より完全な病期分類が可能となる⁸⁷⁻⁸⁹。より広範なリンパ節郭清によって生存率の改善がみられることがいくつかの研究から示唆されており、おそらくは顕微鏡的転移巣の除去によるものと考えられる^{88,90-92}。PLND は腹腔鏡下、ロボット支援下、開腹下のいずれでも安全に施行でき、これら 3 つにおける合併症発生率はほぼ同等のはずである。

放射線療法

外照射療法

RT 技術の進歩により、この数十年間で、より多くの線量を安全に照射することが可能になった。三次元原体照射療法 (3D-CRT) は、治療実施時の体内構造物の位置を捉えた CT 画像をコンピュータソフトウェアを用いて統合することにより、晩期障害のリスクを低く抑えつつ累積線量を高めることを可能にする^{24,93-95}。3D-CRT と比べて、副作用を増やすことなく消化管毒性のリスクと救済療法の頻度を有意に減少させることから、実診療では第 2 世代の三次元照射技術である強度変調放射線療法 (IMRT) が使用されることが増えつつあるが⁹⁶、治療費は増加する⁹⁷⁻⁹⁹。

また、照射マージンを減らし治療精度を確保する上では、3D-CRT と IMRT のどちらの場合も、日々移動する前立腺の位置を毎回確認する画

像誘導放射線治療 (IGRT) が不可欠となる。一方、超音波画像法などの画像診断技術や埋め込みマーカー、電磁的な原理を利用した標的設定法や動体追跡法、直腸バルーンなどにより、治癒率を改善し、合併症を減らせる可能性がある。

これらの照射技術によって、より安全な線量増加が可能となったが、線量増加が生化学的な転帰の改善につながることでランダム化試験の結果から示唆されている¹⁰⁰⁻¹⁰³。T1b~T3 の前立腺癌患者 301 人を対象とした線量増加試験の解析結果が Kuban らによって発表された¹⁰³。中央値で 8.7 年間の追跡により、78Gy 照射群では 70Gy 照射群と比べて生化学的または臨床的無再発率が高かった (78% vs 59%、 $P=0.004$)。この差は診断時の PSA 値が 10ng/mL を超える患者ではさらに大きかった (78% vs 39%、 $P=0.001$)。この結果から考えれば、もはや従来の 70Gy の線量で十分とは考えられない。低リスク群では、前立腺に対して (場合により精嚢も含めて) 総線量 75.6~79.2Gy を従来の分割法で照射するのが適切である。中および高リスク群での線量は最大 81.0Gy までとすべきである^{97,104,105}。中程度に分割数を減らした画像誘導 IMRT (1 回線量 2.4~4Gy で 4~6 週間) が複数のランダム化試験で検証されており、有効性と毒性は従来の分割法の IMRT と同程度であった^{106,107}。臨床的に適応がある場合は、このような RT 技術を従来の分割照射の代替法として考慮することができる。

原発性前立腺腫瘍の EBRT には、根治的前立腺摘除術にはない特徴的な利点がいくつか存在する。RT では、出血や輸血関連の有害事象といった手術に伴う合併症に加えて、心筋梗塞や肺塞栓症などの麻酔に伴うリスクも回避できる。3D-CRT と IMRT は広く普及しており、幅広い年齢層の患者に対して施行可能である。EBRT では尿失禁および尿路狭窄のリスクが低く、短期的には勃起機能を温存できる可能性も高い¹⁰⁸。

EBRT の欠点としては、8~9 週間という治療期間が挙げられる。治療中には最大 50%の患者において何らかの膀胱または腸管症状が一過性に発生する。放射線直腸炎による遷延性の直腸症状のリスクもわずかながら確かにあり、勃起障害のリスクは経時的に増加していく^{108,109}。さらに、再発した場合の救済治療としての根治的前立腺摘除術では、最初から根治的前立腺摘除術を行う場合よりも合併症のリスクが高くなる¹¹⁰。RT の禁忌としては、骨盤照射の既往、直腸の活動期の炎症性疾患、フォーリーカテーテルの永久留置などがある。相対的禁忌としては、膀胱容量が非常に小さい、中等度または重度の慢性下痢、恥骨上カテーテル法を必要とする下部尿路閉塞、非活動期の潰瘍性大腸炎などがある。

早期例に対する EBRT

EBRT は臨床的限局性前立腺癌に対する主要な治療選択肢の 1 つである。当 NCCN ガイドライン委員会では、近年の放射線療法 (RT) および手術の症例集積研究によれば、低リスク群では根治的前立腺摘除術と RT とで無増悪生存率はほぼ同等である、という見解でコンセンサスに達している。密封小線源治療+EBRT による治療を受けた患者 3,546 人を対象とした研究では、15~25 年間の追跡期間中、無病生存率は 73%の一定値を維持した¹¹¹。

高リスクまたは超高リスク患者に対する EBRT

高リスクおよび超高リスクの患者における EBRT の有効性が実証されている。ある研究では、計 415 人の患者が EBRT 単独群と EBRT+ADT (3 年間) 併用群にランダム化された¹¹²。別の試験 (RTOG8531) では、放射線療法を受けた T3 例の患者 977 人がアジュバント ADT 群と再発時 ADT 群にランダム化された¹¹³。被験者の大半が T3 症例であった他の 2 つのランダム化第 III 相試験では、放射線療法との併用下または単独での長期 ADT が評価された^{114,115}。以上の 4

試験のいずれにおいても、単独群と比べて併用群に疾患特異的生存率および全生存率の改善が認められた。

体幹部定位放射線治療

前立腺癌の増殖が比較的遅いことは、その α/β 比の低さに反映されており¹¹⁶、具体的には 1~4 とした報告が最も多く見受けられる。これらの値は直腸粘膜のそれと同程度である。RT の施行例で報告されている毒性の大半は腫瘍の周辺組織に関係した毒性であるが、前立腺癌組織の α/β 比が周辺組織のそれと同程度かそれ以下であるため、照射野を適切に設計して極度に分割数を減らしたスケジュールを採用することで、晩期毒性のリスクを増加させることなく、同程度の癌制御率が得られるはずである。

体幹部定位放射線治療 (SBRT) は、5 回以下の分割数で標的の形状に高度に合わせた高線量照射を行う、新しい治療技術であるが、これは画像ガイド下での正確な照射が可能でなければ安全に施行することはできない¹¹⁷。中央値で 6 年という長期追跡を行った単一施設の症例集積研究では、生化学的無増悪生存率は非常に優れており、早期毒性 (膀胱、直腸、生活の質) は他の標準的な照射法と同様であった¹¹⁶⁻¹²²。第 II 相試験の併合解析によれば、5 年生化学的無再発生存率は、低、中、高リスク患者でそれぞれ 95%、84%、81%であった¹²³。適切な技術的、物理学的、臨床的専門知識を有する施設では、SBRT を従来分割照射の代替法として慎重に考慮することができる。理論的に少分割照射では標準的な分割照射 (1 回線量 1.8~2.0Gy) と比べて晩期毒性が強まる可能性があることから、長期成績を評価するには、より追跡期間の長い前向き多施設共同研究のデータが必要である。

密封小線源治療

密封小線源治療は、初期の研究において高リスク例では EBRT より有効性が低いことが判明したことから、従来から低リスク症例を対象として用いられてきた^{6,124}。しかしながら、密封小線源治療の技術的進歩により、最新の密封小線源治療は高リスクの限局性および局所進行前立腺癌患者においても一定の役割を果たす可能性があることを示唆するエビデンスが増えてきている¹²⁵。密封小線源治療では、前立腺組織内に放射線源が留置される。現在、前立腺密封小線源治療には、低線量率（LDR）と高線量率（HDR）の2つの方法がある。

LDR 密封小線源治療

LDR 密封小線源治療では、前立腺内にシードを永続的に挿入する。このような低エネルギー線源から放出される放射線では照射距離が短いため、前立腺内部の癌組織に十分な線量を照射しつつ、一方で膀胱および直腸への過剰照射を回避することができる。最近の密封小線源治療技術では、放射性シードの配置および線量分布について改善が図られている。

密封小線源治療の利点は、治療が1日で完了するため日常生活の時間的損失がほとんどないことにある。適切に症例を選んだ場合、比較的長期間の追跡による癌制御率は低リスク群に対する根治的前立腺摘除術での制御率（90%以上）に匹敵するようである¹²⁶。さらに、経尿道的前立腺切除術（TURP）の治療歴がない患者の失禁リスクは極めて低く、短期的な勃起機能も温存される¹⁰⁹。密封小線源治療の欠点としては、全身麻酔の必要性や急性尿閉のリスクなどが挙げられる。刺激性の排尿症状が線源挿入後1年にもわたってみられる場合もある。またTURPの施行歴がある場合は、急性尿閉や膀胱頸部硬化症による失禁リスクが高くなり、多くの患者が数年にわたる進行性の勃起障害を来すことになる。一方のIMRTでは、急性および遅発性の泌尿生殖器毒

性の発生頻度が少なく、生化学的無再発率はヨウ素 125 またはパラジウム 103 シード永久挿入療法と同程度である^{127,128}。

単独療法としての密封小線源治療は低リスク群（cT1c~T2a、グリソングレード 2~6、PSA 値 10ng/mL 未満）で適応となる。中リスク患者では、密封小線源治療にネオアジュバント ADT および EBRT（45Gy）または EBRT のみを併用することができるが、その場合は合併症の発生率が高くなる^{129,130}。高リスク群の患者には密封小線源治療は不適であると一般には考えられている。

前立腺が非常に大きいまたは非常に小さい患者、下部尿路閉塞症状がみられる（国際前立腺症状スコアが高い）患者ならびに TURP の治療歴を有する患者は、密封小線源治療の理想的な候補とは言えない。このような場合は、線源の留置が困難となる可能性があり、副作用のリスクが高くなる。ネオアジュバント ADT によって前立腺を許容範囲まで縮小できる場合があるが、ADT による毒性の増強が予想される一方で、前立腺の縮小は得られない場合もある。線源の留置後には、治療の質を確認するために線量計算を行うべきである¹³¹。単独療法としての推奨処方線量はヨウ素 125 で 145Gy、パラジウム 103 で 125Gy である。

HDR 密封小線源治療

放射線源を一時的に挿入する HDR 密封小線源治療は、再発リスクが高い患者に対する EBRT に加えて、「追加 (booster)」線量をもたらす新しいアプローチである。EBRT（40~50Gy）と HDR 密封小線源治療を併用することにより、高リスクの限局例および局所進行例において急性および晩期毒性を最小限に抑えつつ、線量を増加させることが可能となる¹³²⁻¹³⁵。複数の研究から、EBRT に密封小線源治療を追加することで再発リスクが低下することが示されている¹³⁶⁻¹³⁸。高リスク患者 12,745 人で構成されるコホートの解析により、密封小線源治療単独（HR=0.66；95%CI 0.49~0.86）または密封小線源治療+EBRT（HR

=0.77 ; 95%CI 0.66~0.90) では EBRT 単独と比べて疾患特異的死亡率が低かったことが明らかにされた¹³⁹。一般的な追加線量としては、9.5~11.5Gy × 2 回、5.5~7.5Gy × 3 回、4.0~6.0Gy × 4 回などがある。HDR 治療単独で一般的に用いられるレジメンには 13.5Gy × 2 回などがある。

密封小線源治療と EBRT への ADT (2 または 3 年) の追加は、再発リスクが高い患者では一般的に行われている。これら 3 つを組み合わせた治療法の成績は非常に良好であり、9 年無増悪生存率と疾患特異的生存率はそれぞれ 87%と 91%に達する^{140,141}。しかしながら、ADT の要素が成績の改善に貢献しているか否かは依然として不明である。D'Amico らは、PSA 値が 20ng/mL 以上で臨床病期が T3/T4 またはグリソンスコアが 8~10 である患者 1,342 人で構成されるコホートを対象として研究を行った¹⁴²。この研究では、EBRT または ADT の追加は密封小線源治療単独の場合を上回る効果をもたらさなかった。3 つの治療法をすべて併用した場合には、密封小線源治療単独と比べて前立腺癌特異的死亡率の低下がみられた (調整 HR=0.32 ; 95%CI 0.14~0.73)。その他の解析では、密封小線源治療と EBRT に ADT を追加した場合の再発率の改善は認められていない^{143,144}。

