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

2019年 第4版 — 2019年8月19日

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
作成：医療イノベーション推進センター

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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

Sandy Srinivas, MD/Vice Chair †
Stanford Cancer Institute

Emmanuel S. Antonarakis, MD † The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Andrew J. Armstrong, MD † Duke Cancer Institute

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

Brian J. Davis, MD, PhD §
Mayo Clinic Cancer Center

*Tanya Dorff, MD †
City of Hope National Cancer Center
James A. Eastham, MD ω
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

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

Charles A. Enke, MD §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Thomas A. Farrington ¥
Prostate Health Education Network (PHEN)

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

Eric Mark Horwitz, MD §
Fox Chase Cancer Center

Joseph E. Ippolito, MD, PhD ф
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

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

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

Joshua M. Lang, MD †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Jesse McKenney, MD ≠
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

George Netto, MD ≠
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

David F. Penson, MD, MPH ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

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

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

Thomas J. Pugh, MD §
University of Colorado Cancer Center

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

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

Stan Rosenfeld ¥
University of California San Francisco Patient Services Committee Chair

Edward Schaeffer, MD, PhD ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Ahmad Shabsigh, MD ω
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

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

*Daniel E. Spratt, MD §
University of Michigan Rogel Cancer Center

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

Φ 放射線診断学/インターベンショナルラジオロジー
Þ 内科学
† 腫瘍内科学
≠ 病理学
¥ 患者擁護団体
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
ω 泌尿器科学
* 考察セクション執筆委員会

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Dorothy A. Shead, MS

NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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（PROS-1）
臨床的限局例に対する初回のリスク層別化と
病期分類のための精査（PROS-2）
超低リスク群（PROS-4）
低リスク群（PROS-5）
予後良好な中リスク群（PROS-6）
予後不良な中リスク群（PROS-7）
高または超高リスク群（PROS-8）
進行前立腺癌に対する遺伝子および
分子バイオマーカーの解析（PROS-9）
所属リンパ節転移リスク群（PROS-10）
モニタリング（PROS-11）
根治的前立腺摘除術後の PSA 残存/再発（PROS-12）
放射線療法での再発（PROS-13）
去勢感受性例に対する全身療法（PROS-14）
M0 の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する全身療法（PROS-15）
M1 CRPC に対する全身療法（PROS-16）
M1 CRPC に対する二次全身療法：内臓転移なし（PROS-17）
M1 CRPC に対する全身療法：内臓転移あり（PROS-18）
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から：nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx.

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、すべての推奨はカテゴリー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

NCCN GUIDELINES®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。NCCN 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®（NCCN®）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。NCCN 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、NCCN 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。©2019

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2019 年第 3 版から 2019 年第 4 版への更新内容は以下の通りである：

考察

• 2019年11月7日付けで考察に対し以下の修正が行われた:

- 以下が削除された：早期アクセスプログラムで治療を受けた症候性および無症候性患者を対象としたラジウム 223 の第 IIIb 相国際共同非盲検単群試験では、ラジウム 223 はアビラテロンまたはエンザルタミドと安全に併用できることが示され、無症候性患者に対して安全に投与可能であることが示唆された [428]。米国の第 II 相拡大アクセスプログラムでも、ラジウム 223 とアビラテロンまたはエンザルタミドの同時併用が安全であったことが示された [429]。（MS-27）
- 以下が削除された：ステロイド剤とアビラテロンの併用を回避できる可能性がある患者もあるが、注意深いモニタリングが必要であり、必要であれば、副作用を抑えるために鉱質コルチコイド受容体拮抗薬またはステロイド剤を追加すべきである [579-581]。（MS-41）
- 以下の参考文献が削除された：
  - ◊ Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol 2016;17:1306-1316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473888.
  - ◊ Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: First U.S. Experience from an expanded access program. Oncologist 2018;23:193-202. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183960.
  - ◊ Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:3742-3748. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470933.
  - ◊ Attard G, Reid AH, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. J Clin Oncol 2010;28:e560-561; author reply e562. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805462.
  - ◊ Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. J Clin Oncol 2010;28:1489-1495. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159823.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2019 年第 3 版から 2019 年第 4 版への更新内容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 前立腺癌ガイドライン 2019 年第 2 版から 2019 年第 3 版への更新内容は以下の通りである：

PROS-14
- 去勢感受性例に対する全身療法：
  - M1 前立腺癌に対する（カテゴリー1 の）選択肢として*アパルタミド*が追加された。
  - M1 前立腺癌に対する（カテゴリー1 の）選択肢として*エンザルタミド*が追加された。

PROS-15
- M0の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する全身療法：
  - PSADT≦10 ヵ月の患者に対する（カテゴリー1 の）選択肢として*ダロルタミド*が追加された。

PROS-F（2 of 5）
- M1の去勢感受性例に対する治療選択肢が変更された：
  - 精巣摘除術＋アビラテロン、*エンザルタミドまたはアパルタミド*
  - LHRH アゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン、*エンザルタミドまたはアパルタミド*
  - LHRH アンタゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン、*エンザルタミドまたはアパルタミド*

PROS-F（3 of 5）
- 以下の3つの項目が新たに追加された：
  - 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてアビラテロン＋プレドニゾンと ADT の併用を評価した 2 つの第 III 相ランダム化臨床試験では、ADT 単独との比較で OS の改善が示された。有害事象の発生率はアビラテロン＋プレドニゾンの方が高かったが、一般に軽度であり、主に鉱質コルチコイド過剰（すなわち、高血圧、低カリウム血症、浮腫）、ホルモン作用（すなわち、疲労、ほてり）および肝毒性に関連するものであった。心事象、重度の高血圧および肝毒性はアビラテロン群の方が多かった。
  - 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてアパルタミドと ADT の併用を評価した第 III 相二重盲検ランダム化臨床試験では、ADT 単独との比較で OS の改善が示された。プラセボ群よりもアパルタミド群で多くみられた有害事象として、発疹、甲状腺機能低下症、虚血性心疾患などがあった。
  - 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてエンザルタミドと ADT の併用を評価した第 III 相非盲検ランダム化臨床試験では、ADT 単独との比較で OS の改善が示された。別の第 III 相二重盲検ランダム化臨床試験では、エンザルタミドによりプラセボとの比較で転移または死亡のリスクが低下した。エンザルタミドに関連する有害事象としては、疲労、痙攣、高血圧などがみられた。
- *ダロルタミド（M0かつPSADT≦10ヵ月が対象）*が追加された。
- 新たな項目が追加された：「*PSADTが10ヵ月以下のM0 CRPC患者を対象とした第III相試験では、ダロルタミド（600mg 1日2回）によりプラセボと比較して主要エンドポイントの無転移生存期間が改善されたことが示された（40.4ヵ月 vs 18.4ヵ月）。初回の中間解析で全生存期間の改善が認められたが（死亡のHR＝0.71；95％CI 0.50～0.99；P＝0.045）、これらのデータは未成熟である（生存期間の中央値はいずれの群でも未達）。ダロルタミド群の方が頻度が高かった有害事象としては、疲労（12.1％ vs 8.7％）、四肢の疼痛（5.8％ vs 3.2％）、発疹（2.9％ vs 0.9％）などがあった。骨折の発生率はダロルタミド群とプラセボ群で同程度であった（4.2％ vs 3.6％）。*」

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

PROS-F（1 of 5）

- プレドニゾンの投与頻度が「1日2回」から「1日1回」に変更された：アビラテロンは、使用されるアビラテロン製剤に応じ、経口プレドニゾン5mgの1日~~2回~~*1回*投与または経口メチルプレドニゾロン4mgの1日2回投与のいずれかのステロイド剤と同時併用すべきである（アビラテロンとメチルプレドニゾロンの併用はカテゴリー2B）。

MS-1

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 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

PROS-1

- 生殖細胞系列変異の遺伝子検査に関する推奨を追加するために、本ページが大幅に改訂された。

PROS-2

- 本ページの見出しが「*臨床的限局例に対する初回のリスク層別化と病期分類のための精査*」に変更された。
- 所属リンパ節および遠隔転移のリスク群に対する推奨が**PROS-9**ページに移動された。
- 列見出しが「腫瘍の*バイオマーカーの*解析検査」に変更された。
- 超低リスク群、低リスク群、中リスク群：生殖細胞系列の検査に関する推奨が「強い家族歴がある場合は考慮」から「*家族歴陽性または導管内癌の場合は推奨される*」に変更された。
- 予後良好な中リスク群と予後不良な中リスク群に対する臨床/病理学的基準が明確化された。
- 高リスク群および超高リスク群：生殖細胞系列の検査に関する推奨が「考慮」から「*推奨される*」に変更された。

PROS-3

- 脚注 c が新たに追加された：「既知の生殖細胞系列変異についての家族歴の聴取と生殖細胞系列変異の遺伝子検査には、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2*（リンチ症候群について）と、相同組換え遺伝子の *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2* および *CHEK2* を含めるべきである。癌素因の次世代シーケンシング（NGS）パネル検査（*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* を含む）を考慮すること。臨床状況に応じて遺伝子の追加が適切となる場合がある。例えば、*HOXB13* は進行例では明確な治療的意義のない前立腺癌リスク遺伝子であるが、その検査が家族カウンセリングに有用となる場合がある。」
- 脚注 f が変更された：「*超低リスク、低リスクまたは中リスクで*期待余命が 5 年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。」
- 脚注 g が変更された：「*超音波、MRI または DRE で標的とされ、2 回以上生検が行われ、癌が認められた病変（コアの病変占拠率や陽性コア数を問わない）は単一の陽性コアとみなす。*~~生検を受け、グレードグループ 1（コアの病変占拠率や陽性コア数を問わない）の癌が認められ、それ以外の点では超低リスクに該当する MRI 病変を有する患者は、超低リスクとみなすべきである。~~」
- 脚注 k が変更された：「*家族歴で選択していない転移性前立腺癌患者（n＝692）における遺伝性（生殖細胞系列）DNA 修復遺伝子変異の保有率は 11.8％（BRCA2 5.3％、ATM 1.6％、CHEK2 1.9％、BRCA1 0.9％、RAD51D 0.4％、PALB2 0.4％）であり、TCGA コホートの限局性高リスク集団では 6％であることが明らかにされた（Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell 2015;163:1011-25；Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453）。生殖細胞系列遺伝子検査は、高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または遠隔転移陽性の前立腺癌患者全員に対して推奨される。遺伝カウンセリングの資源および支援が極めて重要であり、可能であれば検査前にカウンセリングを行うことが望ましい。変異が確認された場合は、検査後の遺伝カウンセリングが推奨される。*~~転移性または限局性の高リスク例における相同組換え遺伝子の遺伝性変異の保有率はそれぞれ 11.8%と 6.0%であることが明らかにされている。したがって、高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または遠隔転移陽性の前立腺癌の場合は、全例で生殖細胞系列遺伝子検査と遺伝カウンセリングを~~

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年 1 版への更新内容は以下の通りである：

~~考慮すべきである。Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. InheritedDNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453.~~」

- 脚注 l が新たに追加された：「腫瘍組織を用いた体細胞遺伝子の配列決定によって生殖細胞系列の所見が明らかになる可能性があることを患者に知らせておくべきである。ただし、NGS 検査に生殖細胞系列の評価用に設計ないし妥当性検証がなされたものは事実上存在しない。したがって、生殖細胞系列の所見に対する過度の解釈は避けるべきである。生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、遺伝カウンセリングとフォローアップでの生殖細胞系列に特化した検査を推奨すべきである。」（PROS-9も同様）
- 脚注 j が変更された：「初回の骨スキャンで確定的な結果が得られなかった場合は、単純 X 線、CT、MRI、^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT *または PET/MRI*、*^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI* を考慮してもよい。PROS-B を参照のこと。」
- 脚注 m が変更された：「低リスク例と予後良好な中リスク例では、腫瘍組織を用いた以下のバイオマーカー検査を考慮してもよい：Decipher、Oncotype DX Prostate、Prolaris、Promark。後ろ向き研究から、前立腺生検または根治的前立腺摘除術の切除標本を用いて施行されたバイオマーカー検査では、NCCN *または CAPRA* のリスク群と独立して予後予測に有用な情報が得られることが示されている。そのような情報としては、保存的管理を選択した場合の死亡の可能性、根治的前立腺摘除術または外照射療法を施行した場合の生化学的進行の可能性、根治的前立腺摘除術または救済放射線療法を施行した場合の転移の可能性などが挙げられる。考察を参照のこと。」

PROS-4

- 超低リスク群、患者の期待余命≧20 年：
  - Active surveillance の推奨が「望ましい」に変更された。
  - 次のように変更された：「根治的前立腺摘除術（RP）~~±骨盤リンパ節郭清術（PLND）（リンパ節転移の予想確率が 2%以上の場合）~~（PROS-5も同様）」
- アジュバント療法
  - 望ましくない所見あり、EBRT：「*±ADT（6 ヵ月）*」が追加された（PROS-5～PROS-8も同様）。
  - 望ましくない所見なし、「~~またはリンパ節転移~~」が削除された（PROS-5も同様）。
  - 以下が削除された：「リンパ節転移：ADT（カテゴリー1）±EBRT（カテゴリー2B）または経過観察」（PROS-5も同様）
- Active Surveillance の推奨が以下のように変更された（PROS-5とPROS6も同様）：
  - 以下が追加された：「*Active surveillance の適応の有無を確認するために mpMRI および/または前立腺生検を考慮*」
  - 次のように変更された：「~~PSA 値の上昇がみられるも系統的な前立腺生検で陰性と判定された状況で腹側および/または高悪性度の癌が疑われる場合は~~*臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で* mpMRI ~~を考慮~~*の再施行*」

PROS-6

- 予後良好な中リスク群、初回治療、患者の期待余命＜10 年：
  - 経過観察が「望ましい」にされた。
- 脚注 x が変更された：「PSA の nadir 値とは、*RT 施行後に*到達した最低値のことである。」

PROS-7

- 予後不良な中リスク群：
  - 初回治療、「EBRT＋ADT（4～6 ヵ月）」から「EBRT±ADT（4 ヵ月）」に変更された。
  - 初回治療、「EBRT＋密封小線源治療±ADT（4～6 ヵ月）」から「±ADT（4 ヵ月）」に変更された。
- 患者の期待余命＜10 年：
  - 経過観察が「望ましい」にされた。

PROS-8

- 高リスクまたは超高リスク群：
  - 患者の期待余命＞5 年
    - ◊「*または症状あり*」が追加された。
    - ◊ EBRT＋ADT、「ADT」が「2～3 年（カテゴリー1）」から「EBRT＋ADT *(1.5～3 年)（ADT はカテゴリー1)*」に変更された。
    - ◊ 以下のように変更された：「EBRT＋密封小線源治療＋ADT（1～3 年）（*ADT は*カテゴリー1）」
  - 患者の期待余命≦5 年かつ無症状の場合の治療経路（以前は PROS-1 にあった推奨）が追加された。
  - 脚注 cc が新たに追加された：「5 年以内に水腎症などの合併症もしくは転移の発生が予測される高または超高リスク群の選択された症例では、アンドロゲン遮断療法（ADT）または放射線療法（RT）を考慮してもよい。」
- 脚注が削除された：「化学療法の適応がある選択された患者では、放射線療法の完了後に 3 週間毎のドセタキセル投与 6 サイクルとステロイド剤の同時併用を行ってもよい。」

PROS-9

本ページがガイドラインに追加された。これらの推奨は以前は PROS-2 ページ

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

にあった。

- 生殖細胞系列の検査に関する推奨が「考慮」から「推奨される」に変更された。
- 脚注 dd と脚注 ee が変更された：
  - ▶MSI に対する DNA 解析と MMR に対する IHC は、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果を測定できる。*MSI を用いる場合は、前立腺癌での妥当性が確認された NGS アッセイを用いる検査が望ましい。*MSI-H または dMMR が認められた場合は、リンチ症候群の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。MSI-H または dMMR の存在は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する後続の治療でのペムブロリズマブに対する適格性を示唆する（PROS-17およびPROS-18を参照）。*Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer 2018;6:29.*
  - ▶*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2* などの相同組換え DNA 修復遺伝子の変異の有無を調べる腫瘍の評価を考慮する。~~以下の遺伝子変異（生殖細胞系列および体細胞）の有無を調べる検査を考慮すること：BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2、FANCA。陽性の場合は遺伝カウンセリングに紹介すること。~~現時点で、この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP 阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。*臨床試験では、上記以外にもバイオマーカーとして研究中の更なる DNA 修復遺伝子の候補が対象に含められる場合がある。BRCA2、BRCA1、ATM、CHEK2 または PALB2 の変異が認められた場合や癌の強い家族歴がある場合は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。~~*現時点で、この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP 阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。*~~」
- 脚注 ff が新たに追加された：「遠隔転移があり期待余命が 5 年以下の無症状の患者には ADT 単独（PROS-F を参照）または経過観察が推奨される。」（これらの推奨は以前はPROS-1にあった。）

PROS-10

- 所属リンパ節転移リスク群：
  - ▶患者の期待余命＞5 年
    - ◊「*または症状あり*」が追加された。
    - ◊ EBRT＋ADT、「ADT」が「2～3 年（カテゴリー1）」から「*望ましい*」に変更された。
    - ◊ ADT の推奨から「*2～3 年（カテゴリー1）*」が削除された。
  - ▶患者の期待余命≦5 年かつ無症状の場合の治療経路が追加された。それらの推奨は以前は PROS-1 にあった。

PROS-11

- ADT 施行中の N1 または経過観察中の限局例、以下のように変更された：「身体診察＋PSA 検査を ~~3～~~*6 ヵ月*毎」
- 脚注 hh が変更された：「進行に対する精査には~~胸部 X 線または胸部 CT、~~骨の画像検査、*胸部 CT*、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または*腹部/骨盤部* MRI を含めるべきである。更なる軟部組織*および骨*の評価のために ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT *または PET/MRI* を考慮すること。*新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。*画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。」（PROS-12、-13、-14、-15も同様）

PROS-12

- 根治的前立腺摘除術での PSA 残存/再発：
  - ▶リスク層別化が PSADT とともに追加された。
  - ▶以下を考慮：
    - ◊ 胸部~~ X 線または~~*胸部 CT*（PROS-13も同様）
    - ◊ 腹部/骨盤部 CT または*腹部/骨盤部* MR ~~および/または TRUS~~（PROS-13も同様）
    - ◊ ^{11}C コリンまたは ^{18}F fluciclovine による PET/CT または PET/MRI
    - ◊ ~~Decipher バイオマーカー検（カテゴリー2B）~~
- 遠隔転移陽性に対する治療選択肢が本ページから削除された。代わりに PROS-14 へのリンクが追加された。
- 脚注 ll が新たに追加された：「ノモグラムの使用とカウンセリングのための情報を得る目的で PSADT を算出することができ、また、カウンセリングのための情報を得る目的で Decipher バイオマーカー検査（カテゴリー2B）を考慮することができる。」
- 脚注 mm が変更された：「骨転移の臨床的疑いが強い場合の更なる評価のために、骨スキャン後に ^{18}F フッ化ナトリウム*または ^{11}C コリンまたは ^{18}F fluciclovine による PET/CT または PET/MRI* を考慮してもよい。」（PROS-13も同様）

PROS-13

- 放射線療法での再発：
  - ▶リスク層別化が PSADT とともに追加された。
  - ▶ページ下部にすでに記載されていたため、「または臨床試験」が削除された。
  - ▶胸部画像検査に関する推奨が変更された：「胸部~~ X 線または~~胸部 CT *を考慮*」
- 脚注 oo が新たに追加された：「ノモグラムの使用とカウンセリングのための情報を得る目的で PSADT を算出することができる。」

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

PROS-14
- ADT の推奨が本ページから削除された。これについてはアンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）に記載されている。
- 去勢感受性例に対する全身療法：
  - M0：経過観察が「*望ましい*」に変更された。
  - M1：*ADT と「Low volume の M1 例には原発巣に対する EBRT*」の選択肢が追加された。
- 脚注 pp が新たに追加された：「荷重骨に転移巣がある場合と症状が認められる場合は、転移巣に対する EBRT を考慮することができる。」
- 脚注 qq が新たに追加された：「遠隔転移があり期待余命が 5 年以下の無症状の患者には ADT 単独（PROS-Fを参照）または経過観察が推奨される。」（これらの推奨は以前は PROS-1 にあった。）

PROS-15
- M0 の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する全身療法：
  - 以下のように変更された：「*従来の画像検査で*遠隔転移陰性」
  - *PSADT＞10 ヵ月と PSADT≦10 ヵ月に分岐する経路が追加された。*