どちらのリスク群においても、頻尿、尿意切迫および直腸痛のリスクは、LDR 小線源治療 (永久シード挿入療法) より HDR 小線源治療の方が低かった^{145,146}。Vargas ら¹⁴⁷からは、HDR 小線源治療の方が LDR 小線源治療よりも勃起障害のリスクが低くなると報告されている。

陽子線治療

代替の放射線源として陽子線を使用することも可能である¹⁴⁸。陽子線施設の建設と陽子線治療の実施にかかる費用は高額である¹⁴⁹。陽子線治療を受けた患者と EBRT による治療を受けた患者を比較した 2 つの研究により、早期毒性の発生率は同程度であることが示されている^{149,150}。治療後 3 カ月、12 カ月および 2 年以降の各時点で生活の質のデ

ータを前向きに収集した単一施設の報告から、失禁、腸管機能障害、勃起障害による問題が重大であることが判明している¹⁵⁰。おそらく最も懸念すべきは、勃起機能が正常であった患者で治療後も正常な機能を維持できた割合がわずかに 28%であったことである。

当 NCCN 委員会は、陽子線治療に関するレビューの中で ASTRO が示した次の声明に同意する: 「前立腺癌は、あらゆる部位の中で定位陽子線治療を受ける患者が最も多い癌である。しかしながら、その成績は IMRT と同程度であり、疾患管理の方法や晩期毒性の予防のいずれについても臨床データから明確な利点は示されていない。前立腺は、陽子線治療の役割を判断するに当たり更なる直接比較の臨床試験が必要になる部位と考えられる。さらに、本疾患における臓器移動の補正を含めた線量計算上の問題にも細心の注意を払う必要がある。最新のデータに基づけば、陽子線治療は前立腺癌に対する選択肢の 1 つであるが、光子線による既存の IMRT を上回る明確な有益性は実証されていない¹⁵¹。

転移に対する放射線療法

放射線療法は前立腺癌の骨転移による症状の緩和にも有効である。2013 年 5 月、米国食品医薬品局 (FDA) は、α 線放出放射性医薬品として塩化ラジウム 223 を承認した。このファースト・イン・クラスの放射性医薬品は、有症状の骨転移を来し、かつ内臓転移病変は認められない患者における転移性去勢後再燃前立腺癌 (CRPC) の治療を適応として承認された。この承認は、2 カ所以上に骨転移があり、内臓病変は認められない有症状の CRPC 患者 921 人を対象とした多施設共同第 III 相ランダム化試験の臨床データに基づくものであった¹⁵²。57% の患者にドセタキセルの投与歴があり、すべての患者が最善の支持療法を受けていた。被験者はラジウム 223 の静脈内投与 (月 1 回を 6 カ月間) とプラセボに 2 : 1 の比でランダム化に割り付けられた。プラセボとの比較で、ラジウム 223 は全生存期間を有意に改善し (中央値 14.9 カ月 vs. 11.3 カ月 ; HR=0.70 ; 95%CI 0.058~0.83 ; P<0.001) 、

最初の骨関連事象（SRE）発生までの期間を延長した（中央値 15.6 カ月 vs. 9.8 カ月）。グレード 3/4 の血液毒性の発生率が低く（好中球減少症 3%、血小板減少症 6%、貧血 13%）、おそらく放射線の到達距離が短いことが理由と考えられた¹⁵²。一方で薬剤の糞中排泄により、一般的には軽度の非血液学的副作用（悪心、下痢、嘔吐など）が発生した。

広範な転移を来した患者には、β線放出放射性医薬品が有効かつ適切な選択肢となり、有効な化学療法の適応がなくなった患者では特に重要となる¹⁵³。多くの患者で多発性の骨痛がみられるため、骨転移を標的とした全身治療によって、副作用を最小限に抑えつつ疼痛の緩和を図れる可能性がある。α線放出薬剤であるラジウム 223 とは異なり、β線放出薬剤は生存期間を延長することはなく、症状の緩和に用いられる。有痛性骨転移の治療用に開発された放射性医薬品で前立腺癌に最も頻用されるものとしては、ストロンチウム 89 (⁸⁹Sr) とサマリウム 153 (¹⁵³Sm) が挙げられる¹⁵⁴。

孤立性の症候性骨転移は EBRT で管理することができる。最近の研究によると、カナダおよび欧州では骨転移を伴う前立腺癌の治療として短期間の放射線療法が広く施行されていることが確認されている。8Gy × 1 回という短期間の治療では、30Gy の 10 回分割の場合と比べて有効性は同程度ある一方、費用は少額で済む¹⁵⁵。骨転移を有する患者 898 人を対象としたランダム化試験では、グレード 2~4 の急性毒性の頻度が 30Gy 群（17%）よりも 8Gy 群（10%）の方が低かったが（P=0.002）、再治療率は 30Gy 群（9%）よりも 8Gy 群（18%）の方が高かった（P<0.001）¹⁵⁶。American College of Radiology の治療ガイドラインに基づき、大半の患者では脊椎を除く骨転移に対する 8Gy 単回照射を施行すべきである¹⁵³。

その他の局所療法

凍結手術（凍結療法や cryoablation としても知られる）は、現在発展を続けている低侵襲の治療法であり、局所的な凍結によって腫瘍組織に損傷を与えるというものである。生化学的再発の定義は様々であったが、低リスク患者における凍結療法後の 5 年生化学的無病生存率は 65~92%と報告されている¹⁵⁷。ある報告では、片側に限局した前立腺癌では凍結療法と根治的前立腺摘除術で腫瘍学的な結果が同様になることが示唆された¹⁵⁸。Donnelly らの研究では¹⁵⁹、T2 または T3 の患者 244 人が凍結療法と RT のどちらかにランダムに割り付けられた。全例にネオアジュバント ADT が施行された。3 年全生存率および無病生存率に差は認められなかった。凍結療法を受けた患者で性機能が比較的不良と報告された¹⁶⁰。局所進行例については、62 人を対象とした小規模試験において、cryoablation 群の方が EBRT 群より 8 年生化学的無増悪生存率が低かったが、疾患特異的生存率と全生存率は同程度であった¹⁶¹。

高密度焦点式超音波治療（HIFU）や血管標的光線力学的治療（VTP）など、新たに登場してきた他の局所療法についても、更なる研究が必要である¹⁶²。

アンドロゲン遮断療法

ADT は、進行例における一次全身療法、あるいは限局性または局所進行前立腺癌における放射線療法と併用でのネオアジュバント/同時併用/アジュバント療法として施行される。

ADT の種類

ADT は両側精巣摘除術（外科的去勢）か黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH、ゴナドトロピン放出ホルモン [GnRH] としても知られる）アゴニストまたはアンタゴニスト（内科的去勢）によって行われ、両者の有効性は同等である。明らかな転移を認める患者で、LHRH ア

ゴニスト単独投与の当初にみられるテストステロン値の一過性上昇による症状発生のリスクが高い場合は、アンドロゲン受容体に結合するリガンドを減少させるべく、抗アンドロゲン剤を先に投与しておくか、最低 7 日間にわたり LHRH アゴニストと同時投与すべきである^{163,164}。性腺機能の低下をもたらす前にまず LHRH 受容体を刺激する LHRH アゴニストとは異なり、LHRH アンタゴニストはアンドロゲンの放出を急速かつ直接的に阻害する。そのため、初期のフレアアップ現象との関連性が指摘されていないことから、抗アンドロゲン剤の同時投与は不要である。内科的または外科的去勢と抗アンドロゲン剤との併用は、複合アンドロゲン遮断療法 (CAB) として知られる。ランダム化試験による前向き検討では、CAB に LHRH アゴニストと抗アンドロゲン剤の連続使用を上回る生存期間の延長効果は実証されていない¹⁶⁵。メタアナリシスのデータによれば、ピカルタミドは LHRH アゴニストの単剤療法と比べて全生存率を相対値で 5~20% 上昇させる可能性のあることが示唆されているが、この仮説を検証するために臨床試験が必要である^{166,167}。アンドロゲン経路 (androgen axis) のより完全な遮断 (フィナステリドまたはデュタステリド+抗アンドロゲン剤+内科的または外科的去勢の併用) については、去勢単独を上回る有益性は (あるとしても) わずかである¹⁶⁸。抗アンドロゲン剤単剤療法は内科的または外科的去勢ほどは有効でないようであり、最初の ADT としてルーチンに使用されるには至っていない。副作用は ADT と異なるが、抗アンドロゲン剤単剤療法は忍容性が高いようである。

低リスク患者に対する ADT

地域医療において、ADT は早期の低リスク患者 (特に高齢患者) に対する初回治療として一般的に用いられている。この治療法は、T1~T2 の高齢患者 19,271 人を対象とした大規模コホート研究によって検証された¹⁶⁹。経過観察のみの場合と比べて、ADT を受けている患者に生存期間の延長は認められなかった。したがって、高齢の早期前立腺癌患者に対してルーチンに ADT を施行することは控えるべきである。

中リスク患者に対する ADT

中リスク群の患者が全被験者の 20~60% を占めていた 3 つのランダム化試験 (TROG [Tran Tasman Radiation Oncology Group] 9601、DFCI [Dana Farber Cancer Institute] 95096、RTOG [Radiation Therapy Oncology Group] 9408) において、放射線療法への短期 ADT の追加による全生存率および癌特異的生存率の改善が認められた¹⁷⁰⁻¹⁷²。主に高リスク患者が募集された 4 番目の試験 (RTOG8610) では、癌特異的生存率でのみ有益性が認められた¹⁷³。中リスク群における RT への短期 ADT の追加は選択肢の 1 つである。

高リスクまたは超高リスク患者に対する ADT

「放射線療法」の節で考察したように、RT と併用での ADT は高リスクまたは超高リスク患者に対する有効な初回治療の 1 つである。複数のランダム化第 III 相試験において、単剤療法と比べて併用療法による疾患特異的生存率および全生存率の改善が一貫して認められた¹¹²⁻¹¹⁵。

高リスク群でのネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT については、短期より長期の実施を支持するエビデンスが多くなってきている。RTOG9202 試験では、RT 施行前から施行中にかけて 4 カ月間 ADT を受けた T2c~T4 の前立腺癌患者 1,521 人が対象とされた¹⁷⁴。被験者は治療を終了する群とさらに 2 年間 ADT を継続する群とにランダム化された。10 年時点で、長期 ADT 群では全生存を除くすべてのエンドポイントについて改善が示された。さらにグリソンスコア 8~10 の患者だけを対象としたサブグループ解析では、長期 ADT の全生存における優位性が示された (32% vs 45%、P=0.0061)。また EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 22961 試験でも、970 人 (大半が T2c-T3、N0 症例) の被験者において、RT と 6 カ月間の ADT との併用に 2.5 年間の ADT を追加することで生存率の向上が認められた¹⁷⁵。生涯にわたる ADT の施行を必須とした RTOG8531 試験の副次解析では、このプロトコルを順守し

た被験者では5年以内にADTを中止した被験者よりも生存率が良好という結果が得られた¹⁷⁶。

根治的前立腺摘除術後のアジュバントADT

根治的前立腺摘除術を受けた患者では、一般にネオアジュバントまたはアジュバントADTによる上乗せ効果は期待できない¹⁷⁷。根治的前立腺摘除術後のアジュバントADTの役割は、骨盤リンパ節転移陽性が認められる症例のみに限定されるが、この分野の報告では相矛盾する知見が得られている。Messingらの研究では、根治的前立腺摘除術の際にリンパ節転移陽性と診断された患者が即時ADT群と経過観察群にランダムに割り付けられた¹⁷⁸。中央値で11.9年間に及ぶ追跡の結果、即時ADT群に有意な全生存率の改善が認められた(HR=1.84; 95% CI 1.01~3.35)。しかしながら、あるメタアナリシスの結果を受けて、ASCOガイドラインでは病理学的にリンパ節転移が陽性と診断された前立腺癌患者にはADTは行うべきでないと記載された¹⁶⁵。リンパ節転移陽性患者731人で構成されるコホートの解析でも、根治的前立腺摘除術の術後4ヵ月以内にADTを開始する治療法について、経過観察との比較で生存期間の延長を示すことはできなかった¹⁷⁹。

限局性または局所進行前立腺癌患者に対するアジュバント療法としては、初回治療完了後の抗アンドロゲン剤単独療法(ビカルタミド)についても検討がなされてきたが、その結果からこの状況での使用は支持されなかった^{180,181}。

生化学的再発に対するADT

根治的治療の施行後にPSA値の上昇を認めるものの癌を示唆する症状や臨床所見が認められない患者においては、治療上のADTの役割を判断することは非常に難しくなる。このような患者の一部は最終的にその癌が原因で死亡する。癌を示す所見がPSA値の上昇だけである患者に対してADTが開始される時期は、PSA年間増加度、患者および医師の不安、短期的および長期的なADTの副作用に影響される。早期から

持続的ADTを施行することも許容されるが、癌の進行時まで綿密な経過観察を行って、その時点で適切な治療法を検討するというアプローチもまた選択肢の1つである。早期および遅延の定義(すなわちPSA値の基準をどうするか)については依然として議論があるものの、待機遅延ADTよりも早期ADTの方が優れているであろう。ADTの有益性は不明であるため¹⁶⁵、決定的な研究成果が得られるまでは個別化した治療を行っていくべきである。PSA値が高いかつ/またはPSA倍加時間が短い(PSA年間増加度が高い)患者と期待余命が長い患者には、より早期にADTを検討するように勧めるべきである。

間欠的ADTと持続的ADT

ADTはかなりの副作用を伴い、それらは一般に治療期間とともに増大する。間欠的ADTは、アンドロゲン遮断に続く再曝露のサイクルを繰り返すことで「アンドロゲン非依存性」への移行を遅らせることにより、治療による合併症を減少させ、生活の質を改善することが可能であるという前提に基づくアプローチである^{182,183}。

カナダ主導で実施されたPR.7試験では、生化学的再発を来した非転移性患者において間欠的ADTと持続的ADTが比較され、現時点で最良の第III相データが得られている。Crookらは¹⁸⁴、放射線療法後にPSAが3ng/mLを超えた患者1,386人を間欠的ADT群と持続的ADT群にランダムに割り付けた。中央値で6.9年間の追跡時点で、間欠的ADTは全生存期間で持続的ADTに劣っていなかった(それぞれ8.8年vs. 9.1年; HR=1.02; 95%CI 0.86~1.21)。間欠的ADT群(患者690人中120人)では、持続的ADT群(患者696人中94人)と比べて前立腺癌により死亡した患者が多かったが、これは持続的ADT群で非前立腺癌死亡が多かったことで相殺された。間欠的ADT群では、身体機能、疲労感、排尿障害、ほてり、性欲、勃起障害に中等度の改善が認められた。

試験対象集団が不均一であったため、このような無症状の患者集団のどの部分が治療による恩恵を受けたかは依然として不明である。このような患者の多くが害を被ることなく ADT を遅らせることができた可能性がある。この試験では対象集団の疾病負荷が小さく、発生した死亡の 59% が前立腺癌と無関係のものであり、疾患特異的死亡が他の原因による死亡を上回るまでには 6.9 年を超える追跡期間が必要になると考えられた。

同試験で予定外に行われた Cox 回帰分析において、持続的 ADT 群でグリソンスコアが 7 を超える患者では、間欠的 ADT 群でグリソンスコアが同じであった患者より生存期間が 14 ヶ月長かったことが示された¹⁸⁴。ただしこの解析には、病理所見の評価が中央判定ではなかったことと、グリソンスコアに基づくわずかな差を発見するには試験の検出力が不十分であったことが指摘されている。

リンパ節または転移病変に対する ADT

EORTC30846 試験では、未治療のリンパ節転移陽性患者 234 人が即時 ADT 群と待機遅延 ADT 群にランダム化された¹⁸⁵。開始後 13 年の時点で両群の生存率は同程度であったと報告されているが、非劣性を示すには検出力が不十分であった。

受診時から転移病変がみられる患者の初回治療では、ADT がゴールドスタンダードである¹⁶⁵。転移性前立腺癌の新規診断患者においては、7 ヶ月間の ADT 後に PSA 値が 4ng/mL 以下となることに、生存期間改善との関連が認められる¹⁸⁶。

間欠的 ADT と持続的 ADT

Hussain らは¹⁸⁷、SWOG (Southwest Oncology Group) 9346 試験において、転移例を対象として間欠的および持続的 ADT の評価を行った。ADT の導入から 7 ヶ月の時点で、PSA 値が 4ng/mL 以下に低下した (それによりアンドロゲン感受性を示した) 1,535 人の患者が間欠的

ADT と持続的 ADT のいずれかにランダムに割り付けられた。中央値で 9.8 年間の追跡では、生存期間中央値は間欠的 ADT 群が 5.1 年、持続的 ADT 群が 5.8 年であった。間欠的 ADT 群における死亡のハザード比は 1.10、90% 信頼区間は 0.99~1.23 であり、これは非劣性について事前に規定した上限である 1.20 を超えていた。著者らの記載によると、この生存に関する結果は決定的なものではなく、間欠的 ADT の方が死亡リスクが 20% 高いという仮説は否定できなかった。この試験では、間欠的 ADT を受けた患者の方が 3 ヶ月後の勃起機能と精神的健康状態が良好であったが、この差はそれ以降は有意でなくなった。

事後解析として実施された層別化解析では、minimal disease 例における生存期間中央値が、間欠的 ADT では 5.4 年であったのに対し、持続的 ADT では 6.9 年であった (HR=1.19; 95%CI 0.98~1.43)¹⁸⁷。進展例における生存期間中央値は、間欠的 ADT 群で 4.9 年であったのに対し、持続的 ADT 群では 4.4 年であった (HR=1.02; 95%CI 0.85~1.22)。ただし、これらのサブグループ解析は仮説生成型 (hypothesis-generating) の検討である。

従来 ADT の有害作用

ADT の有害作用としては、ほてり、vasomotor instability、骨粗鬆症、臨床的骨折の頻度上昇、肥満、インスリン抵抗性、脂質代謝の変化、糖尿病および心血管疾患リスクの増大など様々なものがある^{188,189}。一般に、持続的 ADT の副作用は治療期間が長くなるほど増加する。患者および医療提供者には治療開始前にこれらのリスクについて情報が与えられるべきである。

ADT 中の骨の健康

ADT では臨床的骨折のリスクが増大する。例えば、集団ベースの大規模研究では、ADT による 21~54% の骨折リスクの増大が報告されている¹⁹⁰⁻¹⁹²。治療期間が長くなるほど骨折リスクは増大した。また年齢および併存症にも骨折頻度との関連が認められた。ADT は骨代謝回転を

亢進させ、骨折リスクの代替指標である骨密度¹⁹³⁻¹⁹⁶を低下させる。大腿骨近位部および脊椎の骨密度は初回治療中、年間約 2~3%のペースで低下していく。ほとんどの研究で、骨密度は長期間の治療中に着実に低下し続けるという結果が報告されている。ADT では筋肉量の有意な減少もみられ¹⁹⁷、治療関連性の筋肉減少症が高齢患者における虚弱や転倒リスク増大の一因となっているようである。

当 NCCN ガイドライン委員会は、National Osteoporosis Foundation の一般集団用のガイドラインに準じた骨粗鬆症のスクリーニングおよび治療を推奨している¹⁹⁸。この National Osteoporosis Foundation のガイドラインでは、(1) 50 歳以上の男性全員に対するカルシウム (1 日 1,200mg) およびビタミン D3 (1 日 800~1,000IU) の補充と、(2) 10 年以内の股関節骨折の確率が 3%以上または 10 年以内の重大な骨粗鬆症関連骨折の確率が 20%以上の男性に対する追加治療が推奨されている。骨折リスクについては、WHO が最近公表したアルゴリズムである FRAX®を使用することで評価できる¹⁹⁹。ADT について FRAX®を用いる場合は、「続発性骨粗鬆症 (secondary osteoporosis)」と考えるべきである。

比較的初期のランダム化比較試験からは、ADT 施行中にビスホスホネート系薬剤を使用することで骨折リスクの代替指標である骨密度が増加することが実証されている²⁰⁰⁻²⁰²。2011 年に FDA は、ADT 施行中の骨喪失および骨折を予防するための治療法としてデノスマブを承認した。デノスマブは、RANKL (receptor activator of NF-κB ligand) に結合してこれを阻害することにより、破骨細胞の機能を鈍化させて、全身の骨吸収と局所の骨破壊を遅延させる。この承認は、ADT 施行中の非転移性前立腺癌患者 1,468 人をデノスマブ投与 (年 2 回) 群またはプラセボ投与群にランダム化した第 III 相試験の結果に基づくものであった。治療開始から 24 カ月後の時点で、デノスマブ投与群ではプラセボ投与群と比べて 6.7%の骨密度の増加と骨折発生率の減少が認められた (1.5% vs 3.9%)²⁰³。デノスマブは骨転移例における SRE の予防薬としても承認されている (「化学療法および免疫療法」を参照)。

現在のところ、薬物療法が妥当となるだけの骨折リスクがある状況では、デノスマブ (60mg、6 カ月毎)、ゾレドロン酸 (5mg、静注、年 1 回) またはアレンドロン酸 (70mg、経口、週 1 回) による治療が推奨される。反応をモニタリングするため、治療開始前のベースライン検査としての二重エネルギー X 線吸収測定 (DEXA) スキャンと治療開始 1 年後のフォローアップ検査としての DEXA スキャンが、International Society for Clinical Densitometry によって推奨されている。骨代謝回転の生化学マーカーの使用は推奨されない。ビタミン D 検査の至適頻度については、現時点でガイドラインは存在しないが、ビタミン D 値は DEXA スキャンの撮影時に測定することができる。

糖尿病および心血管疾患

ある画期的な集団ベースの研究において、ADT には糖尿病および心血管疾患の発生頻度との関連が示されている²⁰⁴。年齢や併存症などの他の変数について調整がなされた後も、GnRH アゴニストによる ADT には新たな糖尿病 (HR=1.44 ; P<0.001)、冠動脈疾患 (HR=1.16 ; P<0.001) および心筋梗塞 (HR=1.11 ; P=0.03) のリスク増加との関連が認められた。ADT と心血管死亡率の潜在的関係について評価した研究では、一定の結果は得られていない^{173,204-210}。

ADT 施行中の糖尿病および心血管疾患リスクの増大には、いくつかの機序が寄与している可能性がある。ADT は体脂肪量を増加させ、除脂肪体重を減少させる^{197,211,212}。また GnRH アゴニストによる ADT は、空腹時血漿インスリン濃度を増加させ^{213,214}、インスリン感受性を低下させる²¹⁵。ADT はさらに、血清中のコレステロール値およびトリグリセリド値も増加させる^{213,216}。

心血管疾患と糖尿病は一般集団における罹病および死亡の主要原因である。これまでに観察されてきた ADT の有害な代謝作用ならびに ADT と糖尿病および心血管疾患の頻度増加との関連性を根拠として、ADT を受ける患者には糖尿病および心血管疾患のスクリーニングとその予防/治療のための介入が推奨される。ADT を受ける患者での糖尿病およ