PROS-16
- Systemic therapy for M1 CRPC:
  - 新たな項目が追加された：「転移巣の生検を考慮」
  - 前立腺小細胞癌/神経内分泌癌に対する治療経路が追加された。それらの治療に関する推奨は以前はPROS-18にあった。
- 以下のように変更された：「骨転移がある場合はデノスマブ*（カテゴリー1、望ましい）*またはゾレドロン酸~~（どちらもカテゴリー1）~~による骨吸収抑制療法」
- 脚注 ww が変更された：「Sipuleucel-T は、内臓転移のある患者では検討されていない。*Sipuleucel-T は、前立腺小細胞癌/神経内分泌癌の患者には推奨されない。*」

PROS-17
- ページタイトルが変更された：「M1 CRPC に対する~~二次~~全身療法：*内臓転移のない腺癌*」
- 列見出しとして「*一次治療*」「*二次治療*」「*後続の治療*」が追加された。
- 脚注 ccc が変更された：「*治療選択の指針として役立てるために* AR-V7 検査~~が治療選択の指針として役立つ可能性が限られたデータから示唆されている~~*を考慮すること*（考察を参照）。」（PROS-18も同様）
- 脚注 ddd が新たに追加された：「進行に対する精査には胸部 CT、骨の画像検査、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。転移病変の生検を考慮すること。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。」（PROS-18も同様）
- 脚注 eee が新たに追加された：「内臓転移が認められる場合はPROS-18を参照のこと。小細胞癌/神経内分泌癌が認められる場合はPROS-16を参照のこと。」

PROS-18
- ページタイトルが変更された：「M1 CRPC に対する全身療法：*内臓転移のある腺癌*」
- 列見出しとして「*一次治療*」「*二次治療*」「*後続の治療*」が追加された。
- 後続の治療に関する推奨が追加された。いずれもカテゴリー2B である（臨床試験と最善の支持療法は除く）。
- 脚注 hhh が変更された：「内臓以外の転移に対して全身療法による*一次*治療を受けた患者（PROS-17 を参照）は、*前治療に基づき、内臓転移のある患者の*後続治療に用いられる別の治療法を受けるべきである。*小細胞癌/神経内分泌癌が認められる場合は、PROS-16 を参照のこと。*」

PROS-B
- 画像検査の原則
  - 骨の画像検査、以下のように変更された：
    - ◊ 骨転移病変の検出のために、標準的な骨スキャンよりも感度が高いが特異度の低い ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT *または PET/MRI* を用いてもよい。
    - ◊ 初回の骨スキャンで確定的な結果が得られなかった場合は、単純 X 線、CT、MRI、^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT *または PET/MRI、^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI、もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI* を考慮することができる。
  - 見出しが変更された：「ポジトロン断層撮影~~/コンピュータ断層撮影~~（PET~~/CT~~）」
    - ◊ 以下のように変更された：「軟部組織*および骨*の小さい癌の発見のために ^{11}C コリンまたは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を使用してもよい。」
    - ◊ 以下が削除された：「検査前の癌の確率が低く、救済治療が有益となる可能性が最も高い PSA の低値（PSA 値＜2.0ng/mL）では成績は概して悪い。」

PROS-C
- Active surveillance および経過観察の原則
  - 以下のように変更された：Active surveillance は、期待余命が *20 年以上*の超低リスク前立腺癌の患者*と期待余命が 10 年以上の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。
  - 「（優勢なグリソングレードが 3［グリソンスコア 3＋4＝7］かつ生検コアの陽性率が 50%未満かつ NCCN 分類で中リスクの危険因子が 1 つ以下）」が削除さ

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

れ、「（リスク群の基準［PROS-2］を参照）」が追加された。
- ▶アルゴリズム内の変更に合わせるため、Active Surveillance に関する推奨が更新された。
- ▶以下が削除された：「mpMRI 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は、腹側の癌を除外するために考慮してもよい。」
- ▶項目が変更された：「PSA kinetics は*進行の予測においては*~~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は *1 年以上の間隔で* ~~1 年毎の頻度で~~前立腺再生検を考慮すべきである。」

PROS-D (1 of 5)

- 低リスク群に対する根治的放射線療法、「*NCCN 分類の低リスク前立腺癌患者には active surveillance を試みるよう推奨する。*」が追加された。

PROS-D (2 of 5)

- 新たなセクションが追加された：Low volume の遠隔転移例
  - ▶前立腺への放射線療法は、low volume の去勢感受性転移例で放射線療法に対する禁忌がない場合の選択肢の 1 つである。禁忌がある場合を除き、ADT が必要になる。
  - ▶この推奨は、2,061 人の患者を標準の全身療法単独と標準の全身療法＋原発巣に対する放射線療法にランダムに割り付けた第 III 相ランダム化試験である STAMPEDE 試験の結果に基づくものである。全体コホートでは、原発巣に対する放射線療法の追加により無再発生存期間の有意な改善が得られたが、全生存期間の改善は得られなかった。事前に規定された low volume 集団では、無再発生存期間と全生存期間の両方で有意な改善が得られた。
  - ▶転移例で原発巣に対する放射線療法を施行する際には、毒性を最小限に抑えることが最も重要である。
  - ▶原発巣に加えて所属リンパ節も治療することで成績が改善するかどうかは依然として不明である。このため、リンパ節に対する治療は臨床試験の枠組みの中で行うべきである。
  - ▶限局例では線量強化により毒性が増加するが、全生存期間は改善しないことが判明していることから、STAMPEDE 試験で採用された 2 つの線量処方（55Gy を 20 分割または 6Gy×6 回）の生物学的実効線量当量を超える線量の増加は推奨されない。
  - ▶密封小線源治療は、この患者集団では安全性および有効性が確立されていないため、臨床試験以外では推奨されない。
- 新たなセクションが追加された：High volume の遠隔転移例
  - ▶High volume の遠隔転移例では、症状緩和を目的する場合を除き、前立腺に対する放射線療法は臨床試験以外では施行すべきではない。
  - ▶この推奨は、標準の全身療法に原発巣に対する放射線療法を追加しても全生存期間の改善が認められなかった 2 つのランダム化試験、HORRAD 試験および STAMPEDE 試験の結果に基づくものである。

PROS-D（3 of 5）

- アルゴリズムに合わせて表が改訂された。

PROS-D（4 of 5）

- 以下のように変更された：「*EBRT と*ビカルタミド 150mg/日による 2 年間の抗アンドロゲン療法~~（RTOG9601）と 6 ヵ月間の ADT（GETUG-16）は、どちらも~~*の併用については、あるランダム*化試験*（RTOG9601）*において、救済治療の状況で放射線療法単独と比較して全生存期間および無転移生存期間を改善したことが前向きに示されている。*EBRT と 6 ヵ月間の ADT の併用は、ランダム化試験（GETUG-16）において、放射線療法単独と比較して 5 年時点の生化学的または臨床的進行の頻度を低下させた。*

PROS-E

- 根治的前立腺摘除術、以下のように変更された：「RP での出血はかなりの量となりうるが、*腹腔鏡下またはロボット支援下手術を採用するか、開腹下で施行する場合は*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、出血量を減少させることが可能である。」

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

NCCN 前立腺癌ガイドライン 2018 年第 4 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

PROS-F（1–5）

- アンドロゲン遮断療法の原則、このセクションは大幅に改訂された。
- 新たな項目が追加された：「プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の 1,000mg/日の代替として、低脂肪の朝食後に 250mg/日の用法で投与することができる。この用法による費用削減によって経済的毒性（financial toxicit）が軽減され、コンプライアンスが改善する可能性がある。Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone In castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.」
- 所属リンパ節転移例（カテゴリー2B）に対する ADT、リンパ節転移例のアジュバント療法（カテゴリー2B）、治療が必要になった経過観察中の患者に対する ADT（カテゴリー2B）、ならびに EBRT の一部としてのネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の新たな選択肢として、LHRH アンタゴニストのデガレリクスが追加された。

PROS-G（1 of 2）

- 本セクションは再構成された。
- カバジタキセルに関する 2 つの項目が併合および編集された：「ランダム化第 III 相試験 *（TROPIC）*において、カバジタキセル *25mg/m²* とステロイド剤の同時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、PFS、PSA 値および放射線学的効果を改善することが示されており、この併用はドセタキセル療法後の二次治療としてすでに FDA の承認を受けている。~~この集団では好中球減少を始めとする副作用のリスクが高いことを考えれば、重度の神経障害がなく肝、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必要があり、さらに顆粒球増殖因子製剤の予防的投与を考慮する必要もある~~*この用量での毒性は重大であり、発熱性好中球減少症、重度の下痢、疲労、悪心/嘔吐、貧血、血小板減少症、敗血症、腎不全などがみられた。~~カバジタキセル 20mg/m2（3 週間毎）とステロイド剤の同時併用±顆粒球コロニー刺激因子製剤がドセタキセル治療後の状況における標準治療である。~~最近実施された PROSELICA 試験では、カバジタキセルの 20mg/m²（3 週間毎）が 25mg/m²（3 週間毎）と比較された。カバジタキセル 20mg/m² は毒性が低く、発熱性好中球減少症、下痢、疲労の頻度が低かった。カバジタキセル 20mg/m² は、25mg/m² と比較して PSA 値の反応率が有意に低かったが、放射線学的奏効率の低さや PFS および全生存期間（13.4 ヵ月 vs 14.5 ヵ月）の短さは有意ではなかった。ドセタキセルによる化学療法で前治療を受けて進行した mCRPC 患者に対するカバジタキセルの開始用量は、20mg/m² と 25mg/m² のどちらも可能である。より積極的な治療を希望する健康状態良好な患者に対しては、カバジタキセル 25mg/m² とステロイド剤の同時併用を考慮してもよい。*いずれの用量でも顆粒球コロニー刺激因子製剤が必要となる場合がある。*

PROS-G（2 of 2）

- 免疫療法
  - 「*Sipuleucel-T は、前立腺小細胞癌/神経内分泌癌患者に対しては推奨されない。*」が追加された
- 項目が削除された：「進行前立腺癌の患者には臨床試験への参加を奨励すべきであり、また早期に腫瘍内科医に紹介すべきである。」
- 以下のように変更された：「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~~*した第 III 相*臨床試験~~が現在進行中である~~*では、有意な結果は示されなかった。*」
- 以下のように変更された：「デノスマブ*（望ましい）*は 4 週毎に皮下投与する。」
- 以下のように変更された：「ゾレドロン酸は 3～4 週毎*または 12 週毎*に静脈内投与する。」

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

前立腺癌の初回診断 [a,b]

[a] 高齢成人の至適な評価および管理に役立つツールについては、NCCN Guidelines for Older Adult Oncologyを参照のこと。

[b] NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインを参照のこと。

[c] 既知の生殖細胞系列変異についての家族歴の聴取と生殖細胞系列変異の遺伝子検査には、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2*（リンチ症候群について）と、相同組換え遺伝子の *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2* および *CHEK2* を含めるべきである。癌素因の次世代シーケンシング（NGS）パネル検査（*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* を含む）を考慮すること。臨床状況に応じて遺伝子の追加が適切となる場合がある。例えば、*HOXB13* は進行例では明確な治療的意義のない前立腺癌リスク遺伝子であるが、その検査が家族カウンセリングに有用となる場合がある。

[d] 遺伝子検査の実施基準としての家族歴の基準および考慮事項：
- 前立腺癌の強い家族歴とは以下のものである：兄弟または父親もしくは複数の家族が60 歳未満で前立腺癌（臨床的に限局したグレードグループ 1 は除く）と診断されたか、前立腺癌により死亡した。
- アシュケナージ系ユダヤ人家系である
- 一方の家系に以下の癌の患者が 3 人以上いる（特に 50 歳以下で診断された場合）：胆管癌、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、腎癌、黒色腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌（臨床的に限局したグレードグループ 1 は除く）、小腸癌または尿路上皮癌

[e] 家族歴や臨床的特徴（例えば、高または超高リスク前立腺癌、導管内癌）がない状況での遺伝子検査は、収率が低い可能性がある。家族歴について医療提供者に最新の情報を提供するよう患者に説明しておくべきである。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

臨床的限局例に対する初回のリスク層別化と病期分類のための精査

リスク群	臨床的/病理学的所見			画像検査 [h,i]	生殖細胞系列の検査	腫瘍のバイオマーカーの解析 [l]	初回治療
超低リスク [f]	• T1c かつ • グレードグループ 1 かつ • PSA＜10ng/mL かつ • 前立腺生検での陽性断片/コア数が 3 未満、各断片/コアの癌組織の占拠率が 50%以下 [g] かつ • PSA density＜0.15ng/mL/g			適応なし	家族歴陽性または導管内癌の場合は推奨される PROS-1 を参照	適応なし	PROS-4 を参照
低リスク [f]	• T1～T2a かつ • グレードグループ 1 かつ • PSA＜10ng/mL			適応なし	家族歴陽性または導管内癌の場合は推奨される PROS-1 を参照	期待余命が 10 年以上の場合は考慮する [m]	PROS-5 を参照
中リスク [f]	高または超高リスクの特徴がなく、以下の中リスクの危険因子（IRF）が 1 つ以上存在する： • T2b～T2c • グレードグループ 2 または 3 • PSA10～20ng/mL	予後良好な中リスク	• IRF が 1 つかつ • グレードグループ 1 または 2 かつ • 生検の陽性コア数が 50%未満 [g]	• 骨の画像検査 [j]：病期分類には推奨されない • 骨盤部±腹部画像検査：ノモグラムによる骨盤リンパ節転移の確率が 10%を超える場合は推奨される • 所属リンパ節または遠隔転移が認められる場合は、PROS-9 を参照	家族歴陽性または導管内癌の場合は推奨される PROS-1 を参照	期待余命が 10 年以上の場合は考慮する [m]	PROS-6 を参照
		予後不良な中リスク	• IRF が 2 つもしくは 3 つまたは • グレードグループ 3 または • 生検の陽性コア数が 50%以上 [g]	• 骨の画像検査 [j]：T2 かつ PSA＞10ng/mL の場合は推奨される • 骨盤部±腹部画像検査：ノモグラムによる骨盤リンパ節転移の確率が 10%を超える場合は推奨される • 所属リンパ節転移または遠隔転移が認められる場合は、PROS-9 を参照	家族歴陽性または導管内癌の場合は推奨される PROS-1 を参照	ルーチンの施行は推奨されない	PROS-7 を参照
高リスク	• T3a または • グレードグループ 4 もしくはグレードグループ 5 または • PSA＞20ng/mL			• 骨の画像検査 [j]：推奨される • 骨盤部±腹部画像検査：ノモグラムによる骨盤リンパ節転移の確率が 10%を超える場合は推奨される • 所属リンパ節または遠隔転移が認められる場合は、PROS-9 を参照	推奨される [c,k]	ルーチンの施行は推奨されない	PROS-8を参照
超高リスク	• T3b～T4 または • 第 1 グリソンパターンが 5 または • 5 つ以上のコアでグレードグループ 4 または 5			• 骨の画像検査 [j]：推奨される • 骨盤部±腹部画像検査：ノモグラムによる骨盤リンパ節転移の確率が 10%を超える場合は推奨される • 所属リンパ節または遠隔転移が認められる場合は、PROS-9 を参照	推奨される [c,k]	ルーチンの施行は推奨されない	PROS-8を参照

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

臨床的限局例に対する初回のリスク層別化と病期分類のための精査
脚注

[c] 既知の生殖細胞系列変異についての家族歴の聴取と生殖細胞系列変異の遺伝子検査には、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2*（リンチ症候群について）と、相同組換え遺伝子の *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2* および *CHEK2* を含めるべきである。癌素因の次世代シーケンシング（NGS）パネル検査（*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* を含む）を考慮すること。臨床状況に応じて遺伝子の追加が適切となる場合がある。例えば、*HOXB13* は進行例では明確な治療的意義のない前立腺癌リスク遺伝子であるが、その検査が家族カウンセリングに有用となる場合がある。

[f] 超低リスク、低リスクまたは中リスクで期待余命が 5 年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。

[g] 超音波、MRI または DRE で標的とされ、2 回以上生検が行われ、癌が認められた病変（コアの病変占拠率や陽性コア数を問わない）は単一の陽性コアとみなす。

[h] 画像検査の原則（PROS-B）を参照のこと。

[i] 骨転移と一致する症状がみられる患者には骨の画像検査を施行すべきである。

[j] 初回の骨スキャンで確定的な結果が得られなかった場合は、単純 X 線、CT、MRI、^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI、^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を考慮してもよい。PROS-B を参照のこと。

[k] 家族歴で選択していない転移性前立腺癌患者（n＝692）における遺伝性（生殖細胞系列）DNA 修復遺伝子変異の保有率は 11.8%（*BRCA2* 5.3%、*ATM* 1.6%、*CHEK2* 1.9%、*BRCA1* 0.9%、*RAD51D* 0.4%、*PALB2* 0.4%）であり、TCGA コホートの限局性高リスク集団では 6%であることが明らかにされた（Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell 2015;163:1011-25；Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453）。生殖細胞系列遺伝子検査は、高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または遠隔転移陽性の前立腺癌患者全員に対して推奨される。遺伝カウンセリングの資源および支援が極めて重要であり、可能であれば検査前にカウンセリングを行うことが望ましい。変異が確認された場合は、検査後の遺伝カウンセリングが推奨される。

[l] 腫瘍組織を用いた体細胞遺伝子の配列決定によって生殖細胞系列の所見が明らかになる可能性があることを患者に知らせておくべきである。ただし、NGS 検査に生殖細胞系列の評価用に設計ないし妥当性検証がなされたものは事実上存在しない。したがって、生殖細胞系列の所見に対する過度の解釈は避けるべきである。生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、遺伝カウンセリングとフォローアップでの生殖細胞系列に特化した検査を推奨すべきである。

[m] 低リスク例と予後良好な中リスク例では、腫瘍組織を用いた以下のバイオマーカー検査を考慮してもよい：Decipher、Oncotype DX Prostate、Prolaris、Promark。後ろ向き研究から、前立腺生検または根治的前立腺摘除術の切除標本を用いて施行されたバイオマーカー検査では、NCCN または CAPRA のリスク群と独立して予後予測に有用な情報が得られることが示されている。そのような情報としては、保存的管理を選択した場合の死亡の可能性、根治的前立腺摘除術または外照射療法を施行した場合の生化学的進行の可能性、根治的前立腺摘除術または救済放射線療法を施行した場合の転移の可能性などが挙げられる。考察を参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

超低リスク群

患者の期待余命 [n]	初回治療	アジュバント療法	
≧20 年	Active surveillance（望ましい）[p] • Active surveillance の適応の有無を確認するために mpMRI および/または前立腺生検を考慮 • 臨床的に必要がない限り、6 ヵ月以上の間隔で PSA 検査 • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で DRE • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で前立腺再生検 • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で mpMRI の再施行		病勢進行 [v] 初回の臨床評価（PROS-1）を参照
	EBRT [q] または密封小線源治療 [q]		初回の根治的治療のモニタリング（PROS-11）を参照
	根治的前立腺摘除術（RP）[r]	望ましくない所見あり [t]：EBRT [q]±ADT [u]（6 ヵ月）または経過観察 [s]	初回の根治的治療のモニタリング（PROS-11）を参照
		望ましくない所見なし	初回の根治的治療のモニタリング（PROS-11）を参照
10～20 年 [o]	Active surveillance [p] • Active surveillance の適応の有無を確認するために mpMRI および/または前立腺生検を考慮 • 臨床的に必要がない限り、6 ヵ月以上の間隔で PSA 検査 • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で DRE • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で前立腺再生検 • 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で mpMRI の再施行		病勢進行 [v] 初回の臨床評価（PROS-1）を参照
＜10 年 [f]	経過観察 [s]		モニタリング（PROS-11）を参照

[f] 超低リスク、低リスクまたは中リスクで期待余命が 5 年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。
[n] 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。
[o] 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のこと。この群の患者には active surveillance が推奨される。
[p] 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）を参照のこと。
[q] 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。
[r] 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。
[s] 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）
[t] 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。
[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。
[v] 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。考察を参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

f 超低リスク、低リスクまたは中リスクで期待余命が 5 年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。

n 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。

q 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

p 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）

r 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。

s 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）

t 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。

u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

v 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。考察を参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

予後良好な中リスク群

患者の期待余命 [n]

初回治療

Active surveillance [p]
- Active surveillance の適応の有無を確認するために mpMRI および/または前立腺生検を考慮
- 臨床的に必要がない限り、6 ヵ月以上の間隔で PSA 検査
- 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で DRE
- 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で前立腺再生検
- 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で mpMRI の再施行

→ 病勢進行 [v]
→ 初回の臨床評価（PROS-1）を参照

≧10 年

→ EBRT [q] または密封小線源治療単独 [q]