び心血管疾患のスクリーニング、予防および治療の戦略が一般集団でのそれと同じでよいかどうかは依然として不明である。

CRPC に対するホルモン療法

進行例の患者の大半は、最終的に従来の ADT に反応しなくなり、去勢後再燃（去勢抵抗性とも呼ばれる）と判定される。ADT を受けている患者では、腫瘍内微小環境の autocrine ないし paracrine という形でアンドロゲン合成が亢進することが諸研究で示されている^{217,218}。これは、以前は更なるホルモン療法に抵抗性を示すと考えられていた CRPC における性腺以外を起源とするアンドロゲンシグナル伝達の重要性を示すものである。転移性 CRPC で有効性を示す新規ホルモン療法薬の開発により、CRPC における治療パラダイムは劇的に変化した。

アビラテロン酢酸エステル

FDA は 2011 年 4 月、前治療としてドセタキセルを含む化学療法を受けた転移性 CRPC 患者に対する低用量プレドニゾンとの併用治療を適応として、アンドロゲン合成阻害薬であるアビラテロン酢酸エステルを承認した。

ドセタキセルによる治療歴がある患者での使用に関する FDA の承認は、前治療としてドセタキセルを含むレジメンでの治療を受けた転移性 CRPC 患者を対象とした第 III 相ランダム化プラセボ対照試験（COU-AA-301）の結果に基づくものであった^{219,220}。被験者はアビラテロン酢酸エステル 1,000mg の 1 日 1 回経口投与（n=797）とプラセボの 1 日 1 回投与（n=398）のいずれかにランダムに割り付けられ、両群ともさらにプレドニゾンが 1 日 1 回投与された。最終解析での生存期間中央値は、アビラテロン酢酸エステル群とプラセボ群で、それぞれ 15.8 カ月と 11.2 カ月であった（HR=0.74；95%CI 0.64~0.86；P<0.0001）²²⁰。画像上の進行を認めるまでの期間、PSA 値の低下および疼痛の緩和についても、アビラテロン酢酸エステルによる改善が認められた^{220,221}。

ドセタキセルによる治療歴がない患者での使用に関する FDA の承認は、2012 年 12 月 10 日に発表され、症状がないかわずかな転移性 CRPC 患者を対象としてアビラテロン酢酸エステル+プレドニゾン（n=546）とプレドニゾン単独（n=542）を比較したランダム化第 III 相試験の結果に基づくものであった²²²。同試験の被験者は、大半が癌性疼痛に対して麻薬の投与を受けておらず、内臓転移病変やケトコナゾールの投与歴がある患者もいなかった。Co-primary endpoint とされた放射線学的無増悪生存期間は、この治療により 8.3 カ月から 16.5 カ月に改善した（HR=0.53；P<0.001）。全生存期間については、治療により 27.2 カ月から未達まで改善したが（HR=0.75；P=0.01）、事前に規定された統計学的有意差の基準は満たさなかった。重要な副次エンドポイントとされた症状悪化までの期間、化学療法開始までの期間、疼痛増悪までの期間、PSA 無増悪生存期間は、いずれもアビラテロン酢酸エステルの投与によって有意に改善し、PSA 値の低下（50%を超える低下：62% vs. 24%）と放射線学的奏効（RECIST の奏効：36% vs. 16%）が得られた患者もより多かった。

アビラテロン酢酸エステル/プレドニゾン投与群で観察された主な有害反応（>5%）は、疲労（39%）、背部または関節の不快感（28~32%）、末梢性浮腫（28%）、下痢、悪心または便秘（22%）、低カリウム血症（17%）、低リン血症（24%）、心房細動（4%）、筋不快感（14%）、ほてり（22%）、尿路感染症、咳嗽、高血圧（22%、4%が重度の高血圧）、頻尿および夜間頻尿、消化不良（dyspepsia）、上気道感染症であった。投与の中止に至った主な薬物有害反応は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよび/またはアラニンアミノトランスフェラーゼ値の上昇（11~12%）、心障害（19%、6%が重篤）であった。以上より、アビラテロン酢酸エステル/プレドニゾン療法の施行中には、肝機能、カリウムおよびリン値ならびに血圧を（最低でも開始当初は）毎月モニタリングすることが必要となる。心疾患についても、特に心血管疾患の既往がある患者では、症状に応じた評価が必要となる。

エンザルタミド

FDAは2012年8月31日、前治療でドセタキセルによる化学療法を受けた転移性CRPC患者の治療を適応として、抗アンドロゲン剤であるエンザルタミドを承認した。この承認は、ランダム化第III相プラセボ対照試験(AFFIRM)の結果に基づくものであった²²³。AFFIRM試験では、1,199人の患者がエンザルタミド群とプラセボ群に2:1の比でランダムに割り付けられ、主要エンドポイントは全生存期間とされた。生存期間の中央値はエンザルタミドによって13.6ヵ月から18.4ヵ月に改善した(HR=0.63; P<0.001)。生存期間の改善は、一般全身状態不良の患者、PSA高値または低値の患者、内臓病変がある患者、重大な疼痛がみられる患者、前治療で2つ以上の化学療法レジメンを受けたことがある患者など、解析されたあらゆるサブグループで認められた。副次エンドポイントについても、50%を超えるPSA値の低下が得られた患者の割合(54% vs. 2%)、放射線学的奏効率(29% vs. 4%)、放射線学的無増悪生存期間(8.3ヵ月 vs. 2.9ヵ月)、最初のSRE発生までの期間(16.7ヵ月 vs. 13.3ヵ月)など、有意な改善が認められた。妥当性検証済みの調査法によって測定された生活の質にも、プラセボと比較してエンザルタミドによる改善が認められた。有害事象は軽度であり、疲労(34% vs. 29%)、下痢(21% vs. 18%)、ほてり(20% vs. 10%)、頭痛(12% vs. 6%)、痙攣(0.6% vs. 0%)などがみられた。心障害の発生率に群間差はみられなかった。エンザルタミドの用量は160mg/日である。

AFFIRM試験の被験者は、GnRHアゴニスト/アンタゴニスト療法による維持療法を受け、さらに骨症状に対する支持療法用の薬剤投与を受けることもできた。エンザルタミドにおける痙攣リスクは、FDAの表示情報では0.9%と記載されているのに対し、この報告では0.6%であった^{223,224}。このため、エンザルタミドはドセタキセルによる治療歴のある転移性CRPC患者に対する新たな治療選択肢であり、化学療法の適応がない患者において妥当な選択肢となる。ドセタキセルによる治療歴がない状態でのエンザルタミドのルーチンな使用を支持するレベル1のエビデンスが、2012年に被験者募集が完了した第III相ランダ

ム化試験(PREVAIL)の結果から得られる可能性がある。また、化学療法未施行の転移性CRPCという状況でのエンザルタミドの臨床的有効性を示したエビデンスが、複数の非対照研究から得られている²²⁵。

化学療法および免疫療法

最近の研究結果を受けて、症状の有無に応じた転移性CRPC患者に対する治療選択肢の幅が広がってきている。

ドセタキセル

症状を認める患者または進行が急速な患者を対象とした2件のランダム化第III相試験によって、ドセタキセルベースのレジメンが評価された(TAX327およびSWOG9916)²²⁶⁻²²⁸。TAX327試験では、患者1,006名を対象としてドセタキセル(3週に1回または週1回)+プレドニゾンとミトキサントロン+プレドニゾンとの比較が行われた²²⁷。3週に1回の頻度でドセタキセルが投与された群では、ミトキサントロン投与群と比べて全生存期間の中央値が長かった(18.9ヵ月 vs. 16.5ヵ月、P=0.009)。この生存期間の延長効果は、長期追跡後も維持されていた²²⁸。またSWOG9916試験でも、ミトキサントロン+プレドニゾンと比べて、ドセタキセルとエストラムスチンの併用により生存期間が改善されたことが示された²²⁶。ドセタキセルは転移性CRPCを適応としてFDAの承認を受けている。標準レジメンは3週毎の投与である。177人の患者を対象としたランダム化試験において、2週毎のレジメンでは、3週毎のレジメンと比べて治療失敗までの期間の延長(5.6ヵ月 vs. 4.9ヵ月; P=0.014)と重度の有害事象の発生率低下(36% vs. 53%)が得られると報告された²²⁹。特定の状況では、この代替スケジュールが有用となる可能性がある。

カバジタキセル

FDAは2010年6月、前治療としてドセタキセルを含む化学療法を受けた転移性CRPC患者の治療を適応として、半合成タキサン誘導体で

あるカバジタキセルを承認した。第 III 相国際共同ランダム化試験²³⁰において、進行性かつ転移性の CRPC 患者 755 人がカバジタキセル 25mg/m² 群とミトキサントロン 12mg/m² 群にランダムに割り付けられ、両群ともプレドニゾンが連日投与された。カバジタキセルにより、ミトキサントロンと比べて 2.4 カ月の全生存期間の延長が認められた (HR=0.72 ; P<0.0001)。このカバジタキセルによる生存率の改善は、毒性による死亡率の上昇 (4.9% vs 1.9%) を相殺していたが、この死亡率の差は主に敗血症と腎不全の発生率の差に起因していた。発熱性好中球減少症はカバジタキセル投与群で 7.5%、ミトキサントロン投与群で 1.3% に認められた。カバジタキセル投与群では重度の下痢 (6%)、疲労 (5%)、悪心/嘔吐 (2%)、貧血 (11%) および血小板減少症 (4%) の発生率も高かったことから、この状況では発熱性好中球減少症を予防するために特別な警戒と治療または予防が必要であることが示された。生存期間の延長効果は、中央値で 25.5 カ月の追跡による最新の解析でも維持されていた²³¹。

Sipuleucel-T

2010 年 4 月は、癌免疫療法薬の新規クラスとして初めて sipuleucel-T が FDA により承認された。この自家癌「ワクチン」を使用するには、まず対象患者から抗原提示細胞を含む白血球画分を採取してから、その細胞を前立腺酸性ホスファターゼ・顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (PAP-GM-CSF 組換え融合蛋白) で処理した後、得られた細胞を再注入する。このワクチンのピボタル試験は、第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検試験 (D9902B) であった²³²。無症状またはわずかに有症状の転移性 CRPC 患者 512 人が 2 : 1 の割合で sipuleucel-T 群とプラセボ群にランダム化された。ワクチン接種群の生存期間中央値は 25.8 カ月であり、対照群では 21.7 カ月間であった。Sipuleucel-T の投与によって死亡リスクが 22% 減少した (HR=0.78 ; 95%CI 0.61 ~0.98 ; P=0.03)。頻度の高かった合併症は、軽度から中等度の悪寒

(54.1%)、発熱 (29.3%)、頭痛 (16.0%) などであり、通常は一過性であった。

CRPC における骨の健康状態に関連する薬剤

ある多施設共同試験において、骨転移を有する無症状またはわずかに有症状の CRPC 患者 643 人がゾレドロン酸群 (3 週毎) とプラセボ群にランダム化された²³³。開始後 15 カ月時点の解析において、プラセボ群と比べてゾレドロン酸 4mg 群での SRE の発生率が低かった (33% vs 44% ; P=0.02)。24 カ月時点の報告では、最初の SRE 発生までの期間の中央値が延長していたことも明らかにされた (488 日 vs 321 日 ; P=0.01)²³⁴。全生存期間には有意差は認められなかった。その他のビスホスホネート系薬剤については、疾患に関連した骨合併症の予防における有効性は示されていない。

CRPC 患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験において、デノスマブとゾレドロン酸の比較が行われた²³⁵。SRE の発生率は両群間で同程度であったが、最初の SRE 発生までの期間の中央値は、ゾレドロン酸群と比べてデノスマブ群では 3.6 カ月間延長していた (20.7 カ月 vs 17.1 カ月、非劣性検定で P=0.0002、優越性検定で P=0.008)。重要な SRE としては、脊髄圧迫 (3% vs 4%)、放射線療法の必要性 (19% vs 21%)、病的骨折 (14% vs 15%) など、デノスマブ群とゾレドロン酸群で発生率は同程度であった。