→ RP [r] ±PLND（リンパ節転移の予想確率が 2%以上の場合）

→ 望ましくない所見あり、かつリンパ節転移なし [t]：EBRT [q] ±ADT [u]（6 ヵ月）または経過観察 [s]

→ 望ましくない所見およびリンパ節転移なし

→ リンパ節転移：ADT [u]（カテゴリー1）± EBRT [q]（カテゴリー2B）または経過観察 [s]

アジュバント療法

→ RP 後に PSA が検出限界未満または RT 後に nadir 値 [x]
→ 初回の根治的治療のモニタリング（PROS-11）を参照

→ PSA 残存/再発 [y,z]
→ 根治的前立腺摘除術後の PSA 残存/再発（PROS-12）を参照
→ 放射線療法での再発（PROS-13）を参照

＜10 年 [f]

→ EBRT [q] または密封小線源治療単独 [q]

→ 経過観察（望ましい）[s]
→ モニタリング（PROS-11）を参照

[f] 超低リスク、低リスクまたは中リスクで期待余命が5年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。

[n] 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。

[p] 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）を参照のこと。

[q] 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

[r] 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。

[s] 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）を参照のこと。

[t] 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。

[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

[v] 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。考察を参照のこと。

[x] PSA の nadir 値とは、RT 施行後に到達した最低値のことである。

[y] RP 後の PSA 残存/再発（PSA persistence/recurrence）は、PSA 値が検出限界未満まで低下しないか（PSA 残存）、または RP 後に検出限界未満まで低下したもののその後の測定で検出限界以上となり、測定値の上昇が 2 回以上みられる場合（PSA 再発）と定義される。

[z] RTOG-ASTRO（Radiation Therapy Oncology Group— American Society for Therapeutic Radiology and Oncology）Phoenix Consensus：1）PSA で nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇を認めることが、EBRT（ホルモン療法併用の場合も含む）施行後の PSA 残存/再発に対する現時点での標準的定義である；2）放射線療法後に PSA が上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえ nadir 値からの上昇幅が 2ng/mL に達していなくても再発を検出するための評価を考慮すべきである。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が可能になる。PSA 値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenix の定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

予後不良な中リスク群

f 超低リスク、低リスクまたは中リスクで期待余命が5年以下の無症状の患者では、症状が現れるまで更なる精査や治療は適応とならない。

n 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。

q 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

r 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。

s 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）を参照のこと。

t 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。

u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

x PSA の nadir 値とは、RT 施行後に到達した最低値のことである。

y RP後のPSA残存/再発（PSA persistence/recurrence）は、PSA値が検出限界未満まで低下しないか（PSA残存）、またはRP後に検出限界未満まで低下したもののその後の測定で検出限界以上となり、測定値の上昇が2回以上みられる場合（PSA再発）と定義される。

z RTOG-ASTRO（Radiation Therapy Oncology Group— American Society for Therapeutic Radiology and Oncology）Phoenix Consensus：1）PSA で nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇を認めることが、外照射療法（ホルモン療法併用の場合も含む）施行後の PSA 残存/再発に対する現時点での標準的定義である；2）放射線療法後に PSA が上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえ nadir 値からの上昇幅が 2ng/mL に達していなくても再発を検出するための評価を考慮すべきである。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が可能になる。PSA 値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenix の定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。

aa 予後不良な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）。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

高または超高リスク群

n 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。
q 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。
r 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。
s 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）を参照のこと。
t 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。
u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。
x PSA の nadir 値とは、RT 施行後に到達した最低値のことである。
y RP 後の PSA 残存/再発（PSA persistence/recurrence）は、PSA 値が検出限界未満まで低下しないか（PSA 残存）、または RP 後に検出限界未満まで低下したもののその後の測定で検出限界以上となり、測定値の上昇が 2 回以上みられる場合（PSA 再発）と定義される。
z RTOG-ASTRO（Radiation Therapy Oncology Group— American Society for Therapeutic Radiology and Oncology）Phoenix Consensus：1）PSA で nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇を認めることが、外照射療法（ホルモン療法併用の場合も含む）施行後の PSA 残存/再発に対する現時点での標準的定義である；2）放射線療法後に PSA が上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえ nadir 値からの上昇幅が 2ng/mL に達していなくても再発を検出するための評価を考慮すべきである。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が可能になる。PSA 値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenix の定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。
bb 骨盤側壁への腫瘍の固定がみられない比較的若年で健康な患者では、RP＋PLND を考慮してもよい。
cc 5 年以内に水腎症などの合併症もしくは転移の発生が予測される高または超高リスク群の選択された症例では、アンドロゲン遮断療法（ADT）または放射線療法（RT）を考慮してもよい。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

進行前立腺癌の遺伝子および分子バイオマーカーの解析

リスク群	臨床的/病理学的所見	生殖細胞系列の検査	腫瘍のバイオマーカーの解析 [l]	初回治療
所属リンパ節転移リスク	any T, N1, M0	推奨される [c,k]	相同組換え遺伝子の変異およびマイクロサテライト不安定性（MSI）またはミスマッチ修復異常（dMMR）に関する腫瘍の検査を考慮する [dd,ee]	PROS-10 を参照
遠隔転移リスク [ff]	any T, any N, M1	推奨される [c,k]	相同組換え遺伝子の変異および MSI または dMMR に関する腫瘍の検査を考慮する [dd,ee]	PROS-14 を参照

[c] 既知の生殖細胞系列変異についての家族歴の聴取と生殖細胞系列変異の遺伝子検査には、MLH1、MSH2、MSH6 および PMS2（リンチ症候群について）と、相同組換え遺伝子の BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2 および CHEK2 を含めるべきである。癌素因の次世代シーケンシング（NGS）パネル検査（*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* を含む）を考慮すること。臨床状況に応じて遺伝子の追加が適切となる場合がある。例えば、HOXB13 は進行例では明確な治療的意義のない前立腺癌リスク遺伝子であるが、その検査が家族カウンセリングに有用となる場合がある。

[k] 家族歴で選択していない転移性前立腺癌患者（n＝692）における遺伝性（生殖細胞系列）DNA 修復遺伝子変異の保有率は 11.8%（*BRCA2* 5.3%、*ATM* 1.6%、*CHEK2* 1.9%、*BRCA1* 0.9%、*RAD51D* 0.4%および *PALB2* 0.4%）であり、TCGA コホートの限局性高リスク集団では 6%であることが明らかにされた（Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell 2015;163:1011-25;Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453）。生殖細胞系列遺伝子検査は高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または遠隔転移陽性の前立腺癌患者全員に対して推奨される。遺伝カウンセリングの資源および支援が極めて重要であり、可能であれば検査前にカウンセリングを行うことが望ましい。変異が確認された場合は、検査後の遺伝カウンセリングが推奨される。

[l] 腫瘍組織を用いた体細胞遺伝子の配列決定によって生殖細胞系列の所見が明らかになる可能性があることを患者に知らせておくべきである。ただし、NGS 検査に生殖細胞系列の評価用に設計ないし妥当性検証がなされたものは事実上存在しない。したがって、生殖細胞系列の所見に対する過度の解釈は避けるべきである。生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、遺伝カウンセリングとフォローアップでの生殖細胞系列に特化した検査を推奨すべきである。

[dd] MSI に対する DNA 解析と MMR に対する IHC は、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果を測定できる。MSI を用いる場合は、前立腺癌での妥当性が確認された NGS アッセイを用いる検査が望ましい。MSI-H または dMMR が認められた場合は、リンチ症候群の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。MSI-H または dMMR の存在は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する後続の治療でのペムブロリズマブに対する適格性を示唆する（PROS-17およびPROS-18を参照）。Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer 2018;6:29.

[ee] *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2* などの相同組換え DNA 修復遺伝子の変異の有無を調べる腫瘍の評価を考慮する。現時点で、この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP 阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。臨床試験では、上記以外にもバイオマーカーとして研究中の更なる DNA 修復遺伝子の候補が対象に含められる場合がある。*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2* または *PALB2* の変異が認められた場合や癌の強い家族歴がある場合は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。

[ff] 遠隔転移があり期待余命が 5 年以下の無症状の患者には ADT 単独（PROS-F を参照）または経過観察が推奨される。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

所属リンパ節転移リスク群

患者の期待余命[n]

初回治療

＞5年または症状あり →
- EBRT[q]＋ADT[u]（望ましい）
- EBRT[q]＋ADT[u]＋アビラテロン[f]とプレドニゾンの併用
- EBRT[q]＋ADT[u]＋アビラテロン[u]とメチルプレドニゾロンの併用（カテゴリー2B）
- ADT[u]±アビラテロン[u]とプレドニゾンの併用
- ADT[u]±アビラテロン[u]とメチルプレドニゾロンの併用（カテゴリー2B）

→ モニタリング（PROS-11）を参照

≦5年かつ無症状 → 経過観察[s] または ADT[u]

[n] 期待余命の推定の原則（PROS-A）を参照のこと。
[q] 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

[s] 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）を参照のこと。
[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

注意：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。

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

h 画像検査の原則（PROS-B）を参照のこと。

y RP 後の PSA 残存/再発（PSA persistence/recurrence）は、PSA 値が検出限界未満まで低下しないか（PSA 残存）、または RP 後に検出限界未満まで低下したもののその後の測定で検出限界以上となり、測定値の上昇が 2 回以上みられる場合（PSA 再発）と定義される。

z RTOG-ASTRO（Radiation Therapy Oncology Group— American Society for Therapeutic Radiology and Oncology）Phoenix Consensus：1）PSA で nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇を認めることが、外照射療法（ホルモン療法併用の場合も含む）施行後の PSA 抵抗/再発に対する現時点での標準的定義である；2）放射線療法後に PSA が上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえ nadir 値からの上昇幅が 2ng/mL に達していなくても再発を検出するための評価を考慮すべきである。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が可能になる。PSA 値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenix の定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。

gg 疾患の状態を明らかにするためには 3 ヵ月毎の 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）。

hh 進行に対する精査には骨の画像検査、胸部 CT、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮すること。新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。

ii 限局例の経過観察中に進行した患者に対する治療は ADT である（アンドロゲン遮断療法の原則［PROS-F］を参照）。

jj 「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時点で ADT を受けていない患者を指して用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。

kk 去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）とは、血清テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL 未満）であるにもかかわらず臨床的、放射線学的または生化学的に進行する前立腺癌のことである。Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159.

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

根治的前立腺摘除術での PSA 残存/再発

h 画像検査の原則（PROS-B）を参照のこと。

q 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

s 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）を参照のこと。

u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

y RP 後の PSA 残存/再発（PSA persistence/recurrence）は、PSA 値が検出限界未満まで低下しないか（PSA 残存）、または RP 後に検出限界未満まで低下したもののその後の測定で検出限界以上となり、測定値の上昇が 2 回以上みられる場合（PSA 再発）と定義される。

hh 進行に対する精査には骨の画像検査、胸部 CT、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮すること。新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。

jj 「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時点で ADT を受けていない患者を指して用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。

kk 去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）とは、血清テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL 未満）であるにもかかわらず臨床的、放射線学的または生化学的に進行する前立腺癌のことである。Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159.

ll ノモグラムの使用とカウンセリングのための情報を得る目的で PSADT を算出することができ、また、カウンセリングのための情報を得る目的で Decipher バイオマーカー検査（カテゴリー2B）を考慮することができる。

mm 骨転移の臨床的疑いが強い場合の更なる評価のために、骨スキャン後に ^{18}F フッ化ナトリウムまたは ^{11}C コリンまたは ^{18}F fluciclovine による PET/CT または PET/MRI を考慮してもよい。

nn 偽陽性率が無視できないため、可能であれば必ず組織学的な確定診断を行うことが推奨される。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法での再発

h 画像検査の原則（PROS-B）を参照のこと。

q 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

r 手術の原則（PROS-E）を参照のこと。

s 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）を参照のこと。

u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

z RTOG-ASTRO（Radiation Therapy Oncology Group— American Society for Therapeutic Radiology and Oncology）Phoenix Consensus：1）PSA で nadir 値から 2ng/mL 以上の上昇を認めることが、外照射療法（ホルモン療法併用の場合も含む）施行後の PSA 抵抗/再発に対する現時点での標準的定義である；2）放射線療法後に PSA が上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえ nadir 値からの上昇幅が 2ng/mL に達していなくても再発を検出するための評価を考慮すべきである。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が可能になる。PSA 値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenix の定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。

hh 進行に対する精査には骨の画像検査、胸部 CT、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために 11C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは 18F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために 18F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮すること。新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。

jj 「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時点で ADT を受けていない患者を指して用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。

kk 去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）とは、血清テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL 未満）であるにもかかわらず臨床的、放射線学的または生化学的に進行する前立腺癌のことである。Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159.

mm 骨転移の臨床的疑いが強い場合の更なる評価のために、骨スキャン後に 18F フッ化ナトリウムまたは 11C コリンまたは 18F fluciclovine による PET/CT または PET/MRI を考慮してもよい。

nn 偽陽性率が無視できないため、可能であれば必ず組織学的な確定診断を行うことが推奨される。

oo ノモグラムの使用とカウンセリングのための情報を得る目的で PSADT を算出することができる。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

去勢感受性例に対する全身療法 [jj,pp]

[h] 画像検査の原則（PROS-B）を参照のこと。

[q] 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

[s] 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）を参照のこと。

[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

[dd] MSIに対するDNA解析とMMRに対するIHCは、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果を測定できる。MSIを用いる場合は、前立腺癌での妥当性が確認されたNGSアッセイを用いる検査が望ましい。MSI-HまたはdMMRが認められた場合は、リンチ症候群の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。MSIまたはdMMRの存在はCRPCに対する後続の治療でのペムブロリズマブに対する適格性を示唆する（PROS-17およびPROS-18を参照）。Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer 2018;6:29.

[ee] *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2*などの相同組換えDNA修復遺伝子の変異の有無を調べる腫瘍の評価を考慮する。現時点で、この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。臨床試験では、上記以外にもバイオマーカーとして研究中の更なるDNA修復遺伝子の候補が対象に含められる場合がある。*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*または*PALB2*の変異が認められた場合や癌の強い家族歴がある場合は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。

[hh] 進行に対する精査には骨の画像検査、胸部 CT、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮すること。新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。

[jj] 「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時点で ADT を受けていない患者を指して用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。

[pp] 荷重骨に転移巣がある場合と症状が認められる場合は、転移巣に対する EBRT を考慮することができる。

[qq] 遠隔転移があり期待余命が 5 年以下の無症状の患者には ADT 単独（PROS-Fを参照）または経過観察が推奨される。

[rr] M0 または M1 例には毒性を軽減するために間欠的 ADT を考慮することができる。アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

[ss] High volume の患者は、内臓転移および/または 4 つ以上の骨転移（そのうち 1 つは骨盤脊柱以外の転移巣）が存在することによって、low volume の患者と区別される。Low volume の患者では、ADT を併用したドセタキセルによる早期治療が有益となる可能性があまり高くない。

[tt] テストステロン値を去勢レベルに維持する。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

M0 の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する全身療法

s 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）を参照のこと。

u アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

hh 進行に対する精査には骨の画像検査、胸部 CT、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を、更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮すること。新しい画像検査で M1 が示唆されるが、従来の画像検査では示唆されない場合にどう対応すべきかについては、当委員会も依然として明確な結論を得られていない。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

M1 CRPC に対する全身療法

CRPC、従来の画像検査で転移陽性 →

- 転移巣の生検を考慮 [uu]
- MSI-H または dMMR に関する腫瘍の検査を考慮 [dd]
- 遺伝カウンセリングと相同組換え遺伝子の変異に対する生殖細胞系列検査を考慮 [ee]

→

- 血清テストステロン値を去勢レベル（50ng/dL 未満）に維持するために ADT [f] を継続
- 追加の治療選択肢：
  - 骨転移がある場合はデノスマブ（カテゴリー1、望ましい）またはゾレドロン酸による骨吸収抑制療法
  - sipuleucel-T による免疫療法（カテゴリー1）（PROS-G を参照）[vv,ww]
  - 有痛性骨転移に対する緩和的 RT [q]
  - 最善の支持療法

→

腺癌 [uu] →
- 内臓転移なし [xx] → PROS-17 を参照
- 内臓転移 [xx] → PROS-18 を参照

前立腺小細胞癌/神経内分泌癌 [uu] →

一次および二次以降の治療の選択肢：
- 化学療法
  - シスプラチン/エトポシド [vv,yy]
  - カルボプラチン/エトポシド [vv,yy]
  - ドセタキセル/カルボプラチン [vv,yy]
- 臨床試験
- 最善の支持療法

[f] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。

[q] 放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。

[dd] MSIに対するDNA解析とMMRに対するIHCは、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果を測定できる。MSIを用いる場合は、前立腺癌での妥当性が確認されたNGSアッセイを用いる検査が望ましい。MSI-HまたはdMMRが認められた場合は、リンチ症候群の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。MSIまたはdMMRの存在はCRPCに対する後続の治療でのペムブロリズマブに対する適格性を示唆する（PROS-17およびPROS-18参照）。Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or NGS. J Immunother Cancer 2018;6:29.

[ee] *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2*などの相同組換えDNA修復遺伝子の変異の有無を調べる腫瘍の評価を考慮する。現時点で、この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。臨床試験では、上記以外にもバイオマーカーとして研究中の更なるDNA修復遺伝子の候補が対象に含められる場合がある。*BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*または*PALB2*の変異が認められた場合や癌の強い家族歴がある場合は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の可能性を評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すること。

[uu] 腺癌と小細胞癌の両方の組織学的所見を認めることがあり、その場合は治療はいずれかの経路に従うことができる。生検が施行不能または未施行の場合は、腺癌として治療すること。

[vv] 免疫療法および化学療法の原則（PROS-G）を参照のこと。

[ww] Sipuleucel-T は、内臓転移のある患者では検討されていない。Sipuleucel-T は、前立腺小細胞癌/神経内分泌癌の患者には推奨されない。

[xx] 内臓転移とは、肝臓、肺、副腎、腹膜または脳に生じた転移を指す。軟部組織/リンパ節の部位は内臓転移とはみなされない。

[yy] NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

M1 CRPC に対する全身療法：内臓転移のない腺癌 [xx,bbb]

一次治療

- アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用（カテゴリー1）
- ドセタキセル [vv,zz]（カテゴリー1）
- エンザルタミド [u]（カテゴリー1）
- 有症状の骨転移に対するラジウム 223[aaa]（カテゴリー1）
- アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
- 臨床試験
- 他の二次ホルモン療法 [u]

二次治療

前治療がアビラテロン/エンザルタミド [ccc,ddd,eee]

- ドセタキセル [vv]（カテゴリー1）
- 有症状の骨転移に対するラジウム 223[aaa]（カテゴリー1）
- MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ（カテゴリー2B）
- 以前に投与を受けたことがない場合：
  - アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用
  - アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
  - エンザルタミド [u]
  - Sipuleucel-T [vv,ww]
  - 臨床試験
  - 他の二次ホルモン療法 [u]
  - 最善の支持療法

前治療がドセタキセル [ddd,eee]

- アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用（カテゴリー1）
- カバジタキセル（カテゴリー1）[vv]
- エンザルタミド（カテゴリー1）[u]
- 有症状の骨転移に対するラジウム 223 [aaa]（カテゴリー1）
- アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
- MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ [vv]（カテゴリー2B）
- 以前に投与を受けたことがない場合：
  - Sipuleucel-T [vv,ww]
  - 臨床試験
  - ドセタキセルの再投与を考慮 [vv,fff]
  - ミトキサントロンとプレドニゾンの併用 [vv,ggg]
  - 他の二次ホルモン療法 [u]
  - 最善の支持療法

後続の治療

進行時 [ddd,eee]：

- 以前に投与を受けたことがない場合：
  - アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用（カテゴリー1）
  - エンザルタミド [u]（カテゴリー1）
  - カバジタキセル [vv]（カテゴリー1）
  - 有症状の骨転移に対するラジウム 223 [aaa]（カテゴリー1）
  - アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
  - ミトキサントロンとプレドニゾンの併用 [vv,ggg]
  - MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ [vv]（カテゴリー2B）
- 臨床試験
- ドセタキセルの再投与 [vv,fff]
- 他の二次ホルモン療法 [u]
- 最善の支持療法