治療関連毒性としては、低カルシウム血症 (13% vs 6% でデノスマブ群で多かった)、関節痛、顎骨壊死 (1~2%) などが報告され、ゾレドロン酸群とデノスマブ群で類似していた。顎骨壊死の発症例では、治療開始前から歯科的な問題を有していた患者が大半を占めていた²³⁶。

NCCN の推奨

前立腺癌の初回診断

前立腺癌はまず、DRE での異常もしくは PSA 値の上昇から疑われる。前立腺癌の早期発見に関するガイドラインが、当委員会とは別の NCCN ガイドライン委員会によって作成されている ([NCCN 前立腺癌 早期発見ガイドラインを参照](#))。確定診断には前立腺生検が必須であり、通常は泌尿器科医により経直腸超音波 (TRUS) ガイド下での針生検が実施される。続いて、得られた生検標本について最も優勢なグリソングレードと 2 番目に優勢なグリソングレードが病理医によって判定される。臨床病期分類は AJCC Staging Manual 第 7 版による 2009 年の TNM 分類に基づいて行われる²³⁷。しかしながら、前立腺癌の治療に関する NCCN の推奨は、AJCC の予後分類ではなく、リスク分類に基づいている。

病理概要報告書 (pathology synoptic reports、プロトコル) は手術標本での検査結果を報告する上で有用であり、臨床的に有用な関連情報を病理医が提示する際の助けとなる。当 NCCN ガイドライン委員会は、Commission on Cancer の要件を満たしている College of American Pathologists (CAP) の病理概要報告書を支持している²³⁸。

初回の臨床評価および病期評価

期待余命が 5 年以下で臨床症状を認めない患者では、症状が発現するまで、更なる精査と治療を延期すべきである。5 年以内の水腎症または転移の発生に関する危険因子 (大きな T3~T4 癌またはグリソンスコア 8~10) を認める場合は、ADT または RT を考慮してもよい。進行癌の患者でも、治療によるリスクと合併症が生存期間の延長や生活の質の改善でみた治療の有益性を上回ると判断される場合は、経過観察の候補となりうる。

症状を認めるか期待余命が 5 年以上である患者の場合、1) PSA 値が 20ng/mL を超える T1 症例と PSA 値が 10ng/mL を超える T2 症例²³⁹、2) グリソンスコアが 8 以上の症例、3) T3~T4 症例、4) 症状を認める症例には、骨スキャンの施行が適切となる。T3 または T4 症例とノモグラムによるリンパ節転移の確率が 10%を超える T1 または T2 症例では、骨盤 CT または MRI が推奨されるが、リンパ節陽性の確率が 45%以上でない限り、病期分類検査としての費用対効果は乏しい²⁴⁰。疑わしいリンパ節所見を認めた場合は、更なる評価のために生検を考慮する必要がある。上記以外の患者では、病期分類に追加的な画像検査は不要である。当 NCCN 委員会は、地域医療における PET 検査の不適切な利用について懸念を表明した。FDG PET (ないし fluoride PET) は初期評価には推奨されない。

病期分類での精査所見を用いて、再発リスクや病勢進行/再発に従って、超低リスク、低リスク、中リスクまたは高リスクの臨床的限局例、もしくは超高リスクの局所進行例または転移例のいずれかに患者を分類する。

超低リスク群

以下の腫瘍の特徴をすべて満たす患者は超低リスク群に分類される：臨床病期 T1c、生検グリソンスコア 6 以下、PSA 値 10ng/mL 未満、生検での陽性コア数 3 未満、前立腺癌組織の占拠率が全コアで 50%以下、PSA density (PSAD) 0.15ng/mL/g 未満。根治的治療による副作用の可能性を考慮すれば、この群の患者で期待余命が 10 年未満の患者には、経過観察を行うべきである。Active surveillance とは異なり、経過観察のスケジュールには生検が含まれない。超低リスク群で期待余命が 10~20 年の患者には、active surveillance を行うべきである。超低リスク群の基準を満たすものの期待余命が 20 年以上ある患者については、当 NCCN 委員会は active surveillance、RT または密封小線源治療、根治

的前立腺摘除術のいずれも許容可能な選択肢であるとの見解で一致している。

低リスク群

本 NCCN ガイドラインでは、低リスク群を病期 T1~T2a かつグリソンスコア低値 (6 以下) かつ血清 PSA 値 10ng/mL 未満の患者と定義している。低リスク前立腺癌で期待余命が 10 年未満の患者には、経過観察が推奨される。期待余命が 10 年以上ある場合の初回治療の選択肢としては、1) active surveillance、2) RT または密封小線源治療、3) 根治的前立腺摘除術+骨盤リンパ節転移の確率が 2%以上と予測される場合のみ PLND が挙げられる。限局性前立腺癌に対する初回治療としての ADT は生存期間を改善しないため、当 NCCN ガイドライン委員会 はこれを推奨しない。

凍結療法やその他の局所療法を放射線療法や根治的前立腺摘除術と比較した長期データが不足していることから、現時点では、限局性前立腺癌に対する初回治療で凍結療法またはその他の局所療法をルーチンに施行することは推奨されない。

中リスク群

本 NCCN ガイドラインでは、中リスク群を T2b~T2c 期、グリソンスコア 7 または PSA 値 10~20ng/mL の患者と定義している。有害因子を複数有する場合は高リスク群としてもよい。

期待余命が 10 年未満の患者に対する選択肢としては、1) 経過観察、2) RT±ADT (4~6 カ月) ±密封小線源治療、3) 密封小線源治療単独が挙げられる。

期待余命が 10 年以上の患者に対する初回治療の選択肢としては、1) 根治的前立腺摘除術+リンパ節転移の確率が 2%以上と予測される場

合のみ PLND、2) RT±ADT (4~6 カ月) ±密封小線源治療、3) 予後良好因子 (cT1c、グリソンスコア 7、体積が小さい) を有する患者に対する密封小線源治療単独が挙げられる。期待余命が 10 年を超える患者には、active surveillance は推奨されない (カテゴリー 1)。

高リスク群

当 NCCN ガイドライン委員会は、T3a の臨床的限局癌、グリソンスコア 8~10、PSA 値 20ng/mL 超のいずれかを満たす前立腺癌患者を高リスクの集団と定義している。有害因子が複数認められる患者は超高リスク群とする場合もある。望ましい治療法は、RT と 2~3 年間の ADT の併用であり (カテゴリー 1)、ADT 単独では不十分である。特に、体積が小さい高悪性度腫瘍の場合には、積極的な局所への放射線照射と通常は 2 または 3 年間の ADT との併用が妥当となる。EBRT と密封小線源治療の併用治療 (場合により通常 2 または 3 年間の ADT も追加する) もまた、初回治療における選択肢の 1 つである。しかしながら、この状況における ADT の至適投与期間は依然として不明である。

高リスク群の一部の患者では手術が有益となる可能性があるため、PLND を併用した根治的前立腺摘除術も依然として選択肢の 1 つである。

超高リスク群

本 NCCN ガイドラインでは、臨床病期 T3b~T4 (局所進行癌) の患者をリスクが非常に高い患者群と定義している。この群に対する選択肢としては、1) RT と長期 ADT の併用 (カテゴリー 1)、2) EBRT+密封小線源治療±長期 ADT、3) 隣接臓器への固定がみられない選択された症例における根治的前立腺摘除術+PLND、4) 根治的治療に不適格とされた場合の ADT が挙げられる。

リンパ節転移例と遠隔転移例

受診時の病期が N1 の患者では、ADT 単独もしくは原発腫瘍の RT+2 または 3 年間の ADT が選択肢となる。M1 症例には ADT が推奨される。

疾患モニタリング

Active surveillance を選択した患者に対する適切な active surveillance のスケジュールとしては、臨床的に適応がない限り 6 ヶ月以上の間隔で PSA 測定を、臨床的に適応がない限り 12 ヶ月以上の間隔で DRE を、ならびに臨床的に適応がない限り 12 ヶ月以上の間隔で前立腺再生検を施行する。初回生検でのコア数が 10 未満であった場合、および評価結果に不一致がみられる場合は、診断後 6 ヶ月以内の再生検が適応となる。

前立腺癌の進行に関する信頼性の高いパラメーターについては、現在進行中の臨床試験の結果報告が待たれる。前立腺診察での所見の変化や PSA 値の上昇がみられた場合は、担当医の裁量で再生検を考慮してもよい。病勢進行の評価として年 1 回の頻度で再生検を考慮することができる。期待余命が 10 年未満の場合と経過観察中の場合は、再生検は適応とならない。PSA 値が上昇したものの系統的な前立腺生検が依然として陰性の場合には、前方部の癌の存在を除外するために multiparametric MRI を考慮してもよい³³。ただし、multiparametric MRI のルーチンの使用は推奨されない。PSA 倍加時間については、病勢進行の発見に単独で使用できるだけの信頼性があるとはみなされていない²⁴¹。

再生検でグリソンスコア 4 または 5 の病変が認められた場合、および腫瘍が認められたコア数が増加したか、特定のコアにおける腫瘍の占拠率が高くなった場合は、癌が進行している可能性がある。

初回治療として治癒を目標とした治療が行われた患者では、血清 PSA 値の測定を最初の 5 年間は 6~12 ヶ月毎、その後は 1 年毎に行っていくべきである。再発リスクが高い患者に対しては、3 ヶ月毎の PSA 検査が必要になる場合がある。根治的前立腺摘除術施行後に前立腺癌の再発をみる場合、最初の 2 年間で 45%、最初の 5 年間で 77%、そして 10 年間で 96% が再発していたことが Pound らによって報告された²⁴²。局所再発はかなりの状態悪化につながる場合があり、まれに PSA の上昇を伴わないこともあるため、大腸癌の検出と同様に前立腺癌再発のモニタリングにおいても年 1 回の DRE が適切となる。RT 施行後の場合も同様に、血清 PSA 値のモニタリングを最初の 5 年間は 6 ヶ月毎、その後は 1 年毎に行っていくことが推奨されるほか、年 1 回の DRE の実施も推奨される。ただし、PSA 値が検出限界未満に維持されている場合は、DRE は省略することができる。

リンパ節転移陽性または転移性前立腺癌患者に対する臨床的なモニタリングの程度は、初回治療としての ADT、放射線療法またはその両方に対する反応に基づいて決定する。このような患者のフォローアップ評価には、臨床判断に応じて 3~6 ヶ月毎の病歴聴取と身体診察、DRE および PSA 測定を含めるべきである。

内科的または外科的 ADT を受けている患者では、骨粗鬆症の存在または発症のリスクがある。これらの患者には、ベースライン時の骨密度の測定を考慮するべきである。カルシウム (500mg) およびビタミン D (400IU) の補充が推奨される。骨減少/骨粗鬆症を認める患者にはビスホスホネート療法を考慮すべきである。

経過観察中の患者には、6~12 ヶ月毎に症状発生の有無を確認するモニタリングを行うべきである。ここでは PSA、腎機能、赤血球量を評価することができる。

根治的前立腺摘除術後の補助または救済療法

アジュバント療法

根治的前立腺摘除術を受けた患者の大半は治癒に至る。一方で、一部の患者は病理学的または生化学的再発を起こす。補助または救済放射線療法の対象者を適切に選択するのは困難である。しかし、患者への助言に活用できる高水準のエビデンスが最近発表された試験結果から得られている。根治的前立腺摘除術を受けた被膜外進展を認める患者425人が登録された SWOG8794 試験の結果が Thompson らによって報告された。被験者はアジュバント RT を受ける群と通常のケアを受ける群にランダム化され、中央値で 12.6 年間に及ぶ追跡が行われた²⁴³。最初の報告では、アジュバント RT によって PSA 再発および癌再発のリスクが低下したことが示された²⁴⁴。その後の報告では、前立腺摘除術後にアジュバント RT を受けていた高リスク患者（精嚢浸潤陽性）において経過観察の場合と比べて 10 年生化学的無再発生存率の改善がみられた（36% vs 12%、 $P=0.001$ ）²⁴⁵。

EORTC²⁴⁶ により実施された別のランダム化試験では、1,005 人の患者を対象として前立腺摘除術後の経過観察とアジュバント RT との比較が行われた。全例が被膜外進展および/または断端陽性であった。断端陽性の患者では 5 年生化学的無増悪生存率が経過観察群と比べて RT 群で有意に改善（78% vs 49%）されていたが、断端陰性の患者では有益性は認められなかった。

Wiegel らによる 268 人を対象としたドイツの研究結果が報告された²⁴⁷。被験者はすべて pT3 で根治的前立腺摘除術後の PSA 値は検出限界未満であった。術後の放射線療法により経過観察のみの場合と比べて 5 年生化学的無増悪生存率の改善が認められた（72% vs 54%； $HR=0.53$ ；95%CI 0.37~0.79）。以上をまとめると、これらの試験結果からは、上記の一連の患者では継続的なフォローアップによって生存率の改善が示される可能性のあることが示唆される。

根治的前立腺摘除術後の経過観察は適切であるが、PSA 倍加時間が短い（9 ヶ月未満）か、望ましくない臨床検査所見や病理所見（断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展など）が認められる患者では、手術からの回復後（通常は 1 年以内）にアジュバント RT を施行することが有益となる可能性が高い。断端陽性がびまん性（陽性部の大きさが 10mm を超えるか陽性部が 3 ヶ所以上ある場合）である場合、もしくは血清 PSA 値が低下しない場合には、断端陽性は特に予後不良の所見となる。標的体積には前立腺床が含まれるべきである。骨盤リンパ節にも照射を行ってよいが、骨盤照射は不要である。

根治的前立腺摘除術の施行中または終了後に陽性のリンパ節が発見された場合は、いくつかの管理方針の選択肢を考慮すべきである。ADT がカテゴリー1 の選択肢である。経過観察も別の選択肢の 1 つであり、これは超低リスクまたは低リスクの患者ではカテゴリー2A の推奨であるが、中リスク、高リスクまたは超高リスクの患者ではカテゴリー2B である。3 番目の選択肢は ADT に対する骨盤部 RT の追加である（カテゴリー2B）。これについては、リンパ節転移を来した患者 250 人において、前立腺摘除後の RT+ADT によりアジュバント ADT 単独と比べて生化学的無再発生存期間と癌特異的生存期間の改善を示した後ろ向きのデータに基づく推奨である²⁴⁸。

生化学的再発

いくつかの後ろ向き研究により、治療前 PSA 値、グリソンスコア、PSA 倍加時間ならびに陽性断端の有無を様々な組み合わせた指標についての予後予測における有用性が評価されている²⁴⁹⁻²⁵³。根治的前立腺摘除術後に PSA の検出および上昇を認めたために救済 RT を受けた患者 501 人を対象とした大規模な後ろ向き研究²⁵²では、グリソンスコア 8~10、RT 前の PSA 値 2ng/mL 超、精嚢浸潤、断端陰性および PSA 倍加時間 10 ヶ月以下が進行の予測因子であったことが示された。しかしながら、臨床的および病理学的な基準を用いて個々の症例を局所再

発の可能性が高い患者と全身転移の可能性が高い患者とに振り分けること、ひいては術後照射への反応性を予測することは、不可能であることが証明されている²⁵⁴。補助または救済 RT は治療だけでなく診断にもなる—PSA 値に反応があれば局所の残存/再発を意味する。晩期の生化学的再発には病期の見直しが必要であり、ノモグラム^{11,23} が治療効果の予測に有用である可能性があるが、妥当性の検証はなされていない。

根治的前立腺摘除術後に生化学的再発を来す患者は、1) 根治的前立腺摘除術後に PSA 値が検出限界未満まで低下しない患者（治療抵抗例）、2) 根治的前立腺摘除術後に PSA 値が検出限界未満まで低下するが、その後 2 回以上の測定で検出限界以上となる患者（再発例）、3) PSA の代謝が遅いか良性組織が残存することにより PSA 値が低いレベルで安定している患者に分類できる。それを下回れば真に「検出限界未満」であるという PSA の閾値の定義については、コンセンサスは存在しない。3) に該当する場合は、PSA 値の上昇がみられるまで評価の必要はない。PSA 値の上昇だけでは必ずしも臨床的再発につながるわけではないため²⁵⁵、1) および 2) に該当する患者の精査では、遠隔転移の評価を含める必要がある。具体的な病期分類検査は、臨床経過に応じて異なってくるが、通常は PSA 倍加時間と TRUS ガイド下生検、骨スキャン、前立腺 MRI の組み合わせなどがある。他に有用となる可能性のある検査には腹部/骨盤部 CT/MRI や C-11 コリン PET などがある。

症状が発現した場合もしくは PSA 値の急上昇をみた場合には、骨スキャンの施行が適切である。ある研究によると、根治的前立腺摘除術後に ADT を受けていない患者が骨スキャンで陽性となる確率は、PSA 値が 40~45ng/mL まで上昇した場合を除くと 5%未満であった²⁵⁶。画像検査で局所再発が示唆される場合は、TRUS ガイド下生検が有用となりうる。

生化学的再発時に遠隔転移の疑いがない患者は、経過観察を受けるか、初回救済 RT を単独または ADT との併用で受けることができる。治療前の PSA 値が 1.0ng/mL 未満で PSA 倍加時間が遅い場合に治療は最も有効となる。

遠隔転移が確認されるか強く疑われる場合は、ADT 単独が救済治療となる。放射線療法単独での治療は推奨されないが、荷重骨への転移など、特定の症例においては、ADT に追加して転移巣や症状が認められる部位に対して放射線療法を施行してもよい。ここでもまた選択された症例では経過観察が許容可能となる。いかなる場合でも、一次または二次全身療法の形態は患者のホルモン状態に基づいて決定されるべきである。

放射線療法後の再発

Phoenix において American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) と Radiation Therapy Oncology Group により改定された 2006 年の Phoenix 定義²⁵⁷に従えば、PSA nadir 値（PSA の最低値と定義される）から 2ng/mL 以上の上昇をみるのが、EBRT（単独またはネオアジュバント ADT 併用の場合）施行後の生化学的再発に対する標準的定義である。再発日は上昇が確認された日（“at call”）とし、遡って起算すべきではない。追跡期間の短さのために生じるアーチファクトを回避するため、制御率に関するデータは追跡期間中央値より 2 年短い時点のものを提示すべきである。例えば、追跡期間中央値が 5 年の場合は 3 年時の制御率を提示すべきである。この厳格化された ASTRO 定義に従えば、膨大にある既存文献との比較も可能になるであろう。

局所療法を考慮する患者には、更なる精査が必要となる。そのような患者としては、当初の臨床病期が T1-2 で、期待余命が 10 年を超え、かつ最新の PSA 値が 10ng/mL 未満の患者が挙げられる²⁵⁸。精査には一般的に PSA 倍加時間の算出、TRUS ガイド下生検、骨スキャン、さらに腹部/骨盤部 CT/MRI、前立腺 MRI および/または C-11 コリン PET などの追加検査を含める。

生検は陽性であるが遠隔臓器への転移の疑いが少ない患者に対する初回救済療法の選択肢としては、経過観察と選択された症例に対する救済前立腺摘除術がある。局所的介入の他の選択肢としては、凍結療法²⁵⁹と密封小線源治療（Allenらによるレビュー²⁶⁰）がある。しかしながら、個々の患者の進行リスク、成功の可能性および個々の救済治療に伴うリスクに基づいて個別化した治療を行う必要がある。

RT 後の生化学的再発の後に TRUS ガイド下生検が陰性となった場合、その後の臨床経過は不確実となる。経過観察、ADT または臨床試験への登録が考えられる選択肢である。もしくは、再生検や MR スペクトロスコピー、前立腺 MRI など、より積極的な精査を行ってもよい^{261,262}。

検査で遠隔転移の存在が明らかになった場合と当初から局所療法の適応がない場合は、ADTによる治療か経過観察を行うべきである。

ADTによる治療歴のない進行例の管理

ADTによる治療を受けたことのない進行例に対する選択肢としては、1) 精巣摘除術、2) LHRH アゴニスト±フレアアップ予防のための7日間以上の抗アンドロゲン剤投与、3) LHRH アンタゴニスト、4) CAB、5) 転移のない無症状の患者に対する経過観察などがある。

局所療法後の生化学的再発という状況では、まず患者に救済治療の適応があるか否かを判断しなければならない。ADTを選択する患者には、間欠的アプローチを考慮すべきである。ADTの開始時期は、PSA年間増加度、患者の不安、副作用の可能性に応じて個別化すべきである。PSA倍加時間が短いかPSA年間増加度が高く、かつ期待余命が長い患者には、早期のADTを検討するよう勧めるべきである。PSA倍加時間が長い高齢患者も、経過観察の非常に適切な候補となりうる。

転移例ではADTに関連した有害作用について問診を行うべきである。間欠的ADTは、ADTで重要な副作用が生じる患者に対して使用するべ

きである。ADTに関連した合併症を生じたことのない患者では、その不確実性ゆえに間欠的ADTには価値がないと考える者もいるかもしれない。間欠的ADTでは、特に治療を中断している期間中にPSA値とテストステロン値の緊密なモニタリングが必要であり、病勢進行の徴候が認められれば、その時点で持続的ADTへの切替えが必要になる場合もある。

CAB療法は費用の増大と副作用の増加につながり、CABがADTより有効であることを示したランダム化試験による前向きのエビデンスは存在しない。

去勢後再燃前立腺癌（CRPC）

初回ADT中に再燃したCRPC患者では、臨床検査による評価を行いながら、テストステロン値を去勢レベルに維持していくべきである。さらに、遠隔転移の徴候のモニタリングのために画像検査が適応となる場合がある。画像検査の施行頻度に影響を及ぼす因子としては、個人のリスク、年齢、PSA年間増加度、グリソングレード、全般的な健康状態などがある。

数多くある全身療法の選択肢については、転移の状態に基づいて考慮されるべきである。

転移の徴候がみられないCRPC

遠隔転移の徴候がみられない（M0）CRPC患者では、臨床試験への参加が望ましい選択肢となる。これらの患者では進行が比較的緩徐であることから、経過観察も選択肢の1つとなる（特にPSA倍加時間が10ヵ月以上の場合）²⁶³。二次ホルモン療法は、アンドロゲン受容体の活性が維持されている場合もあるため、主にPSA倍加時間が比較的短い（10ヵ月未満）患者で選択肢となる。CAB療法を受けている間に進行した患者の場合は、「antiandrogen withdrawal response」を除外するために抗アンドロゲン剤を中止すべきである^{264,265}。二次ホルモン療

法は、抗アンドロゲン剤（最初に内科的または外科的去勢を受けていた患者の場合）、ケトコナゾール（副腎酵素の阻害薬）、コルチコステロイド剤、ジエチルstilbestロール（DES）またはその他のエストロゲン製剤とすることが可能である^{266,267}。しかしながら、これらの治療戦略の中にドセタキセルベースの化学療法を受けたことのない患者を対象としたランダム化臨床試験で生存期間の延長が示されたものは1つとしてない。

前立腺小細胞癌

ADT に対する反応が認められなくなった転移陽性の症例では、前立腺小細胞癌の可能性を考慮すべきである。当初のグリソンスコアが 9~10 の患者では、特にそのリスクが高い。前立腺小細胞癌は比較的まれであり、転移巣の腫瘍量が多く、内臓病変が認められるにもかかわらず、PSA 値が低いのが典型的である²⁶⁸。したがって、小細胞癌の組織形態学的特徴を有する患者を同定するために、到達可能な病変に対する生検を考慮すべきである²⁶⁹。このような症例では、シスプラチン+エトポシド、カルボプラチン+エトポシド、ドセタキセルベースのレジメンなど、細胞障害性薬剤を用いた化学療法によって管理することができる^{270,271}。臨床試験への参加も選択肢の1つである。前立腺小細胞癌の挙動は小細胞肺癌のそれと類似していることから、[NCCN 小細胞肺癌ガイドライン](#)を参考にすべきである。前立腺小細胞癌は前立腺神経内分泌癌とは異なる概念であり、頻度は後者の方が高いと考えられるが、それぞれで治療法を変える必要はない。