[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。
[w] 免疫療法および化学療法の原則（PROS-G）を参照のこと。
[ww] Sipuleucel-T は、内臓転移のある患者では検討されていない。
[xx] 内臓転移とは、肝臓、肺、副腎、腹膜または脳に生じた転移を指す。軟部組織/リンパ節の部位は内臓転移とはみなされない。
[zz] 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内臓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。
[aaa] 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。放射線療法の原則（PROS-D）を参照のこと。
[bbb] ここに挙げた治療選択肢はすべて継続することができる。最善の支持療法は常に適切な選択肢の１つである。
[ccc] 治療選択の指針として役立てるために AR-V7 検査を考慮すること（考察を参照）。
[ddd] 進行に対する精査には胸部 CT、骨の画像検査、造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI を含めるべきである。転移病変の生検を考慮すること。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。
[eee] 内臓転移が認められる場合はPROS-18を参照のこと。小細胞癌/神経内分泌癌が認められる場合はPROS-16を参照のこと。
[fff] 転移を有し去勢感受性の状況でドセタキセルと ADT の併用療法を受けた患者には、CRPC の状況でドセタキセルの再投与を考慮することができる。
[ggg] ミトキサントロンとプレドニゾンの併用は、症状があって他の治療に耐えられない患者における緩和療法である。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

M1 CRPC に対する全身療法：内臓転移のある腺癌 [xx,bbb]

一次治療

- ドセタキセル [vv]（カテゴリー1）
- エンザルタミド [u]（カテゴリー1）
- アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用
- アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
- 臨床試験
- ミトキサントロンとプレドニゾンの併用 [vv,ggg]
- 他の二次ホルモン療法 [u]

→ 前治療がエンザルタミド/アビラテロン [ccc,ddd,hhh] →

二次治療

- ドセタキセル [vv]（カテゴリー1）
- 以前に投与を受けたことがない場合：
  - アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用
  - アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
  - エンザルタミド [u]
  - カバジタキセル [vv]
- MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ [vv]（カテゴリー2B）
- 臨床試験
- 他の二次ホルモン療法 [u]
- 最善の支持療法

→ 前治療がドセタキセル [ddd,hhh] →

- アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用（カテゴリー1）
- エンザルタミド [u]（カテゴリー1）
- カバジタキセル [vv]（カテゴリー1）
- アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
- MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ（カテゴリー2B）[vv]
- 臨床試験
- ドセタキセルの再投与 [vv,fff]
- ミトキサントロンとプレドニゾンの併用 [vv,ggg]
- 他の二次ホルモン療法 [u]
- 最善の支持療法

後続の治療（カテゴリー2B）

進行時 [ddd,hhh]：

- 以前に投与を受けたことがない場合：
  - エンザルタミド [u]
  - カバジタキセル [vv]
  - アビラテロン [u] とプレドニゾンの併用
  - アビラテロン [u] とメチルプレドニゾロンの併用
  - ミトキサントロンとプレドニゾンの併用 [vv,ggg]
  - MSI-H または dMMR に対するペムブロリズマブ [vv]
- 臨床試験
- ドセタキセルの再投与 [vv,fff]
- 他の二次ホルモン療法 [u]
- 最善の支持療法

[u] アンドロゲン遮断療法の原則（PROS-F）を参照のこと。
[vv] 免疫療法および化学療法の原則（PROS-G）を参照のこと。
[xx] 内臓転移とは、肝臓、肺、副腎、腹膜または脳に生じた転移を指す。軟部組織/リンパ節の部位は内臓転移とはみなされない。
[bbb] ここに挙げた治療選択肢はすべて継続することができる。最善の支持療法は常に適切な選択肢の1つである。
[ccc] 治療選択の指針として役立てるために AR-V7 検査を考慮すること（考察を参照）。
[ddd] 進行に対する精査には胸部CT、骨の画像検査、造影および単純撮影の腹部/骨盤部CTまたは腹部/骨盤部MRIを含めるべきである。転移病変の生検を考慮すること。画像検査の原則（PROS-B）および考察を参照のこと。
[fff] 転移を有し去勢感受性の状況でドセタキセルと ADT の併用療法を受けた患者には、CRPC の状況でドセタキセルの再投与を考慮することができる。
[ggg] ミトキサントロンとプレドニゾンの併用は、症状があって他の治療に耐えられない患者における緩和療法である。
[hhh] 内臓以外の転移に対して全身療法による治療を受けた患者（PROS-17 を参照）は、前治療に基づき、内臓転移のある患者の後続治療に用いられる別の治療法を受けるべきである。小細胞癌/神経内分泌癌が認められる場合は、PROS-16 を参照のこと。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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）または WHO の Life Table by Country（http://apps.who.int/gho/data/view.main.60000?lang=en）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 Older Adult Oncologyに提示されている。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

画像検査の原則

画像検査の目標

- 画像検査は、治療法の選択や管理方針の変更のために疾患の検出や特徴付けを行うことを目的として施行される。
- 画像検査は、入手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法としては、単純 X 線撮影、超音波検査、CT、MRI などがある。
  - 機能的な画像診断法としては、放射線核種による骨スキャン、PET/CT、さらにスペクトロスコピーや拡散強調画像法（DWI）といった先進 MRI 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 PSA 残存/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従来の骨スキャンで陽性となることはまれである。PSADT が短いと、骨転移または死亡の相対リスクが高くなる。PSADT が変曲点とみられる 8 ヵ月より大きくない場合には、骨の画像検査をより頻回に施行すべきである。

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。
- CT または MRI は、造骨性病変によって皮質病変が不明瞭になる単純写真と比較して皮質病変をより正確に評価できるため、骨折のリスク評価により有用である可能性がある。

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。

骨の画像検査

- 「骨スキャン」という用語は、テクネチウム 99m-MDP による従来の骨スキャンを指すものであり、具体的には代謝回転を続けている骨組織にテクネチウムを取り込ませてガンマカメラで二次元画像を撮影する方法と、単光子放出型 CT（SPECT）により三次元画像を撮影する方法がある。
  - 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。
- 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。
- 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。
- 追加の局所療法または全身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。

続く

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

画像検査の原則

- 骨スキャンは、全身療法の臨床的有益性を判定するための転移性前立腺癌のモニタリングに有用である。ただし、治療後の初回骨スキャンで認められた新規病変は、治療前のベースライン画像との比較で病勢の進行を示唆しない場合がある。
- PSA 値の低下または軟部組織の反応がみられ、当該部位に疼痛増悪が認められない状況での新規病変の発見は、骨スキャンでのフレア現象（bone scan flare）または造骨性の治癒反応を意味している可能性がある。そのため、真の進行をフレア反応と鑑別するために、8～12 週間後の確認のための骨スキャンが必要となる。さらに新規病変が認められれば、進行を裏付ける。スキャン結果に変化がない場合は、治療の継続が妥当となる。骨スキャンでのフレア現象はよくみられ、特に新しいホルモン療法の開始時に多く、新規薬剤であるエンザルタミドやアビラテロンによる治療を受ける患者の約半数で認められることがある。CT や PET/CT などの他の画像検査法でも同様のフレア現象がみられる場合がある。
- 転移性前立腺癌または非転移性かつ進行性の前立腺癌患者では、臨床的有益性を評価するために全身療法中に骨スキャンと軟部組織の画像検査（CT または MRI）を定期的に施行してもよい。
- ADT のモニタリングのため、骨スキャンは症状発現時と 6～12 ヵ月毎の頻度で施行すべきである。軟部組織の画像の必要性は依然として不明である。CRPC での画像検査の施行間隔は 8～12 週間が妥当とみられる。
- 骨転移病変を有する M0 CRPC を検出するための PET/CT
  - 骨転移病変の検出のために、標準的な骨スキャンよりも感度が高いが特異度の低い ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を用いてもよい。
  - 初回の骨スキャンで確定的な結果が得られなかった場合は、単純 X 線、CT、MRI、^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI、^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI、もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を考慮することができる。
- 骨転移病変の発見が早いほど、より新しく高価な治療法の早期の施行につながる可能性があるが、その場合でも腫瘍学的成績や全生存期間が改善しない可能性がある。

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および非併用で施行することができ、照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。
- 初回評価（PROS-2 を参照）のための骨盤部および/または腹部の検査用に、また再発または進行の精査（PROS-12～PROS-18を参照）の一環として CT を用いることができる。

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および非併用で施行する。
  - 骨盤 MRI は経直腸コイルを使用することで解像度を高めることができる。
- 初回評価（PROS-2 を参照）のための骨盤部および/または腹部の検査として、また再発または進行の精査（PROS-12～PROS-18を参照）の一環として、標準の MRI を用いることができる。
- 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、および 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。MRI/US fusion 生検によって high grade（グレードグループ≧2）の癌の検出を改善できる可能性がある。
- Multiparametric MRI（mpMRI）は前立腺癌の病期分類や特徴付けに用いることができる。mpMRI 画像は、解剖学的な T2 強調画像に加えて、DWI やダイナミック造影（DCE）などの機能的な撮影法の少なくとも 1 つ以上を用いて撮影した画像と定義される。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

画像検査の原則

- Active surveillance を考慮している男性でリスク層別化を向上させる目的でも mpMRI を用いることができる。さらに、mpMRI は大きい低分化型前立腺癌（グレードグループ≧2）や被膜外進展（T 分類）を検出できる可能性もある。骨盤リンパ節の評価では mpMRI は CT と同等であることが示されている。

ポジトロン断層撮影（PET）

- ^{18}F フルオロデオキシグルコース（FDG）PET/CT は、前立腺癌患者におけるデータが限定的なため、前立腺癌の病期分類にはルーチンに使用すべきではない。
- 再発性または転移性の小さな前立腺癌の病期分類を目的とする ^{18}F FDG 以外のトレーサーを用いる PET/CT または PET/MRI 画像検査は、現在急速に発展している分野であり、データの大半が単一施設の症例集積研究や症例登録研究からのものである。さらに、一部の検査に対する FDA の認可と医療費還付により、それらの検査の有用性や腫瘍学的成績に対する影響を評価するための臨床試験の実施が難しくなっている。
- 生化学的再発例の発見のための PET/CT または PET/MRI。
  - 軟部組織および骨の小さい癌の発見のために ^{11}C コリンまたは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を使用してもよい。
  - 偽陽性率が無視できないため、可能であれば必ず組織学的な確定診断を行うことが推奨される。
  - PET/CT または PET/MRI の装置間、プロトコル、解釈間、施設間に大きなばらつきがあることから、PET/CT または PET/MRI の適用と有用性の解釈は難しいものとなっている。
  - 手術または放射線療法後の前立腺癌の再発例を対象とした研究で使用されている主要な PET/CT または PET/MRI 画像検査用トレーサーを表 2（考察を参照）に要約している。
  - PET/CT または PET/MRI の結果によって治療法が変更される場合があるが、腫瘍学的成績は変わらない可能性がある。
  - あるリスク群の予後が最も悪い患者をより高いリスク群に移動させると、たとえ治療が癌に効果を示さない場合でも、両リスク群の平均的な治療成績が改善する。この現象は Will Rogers 効果として知られ、この場合は両群の治療成績の改善が誤って治療によるものとされる可能性があるが、実際はリスク群の判定の改善によるものにすぎない。例えば、以前なら骨スキャンを用いて M0 と分類されていた患者が ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT により M1b と分類される場合などがある（病期の移行）。治療の有効性にいかなる変化がなくても、M1b 群と M0 群双方の全生存期間が改善する。ドセタキセルまたはアビラテロンを ADT に追加したランダム化臨床試験での M0 および M1 例の定義は、CT および従来の放射線核種による骨スキャンに基づくものであった。その結果では、M1 例の全生存期間が改善するのに対し、M0 例では無増悪生存期間は改善するが全生存期間は改善しないことが示唆されている。したがって、^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT を用いて現在 M1 と診断されている患者群は、これらの試験で用いられたより強力な治療が有益とならず、M0 例を対象とするより強度の低い治療で同等の全生存期間が得られる可能性がある。治療の有益性を証明するには、病期の移行によって仮説を損なうことなく、適切な病期分類を用いて慎重に臨床試験をデザインすることが求められる。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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。
- 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するか発生が切迫してくる（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 年以上の超低リスク前立腺癌の患者と期待余命が 10 年以上の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。
- 予後良好な中リスク前立腺癌患者（リスク群の基準［PROS-2］を参照）では、active surveillance を考慮してもよい。考察を参照のこと。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。
- 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
- 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：
  - Active surveillance の適応の有無を確認するために mpMRI および/または前立腺生検を考慮
  - 臨床的に必要がない限り、6 ヵ月以上の間隔で PSA 検査
  - 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で DRE
  - 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で前立腺再生検
  - 臨床的に必要がない限り、12 ヵ月以上の間隔で mpMRI の再施行
  - 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（例えば、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 ヵ月以内に前立腺針生検を再度施行すべきである。
  - MRI/US fusion 生検によって high grade（グレードグループ≧2）の癌の検出を改善できる可能性がある。
  - 前立腺の診察所見に変化がみられた場合、MRI でより悪性度の高い癌であることが示唆された場合、および PSA 値が上昇した場合には前立腺再生検を考慮すべきであるが、前立腺癌の進行を検出するという点で信頼性の高いパラメータは存在しない。
  - PSA kinetics は進行の予測においては信頼性を欠くため、病勢進行の評価としては 1 年以上の間隔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。

続く

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

Active surveillanceおよび経過観察の原則

- Active surveillance の利点：
  - Active surveillance 適格例の約 2/3 が治療を回避する
  - 不必要である可能性がある根治的治療による副作用の回避
  - 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
- Active surveillance の欠点：
  - 可能性は非常に低いが、根治的治療の機会を逸することがある。
  - 約 1/3 の男性で治療が必要になるが、治療の遅延は治癒率に影響を及ぼさないようである。
  - フォローアップとして定期的な mpMRI および前立腺生検が必要になる場合がある。

- 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

- 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

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法の原則

根治的放射線療法の一般原則

- 限局性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。
- 光子線または陽子線による EBRT は、どちらも標的の形状に高度に合わせた放射線療法を達成するのに有効であり、許容可能な、類似した生化学的制御および長期的副作用プロファイルを有する（考察を参照）。
- NCCN 分類での中および高/超高リスク前立腺癌患者での EBRT＋ADT に密封小線源治療の追加照射を追加すると EBRT＋ADT のみと比べて生化学的な病勢制御が改善されたことが複数のランダム化試験で示されているが、毒性は強かった。
- 理想的には、CT による IGRT、超音波画像法、埋め込みマーカー、電磁的な標的設定法/追跡法のいずれかにより前立腺の位置を毎日確認することで、治療の精度を検証すべきである。前立腺の固定を改善する目的で直腸バルーンを使用することもできる。前述の手法では、解剖学的形状や患者に関連するその他の因子（例えば、薬剤使用、併存症）により腫瘍学的治癒率の改善や副作用の軽減には不十分な場合は、直腸周囲にスペーサーを使用してもよい。明らかな直腸浸潤または肉眼的 T3 および後方進展を来している患者には、直腸周囲へのスペーサー留置を行うべきではない。
- 臨床状況に応じて、様々な分割法と照射レジメンを考慮することができる（表 1 を参照）。線量増加により、中および高リスク例において最善の生化学的制御が得られることが証明されている。
- 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 SBRT が許容可能となる。
- 生物学的実効線量（BED）を線形二次方程式でモデル化しても、極度に分割数を減らした（SBRT/SABR）放射線療法では正確でない場合がある。
- 密封小線源治療について：
  - 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 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、一部の男性ではネオアジュバント ADT を施行しても前立腺の縮小は得られない可能性がある。想定される ADT の毒性と標的病変の縮小という利益との間でバランスを取らなければならない。
  - 線源の留置後には、低線量率治療の質を確認するために線量計算を行わなければならない。

リスク群別の根治的放射線療法

- 超低リスク
  - NCCN 分類の超低リスク前立腺癌患者には active surveillance を試みるよう奨励する。
- 低リスク
  - NCCN 分類の低リスク前立腺癌患者には active surveillance を試みるよう推奨する。
  - 予防的リンパ節照射はルーチンに施行すべきではない。ADT や抗アンドロゲン療法はルーチンに用いるべきではない。
- 予後良好な中リスク
  - 予防的リンパ節照射はルーチンに施行すべきではなく、また ADT や抗アンドロゲン療法もルーチンには用いない。追加のリスク評価で高悪性度の腫瘍の挙動が示唆される場合は、予防的リンパ節照射および/または ADT の使用が妥当となる。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法の原則

- 予後不良な中リスク
  - 追加のリスク評価で高悪性度の腫瘍の挙動が示唆される場合は、予防的リンパ節照射を考慮することができる。追加のリスク評価で悪性度のそれほど高くない腫瘍の挙動が示唆された場合または禁忌の場合以外は ADT を用いるべきである。EBRT と密封小線源治療を併用する場合は ADT の治療期間を短縮することができる。EBRT の治療期間を長くすると医学的または社会的困難が生じる場合は、密封小線源治療と ADT の併用（EBRT なし）または SBRT と ADT の併用を考慮することができる。
- 高リスク
  - 予防的リンパ節照射を考慮することができる。禁忌の場合を除き、ADT が必要となる。EBRT と密封小線源治療を併用する場合は ADT の治療期間を短縮してもよい。EBRT の治療期間を長くすると医学的または社会的困難が生じる場合は、密封小線源治療と ADT の併用（EBRT なし）または SBRT と ADT の併用を考慮することができる。
- 超高リスク
  - 予防的リンパ節照射を考慮すべきである。禁忌の場合を除き、ADT が必要となる。
- 所属リンパ節転移
  - リンパ節照射を施行すべきである。臨床的に陽性のリンパ節には、線量体積ヒストグラムのパラメータで可能な限り線量を増加させるべきである。禁忌の場合を除いて ADT が必要となり、アビラテロンとプレドニゾンの併用またはアビラテロンとメチルプレドニゾロンの併用（カテゴリー2B）の ADT への追加を考慮することができる。
- Low volume の遠隔転移例
  - 前立腺への放射線療法は、low volume の去勢感受性転移例で放射線療法に対する禁忌がない場合の選択肢の 1 つである。禁忌がある場合を除き、ADT が必要になる。
  - この推奨は、2,061 人の患者を標準の全身療法単独と標準の全身療法＋原発巣に対する放射線療法にランダムに割り付けた第 III 相ランダム化試験である STAMPEDE 試験の結果に基づくものである。全体コホートでは、原発巣に対する放射線療法の追加により無再発生存期間の有意な改善が得られたが、全生存期間の改善は得られなかった。事前に規定された low volume 集団では、無再発生存期間と全生存期間の両方で有意な改善が得られた。
  - 転移例で原発巣に対する放射線療法を施行する際には、毒性を最小限に抑えることが最も重要である。
  - 原発巣に加えて所属リンパ節も治療することで成績が改善するかどうかは依然として不明である。このため、リンパ節に対する治療は臨床試験の枠組みの中で行うべきである。
  - 限局例では線量強化により毒性が増加するが、全生存期間は改善しないことが判明していることから、STAMPEDE 試験で採用された 2 つの線量処方（55Gy を 20 分割または 6Gy×6 回）の生物学的実効線量当量を超える線量の増加は推奨されない。
  - 密封小線源治療は、この患者集団では安全性および有効性が確立されていないため、臨床試験以外では推奨されない。
- High volume の遠隔転移例
  - High volume の遠隔転移例では、症状緩和を目的する場合を除き、前立腺に対する放射線療法は臨床試験以外では施行すべきではない。
  - この推奨は、標準の全身療法に原発巣に対する放射線療法を追加しても全生存期間の改善が認められなかった 2 つのランダム化試験、HORRAD 試験および STAMPEDE 試験の結果に基づくものである。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法の原則

表 1：許容可能な有効性および毒性を示したレジメン。個々の患者に対する至適レジメンを得るには、併存症、排尿症状、および治療の毒性の評価が必要となる。健全な腫瘍学的原則および BED の適切な推定値が考慮される限りは、追加の分割法を使用してもよい。

根治的治療用のレジメン	NCCN のリスク群（✓は放射線療法を施行する場合に適切となるレジメン選択肢を示す）					
	超低リスク [a]	低リスク [a]	予後良好 [b] な中リスク	予後不良 [b] な中リスク	高および超高リスク [c]	リンパ節転移陽性
放射線療法						
1 回線量 2Gy で 72～80Gy	✓	✓	✓	✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1.5～3 年間の ADT	✓ ＋ADT
1 回線量 1.8Gy で 75.6～81.0Gy	✓	✓	✓	✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1.5～3 年間の ADT	✓ ＋ADT
1 回線量 2.7Gy で 70.2Gy	✓	✓	✓	✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1.5～3 年間の ADT	✓ ＋ADT
1 回線量 2.5Gy で 70Gy	✓	✓	✓	✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1.5～3 年間の ADT	✓ ＋ADT
1 回線量 3Gy で 60Gy	✓	✓	✓	✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1.5～3 年間の ADT	✓ ＋ADT
1 回線量 4.3Gy で 51.6Gy	✓	✓	✓			
1 回線量 7.4Gy で 37Gy	✓	✓	✓			
1 回線量 8Gy で 40Gy	✓	✓	✓			
1 回線量 7.25Gy で 36.25Gy	✓	✓	✓			
密封小線源治療の単独療法						
ヨウ素 125 線源で 145Gy	✓	✓	✓			
パラジウム 103 線源で 125Gy	✓	✓	✓			
セシウム線源で 115Gy	✓	✓	✓			
13.5Gy の 2 線源で HDR 27Gy	✓	✓	✓			
1 日 2 回 9.5Gy の 2 線源 HDR 38Gy	✓	✓	✓			
EBRT と密封小線源治療の併用（特に指定のない限り、EBRT は 45～50.4Gy、1 回線量 1.8～2.0Gy とする）						
ヨウ素 125 線源で 110～115Gy				✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1～3 年間の ADT	
パラジウム 103 線源で 90～100Gy				✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1～3 年間の ADT	
セシウムで 85Gy				✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1～3 年間の ADT	
10.75Gy の 2 線源で HDR 21.5Gy				✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1～3 年間の ADT	
1 回線量 2.5Gy での EBRT 37.5Gy＋12～15Gy の単回 HDR				✓ ±4 ヵ月間の ADT	✓ ＋1～3 年間の ADT	

[a] Active surveillance は、期待余命が 20 年以上の超低リスク患者と期待余命が 10 年以上の低リスク患者で望ましい選択肢である。
[b] 「予後良好」と「予後不良」は厳密に定義されているわけではない。治療効果予測用のノモグラムおよび/またはバイオマーカー検査を用いて、根治的な外照射療法後に PSA 残存/再発の発生率、前立腺癌特異的死亡率および無転移生存率の予後予測を行うことができる。これらの検査については、予後予測における価値は確立されているものの、その適中率は依然として不明である。
[c] リンパ節転移の推定確率が高い場合は、予防的リンパ節照射を考慮してもよい。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法の原則

救済治療としての密封小線源治療

- 永続的な LDR または一時的な HDR の密封小線源治療は、EBRT または初回密封小線源治療後の病理学的に確認された局所再発に対する治療選択肢である。所属リンパ節転移例または遠隔転移例を除外するために、NCCN の層別化による高リスク群の定義に従って、対象者には病期の見直しのための画像検査を行うべきである。救済治療としての密封小線源治療では初回治療としての密封小線源治療と比較して泌尿器、性的、腸管毒性の発生確率が有意に上昇することについて、患者のカウンセリングを行うべきである。

前立腺摘除後の放射線療法

- 当委員会は、治療法に関する話し合いを個別化するにあたって、ノモグラムを使用するとともに、年齢と併存症、臨床的および病理学的な情報、PSA 値、ならびに PSADT を考慮することを推奨する。当委員会は、American Society for Radiation Oncology（ASTRO）/AUA のガイドラインを参考にすることも推奨する。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、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、RP 後に検出限界未満であった PSA 値がその後の測定で検出限界以上となり 2 回の上昇がみられた場合と、PSA 値が持続的に検出限界以上を維持する場合などがある。治療前の PSA 値が低く、PSADT が長い方が、治療効果がより高くなる。
- 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 64～72Gy である。生検で証明された肉眼的再発には、より高線量での照射が必要になる場合がある。
- EBRT とビカルタミド 150mg/日による 2 年間の抗アンドロゲン療法の併用については、あるランダム化試験（RTOG9601）において、救済治療の状況で放射線療法単独と比較して全生存期間および無転移生存期間を改善したことが前向きに示されている。EBRT と 6 ヵ月間の ADT の併用は、ランダム化試験（GETUG-16）において、放射線療法単独と比較して 5 年時点の生化学的または臨床的進行の頻度を低下させた。
- 先進的な核医学的検査の手法は、PSA 値が 0.5ng/mL と低い限局例に対して有用となりうる（考察を参照）。
- ノモグラムと腫瘍組織を用いるバイオマーカー検査は、RP 後に予後不良の所見を認める患者における遠隔転移および前立腺癌特異的死亡のリスク予測に使用することができる。
- 標的体積には前立腺床を含めるほか、医師の裁量で骨盤全域を含めてもよい。

少数転移に対する放射線療法と緩和的放射線療法

- 8Gy の単回照射はあらゆる骨の部位の疼痛緩和に対して、より長期間の照射と同等に有効であるが、再治療率が高い。
- 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。
- 持続的な局所制御を得ることが望ましい少数転移例では、SBRT を考慮することができ、また臨床試験への登録が奨励される。
- 遠隔転移例では腫瘍による閉塞症状を緩和するために原発部位の治療を選択することができる。臨床状況に応じて、外照射用の根治的なレジメンか従来の緩和療法用のレジメン（例えば、30Gy/10 回または 37.5Gy/15 回）を用いることができる。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

放射線療法の原則

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去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者で生存期間を延長することが示されている、α 線放出核種の放射性医薬品である。ラジウム 223 単独では、内臓転移がある患者と大きなリンパ節転移（3～4cm）がある患者において生存期間の延長が示されていない。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 線放出核種の放射線医薬品とは異なる。ラジウム 223 は二本鎖 DNA 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%）が生じる頻度は低い。
- 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 ヵ月間にわたり月 1 回静脈内投与される。
- 初回投与の前には、好中球数 1.5×10^9/L 以上、血小板数 100×10^9/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 1×10^9/L 以上、血小板数 50×10^9/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ために生じる可能性がある。
- 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、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。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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 が広く用いられている。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、腹腔鏡下またはロボット支援下手術を採用するか、開腹下で施行する場合は陰茎背静脈（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、出血量を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、厳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、吻合部狭窄）の発生率が高く、救済手術としての RP の経験が豊富な外科医が手術を行うべきである。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

アンドロゲン遮断療法の原則

臨床的限局例（N0M0）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。
- 期待余命 5 年未満や併存症の存在など、根治的な局所療法に対する禁忌がある場合を除き、臨床的限局性前立腺癌に対して ADT を単独療法として用いるべきではない。そのような状況下では、高リスクまたは超高リスクの患者であれば、ADT が許容可能な選択肢となりうる。
- 放射線治療の施行前、施行中および/または施行後の ADT（ネオアジュバント、同時併用および/またはアジュバント 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。選択肢としては以下のものがある：
  - LHRH アゴニスト単独
    - ◊ ゴセレリン、histrelin、リュープロレリンまたは triptorelin
  - LHRH アゴニスト（上記のもの）＋第 1 世代抗アンドロゲン剤
    - ◊ Nilutamide、フルタミドまたはビカルタミド
  - LHRH アンタゴニスト
    - ◊ デガレリクス
- 短期（4～6 ヵ月）および長期（2～3 年）のネオアジュバント、同時併用および/またはアジュバント 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、癌再発の遅延を示したものの、生存率の改善は示されなかったが、より長期の追跡が必要である。

所属リンパ節転移例（N1M0）の ADT

- 期待余命が 5 年以上の N1M0 の前立腺癌で患者は、N0M0 例（上記を参照）と同様に EBRT＋ネオアジュバント、同時併用および/またはアジュバント ADT、もしくは ADT 単独またはアビラテロンとの併用により治療することができる。アビラテロンは、使用されるアビラテロン製剤に応じ、経口プレドニゾン 5mg の 1 日 1 回投与または経口メチルプレドニゾロン 4mg の 1 日 2 回投与のいずれかのステロイド剤と同時併用すべきである（アビラテロンとメチルプレドニゾロンの併用はカテゴリー2B）。アビラテロンといずれかのステロイド剤の併用は、アビラテロンともう一方のステロイド剤の併用で病勢進行した後には投与すべきではない。
- プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の 1,000mg/日の代替として、低脂肪の朝食後に 250mg/日の用法で投与することができる。この用法による費用削減によって経済的毒性（financial toxicit）が軽減され、コンプライアンスが改善する可能性がある。Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone In castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.
- ADT 単独またはアビラテロンとの併用の選択肢としては以下のものがある：
  - 精巣摘除術
  - LHRH アゴニスト単独
    - ◊ ゴセレリン、histrelin、リュープロレリンまたは triptorelin
  - LHRH アゴニスト（上記のもの）＋第 1 世代抗アンドロゲン剤
    - ◊ Nilutamide、フルタミドまたはビカルタミド
  - LHRH アンタゴニスト
    - ◊ デガレリクス（カテゴリー2B）
  - 精巣摘除術＋アビラテロン
  - LHRH アゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン
  - LHRH アンタゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン
- ある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のLHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト（LHRHアンタゴニストはカテゴリー2B）または精巣摘除術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。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

アンドロゲン遮断療法の原則

RP または EBRT 施行後の M0 の PSA 残存/再発例に対する ADT（M0 の去勢感受性例に対する ADT）

- 根治的治療の施行後に癌を示唆する所見が PSA 値の上昇のみとなった場合、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、患者が有する併存症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。
- PSA 残存/再発後の一部の患者は救済治療の適応となる。PROS-12、PROS-13を参照のこと。
- PSADT が長い（12 ヵ月超）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。予定外のサブセット解析により、持続的 ADT 群のグレードグループ 4 または 5 の前立腺癌患者における生存期間中央値（8 年）が間欠的 ADT 群の患者（6.8 年）より 14 カ月長かったことが示された。
- ADT の選択肢としては以下のものがある：
  - ▶ M0 の RP 後の PSA 残存/再発例：
    - ◊ EBRT±ネオアジュバント、同時併用および/またはアジュバント ADT（臨床的限局［N0M0］例に対する ADT を参照）
  - ▶ M0 の EBRT 後の PSA 残存/再発例、EBRT による救済治療での進行後の TRUS ガイド下生検陰性例または M0 の PSA 残存/再発例：
    - ◊ 精巣摘除術
    - ◊ LHRH アゴニスト単独
      - – ゴセレリン、histrelin、リュープロレリンまたは triptorelin
    - ◊ LHRH アゴニスト（上記のもの）＋第 1 世代抗アンドロゲン剤
      - – Nilutamide、フルタミドまたはビカルタミド
    - ◊ LHRH アンタゴニスト
      - – デガレリクス

転移性去勢感受性例に対する 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、生存期間を指標とした非劣性は示されなかった。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、3 ヵ月間の ADT 後の間欠的 ADT 群の方が持続的 ADT 群よりも良好であった。
- さらに、ランダム化比較試験を対象とした 3 つのメタアナリシスでは、間欠的 ADT と持続的 ADT の間で生存期間の差を示すことができなかった。
- 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。
- M1 の去勢感受性例に対する治療選択肢としては以下のものがある：
  - ▶ 精巣摘除術±ドセタキセル
  - ▶ LHRH アゴニスト単独±ドセタキセル（荷重骨に転移がみられる場合は、テストステロン値の一過性上昇を予防するために第 1 世代抗アンドロゲン剤を 7 日間以上投与する必要がある）
    - ◊ ゴセレリン、histrelin、リュープロレリンまたは triptorelin
  - ▶ LHRH アゴニスト（上記のもの）＋第 1 世代抗アンドロゲン剤±ドセタキセル
    - ◊ Nilutamide、フルタミドまたはビカルタミド
  - ▶ LHRH アンタゴニスト±ドセタキセル
    - ◊ デガレリクス
  - ▶ 精巣摘除術＋アビラテロン、エンザルタミドまたはアパルタミド
  - ▶ LHRH アゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン、エンザルタミドまたはアパルタミド
  - ▶ LHRH アンタゴニスト（上記のもの）＋アビラテロン、エンザルタミドまたはアパルタミド
- プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の 1,000mg/日の代替として、低脂肪の朝食後に 250mg/日の用法で投与することができる。この用法による費用削減によって経済的毒性（financial toxicit）が軽減され、コンプライアンスが改善する可能性がある。Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone In castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

アンドロゲン遮断療法の原則

- 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてアビラテロン＋プレドニゾンとADTの併用を評価した2つの第III相ランダム化臨床試験では、ADT単独との比較でOSの改善が示された。有害事象の発生率はアビラテロン＋プレドニゾンの方が高かったが、一般に軽度であり、主に鉱質コルチコイド過剰（すなわち、高血圧、低カリウム血症、浮腫）、ホルモン作用（すなわち、疲労、ほてり）および肝毒性に関連するものであった。心事象、重度の高血圧および肝毒性はアビラテロン群の方が多かった。
- 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてアパルタミドとADTの併用を評価した第III相二重盲検ランダム化臨床試験では、ADT単独との比較でOSの改善が示された。プラセボ群よりもアパルタミド群で多くみられた有害事象として、発疹、甲状腺機能低下症、虚血性心疾患などがあった。
- 去勢感受性転移性前立腺癌患者を対象としてエンザルタミドとADTの併用を評価した第III相非盲検ランダム化臨床試験では、ADT単独との比較でOSの改善が示された。別の第III相二重盲検ランダム化臨床試験では、エンザルタミドによりプラセボとの比較で転移または死亡のリスクが低下した。エンザルタミドに関連する有害事象としては、疲労、痙攣、高血圧などがみられた。

<u>M0 または M1 CRPC に対する二次ホルモン療法</u>

- ADT施行中の前立腺癌の再発（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LHRHアゴニストまたはアンタゴニストを継続することでテストステロン値を去勢レベル（50ng/dL未満）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、従来の画像検査での転移所見の有無（M0 CRPCかM1 CRPCか）と症状の有無に依存する。
- 症状がないかわずかだけの状況では、二次ホルモン療法に以下を含めることができる：
  - ▶ 第 2 世代抗アンドロゲン剤
    - ◊ アパルタミド（M0 かつ PSADT≦10 ヵ月が対象）
    - ◊ ダロルタミド（M0 かつ PSADT≦10 ヵ月が対象）
    - ◊ エンザルタミド（M0 かつ PSADT≦10 ヵ月または M1 が対象）
  - ▶ アンドロゲン代謝阻害薬
    - ◊ アビラテロン＋プレドニゾン（M1 のみが対象）
    - ◊ アビラテロン＋メチルプレドニゾロン（M1 のみが対象）
  - ▶ その他の二次ホルモン療法 （M0 または M1 が対象）
    - ◊ ケトコナゾール
    - ◊ ケトコナゾール＋ヒドロコルチゾン
    - ◊ 第 1 世代抗アンドロゲン剤（Nilutamide、フルタミドまたはビカルタミド）
    - ◊ コルチコステロイド（ヒドロコルチゾン、プレドニゾンまたはデキサメタゾン）
    - ◊ DES またはその他のエストロゲン剤
    - ◊ 抗アンドロゲン剤の中止
- アビラテロンは、使用されるアビラテロン製剤に応じ、経口プレドニゾン 5mg の 1 日 2 回投与または経口メチルプレドニゾロン 4mg の 1 日 2 回投与のいずれかのステロイド剤と同時併用すべきである。アビラテロンといずれかのステロイド剤の併用は、アビラテロンともう一方のステロイド剤の併用で病勢進行した後には投与すべきではない。
- プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の1,000mg/日の代替として、低脂肪の朝食後に250mg/日の用法で投与することができる。この用法による費用削減によって経済的毒性（financial toxicit）が軽減され、コンプライアンスが改善する可能性がある。Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone In castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395.
- アビラテロン投与時に病勢進行した場合は、ケトコナゾール±ヒドロコルチゾンは使用すべきでない。
- DES はあらゆる用量で心血管系への副作用や血栓塞栓性の副作用を示すが、その頻度は用量と使用する薬剤に依存する。DES は 1mg/日で開始し、必要に応じて血清テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL 未満）に達するように増量すべきである。外用剤または注射剤として投与される他のエストロゲン製剤については、副作用の頻度は低いものの、データが限られている。
- PSADT が 10 ヵ月以下の M0 CRPC 患者を対象とした第 III 相試験では、アパルタミド（240mg/日）の投与によりプラセボと比較して主要エンドポイントの無転移生存期間が改善されたことが示された（40.5 ヵ月 vs 16.2 ヵ月）。初回の中間解析では全生存期間に有意差は認められなかった。有害事象としては、発疹（24% vs 5.5%）、骨折（11% vs 6.5%）、甲状腺機能低下症（8% vs 2%）などがみられた。アパルタミドの投与を受けている患者では骨症状に対する支持療法を行うべきである。
- PSADT が 10 ヵ月以下の M0 CRPC 患者を対象とした第 III 相試験では、エンザルタミド（160mg/日）の投与によりプラセボと比較して主要エンドポイントの無転移生

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

アンドロゲン遮断療法の原則

存期間が改善されたことが示された（36.6 ヵ月 vs 14.7 ヵ月）。初回の中間解析では全生存期間に有意差は認められなかった。有害事象としては、転倒および非病的骨折（17% vs 8%）、高血圧（12% vs 5%）、重大な心血管有害事象（5% vs 3%）、精神的機能障害（5% vs 2%）などがみられた。エンザルタミドの投与を受けている患者では骨症状に対する支持療法を用いるべきである。

- PSADT が 10 ヵ月以下の M0 CRPC 患者を対象とした第 III 相試験では、ダロルタミド（600mg 1 日 2 回）によりプラセボと比較して主要エンドポイントの無転移生存期間が改善されたことが示された（40.4 ヵ月 vs 18.4 ヵ月）。初回の中間解析で全生存期間の改善が認められたが（死亡の HR＝0.71；95%CI 0.50～0.99；P＝0.045）、これらのデータは未成熟である（生存期間の中央値はいずれの群でも未達）。ダロルタミド群の方が頻度が高かった有害事象としては、疲労（12.1% vs 8.7%）、四肢の疼痛（5.8% vs 3.2%）、発疹（2.9% vs 0.9%）などがあった。骨折の発生率はダロルタミド群とプラセボ群で同程度であった（4.2% vs 3.6%）。
- ドセタキセルによる化学療法歴がない M1 CRPC 患者を対象としたランダム化比較試験において、アビラテロン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。全生存期間の改善が示された。この状況でのアビラテロンおよびプレドニゾンの使用は、カテゴリー1 の推奨である。アビラテロンには、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 M1 CRPC 患者を対象とした第 III 相試験において、エンザルタミド（160mg 1 日 1 回）により rPFS および全生存期間の有意な改善がもたらされた。この状況でのエンザルタミドの使用はカテゴリー1 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。
- M1 CRPC で症状を認める患者に対しては、上記の二次ホルモン療法の選択肢すべてが可能であるが、最初にドセタキセルを使用するのが望ましい場合がある。アビラテロン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 M1 CRPC 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。アビラテロンとエンザルタミドは、ともにこのドセタキセルによる治療前の状況を適応として承認されており、カテゴリー1 の推奨である。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 M1 CRPC 患者の集団においては、エンザルタミドおよびアビラテロン＋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、両薬剤はカテゴリー1 の推奨である。
- 2 つのランダム化臨床試験（STRIVE および TERRAIN）により、未治療の M1 CRPC 患者にエンザルタミド 160mg/日を投与することでビカルタミド 50mg/日と比べて PFS が改善されたことが示されており、したがって、この状況ではエンザルタミドが望ましい選択肢となる可能性がある。しかしながら、両薬剤は副作用プロファイルが異なり、エンザルタミドは費用が高いことから、患者によっては現在もビカルタミドを考慮することができる。
- ドセタキセル治療前および治療後の状況における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。

<u>治療が必要になった経過観察中の患者に対する ADT</u>

- 限局例の経過観察中に進行した場合の治療法は、LHRH アゴニストまたはアンタゴニスト（LHRH アンタゴニストはカテゴリー2B）もしくは精巣摘除術である。

<u>至適なADT</u>

- 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、抗アンドロゲン剤を 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、推奨されない。
- 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）

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

アンドロゲン遮断療法の原則

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、LHRH アンタゴニスト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。「去勢」に影響を及ぼす至適な血清テストステロン値はまだ確立されていない。

モニタリング/サーベイランス

- ADT には、ほてり、性欲低下、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）カルシウム（食物およびサプリメントから 1 日 1,000～1,200mg）およびビタミン D3（1 日 400～1,000IU）、2）50 歳以上で、DEXA スキャンにより大腿骨頸部、全大腿骨近位部（total hip）または腰椎に骨量減少（T スコア、-1.0～-2.5、骨減少）が示され、かつ 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。遠隔転移のない患者におけ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（60mg、皮下、6 ヵ月毎）、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 ヵ月毎）、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。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