CRPC における骨関連事象の予防

骨転移を有する CRPC 患者では、病変に付随する SRE を予防または遅らせることを目的として、3~4 週毎のゾレドロン酸投与か 4 週毎のデノスマブ（120mg）投与が推奨される（カテゴリー1）。SRE の具体例としては、病的骨折、脊髄圧迫、骨に対する手術または RT など

がある。骨転移を有する CRPC 患者に対するゾレドロン酸またはデノスマブの至適投与期間については依然として不明である。

顎骨壊死のリスクを低減するため、口腔衛生の維持、ベースライン時の歯科評価（高リスク患者のみ）ならびに治療期間中の侵襲的な歯科手術の回避が推奨される²⁷²。侵襲的な歯科処置が必要な場合は、すべての処置について完全な治癒が得られたと歯科医が確認するまで、治療を延期すべきである。デノスマブまたはゾレドロン酸の投与を受ける患者には、低カルシウム血症を予防するために、カルシウムおよびビタミン D の補充が推奨される。

ゾレドロン酸の用量決定の参考とするために、クレアチンクリアランスのモニタリングが必要である。腎機能障害（推定クレアチンクリアランス 30~60mL/分）のある患者では、ゾレドロン酸は減量すべきであり、クレアチンクリアランスが 30mL/分未満の場合は投与を控えるべきである²⁷³。デノスマブは腎機能障害のある患者、さらには透析患者にも投与できるが、このような集団では重度の低カルシウム血症および低リン血症のリスクが高く、これらの患者に対するデノスマブの用量、投与スケジュールおよび安全性は明らかにされていない。クレアチンクリアランス 30mL/分未満または血液透析中の患者 55 人を対象とした研究では、デノスマブ 60mg の投与が評価された²⁷⁴。低カルシウム血症がある場合はデノスマブの投与を開始する前に是正しておくべきであり、血清カルシウム値のモニタリングがデノスマブ投与では必要で、ゾレドロン酸投与では推奨され、必要に応じて適切に補充も行っていく必要がある。

骨転移の予防または遅延に関する臨床研究が継続中である。骨転移のリスクが高い非転移性 CRPC 患者 1,432 人を対象とした第 III 相ランダム化試験では、デノスマブの投与によりプラセボ群と比べて 4 カ月間の骨転移の遅延が示された²⁷⁵。全生存率の改善は得られず、FDA はデノスマブに関するこの適応を承認しなかった。

転移性 CRPC に対する全身療法

第 III 相ランダム化試験のエビデンスに基づき、症状のない転移性 CRPC 患者で一般全身状態良好 (ECOG PS が 0~1) かつ期待余命 6 ヶ月以上の場合には、sipuleucel-T がカテゴリー 1 の推奨治療となっている。一般的な有益性の指標 (PSA 値の低下と骨スキャンまたは CT での改善) は通常認められないため、現時点で利用可能な検査法では個々の患者における有益性を確認することができないということを、臨床医および患者は認識しておく必要がある。臨床的に適応がある場合、特に症状が発現した場合には、sipuleucel-T の使用後も追加の治療を行うべきである。アビラテロン酢酸エステル/プレドニゾンがカテゴリー 1 の別の選択肢である。Sipuleucel-T に代わる許容可能な選択肢は、他の二次 ADT (エンザルタミドを含む)、ドセタキセルもしくは臨床試験への参加である。ドセタキセルについては、無症状の患者に広く使用されているわけではないが、急速な進行または肝転移の徴候がみられる患者には考慮してもよい (この状況ではカテゴリー 2A)。

症状がみられる CRPC に対しては、3 週毎のドセタキセル+プレドニゾンが望ましい一次化学療法である (カテゴリー 1) ²²⁶⁻²²⁸。ドセタキセル治療では PSA 値の上昇だけでは失敗と判断されない。臨床的に進行が明白でない場合は、化学療法を継続することが有益となる可能性がある。ドセタキセルへのエストラムスチンの追加については、有効性の向上もなく副作用が増加することが示されており、推奨されない ²⁷⁶。ラジウム 223 は、有症状の骨転移を来し、かつ内臓転移病変は認められない患者の初回治療におけるカテゴリー 1 の選択肢である。治療開始前とその後の毎回の投与前には、FDA の表示情報に従って血液学的評価を行うべきである ²⁷⁷。臨床試験以外の状況で化学療法 (ドセタキセルなど) と併用でラジウム 223 を投与する場合は、更なる骨髄抑制の可能性がある ²⁷⁷。ラジウム 223 とデノスマブまたはビスホスホネート系薬剤との併用は可能である。

ドセタキセル投与に耐えられない有症状の患者では、ミトキサントロンが症状緩和に有益となる可能性がある ^{278,279}。アビラテロン酢酸エステルについては、ドセタキセルによる治療歴がない有症状の CRPC 患者において正式な評価が行われていない。このため、このような患者における使用はカテゴリー 2A の推奨である。アビラテロン酢酸エステルの使用は、ドセタキセルの適応がない患者や化学療法を辞退した患者に対して妥当となる。生存や症状緩和で見た有益性と妥当な毒性プロファイルを踏まえると、エンザルタミド単独もまた適切な選択肢である。ドセタキセルによる治療歴がない状況でこの薬剤を評価するランダム化試験が現在実施中である ²⁸⁰。

⁸⁹Sr または ¹⁵³Sm による全身放射線療法は、緩和化学療法や全身性の鎮痛薬が奏効しない広範な有痛性骨転移を有する局所的な EBRT の適応ではない患者において、時に有益となる場合がある ¹⁵⁴。全身化学療法の追加への耐容能に影響を及ぼしうる骨髄抑制のリスクについて、治療開始前に考慮しておくべきである。もう 1 つの選択肢は臨床試験への登録である。

二次治療における全身療法

転移性 CRPC 症例でドセタキセル治療が失敗に終わった場合の最善の追加療法については、コンセンサスは得られていない。選択肢としては、アビラテロン酢酸エステル (カテゴリー 1)、エンザルタミド (カテゴリー 1)、カバジタキセル (カテゴリー 1)、ラジウム 223 (カテゴリー 1)、救済化学療法、ドセタキセルの再投与、ミトキサントロン、二次 ADT、sipuleucel-T、臨床試験への参加などが挙げられる。

アビラテロン酢酸エステル/プレドニゾン ^{219,220} とエンザルタミド ²²³ は、どちらもすでに臨床的有益性が個別に実証されており、ドセタキセルによる治療の前にこれらの薬剤が使用されなかった患者でドセタキセルを含む化学療法が失敗に終わった転移性 CRPC に対する新たな標準治療となっている (カテゴリー 1)。アビラテロン酢酸エステルは経口

プレドニゾン（5mg×1日2回）との併用で使用すべきである。投与により生じる鉍質コルチコイド過剰の徴候を打ち消す食物とは同時に服用してはならない。そのような徴候としては、高血圧、低カリウム血症、末梢性浮腫などが考えられる。治療期間中は、血清電解質濃度と血圧を綿密にモニタリングしていくべきである。エンザルタミドの投与を受けている患者は、食物摂取について制限は不要であり、プレドニゾンの同時併用が可能であるが、必須ではない²²³。

当 NCCN ガイドライン委員会は、有症状の転移性 CRPC 患者に対するドセタキセル治療失敗後の二次治療の選択肢としてカバジタキセルを推奨している。この推奨は、ランダム化第 III 相試験のデータに基づきカテゴリー1 とされているが、生存期間の延長は比較的小幅であり、副作用も比較的高度である²³⁰。使用する医師は予防的な白血球成長因子の使用について最新のガイドラインに従うべきであり、このように強力な前治療歴を有する高リスク集団ではなおさらである。さらには、支持療法として制吐薬の使用（抗ヒスタミン薬、H2 拮抗薬、コルチコステロイド剤の予防的投与）と症状に応じた止瀉薬の投与も行うべきである。肝機能障害を有する患者での臨床試験が実施されていないことから、このような患者にはカバジタキセルは使用すべきでない。またカバジタキセルの投与は、臨床的に病勢進行が認められた場合や患者が投与に耐えられない場合には、直ちに中止すべきである。

ラジウム 223 は、有症状の骨転移を来した患者の二次治療におけるカテゴリー1 の選択肢である¹⁵²。しかしながら、内臓転移が発見された場合とドセタキセルの同時再投与または他の救済化学療法を受けている場合には、この薬剤は推奨されない。臨床医は毎回の注射前に、FDA の表示情報に従って血液学的評価を行うべきである。

ドセタキセルによる治療後の CRPC という状況では、これらの薬剤の安全性、有効性、忍容性について得られている高水準のエビデンスと、それらのエビデンスの各症例への適用結果に基づいて、治療の開始を決定すべきである。これらの薬剤の投与歴を考慮すべきである。転

移性 CRPC 患者におけるこれらの薬剤の適切な投与順序について情報をもたらすデータは得られておらず、一部のデータからは、アビラテロン酢酸エステルとエンザルタミド間の交差耐性が示唆されている²⁸¹⁻²⁸³。これらの薬剤を比較したランダム化試験は報告されておらず、またこれらの薬剤のいずれかが有益となりやすい患者の同定に有用な予測モデルやバイオマーカーも存在しない。そのため治療法の選択では、患者の意向、治療歴、内臓病変の有無、症状、副作用の可能性を含めた臨床的な検討が主な判断基準となる。当 NCCN 委員会は、画像検査（CT、骨スキャン）、PSA 検査および身体診察によって進行所見の綿密なモニタリングを実施するよう推奨する。PSA 検査または骨スキャンで認められた変化から（真の臨床的な進行ではなく）フレアアップ現象である可能性が示唆される場合は、臨床的に進行が認められるか患者が投与に耐えられなくなるまで治療を継続すべきである²⁸⁴。また、いずれかの失敗後も全身療法に適応が維持されている患者には、これらの薬剤の逐次使用も妥当な選択肢となる。

当 NCCN 委員会は、一部の患者ではドセタキセルの再投与が有用となる場合があるという見解で一致している（この状況ではカテゴリー1ではなくカテゴリー2A）。転移性 CRPC 患者の中には、タキサン系薬剤による化学療法が不適切と考えられる症例もあり、そのような患者に対してはラジウム 223 または二次ホルモン療法薬を考慮することができる。さらに、タキサン系薬剤をベースとした治療の適応がない患者では、現在もミトキサントロンが症状緩和を目的とした選択肢の1つとなっており、これは症状緩和に有益であることを示した比較的古いランダム化試験の結果に基づいている^{278,279}。ミトキサントロンと種々の化学療法薬またはホルモン療法薬については、症状の緩和という点では潜在的有益性を示唆したエビデンスが限定的ながら存在するものの、ドセタキセル治療の失敗後にこれらの薬剤によって生存期間が改善されることを示したランダム化試験は存在しない。治療の目標とリスク/副作用ならびに最善の支持療法を含めた代替案について医師と患者の間で十分な情報に基づく話し合いを行った上であれば、これらの薬剤による治療を考慮することが許容される。

Sipuleucel-T の第 III 相試験では、登録前の 3 ヶ月間に化学療法を受けていないことと、登録前の 1 ヶ月間にステロイド剤を使用していないことが適格基準の 1 つとされたことから、前治療としてドセタキセルを含む化学療法を受けていた被験者の割合は 18.2%であった²³²。これらの被験者は無症状またはわずかに有症状という条件に該当していた。サブセット解析では、前治療として化学療法を受けた被験者と受けなかった被験者のどちらにおいても、sipuleucel-T 治療による有益性が認められた。当委員会は、化学療法の失敗後の選択肢に sipuleucel-T を追加した（この状況ではカテゴリー1 ではなくカテゴリー2A）。ただし、進行が急速な患者、肝転移のある患者、期待余命が 6 ヶ月未満の患者では、sipuleucel-T の使用は考慮すべきではない。現在承認されている全身療法の選択肢では転帰の改善が限られることを考慮すれば、すべての転移性 CRPC 患者に対して臨床試験への参加が奨励される。