免疫療法および化学療法の原則

M1 の去勢感受性前立腺癌に対する全身療法

- ADT 未施行で high volume の転移巣を有する患者では、ECOG 3805（CHAARTED）試験の結果に基づき、ADT（PROS-F を参照）およびドセタキセルを考慮すべきである。この研究では、790 人の患者がドセタキセル 75mg/m^2 3 週毎 6 サイクル（デキサメタゾンとの併用）＋ADT 群と ADT 単独群にランダムに割り付けられた。骨転移巣 4 つ以上（そのうち 1 つは軸骨格以外の骨病変）または内臓転移が存在する場合と定義された high volume の患者の大半において、全生存期間に 17 カ月の改善が認められた（HR＝0.60；*P*＝0.0006）。ドセタキセルの使用により、PSA 値の反応、臨床的進行までの期間、再発までの期間に改善が認められた。ドセタキセル 6 サイクルの毒性は、疲労、神経障害、口内炎、下痢、発熱を伴うまたは伴わない好中球減少症などであった。骨髄増殖因子製剤の使用については、好中球減少性発熱のリスクに基づきNCCN 造血成長因子ガイドラインに従うべきである。遠隔転移のない前立腺癌患者と low volume の転移性前立腺癌患者においては、ECOG 試験や欧州の同様の試験（GETUG-AFU 15）で生存期間の改善が認められなかったことから、この集団にはドセタキセルを投与すべきでない。

M1 CRPC に対する全身療法

- 化学療法
  - ドセタキセルとステロイド剤の同時併用
    - 同時併用するステロイド剤には以下のものがある：化学療法施行日に合わせたデキサメタゾンまたは 1 日 1 回のプレドニゾン
  - カバジタキセルとステロイド剤の同時併用
    - 同時併用するステロイド剤には以下のものがある：化学療法施行日に合わせたデキサメタゾンまたは 1 日 1 回のプレドニゾン
- 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＋ステロイド剤の同時併用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。アビラテロンとエンザルタミドは、ドセタキセルで進行した患者の生存期間を延長することが示されている（PROS-F を参照）。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。
- 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ボタル試験では、病勢進行か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。
- ドセタキセルの適応がないか投与に耐えられない患者には、mCRPC に対するカバジタキセルの臨床効果を示唆した最近の試験結果に基づき、カバジタキセルとステロイド剤の同時併用を考慮すべきである。カバジタキセル（特に 20mg/m^2 投与時）はドセタキセルよりも末梢神経障害の発生率が低く（12% vs 25%）、軽度の末梢神経障害の既往がある患者に対して適切であるかもしれない。現時点で、カバジタキセルの方がドセタキセルより有効性が高いことを裏付けるデータはない。
- 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。
- ランダム化第 III 相試験（TROPIC）において、カバジタキセル 25mg/m^2 とステロイド剤の同時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、PFS、PSA 値および放射線学的効果を改善することが示されており、この併用はドセタキセル療法後の二次治療としてすでに FDA の承認を受けている。この用量での毒性は重大であり、発熱性好中球減少症、重度の下痢、疲労、悪心/嘔吐、貧血、血小板減少症、敗血症、腎不全などがみられた。最近実施された PROSELICA 試験では、カバジタキセルの 20mg/m^2（3 週間毎）が 25mg/m^2（3 週間毎）と比較された。カバジタキセル 20mg/m^2 は毒性が低く、発熱性好中球減少症、下痢、疲労の頻度が低かった。カバジタキセル 20mg/m^2 は、25mg/m^2 と比較して PSA 値の反応率が有意に低かったが、放射線学的奏効率の低さや PFS および全生存期間（13.4 ヵ月 vs 14.5 ヵ月）の短さは有意ではなかった。ドセタキセルによる化学療法で前治療を受けて進行した mCRPC 患者に対するカバジタキセルの開始用量は、20mg/m^2 と 25mg/m^2 のどちらも可能である。より積極的な治療を希望する健康状態良好な患者に対しては、カバジタキセル 25mg/m^2 とステロイド剤の同時併用を考慮してもよい。いずれの用量でも顆粒球コロニー刺激因子製剤が必要となる場合がある。
- 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所見が認められなかった患者には、ドセタキセルの再投与を試みることができる。
- 現在までのところ、カバジタキセルの投与後に生存期間または生活の質が改善したという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奨励すべきである。

注意：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。

続く

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

免疫療法および化学療法の原則

- 治療抵抗性 CRPC における適応外の化学療法に関する治療上の意思決定は、並存症および機能状態に基づき、インフォームドコンセントの取得後に個別化するべきである。
- 併用療法に逐次的な単剤療法を上回る有益性は認められておらず、毒性は併用レジメンの方が強い。
- 顆粒球コロニー刺激因子製剤に関する推奨については、NCCN 造血成長因子ガイドラインを参照のこと。
- 免疫療法
  - 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。
  - Sipuleucel-T
    - Sipuleucel-T は、症状がないかごくわずかで、肝転移がなく、期待余命が 6 ヵ月以上で、ECOG の一般全身状態スコアが 0〜1 の患者のみを対象とする。
    - Sipuleucel-T は、前立腺小細胞癌/神経内分泌癌患者に対しては推奨されない。
    - 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 ヵ月から 25.8 ヵ月まで延長され、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。
  - ペムブロリズマブ（MSI-H または dMMR 陽性例が対象）
    - M1 CRPC に対して最低 1 ラインの全身療法を受けて進行した患者に対する二次以降の全身療法としてのみ

骨関連事象の予防

- 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。
- 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の役割を評価した第 III 相臨床試験では、有意な結果は示されなかった。
- 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。
  - デノスマブ（望ましい）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、クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の患者にはデノスマブの投与は推奨されない。クレアチニンクリアランスが 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。
  - ゾレドロン酸は 3〜4 週毎または 12 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。クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の場合は、ゾレドロン酸の投与は推奨されない。
- 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依然として不明である。

注意：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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

American Joint Committee on Cancer（AJCC）
前立腺癌の TNM 病期分類（第 8 版、2017 年）
***表 1.* TNM の定義**
臨床病期 T（cT）

T		**原発腫瘍**
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		触知不能で臨床的に明らかでない腫瘍
	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	針生検により片葉または両葉で同定されるものの触知不能の腫瘍
T2		腫瘍が触診可能で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		前立腺外に及んでいるが固定または隣接構造物への浸潤を認めない腫瘍
	T3a	前立腺外進展（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（外括約筋、直腸、膀胱、挙筋、骨盤壁など）に固定されている、または浸潤している。

病理学的病期 T（pT）

T		**原発腫瘍**
T2		片葉の半分以下に限局している
T3		前立腺外進展
	T3a	前立腺外進展（片葉または両葉）または膀胱頸部への顕微鏡的浸潤を認める
	T3b	腫瘍が精嚢に浸潤している
T4		腫瘍が精嚢以外の隣接構造物（外括約筋、直腸、膀胱、挙筋、骨盤壁など）に固定されている、または浸潤している

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は、顕微鏡的残存を示す「R1」と付記するべきである。

N		**所属リンパ節**
NX		所属リンパ節の評価が不可能である
N0		陽性の所属リンパ節を認めない
N1		所属リンパ節（1個または複数）に転移を認める
M		**遠隔転移**
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。M1c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 College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

表 2. **AJCC 予後分類**

病期	T	N	M	PSA（ng/mL）	グレードグループ
I 期	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
IIA 期	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
IIB 期	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
IIC 期	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
IIIA 期	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1～4
IIIB 期	T3-4	N0	M0	Any PSA	1～4
IIIC 期	Any T	N0	M0	Any PSA	5
IVA 期	Any T	N1	M0	Any PSA	Any
IVB 期	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any

注：PSA 値またはグレードグループが不明の場合は、T 因子と判明している PSA 値またはグレードグループ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（尿路上皮）癌には適用されない。前立腺腺癌の組織型に対する修飾語としては、粘液性、印環細胞、導管型、神経内分泌（小細胞癌を含む）などがある。組織学的な確定診断がなされるべきである。

組織学的グレードグループ（G）の定義

最近になって、グリソンシステムはいわゆる「グレードグループ」に圧縮された。

グレードグループ	グリソンスコア	グリソンパターン
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 または 10	4+5, 5+4, 5+5

イリノイ州シカゴの American College of Surgeons の許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2017 年）である。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

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
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法 MS-2
期待余命の推定 MS-2
前立腺癌の遺伝学 MS-3
相同 DNA 修復遺伝子 MS-3
DNA ミスマッチ修復遺伝子 MS-4
導管内癌または導管癌の影響 MS-4
遺伝子検査の推奨 MS-5
臨床的限局例に対するリスク層別化 MS-6
ノモグラム MS-7
腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査 MS-8
画像検査 MS-9
Multiparametric MRI MS-10
核医学画像検査 MS-10
画像検査のリスク MS-11
経過観察 MS-12
Active surveillance MS-12
根拠 MS-13
患者選択 MS-14
サーベイランスプログラムと再分類基準 MS-15
根治的前立腺摘除術 MS-17
手術手技と有害作用 MS-18
骨盤リンパ節郭清術 MS-19
放射線療法 MS-19
外照射療法 MS-19
密封小線源治療 MS-22
陽子線治療 MS-25
遠隔転移に対する放射線療法 MS-26
限局例に対する治療選択肢の比較 MS-27
その他の局所療法 MS-27
アンドロゲン遮断療法 MS-28
臨床的限局（N0M0）例に対する ADT MS-29
所属リンパ節転移例に対する ADT MS-30
緩和的 ADT MS-31
去勢感受性例に対する ADT MS-31
間欠的 ADT と持続的 ADT（非転移性） MS-35
間欠的 ADT と持続的 ADT（転移性） MS-36
従来の ADT の有害作用 MS-37
CRPC に対する二次ホルモン療法 MS-39
M1 CRPC におけるアビラテロン酢酸エステル MS-39
M0 CRPC および M1 CRPC におけるエンザルタミド MS-41
M0 CRPC におけるアパルタミド MS-42
M0 CRPC におけるダロルタミド MS-42
化学療法および免疫療法 MS-42
ドセタキセル MS-43
カバジタキセル MS-44
Sipuleucel-T MS-45
ペムブロリズマブ MS-45
DNA 修復遺伝子変異の治療上の意義 MS-46
CRPC における骨の健康状態に関連する薬剤 MS-46
NCCN の推奨 MS-47
要約 MS-61
表 1. 前立腺癌のリスク層別化/予後予測に利用できる組織検体を用いる検査 MS-62
表 2. 前立腺癌で研究されている主要な PET 用トレーサーの要約* MS-63
表 3. 北米における主な active surveillance の経験 MS-64
参考文献 MS-65

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 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。

概要

2019 年には新たに 174,650 例が前立腺癌と診断されると推定されており、発生する男性の新規癌症例の 20%を占めると予想されている [1]。前立腺癌による年齢調整死亡率は 1993 年から 2016 年にかけて 51%低下している [1]。2018 年には前立腺癌は男性における癌死亡数の 9.8%を占めると予測されている [1]。過去数年で前立腺癌の発生率が低下しているが、これは前立腺特異抗原（PSA）によるスクリーニングの実施率の低下に起因する検出の減少が一因となっている可能性が高い [2-4]。なお低下し続けている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ていることを示唆している。

早期発見は期待余命に影響を及ぼさない前立腺癌への過剰治療につながることがあり、その場合は生活の質（QOL）を損ない医療費を増大させる不必要な副作用が発生する。U.S. Preventive Services Task Force（USPSTF）は 2012 年に、PSA 検査を実施しないよう勧告した [5]。転移性前立腺癌の発生率は上昇している [4,6]。前立腺癌死亡率は 20 年にわたって低下した後に安定となった [4]。過去数年の前立腺癌の発生率と死亡例数は近年では初めて増加し、前立腺癌死亡例数は 2017 年の推定 26,730 例から 2019 年の推定 31,620 例へと増加した [1,7]。初診時点での転移と前立腺癌死亡の発生率増加には、2012 年の USPSTF による勧告後に前立腺癌の早期発見率、生検施行率、限局性前立腺癌の診断率、根治的前立腺摘除術の施行率が低下したことが影響を及ぼしている可能性がある [8-18]。USPSTF は 2018 年に最新の勧告を発表し、その中で 55～69 歳の男性を対象として前立腺癌スクリーニングについて十分な情報に基づく個別化した意思決定を行うことを推奨している [19]。これらの最新の勧告により、前立腺癌の早期発見に向けてよりバランスの取れたアプローチが可能となりうる。致死的となりうる前立腺癌の早期発見（NCCN 前立腺癌早期発見ガイドライン［www.NCCN.orgで入手可能］を参照）に PSA を上手く活用していくことにより、過剰診断および過剰治療のリスクを低減すると同時に、前立腺癌死亡率の低下を今後も維持すべきである。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 前立腺癌ガイドライン®の本版の更新に先立ち、「prostate cancer」を検索語とし、前回のガイドライン更新以降に発表された前立腺癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情

報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献がインデックス化されているため選択した [20]。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMed での検索により 383 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、ガイドラインの更新過程で当委員会がレビュー対象として選択した PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版公開前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、www.NCCN.orgに記載されている。

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困難である。期待余命は Minnesota Metropolitan Life Insurance

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Table、Social Security Administration Life Insurance Table[21]または WHO の Life Table by Country[22]を用いて推定し、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[23]。例えば、65 歳米国人男性の Social Security Administration Life Expectancy は 17.7 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 26.5 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 8.8 年となる。したがって、65 歳の男性で健康状態が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。

前立腺癌の遺伝学

前立腺癌の家族歴は前立腺癌のリスクを高める[24-26]。さらに、前立腺癌には遺伝性乳癌・卵巣癌（HBOC）症候群（相同 DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異による）およびリンチ症候群（DNA ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異による）との関連が認められている[27-31]。実際に、前立腺癌に加えて少なくとも 1 つの原発癌を有する患者の約 11%は、癌リスクの上昇と関連する生殖細胞系列変異を保有している[32]。したがって、当委員会は、前立腺癌のすべての患者について既往歴と家族歴の徹底的なレビューを行うことを推奨している。

DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異の頻度に関する最新の知見（以降で詳細に考察する）は、家族の遺伝カウンセリング、癌リスクの上昇を伴う症候群、二次癌の個人的リスクの評価に関して重要である。一部の前立腺癌患者とその家系では、乳癌、卵巣癌、黒色腫および膵癌（HBOC 症候群）、大腸癌（リンチ症候群）、ならびにその他の癌のリスクが高い可能性がある。*BRCA1/2* の生殖細胞系列変異を有する前立腺癌患者は局所療法を受けた場合の進行リスクが高く、全生存（OS）率が低下することもデータから示唆されている[33-35]。患者が active surveillance を検討している場合は、この情報について患者と話し合うべきである。最後に、DNA 修復異常の存在には治療上の意義がある可能性がある（後述の「*DNA 修復遺伝子変異の治療上の意義*」を参照）。

前立腺癌には腫瘍に生じる体細胞変異との関連がしばしば認められるが、生殖細胞系列に生じる変異との関連は認められていない。転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）では、actionable である可能性のある遺伝子変異が 89%の腫瘍に存在すると推定されているが、そのうち生殖細胞系列に生じるものは約 9%に過ぎない[36]。ここでは生殖細胞系列の変異と腫瘍細胞に生じる変異の両方について考察する。

相同 DNA 修復遺伝子

DNA 修復遺伝子の体細胞変異は限局性前立腺腫瘍の 19%、転移性 CRPC 腫瘍の 23%で報告されており、大半の変異は *BRCA2* および *ATM* で認められる[36,37]。腫瘍細胞に生じるこれらの変異には、しばしば生殖細胞系列変異との関連が認められている。例えば、*BRCA2* に体細胞変異を有する転移性 CRPC 患者の 42%が生殖細胞系列に変異を保有していることが明らかにされた[36]。限局性前立腺癌では、その数値は 60%であった[37]。実際、最近のデータでは、転移性前立腺癌患者の 11.8%は 16 の DNA 修復遺伝子（*BRCA2*［5.3%］、*ATM*［1.6%］、*CHEK2*［1.9%］、*BRCA1*［0.9%］、*RAD51D*［0.4%］、*PALB2*［0.4%］、*ATR*［0.3%］および *NBN*、*PMS2*、*GEN1*、*MSH2*、*MSH6*、*RAD51C*、*MRE11A*、*BRIP1* または *FAM175A*）のうちの 1 つに生殖細胞系列変異を保有している可能性があることが示唆されている[38]。TCGA コホート[37]の限局性前立腺癌患者では、DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異の保有率は高リスク前立腺癌患者では 6%、低/中リスク前立腺癌患者では 2%であった[38]。別の研究では、選択を行っていない転移性 CRPC 患者の 16%が *BRCA2*、*ATM* または *BRCA1* に生殖細胞系列変異を保有していた[39]。

さらなる研究では、高リスク、超高リスクまたは転移性の前立腺癌患者 125 人のうち 9 人（7.2%）が *MUTYH*（4 人）、*ATM*（2 人）、*BRCA1*（1 人）、*BRCA2*（1 人）または *BRIP1*（1 人）に病的な生殖細胞系列変異を保有していることが示された[40]。この研究では、転移性前立腺癌患者にお

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ける変異同定率は 28.6%（7 人中 2 人）であった。乳癌の近親者がいることに生殖細胞系列変異の同定との関連が認められたが（*P*＝0.035）、この研究の変異保有者のうち既往歴および家族歴と一致する変異を保有していた患者の割合は 45.5%に過ぎなかった。別の研究でも、前立腺癌患者に乳癌の家族歴があると、DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異が同定される可能性が高くなることが明らかにされた（OR＝1.89；95% CI 1.33～2.68；*P*＝0.003）[41]。前立腺癌の既往があり、臨床医の紹介で生殖細胞系列遺伝子検査を受けた患者 3,607 人の選択を行っていないコホートを用いた研究では、11.5%が *BRCA2*、*CHEK2*、*ATM*、*BRCA1* または *PALB2* に生殖細胞系列変異を保有していた [42]。

アシュケナージ系ユダヤ人は 2%以上が *BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞系列変異を保有しており、それらの保有者が 70 歳までに前立腺癌を発症する確率は 16%（95%CI 4～30%）であった [43]。選択を行っていない前立腺癌のアシュケナージ系ユダヤ人 251 人を対象とした研究では、5.2%が *BRCA1* および *BRCA2* の生殖細胞系列変異を保有していたのに対し、対照のアシュケナージ系ユダヤ人男性での割合では 1.9%であった [44]。

多数の報告において、*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞系列変異に前立腺癌のリスク上昇との関連が認められている [30,31,44-54]。特に、*BRCA2* 変異には前立腺癌リスクの 2～6 倍の上昇との関連が認められているのに対し、*BRCA1* 変異と前立腺癌のリスク上昇の関連についてはそれほど一貫していない [30,31,44,46,48,53]。また、*ATM*、*PALB2* および *CHEK2* の生殖細胞系列変異により前立腺癌リスクが上昇することが、限られたデータから示唆されている [55-58]。さらに、*BRCA* の生殖細胞系列変異を保有する男性の前立腺癌は、非保有者の前立腺癌と比べて発症が早いとみられ、活動性が高く、生存期間が有意に短い [34,35,59-62]。

DNA ミスマッチ修復遺伝子

腫瘍細胞に生じる *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* 変異は、腫瘍のマイクロサテライト不安定性（MSI）やミスマッチ修復異常（dMMR；免疫組織化学染色法により検出）につながる可能性があり、ときに生殖細胞系列変異およびリンチ症候群との関連が認められる。腫瘍があり、一致する正常な DNA 配列が確認され、腫瘍の MSI の状態が評価された Memorial Sloan Kettering Cancer Center の患者 15,000 人以上を対象とした研究において、前立腺癌患者 1,048 人のうち約 5%が MSI-high（MSI-H）または MSI-indeterminate の腫瘍を有しており、そのうち 5.6%はリンチ症候群であることが判明した（前立腺癌患者の 0.29%）[27]。別の前向き症例集積研究では、前立腺癌患者 1,033 人のうち 3.1%の腫瘍が MSI-H/dMMR を示し、その患者のうち 21.9%がリンチ症候群であった（対象集団全体の 0.68%）[63]。前立腺癌の既往があり、臨床医の紹介で生殖細胞系列遺伝子検査を受けた患者 3,607 人の選択を行っていないコホートを用いた研究において、1.7%が *PMS2*、*MLH1*、*MSH2* または *MSH6* に生殖細胞系列変異を保有していた [42]。

導管内癌または導管癌の影響

前立腺導管癌はまれであり、前立腺癌の約 1.3%を占める [64]。前立腺導管内癌はこれより頻度が高い可能性があり、特に高リスク群でよくみられる [65]。診断基準に大きな重複があること、また導管内癌、導管癌、浸潤性篩状癌の特徴が 1 回の生検で併存してみられる場合があることに留意する必要がある。定義によれば、基底細胞に囲まれた既存の腺に限局している限りは、悪性細胞の篩状増殖も導管内癌の範疇に含まれる。これらの特徴は隣接する浸潤性の篩状成分とともにしばしば認められ、基底細胞マーカーを使用しなければ見逃されるであろう。

前立腺の導管癌および導管内癌はゲノム不安定性が高いことが、限られたデータから示唆されている [66-68]。特に、これらの組織型の腫瘍は、腺癌よりも MMR 遺伝子の体細胞および/または生殖細胞系列変異を有している可能性が高いと示唆されている [69,70]。さらに、相同 DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異は導管または導管内を起源とする前立腺腫瘍でより頻度が高い可能性があること [71,72]、ならびに導管内癌は *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列変異を保有する前立腺癌患者で多くみられることが [73]、限られたデータから示唆されている。全体的に当委員会は、組織型と遺伝子変異の存

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

在を結びつけるデータは、現時点では導管癌に関するものよりも導管内癌に関するものの方が強いと考えている。したがって、生検で導管内癌が認められた患者には後述のように生殖細胞系列の検査を行うべきである。

遺伝子検査の推奨

家族歴、組織型およびリスク群に基づく生殖細胞系列検査

当委員会は、初回診断時に癌の家族歴および既往歴について調査することを推奨している。前述のデータに基づき、当委員会は、以下のいずれかに該当する前立腺癌患者について、*生殖細胞系列*遺伝子検査を検査前の遺伝カウンセリングとの併用または単独で行うことを推奨している：

- 家族歴陽性（前述の本ガイドラインにおける定義を参照）
- 高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または遠隔転移陽性（家族歴の有無を問わない）
- アシュケナージ系ユダヤ人家系
- 導管内癌

生殖細胞系列検査を施行する場合は、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2*（リンチ症候群について）と、相同組換え遺伝子の *BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*PALB2* および *CHEK2* を含めるべきである。癌素因についての次世代シーケンシング（NGS）パネル検査（少なくとも *BRCA2*、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* および *PMS2* を含む）を考慮することができる。臨床状況に応じて遺伝子の追加が適切となる場合がある。例えば、*HOXB13* は進行例では明確な治療的意義のない前立腺癌リスク遺伝子であるが、その検査が家族カウンセリングに有用となる場合がある [74,75]。

リスク群に基づく腫瘍の体細胞変異検査

*腫瘍の*検査に関する推奨は以下の通りである：

1. 所属リンパ節または遠隔転移がある患者では、相同組換え遺伝子の体細胞変異を調べるための腫瘍の検査（例えば、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2*）を考慮することができる。
2. 所属リンパ節または遠隔転移がある患者では、MSI または dMMR を調べるための腫瘍の検査を考慮することができる。
3. 期待余命が 10 年以上で低リスクおよび予後良好な中リスクの前立腺癌患者には、多重遺伝子バイオマーカー検査を考慮することができる（後述の「*腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査*」を参照）。
4. 根治的前立腺摘除術後に PSA 抵抗/再発を来した患者では、リスク層別化のためのカウンセリングの一環として、Decipher バイオマーカー検査を考慮することができる（カテゴリー2B；後述の「*腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査*」を参照）。

BRCA2、*BRCA1*、*ATM*、*CHEK2* または *PALB2* の変異が認められた場合は、HBOC の可能性について評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すべきである。

MSI 検査を施行する場合は、前立腺癌に対する妥当性が確認された NGS アッセイを用いる検査が望ましい [76-78]。MSI-H または dMMR が認められた場合は、リンチ症候群の可能性について評価するために患者を遺伝カウンセリングに紹介すべきである。MSI-H または dMMR の存在は、CRPC に対する二次以降の治療でのペムブロリズマブへの適格性を示唆する（後述の「*ペムブロリズマブ*」を参照）。

腫瘍組織を用いた体細胞遺伝子の配列決定によって生殖細胞系列の所見が明らかになる可能性があることを患者に知らせておくべきである。ただし、NGS 検査に生殖細胞系列の評価用に設計ないし妥当性検証がなされたものは事実上存在しない。したがって、生殖細胞系列の所見に対する過度の解釈は避けるべきである。生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、遺伝カウンセリングとフォローアップでの生殖細胞系列に特化した検査を推奨すべきである。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

追加検査

転移性 CRPC 患者の大半では、腫瘍組織においてアンドロゲン受容体のシグナル伝達経路に関与する遺伝子の変異が認められる[36]。アビラテロン/エンザルタミドによる治療後の転移性 CRPC に対する治療選択の指針として役立てるために、血中循環腫瘍細胞（CTC）の AR-V7 検査を考慮することができる（後述の「*エンザルタミドまたはアビラテロン治療後の進行*」で詳細に考察している）。

臨床的限局例に対するリスク層別化

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アジュバント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、直腸指診（DRE）と X 線撮影で判定される臨床的な T 病期、生検標本における癌のグリソンスコアと進展度、ならびに血清 PSA 値である。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 ガイドラインでは長年にわたり、病期、グリソングレード、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きた。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が起こる確率を予測するために用いられる[79]。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[80,81]。

2014 年の International Society of Urological Pathology（ISUP）のコンセンサスカンファレンスにおいて、新たな前立腺癌の異型度分類が策定された[82]。病理所見に基づくグリソンパターンの分類にいくつかの変更が加えられた。新しい分類では、グリソンスコアから 1～5 のグレードグループを判定する。

- グレードグループ 1：グリソンスコア≦6；各々が独立した明瞭な管腔を有する腺管のみを認める
- グレードグループ 2：グリソンスコア 3＋4＝7；明瞭な管腔を有する腺管が優位であり、不明瞭/癒合/篩状腺管は少ない
- グレードグループ 3：グリソンスコア 4＋3＝7；不明瞭/癒合/篩状腺管が優位であり、明瞭な管腔を有する腺管は少ない
  - 不明瞭/癒合/篩状腺管の割合が 95%を超えるか、1 つのコアまたは根治的前立腺摘除術の切除標本に腺管を認めない症例では、明瞭な管腔を有する腺管の割合が 5%未満であることをグレード判定の考慮に入れない
- グレードグループ 4：グリソンスコア 4＋4＝8；3＋5＝8；5＋3＝8
  - 不明瞭/癒合/篩状腺管のみを認める、または
  - 明瞭な管腔を有する腺管が優位であり、腺管構造を欠く成分は少ない（不明瞭/癒合/篩状腺管はより少なくてもよい）、または
  - 腺管構造を欠く成分が優位であり、明瞭な管腔を有する腺管は少ない（不明瞭/癒合/篩状腺管はより少なくてもよい）
- グレードグループ 5：グリソンスコア 9～10；腺管構造の形成を欠き（または壊死を伴い）、不明瞭/癒合/篩状腺管の有無は問わない
  - 不明瞭/癒合/篩状腺管の割合が 95%を超えるか、1 つのコアまたは根治的前立腺摘除標本に腺管を認めない症例では、明瞭な管腔を有する腺管の割合が 5%未満であることをグレード判定の考慮に入れない

ISUP のグレードグループを採用することにより、患者が自身の真のリスクをより正確に理解し、結果として過剰治療が減少すると多くの専門家が考えている。グレードグループによる新しい分類法には、前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術または放射線療法による治療を受けた患者で構成さ

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

れる 2 つのコホート（それぞれ 26,000 例以上と 5,880 例を対象としたもの）で妥当性が検証された[83,84]。両研究とも、グレードグループにより初回治療後の再発リスクを予測できたことが明らかになった。例えば、症例数が多い方の研究では、グレードグループ 1～5 についての根治的前立腺摘除術施行後の 5 年生化学的無再発率はそれぞれ 96%（95%CI 95～96）、88%（95%CI 85～89）、63%（95%CI 61～65）、48%（95%CI 44～52）、26%（95%CI 23～30）であった。グレードグループ間の差は放射線療法コホートではそれほど顕著ではなかったが、これは高リスク群ほどネオアジュバント/同時併用/アジュバントアンドロゲン遮断療法（ADT）の施行率が高かったことに起因している可能性が高い。新しい ISUP グレードグループ分類に関する別の研究では、グレードグループ 4 よりグレードグループ 5 の患者の方が全死亡率と前立腺癌特異的死亡率が高かった[85]。更なる研究によってもこの新しい分類法の妥当性が裏付けられている[86-90]。当 NCCN 委員会は、グリソンスコアを用いた分類法と比べて治療法に関する話し合いにより正確な情報をもたらすことから、この新しいグレードグループ分類法を許容している。患者は引き続き超低、低、中、高、超高のリスク群に分類される。

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示されている[91]。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、その差は統計学的に有意ではなかった。他の研究では、高リスク群の中で危険因子や第 1 グリソンパターンに応じた転帰の差が報告されている[92,93]。低リスク群の中でも不均一性を示したエビデンスがあり、PSA 値および陽性コア率が根治的前立腺摘除術後の病理学的所見に影響を及ぼす[94,95]。

ある後ろ向き研究では、放射線療法単独または放射線療法とアンドロゲン遮断療法（ネオアジュバントおよび同時併用療法として）の併用療法を受けた中リスクの前立腺癌患者 1,024 人が対象とされた[96]。多変量解析の結果、第 1 グリソンパターンが 4、生検の陽性コア数が 50%以上、中リスクの危険因子（intermediate-risk factor［IRF］、すなわち T2b-c、PSA 10～20ng/mL、グリソンスコア 7）が複数存在することが遠隔転移の頻度増加を予測する重要な因子であることが明らかにされた。著者らはこれらの因子を用いて患者を予後不良の中リスク群と予後良好の中リスク群に分け、予後不良の中リスク群では予後良好の中リスク群より PSA 無再発生存期間が不良であり、遠隔転移および前立腺癌特異的死亡率が高いと判断した。予後良好な中リスク前立腺癌患者における active surveillance の使用については、以下で考察している（「*予後良好な中リスク群*」を参照）。

ノモグラム

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。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。Partin table 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[97-100]。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%CI）を求めることができる。ノモグラムは、active surveillance[101-103]、根治的前立腺摘除術[104-107]、根治的前立腺摘除術中の神経血管束温存[108-110]または骨盤リンパ節郭清（PLND）の省略[111-114]、密封小線源治療[104,115-117]、外照射療法（EBRT）[104,118]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[104,119-121]。根治的前立腺摘除術が不成功に終わった場合にアジュバント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[104,122]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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[103,104,119,123,124]と癌特異的死亡[105,107,125-127]についての予測モデルが存在する。競合する死因がほか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を経験したり前立腺癌により死亡したり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（PSADT）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 PSADT の方がより有用となる可能性がある[128]。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。

腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査

個別化医療や高精度医療（precision medicine）は、トランスレーショナル研究や臨床研究に携わる多くの研究者にとって目標の 1 つとなっている。National Academy of Medicine は、臨床的限局性前立腺癌に対する治療法の適正な選択に関して、患者とその担当医に情報を提供する有用なバイオマーカーの開発を促進するであろう教訓をいくつか記載している[129]。Dr. Hayes は「悪い腫瘍マーカーは悪い薬と同じくらい悪である」と警告している[130,131]。NCCN 前立腺癌ガイドライン委員会は、期待余命の推定、ノモグラムの使用、ならびに期待余命 10 年未満の低リスク前立腺癌患者と期待余命 20 年未満の超低リスク前立腺癌患者に対する唯一の選択肢としての active surveillance を強く提唱している。リスク群、期待余命およびノモグラムは十分な情報を得た上での判断（informed decision）に役立つが、進行のリスクに関する不確実性は解消されない。おそらくはこの不確実性ゆえに、米国人男性は依然として active surveillance をあまり選択せず、担当医も推奨することが少ないものと考えられる[132]。2013 年には、active surveillance が施行された低リスク前立腺癌患者の割合は 20%未満であった[16]。しかしながら、ミシガン州などの一部の地域では active surveillance がより一般的となっており、そこではその頻度が測定され、教育的な取組みが始まっている[133,134]。

Active surveillance を検討している未治療の患者とアジュバント療法または再発後の治療を検討している既治療の男性における意思決定を改善するべく、組織検体を用いるバイオマーカー検査がいくつか開発されている。そのようなバイオマーカー検査によって NCCN が定義したリスク群や現時点で利用可能な期待余命表やノモグラムを上回る精度と再現性で予後または治療効果予測に関する情報が得られるのであれば、進行のリスクに関する不確実性を低減することが可能となる。それらの検査では NCCN または CAPRA のリスク群とは独立した予後情報が得られることが後ろ向きケースコホート研究により示されており、具体的には保存的管理を選択した場合の死亡の可能性、根治的前立腺摘除術または EBRT を施行した場合の生化学的再発の可能性、根治的前立腺摘除術を施行した場合の望ましくない病理学的所見がみられる可能性、手術または救済 EBRT を施行した場合の転移の可能性などが挙げられている[135-144]。限局性前立腺癌の新規診断患者 3,966 名を対象とした前向きの臨床的有用性研究では、組織検体を用いる遺伝子発現分類（gene expression classifier）の使用により active surveillance の採用率が上昇したことが明らかにされた[145]。Active surveillance の採用率は、遺伝子発現分類の結果が規定の閾値を超える患者、閾値を下回る患者、ゲノム検査を受けなかった患者でそれぞれ 46.2%、75.9%、57.9%であった（$P<0.001$）。著者らは、ゲノム検査を受ける低リスク前立腺癌患者の 9 人に 1 人が active surveillance を選択する可能性があると推定している。

ただし、これらの検査法の有用性を検討するランダム化比較試験は実施されていない。いくつかはすでに利用可能となっており、4 つの検査は Molecular Diagnostic Services Program（MolDX）から肯定的な評価を受け、CMS（Centers for Medicare & Medicaid Services）でカバーされる可能性が高い。他にもいくつかの検査法が開発中であり、今後数年でこの種の検査の施行が増加すると予想される。

表 1 に該当する検査法をアルファベット順に挙げ、各検査の概要、各検査で転帰を予測する対象とされる集団、および裏付けとなる参考文献を示す。バイオマーカー検査は、産業界からの広範な支援、助言、関与を経て開発

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

され、バイオマーカーを対象とする比較的緩やかな FDA の規制下で市販されている。臨床的有用性を十分評価するにはランダム化臨床試験による前向きの評価が必要であるが、実施される可能性は低く、当委員会としては、低リスク患者と予後良好な中リスク前立腺癌患者には初回のリスク層別化の際に Decipher、Oncotype DX Prostate、Prolaris、ProMark の使用を考慮してもよいと考えている。さらに、Decipher は根治的前立腺摘除術後の PSA 残存例または再発例に対する精査時に考慮してもよい（カテゴリー2B）。今後の有効性比較研究により、前立腺癌患者の適切なリスク層別化におけるこれらの検査や他の同様の検査の有用性に関して、更なるエビデンスが得られるであろう。

画像検査

画像診断技術は病期分類と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、放射性核種による骨スキャン（従来の Tc EDTMP スキャン）、PET/CT、PET/MRI、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。各技術の詳細はアルゴリズムの「*画像検査の原則*」に記載している。

本ガイドラインは、期待余命が比較的長い予後良好な中リスク以上の症例で、ノモグラムによるリンパ節転移の予想確率が 10%を超える場合の病期分類のための精査の一部として、骨盤部±腹部 CT または MRI による画像検査を推奨する。新たに前立腺癌と診断され、病期分類のための CT を受けた患者 643 人の後ろ向きデータの多変量解析では、PSA、グリソンスコアおよび臨床的 T 病期に陽性所見との関連が独立して認められた（すべて $P<0.05$）[146]。骨盤画像検査に関する NCCN の推奨について SEER データベースを用いて妥当性検証を行った研究では、リンパ節転移陽性の患者が見逃される割合はわずか 0.3～0.4%（使用するノモグラムで異なる）であったのに対し、陰性適中率（NPV）は 99.5%であったことが明らかにされた [147]。

アルゴリズムに示したように、期待余命が比較的長く、グリソングレード、T 病期または PSA 値が比較的高い患者では、病期分類の検査として骨の画像検査が推奨される。最初は従来の骨スキャンが推奨され、その後は判断が難しい所見に対応するための単純 X 線、CT、MRI、もしくは ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI、^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI、もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI（後述の「*核医学画像検査*」を参照）が推奨される。グリソンスコアと PSA 値は骨スキャンの陽性所見と関連することが後ろ向きのエビデンスから示唆されている [148]。画像検査に関する NCCN の推奨について SEER データベースを用いて妥当性検証を行った研究では、骨転移のある患者が見逃される割合はわずか 0.14%であったのに対し、NPV は 99.8%であったことが明らかにされた [147]。

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、手術または放射線療法を受けた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、グリソングレード、PSA 値、PSADT 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患者は、骨スキャンや CT で陽性となるリスクが非常に低い [149,150]。根治的前立腺摘除術を受けた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 値が 10ng/mL を超える患者での骨スキャン陽性率はわずか 4%であった [151]。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うる。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 [152,153]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Multiparametric MRI

この数年間で、前立腺癌の病期分類や特徴付けへの multiparametric MRI（mpMRI）の利用が増加している。「multiparametric」とみなすには、解剖学的な T2 強調画像に加えて、少なくとも 1 つ以上の手法（DWI やダイナミック造影［DCE］など）による MRI 画像を撮影しなければならない。さらに、質の高い mpMRI には 3.0T の磁場が必要であるが、経直腸コイルの必要性については依然として議論がある。

前立腺癌の管理のいくつかの側面で mpMRI を行うことの妥当性がエビデンスにより支持されている。第一に、mpMRI は大きな癌や低分化癌（グレードグループ≧2）の検出に役立つ [154]。mpMRI は MRI/TRUS fusion 狙撃生検のプロトコルに組み込まれており、low grade で臨床的意義のない癌の発見を減少させつつ、少ない生検コア数で high grade の癌の診断を増加させるという成果につながっている [155-157]。第二に、mpMRI は被膜外進展の検出（T 病期の判定）に役立ち、低リスク症例での NPV が高い [158]。mpMRI の結果は、神経温存手術に関する意思決定において有用な情報となる可能性がある [159]。第三に、mpMRI は骨盤リンパ節の病期分類に関して CT と同等であることが示されている [160,161]。最後に、mpMRI は骨スキャンと標的を絞った X 線撮影より骨転移の検出に優れ、その感度は 98～100%、特異度は 98～100%である（骨スキャン＋X 線での感度は 86%、特異度は 98～100%）[162]。

核医学画像検査

Small volume の再発または転移性前立腺癌の病期分類を目的とした ^{18}F フルオロデオキシグルコース（FDG）以外のトレーサーによる PET/CT または PET/MRI については、現在急速に発展している分野であり、データの大半が単一施設の症例集積研究や症例登録研究からのものである。装置間、プロトコル間、解釈間、施設間に大きなばらつきがあることから、PET/CT または PET/MRI の適用と有用性の解釈は難しい。さらに、一部の検査に対する FDA の認可と医療費還付により、それらの検査の有用性や腫瘍学的成績に対する影響を評価するための臨床試験の実施が難しくなっている。前立腺癌患者での用途として 3 つの PET トレーサー（^{11}C コリン、^{18}F フッ化ナトリウム、^{18}F fluciclovine）が FDA の認可を受けている。

^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI と ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI では、骨および軟部組織の小さな悪性腫瘍を検出できる [163,164]。生化学的再発を来した患者での病期の見直しにおける ^{11}C コリン PET/CT について報告されている感度と特異度は、それぞれ 32～93%と 40～93%である [165-174]。^{18}F fluciclovine PET/CT について報告されている感度と特異度はそれぞれ 37～90%と 40～100%である [171,175,176]。ある前向き研究では、89 人の患者を対象として ^{18}F fluciclovine PET/CT と ^{11}C コリン PET/CT が比較され、一致率は 85%であった [171]。当委員会は、初回治療後に生化学的再発を来した患者では、骨スキャン、胸部 CT および腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI 施行後の更なる軟部組織および/または骨の評価として ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI もしくは ^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI を利用してもよいと考えている。

^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT は、標準的な骨スキャンよりも骨転移に対する検出感度が高いものの、特異度が低く、それぞれ 87～100%および 62～89%と報告されている [177-180]。^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT は先行する局所療法後に生化学的再発を来した患者で評価されている [181]。CT および骨スキャンで認められなかった骨転移の陽性検出率は 16.2%であった。

当委員会は、骨スキャンの結果の判断が難しい場合には、骨の更なる評価のために骨スキャン後に ^{18}F フッ化ナトリウム、^{11}C コリンおよび ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI を考慮してもよいと考えている。その主な用途は、骨スキャンで単一病変が明らかとなりびまん性転移の疑いが強い場合の不確実性の解消である。ただし当委員会は、骨転移病変を早期に発見すると、より新しく高価な治療法の早期の施行につながる可能性があるが、その場合には腫瘍学的成績や全生存期間が改善しない可能性がある点について警告している。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