要約

この NCCN 前立腺癌ガイドラインの意図は治療法の決定の基礎となる枠組みを提供することにある。前立腺癌は複雑な疾患であり、その管理については論議のある側面も多く、現状では多くの治療法に関する推奨を裏づける健全なデータが不足している。前立腺癌の治療法を個別化していく上では、患者および医師がいくつかの変数（期待余命、疾患の特徴、予測される転帰、患者の意向など）を考慮する必要がある。

表 1. 北米における active surveillance の成績

施設	Toronto ⁵⁹	Johns Hopkins ^{57,60,61}	UCSF ⁵⁸
被験者数	450	769	531
年齢（歳）	70	66	63
追跡期間中央値（月）	82	36	43
全生存率	68%	98%	98%
癌特異的生存率	97%	100%	100%
治療移行率	30%	33%	24%
治療の理由			
グリソングレードの変化	8%	14%	38%
PSA 値の上昇	14%*	-	26%†
リンパ節転移陽性	1%	-	-
不安	3%	9%	8%
* PSA 倍加時間 < 3 年			
† PSA 年間増加度 > 0.75ng/mL/年			

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
2. Social Security Administration. Period Life Table. 2009. Available at: <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>. Accessed March 10, 2014.
3. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. J Health Econ 2005;24:891-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129128>.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:168-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer 2002;95:281-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124827>.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
7. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. Urology 2012;80:1075-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995570>.
8. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. Accessed March 24, 2014.
9. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 2007;69:1095-1101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>.
10. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J Urol 2003;170:1792-1797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
11. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed March 24, 2014.
12. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 2006;98:715-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705126>.
13. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2009;27:4300-4305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>.
14. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2001;165:857-863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176486>.
15. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. J Urol 2004;171:1844-1849; discussion 1849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076291>.

16. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939-944; discussion 944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.
17. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112-119; discussion 119-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806662>.
18. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549487>.
19. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179:S20-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>.
20. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2007;70:283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826490>.
21. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008;54:1306-1313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083294>.
22. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478903>.
23. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>.
24. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929018>.
25. Khoo VS. Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:560-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16238144>.
26. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4567-4573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454114>.
27. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130113>.
28. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>.
29. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011;29:595-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553276>.
30. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:1962-1968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774789>.

31. Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, Brooks JD. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61:380-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597952>.
32. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178:797-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994421>.
33. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195536>.
34. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1249-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883001>.
35. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628493>.
36. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9020270>.
37. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3868-3878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637245>.
38. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8:439-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>.
39. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>.
40. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251>.
41. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.
42. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-8169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.
43. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>.
44. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>.
45. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228146>.

46. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454449>.
47. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.
48. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, et al. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1134-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912266>.
49. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276453>.
50. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>.
51. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>.
52. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004;101:2001-2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372478>.
53. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer* 2008;113:701-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18553365>.
54. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
55. Sanda MG, Kaplan ID. A 64-year-old man with low-risk prostate cancer: review of prostate cancer treatment. *JAMA* 2009;301:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417179>.
56. Sundi D, Ross AE, Humphreys EB, et al. African American Men With Very Low-Risk Prostate Cancer Exhibit Adverse Oncologic Outcomes After Radical Prostatectomy: Should Active Surveillance Still Be an Option for Them? *J Clin Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775960>.
57. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-2364; discussion 2364-2355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>.
58. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>.
59. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
60. Sheridan TB, Carter HB, Wang W, et al. Change in prostate cancer grade over time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2008;179:901-904; discussion 904-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207195>.

61. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-2190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464416>.

62. Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2010;184:1942-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846681>.

63. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>.

64. Klotz L. Point: active surveillance for favorable risk prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:693-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692173>.

65. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol* 2008;179:952-955; discussion 955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207185>.

66. Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2009;182:2664-2669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836757>.

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

68. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and

clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110:1122-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373045>.

69. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280856>.

70. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590813>.

71. Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol* 2008;179:2212-2216; discussion 2216-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423716>.

72. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>.

73. Herrell SD, Smith JA, Jr. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: what is the learning curve? *Urology* 2005;66:105-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194715>.

74. Smith JA, Jr., Herrell SD. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: do minimally invasive approaches offer significant advantages? *J Clin Oncol* 2005;23:8170-8175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278469>.

75. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009;302:1557-1564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826025>.

76. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008;72:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18267330>.

77. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852>.

78. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>.

79. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497>.

80. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440474>.

81. Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2009;56:972-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781848>.

82. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, et al. Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. *Urology* 2009;73:1336-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362347>.

83. Davis JW, Chang DW, Chevray P, et al. Randomized phase II trial evaluation of erectile function after attempted unilateral cavernous nerve-sparing retropubic radical prostatectomy with versus without

unilateral sural nerve grafting for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1135-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783876>.

84. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>.

85. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297079>.

86. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448592>.

87. Masterson TA, Bianco FJ, Jr., Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1320-1324; discussion 1324-1325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515989>.

88. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.

89. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1840-1844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.

90. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169:849-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>.

91. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172:2252-2255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538242>.
92. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic? *J Urol* 2008;179:408-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076938>.
93. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:51-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163497>.
94. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098427>.
95. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577865>.
96. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *JAMA* 2013;309:2587-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935>.
97. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124-1129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>.
98. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:82-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983394>.
99. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790288>.
100. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>.
101. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128107>.
102. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.
103. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
104. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:11-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101167>.
105. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys 2007;68:682-689. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398026>.

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

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

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

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

110. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer 2007;110:1417-1428. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.

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

112. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study.

Lancet Oncol 2010;11:1066-1073. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.

113. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1285-1290. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.

114. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:2104-2111. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152>.

115. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373:301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.

116. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19:289-301. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517328>.

117. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1297-1304. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338473>.

118. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiat Oncol 2011;6:3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219625>.

119. Kang JK, Cho CK, Choi CW, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. Tumori 2011;97:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528663>.

120. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1099-1105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336216>.
121. Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 2013;8:58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497695>.
122. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668632>.
123. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013;109:217-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060175>.
124. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924979>.
125. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR brachytherapy in the management of high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;2012:980841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461791>.
126. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64:754-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491715>.
127. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:338-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207665>.
128. Wong WW, Vora SA, Schild SE, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009;115:5596-5606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670452>.
129. Lee N, Wu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1457-1460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121648>.
130. Henkel TO, Kahmann F. Permanent brachytherapy: prostate seed implants as an out-patient treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72:295-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221059>.
131. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:221-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656396>.
132. Al-Salihi O, Mitra A, Payne H. Challenge of dose escalation in locally advanced unfavourable prostate cancer using HDR brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:370-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832383>.
133. Fang FM, Wang YM, Wang CJ, et al. Comparison of the outcome and morbidity for localized or locally advanced prostate cancer treated by high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy (EBRT) versus EBRT alone. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621848>.

134. Pieters BR, van de Kamer JB, van Herten YR, et al. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. *Radiother Oncol* 2008;88:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378028>.

135. Soumarova R, Homola L, Perkova H, Stursa M. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity. *Tumori* 2007;93:37-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455870>.

136. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-1199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.

137. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84:114-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.

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

139. Shen X, Keith SW, Mishra MV, et al. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1154-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270175>.

140. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy.

Brachytherapy 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436516>.

141. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e469-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284039>.

142. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009;27:3923-3928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597029>.

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

144. Dattoli M, Wallner K, True L, et al. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. *J Oncol* 2010;2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847945>.

145. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008;12:512-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755623>.

146. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.

147. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary

toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. J Urol 2005;174:882-887. Available at:

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

148. Coen JJ, Zietman AL. Proton radiation for localized prostate cancer. Nat Rev Urol 2009;6:324-330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434101>.

149. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. J Natl Cancer Inst 2013;105:25-32. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>.

150. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e201-209. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621343>.

151. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol 2012;103:8-11. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405807>.

152. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-223. Available at:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213755>.

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

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

154. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. J Nucl Med 2004;45:1358-1365. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15299062>.

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

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

156. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005;97:798-804. Available at:

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

157. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 2008;180:1993-2004. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817934>.

158. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. Eur Urol 2012;62:55-63. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445223>.

159. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. Cancer 2010;116:323-330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937954>.

160. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. Cancer 2009;115:4695-4704. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>.

161. Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, et al. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). J Urol 2012;188:1170-1175. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901586>.

162. Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:618-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265382>.

163. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987;138:804-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3309363>.

164. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2144596>.

165. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.

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

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

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

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

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

171. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.

172. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.

173. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.

174. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.

175. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.

176. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307511>.

177. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.

178. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.

179. Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047295>.

180. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.

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

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

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

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

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

186. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>.

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

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

189. Gaztanaga M, Crook J. Androgen deprivation therapy: minimizing exposure and mitigating side effects. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1088-1095; quiz 1088, 1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956808>.

190. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647578>.

191. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-139; discussion 139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>.

192. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897-7903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258089>.

193. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604342>.

194. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998;83:1561-1566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781950>.

195. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081873>.

196. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575286>.

197. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836291>.

198. National Osteoporosis Foundation. National Osteoporosis Foundation clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2013. Available at: <http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines>. Accessed March 11, 2013.

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

200. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>.

201. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>.

202. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17371886>.

203. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>.

204. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>.

205. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-2425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557956>.

206. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-1876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.

207. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-1524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>.

208. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:92-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047297>.

209. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-1500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>.

210. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-2366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380>.

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

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

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

214. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4261-4267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549659>.

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

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

217. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy

resistance. Am J Pathol 2004;164:217-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695335>.

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

219. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>.

220. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13:983-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.

221. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.

222. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.

223. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.

224. Food and Drug Administration. Enzalutamide label information. 2012. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203415lbl.pdf. Accessed March 11, 2013.

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

226. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>.

227. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

228. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26:242-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.

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

230. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.

231. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann

Oncol 2013. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295>.

232. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>.

233. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.

234. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>.

235. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.

236. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-1239. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586868>.

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

238. College of American Pathologists. *Prostate Protocol*. 2006. Available at:

http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2006/prostate06_pw.pdf. Accessed March 18, 2014.

239. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57:551-558. Available at:

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

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

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

241. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-983. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698574>.

242. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.

243. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.

244. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.

245. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008;180:2453-2457; discussion 2458. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>.

246. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007;25:4178-4186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>.

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

248. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 2009;55:1003-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.

249. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:134-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111581>.

250. Lee AK, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. J Clin Oncol 2005;23:8192-8197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278472>.

251. Patel R, Lepor H, Thiel RP, Taneja SS. Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. Urology 2005;65:942-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882728>.

252. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325-1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026399>.

253. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, et al. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. J Urol 2004;172:2244-2248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538240>.

254. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2008;299:2760-2769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>.

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

256. Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998;160:1387-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>.

257. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.

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

259. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int 2007;100:760-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081>.

260. Allen GW, Howard AR, Jarrard DF, Ritter MA. Management of prostate cancer recurrences after radiation therapy-brachytherapy as a salvage option. *Cancer* 2007;110:1405-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17685384>.

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

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

263. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>.

264. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150:908-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>.

265. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112:2393-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>.

266. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>.

267. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3705-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>.

268. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010;116:888-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052730>.

269. Yao JL, Madeb R, Bourne P, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2006;30:705-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723847>.

270. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940696>.

271. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer* 2007;110:1729-1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786954>.

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

273. Food and Drug Administration. Zometa (zoledronic acid) label information. 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021223s0271b1.pdf. Accessed March 18, 2014.

274. Food and Drug Administration. Xgeva (denosumab) label information. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s14s1241b1.pdf. Accessed March 18, 2014.

275. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>.

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

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

278. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>.

279. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>.

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

281. Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*

2013;24:1802-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585511>.

282. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-1812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576708>.

283. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50:78-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074764>.

284. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17:4854-4861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632851>.