より新しいトレーサーが開発中であるが、FDA の認可は得られておらず、容易に使用できるわけでもなく、現時点では研究段階にあると考えられている。例えば、ガリウム 68 前立腺特異的膜抗原（PSMA）は、FDA 承認の造影剤で報告されている値よりも低い PSA 値での再発の検出に優れている可能性があり、同等の感度（76～86%）と特異度（86～100%）を有する [182-185]。研究段階の別の造影剤、^{18}F フルオロジヒドロテストステロン（FDHT）は、アンドロゲン受容体を標的とし、去勢感受性例では有効ではないものの、CRPC では有望であり、感度は 63～97%である [186,187]。^{11}C 酢酸は前立腺癌で報告されている脂肪酸合成酵素値の増加に依存する。^{11}C 酢酸の性能は ^{11}C コリンと同様であるものの、特異度がより高い可能性があるが、質の高いデータは依然として得られていない [188]。

当委員会は偽陽性率が高いことを指摘している。このため、可能であれば必ず組織学的な確定診断を行うことが強く推奨される。さらに、このような PET/CT および PET/MRI 検査は高価であり、また結果によって治療法が変更される場合がある一方で [189]、腫瘍学的成績は変わらない可能性がある。例えば、骨転移病変を早期に発見するほど、より新しく高価な治療法の早期の施行につながる可能性があるが、その場合でも腫瘍学的成績や全生存期間が改善しない可能性がある。PET ベースの画像検査で M1 が示唆されるものの従来の画像検査では示唆されない場合にどう対処すべきかについては、依然として当委員会は明確な結論を下せないでいる。

前立腺癌で研究されている主要な PET 画像検査用トレーサーを表 2 に要約している。^{18}F FDG PET は、前立腺癌患者におけるデータが限られており、また感度が他のトレーサーより有意に低いことがデータから示唆されていることから、ルーチンで使用すべきではない [181,190,191]。

画像検査のリスク

すべての医学的手技と同様に、画像検査にもリスクがないわけではない。それらのリスクには具体的で明らかなものもあれば、あまりはっきりしないものもある。画像検査に伴うリスクとしては、電離放射線被曝、造影剤に対する有害反応、偽陽性、過剰診断などがある。

X 線、CT または PET/CT での電離放射線被曝による影響は、確定的影響と確率的影響の 2 種類に分けられる。確定的影響は特定の線量で生じるもので、具体的には白内障や放射線熱傷などの事象がある。線量閾値未満では影響はみられない。医用画像検査は必ず確定的影響の閾値未満で施行される。確率的影響は遅れて生じる傾向があり、線量が高くなるほど発生の可能性が高くなり、「安全」な下限は不明である。医用画像検査で懸念される主な確率的影響は、放射線による悪性腫瘍である。残念ながら、1 回または複数回の医用画像検査で悪性腫瘍が発生するリスクを判定する直接的な測定法がないことから、そのリスクは他のモデル（原爆の被爆者など）で算出されている。文献では医用画像検査を受けた患者における二次悪性腫瘍の正確なリスクに関して相反する結果が報告されている。医用画像検査により二次悪性腫瘍が発生するリスクは小さいながら限定的に存在し、若年患者で最大である。しかしながら、医用画像検査によって致死的な悪性腫瘍が発生する絶対リスクは非常に低く、この集団における悪性腫瘍の有病率と発癌に寄与する様々な因子を踏まえると、その検出は困難である [192]。検査では照射線量を最小限に抑えるよう努めるべきであり、その努力は臨床状況から正当化できる状況でのみ画像検査を慎重に行うことから始まる。一方、画像検査を行わないことで（悪性腫瘍の見逃しや病期分類の誤りの結果として）害が生じる場合もある。

多くの画像検査では、造影剤が経口、静脈内または経直腸投与で使用される。造影剤の使用は検査性能を向上させるが、造影剤に対する反応が起こる可能性があり、必要な場合にのみ使用すべきである。一部の患者では静注ヨード造影剤に対する有害反応が発生する。ほとんどの反応は軽度の皮膚反応（例、蕁麻疹、そう痒）であるが、ときに重度の反応によって生命が脅かされることもある（気管支痙攣またはアナフィラキシー様反応）。非イオン性造影剤は重度の反応が生じるリスクが低く、その頻度は注射 170,000 回当たり 1 件程度と報告されている [193]。CT のヨード造影剤と MRI のガドリニウム造影剤はともに腎機能に影響を及ぼす可能性があり、特に腎機能障害がある場合に顕著となる。MRI 用の造影剤には、腎機能障害患者における腎性全身性硬化症との関連も報告されている。造影剤を

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

使用した画像検査を施行する施設は、この患者集団での造影剤の使用に関する基本方針を整備しておくべきである。

すべての画像検査は感度、特異度および精度に限界があり、これらは結果を解釈する医師の専門知識によってさらに変化する。腫瘍の見逃しや再発（偽陰性）によって害が生じる可能性もあるが、画像検査での偽陽性の判定によって患者に対する害や医療制度への追加費用が生じる可能性もある。良性所見が誤って悪性と解釈されれば、患者を大きな不安に陥れるとともに、不要な画像検査の追加やそれ自体に有害な転帰のリスクがある侵襲的処置の施行につながる可能性がある。

画像検査の結果を医学的に意義のある形で正確に解釈するには、画像検査の方法に精通して専門知識をもっておくこと、読影時に細部にまで注意すること、腫瘍生物学の知識をもっておくこと、ならびに治療の選択肢およびアルゴリズムに精通していることが求められる。難しい症例に対しては、医師同士あるいは腫瘍専門の集学的委員会の中で直接的なコミュニケーションを行うことが最善の方法となる。

医用画像検査は、悪性腫瘍患者の評価と管理における極めて重要なツールである。しかしながら、すべての医学的手技と同様に、画像検査にも患者に対するリスクがないわけではない。また、画像検査の不適切な施行が米国内や世界中において医療費の有意な増大に寄与していることも確認されている。したがって、画像検査は医学的に適切な場合に限定して、リスクを低減される方法（例えば、線量を最小限にする）で施行すべきである。NCCN のアルゴリズムや American College of Radiology が開発した Appropriateness Criteria[194] など、画像検査の利用に関するアルゴリズムベースのアプローチが医学的な意思決定の支援に役立つ可能性がある。

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癒の可能性のない治療を避けることで QOL 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アンドロゲン遮断療法（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が起きることもある。

経過観察は、死因として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 [195] 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いため、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 6 ヵ月以上の間隔での PSA 検査と身体診察を含めるべきであるが、サーベイランスとしての生検や画像所見は含めない。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（かつては待機療法、待機的管理、治療の延期などとも呼ばれていた）では、進行時には根治的治療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長いため、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。

ある研究では、5 年間の active surveillance 後に適格例の約 3 分の 2 が治療を回避し、その結果として治療に伴って生じうる副作用を回避した [196]。別の研究では、15 年時点で対象集団の 55%が未治療の状態を維持してい

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

た[197]。Active surveillance を受けている一部の患者は最終的に治療を受けることになるが、治療開始の遅延は治癒率に影響を及ぼさないようであり、いくつかの研究で active surveillance は安全であることが示されている[196-200]。実際、計 7,627 人が active surveillance を受けた 26 のコホート研究を対象とした 2015 年のメタアナリシスでは、同定された前立腺癌死亡は 8 例、転移は 5 例のみであった[201]。さらに、限局性前立腺癌患者 1,643 人を active surveillance、根治的前立腺摘除術または RT のいずれかにランダムに割り付けた ProtecT 研究では、中央値で 10 年間の追跡時点で、主要評価項目である前立腺癌死亡率に有意な差は認められなかった[202]。17 例の前立腺癌死亡（研究参加者の 1%）のうち、8 例は active surveillance 群、5 例は手術群、4 例は放射線療法群であった（全体比較について *P*＝0.48）。しかしながら、active surveillance 群では病勢進行および転移がより高率で認められた。参加者の約 23%はグリソンスコアが 7～10 であり、active surveillance 群の死亡 8 例中 5 例はこの群に含まれていた。患者報告アウトカムが 3 群間で比較された[203]。手術群では性機能および尿禁制に対して最大の悪影響を認めたのに対し、腸管機能は放射線療法群で最も悪かった。

さらに、active surveillance は心理的な健康状態や QOL に悪影響を及ぼさないことも研究により示されている[203-208]。Active surveillance の考えられる欠点については、アルゴリズムの「*原則*」の節に一覧を示しているが、フォローアップとして前立腺生検が必要になる可能性などが挙げられる。

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 前立腺癌早期発見ガイドライン［www.NCCN.orgで入手可能］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[209]、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[210]、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[211,212]もしくは低リスク前立腺癌患者 100 人[213]を治療する必要があると推定されること。European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer（ERSPC）の一部であるイエテボリ研究の結果が発表されたことによって、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[211-217]に更なる情報がもたらされた[218,219]。この研究では 20,000 人の男性が 1：1 にランダムに割り付けられ、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。2010 年に報告された追跡期間は 14 年であり、European 研究全体での 9 年間や Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian（PLCO）試験の 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）[218]。最も印象的であったのは、患者の 40%が最初に active surveillance 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。イエテボリ研究による 18 年間の追跡データの解析では、前立腺癌死亡 1 例を予防するために必要な診断数は 10 例に減少した[220]。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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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 [221]。

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 [222]、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 [223]。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、低リスクおよび予後良好な中リスク前立腺癌の定義、治癒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。

患者選択

「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 [224] によって提唱された。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、生検でグレードグループ 1、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 [225,226]。一方、改善された可能性のある新しいノモグラムもある [227]。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[228]）、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ことからも信頼性が高まっている [223]。現時点で、当 NCCN 委員会は超低リスクの前立腺癌で期待余命が 20 年未満の全患者に対して active surveillance を推奨しており、超低リスクの前立腺癌で期待余命が 20 年以上の患者に対しても考慮すべきであると考えている。当委員会は、低および予後良好な中リスク前立腺癌で期待余命が 10 年未満の全患者に対して active surveillance を推奨しており、低および予後良好な中リスクで期待余命が 10 年以上の患者に対しても考慮すべきであると考えている。予後良好な中リスク前立腺癌における active surveillance の使用については、後述の「*予後良好な中リスク群*」で詳細に考察している。

Active surveillance を検討する際に考慮すべき重要な因子として人種に注目が集まってきており、特にアフリカ系米国人で重要とされている。2010 年から 2012 年まで、アフリカ系米国人男性は白人の米国人男性と比較して前立腺癌発生の生涯リスクが高く（18.2% vs 13.3%）、前立腺癌死亡率も高い（4.4% vs 2.4%）[229]。ある研究では、アフリカ系米国人男性でみられた前立腺癌特異的死亡率の上昇はグレードグループ 1 の患者に限定されていた [230]。超低リスク前立腺癌のアフリカ系米国人男性には治療前の生検で検出されない high grade（グレードグループ≧2）の癌が存在する可能性があることが複数の研究で示されている。アフリカ系米国人では、臨床パラメータを一致させた白人米国人と比較して、病理学的検査でグレードが引き上げられる頻度が 1.7～2.3 倍高いことが報告されている [231,232]。しかしながら、病期判定またはグレードの引き上げについて率の違いを認めていない研究もある [233,234]。例えば、SEARCH データベースの男性 895 人を対象とした後ろ向き研究では、アフリカ系米国人と白人米国人の男性間で病理学的検査でのグレードの引き上げ、病期の引き上げ、生化学的再発の頻度に有意差は認められなかった [233]。Active surveillance

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

プログラムに登録された低リスク前立腺癌の男性のうち、アフリカ系米国人は白人の米国人と比べて、よりグリソングレードの高い癌または high volume の状態に進行するリスクが高いことが、いくつかの研究で報告されている[235-237]。低～中リスク群のアフリカ系米国人では、治療後の生化学的再発のリスクも高いようである[238]。さらに、低リスクまたは予後良好な中リスク前立腺癌のアフリカ系米国人患者は、治療後の全死亡率が主に ADT 後の心血管系の合併症のために高い[239]。こうした臨床的な不一致がみられる理由は現在検討されているが、その 1 つとして前立腺内での腫瘍の占拠部位の差が考えられ、これは遺伝子発現の差と関連している前立腺癌の亜型の差を反映している可能性がある[240-243]。さらに、治療の不一致および医療へのアクセスが重要な役割を果たしている可能性がある[244,245]。アフリカ系米国人患者で active surveillance を考慮しつつリスク層別化を改善する戦略として、画像ガイド下の狙撃生検を併用する mpMRI があり、一部の男性で臨床的意義のある腫瘍の検出を向上させることが報告されている[246]。

Veterans Affairs Integrated Health Care System で active surveillance を選択する低リスク前立腺癌患者の割合は 2005 年から 2015 年の間に、65 歳未満では 4%から 39%に、65 歳以上では 3%から 41%に増加した[247]。SEER データベースの解析でも同様の傾向が認められ、低リスク前立腺癌患者における active surveillance の採用率は 2010 年の 14.5%から 2015 年の 42.1%に増加していた[248]。低リスク前立腺癌患者 115,000 人超を対象とした病院ベースの国際共同後ろ向き解析では、active surveillance の選択が増加したことが報告されているが、その割合は 2010 年で 7%、2014 年で 20%と低かった[249]。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。

サーベイランスプログラムと再分類基準

Active surveillance のプログラムを開始する前に、mpMRI および/または前立腺生検を行って active surveillance の適応の有無を確認するべきである。mpMRI で PI-RADS 4 または 5 と判定された患者では、active surveillance 中の生検で進行（biopsy progression）となるリスクが高い[250]。

Active surveillance プログラムについての現在の NCCN の推奨としては、臨床的に必要がない限り 6 ヵ月以上の間隔での PSA 検査、臨床的に必要がない限り 12 ヵ月以上の間隔での DRE、臨床的に必要がない限り 12 ヵ月以上の間隔での前立腺再生検、臨床的に必要がない限り 12 ヵ月以上の間隔での mpMRI の再施行などがある。

初回の mpMRI とその再施行および PSA 値のモニタリングを受けたグレードグループ 1 の前立腺癌患者 211 人を対象とした研究では、mpMRI の初回検査結果が陰性の場合、系統的な生検でグリソングレードが引き上げられるリスクが低くなると予測されることが示唆された[251]。さらに、mpMRI の初回検査結果が陰性であった患者において、PSA 年間増加度（PSA velocity）にその後の進行との有意な関連が認められた。対照的に、active surveillance の開始前に mpMRI で高リスクの目視可能な病変を認めた患者では進行リスクが高かった。43 研究のメタアナリシスでは、mpMRI の感度と NPV がそれぞれ 0.81 と 0.78 であることが明らかにされた[252]。

初期の経験は、active surveillance を受ける男性のリスク層別化を改善するために生検プロトコル内で mpMRI を利用することを支持している[253-255]。しかしながら、さらに最近の研究からは、active surveillance を受けている患者では high grade の癌のかなりの割合が系統的な生検により検出され、狙撃生検では検出されないことが示されている[256-258]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

前立腺の診察所見に変化がみられた場合、mpMRI（施行された場合）でより悪性度の高い癌であることが示唆された場合、および PSA 値が上昇した場合には前立腺再生検を考慮すべきであるが、前立腺癌の進行を検出するという点で信頼性の高いパラメータは存在しない。さらに、このような変化の有無にかかわらず、進行の評価のために前立腺再生検を考慮すべきであるが、PSA kinetics は進行の予測において信頼できない可能性があるため、12 ヵ月ごとを超えない頻度で考慮すべきである。リスクは小さいように見えてもグリソングレード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、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 [259]。

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 [197,199,260-264]。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 [262] では中央値で 7 年間の追跡により 23%、Johns Hopkins University School of Medicine の経験 [199] では中央値で 5 年間の追跡により 36%、University of California at San Francisco（UCSF）の経験 [261] では中央値で 3.5 年間の追跡により 16%であった（表 3）。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いくつか報告された。トロントの研究では、PSADT 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 PSADT、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 [265]。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 [266]。PSADT（曲線下面積［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。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 1298 例中前立腺癌死亡は 2 例（0.15%）のみとなっている [199]。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、active surveillance を受けていた 450 例の経験から前立腺癌で死亡した患者 3 例の知見について発表した [262]。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。450 人が中央値で 6.8 年間の追跡を受けた。その結果、OS 率は 78.6%、前立腺癌特異的生存率は 97.2%であった [262]。30%（145 人）が進行と判定され、その理由は 8%がグリソングレードの上昇、14%が PSADT 3 年未満、1%が前立腺の小結節の発生、3%が患者の不安を理由とする治療であった。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、EBRT 単独または EBRT と 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。2015 年には、このコホートの長期追跡結果が報告された [197]。コホート全体の生命表法による 10 年および 15 年原因特異的生存率は、それぞれ 98.1%と 94.3%であった。前立腺癌で死亡した患者は 993 人中 15 人（1.5%）のみで、他に 13 人（1.3%）で転移がみられたが、10 年目までに治療を受けていた患者はコホート全体のわずか 36.5%であった。本コホートの前立腺再生検を受けた患者 592 人を対象とした解析では、31.3%の症例でグレードが引き上げられていた。判定が引き上げられた症例のうち 15%は、グリソンスコアが 8 以上に引き上げられ、判定が引き上げられた全患者の 62%が積極的治療に移行した [267]。このコホートを対象とする別の解析では、グリソンスコア 7 の癌を有する患者 133 人中 13

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

人（9.8%）とグリソンスコアが 6 以下の癌を有する患者 847 人中 17 人（2.0%）で転移病変が発生したことが明らかとなった [268]。PSADT および陽性スコアの数も転移病変発生のリスク増加の予測因子であった。

以上とは対照的に、Johns Hopkins University での経験では、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、放射線療法を受けた患者では 75%であった [264]。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 ヵ月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。同グループによるその後の報告によると、active surveillance 後に治療を受けた患者 287 人中 23 人（8%）で生化学的再発がみられ、再発率に治療の種類との関連は認められなかった [199]。根治的前立腺摘除術の遅れは望ましくない病理所見の頻度増加につながらないことが、いくつかの研究で示されている [269-272]。

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の基準と active surveillance のスケジュールについて、取り急ぎ更なる臨床研究を実施する必要があり、特に患者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。そのような研究の 1 つに NCI の資金提供を受けた前向き多施設共同コホート研究がある [271]。追跡期間中央値が 28 ヵ月の患者 905 人（年齢中央値 63 歳）において、治療移行率が 19%であったことが示された。このコホートと研究成果が成熟するに従い、active surveillance の選択基準や active surveillance 実施中の進行について多くのことが明らかになるはずである。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 [215]、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い [273]。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 [274]。

根治的前立腺摘除術

根治的前立腺摘除術は、臨床的に腫瘍が前立腺に限局しているとみら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 [107] の報告によると、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 [275,276]。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、OS、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 [275]。18 年間の追跡で死亡率の低下が確認され、その絶対差は 11%であった [276]。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 8 人であり、この数字は 65 歳未満の患者では 4 人まで減少した。より長期の追跡結果も報告されており、23 年時点での前立腺癌による累積死亡率は、根治的前立腺摘除術群と待機療法群でそれぞれ 19.6%と 31.3%で、根治的前立腺摘除術群で平均 2.9 年の生存期間延長が認められた [277]。この試験の結果は臨床的に限局した前立腺癌に対して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。

高リスクおよび超高リスク患者の一部では、根治的前立腺摘除術が有益となりうる。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、予後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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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[278]。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、高リスク患者と選択された超高リスク患者における選択肢である。

根治的前立腺摘除術は、EBRT 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[279,280]。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[279]。患者の選択が重要であり、救済療法としての前立腺摘除術は十分に熟練した外科医だけが施行すべきである。

手術手技と有害作用

根治的前立腺摘除術では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[281,282]。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[283-285]。8,837 例を対象としたコホート研究によると、米国の 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[286]。2 つ目の大規模研究では、全体の合併症、再入院、癌に対する追加治療について、開腹手術とロボット支援下の根治的前立腺摘除術で差がないことが報告されたが、ロボット支援下では泌尿生殖器の合併症の発生率が高く、輸血施行率が低かった[287]。追加治療の有無[286]や断端陽性率[288]を指標とした場合には、ロボット支援下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[288]。断端陽性のリスクは同程度であった。より最近の 2 つのメタアナリシスでは、12 ヵ月後の尿禁制[289]と性機能回復[290]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。患者 326 人を対象としてロボット支援腹腔鏡下根治的前立腺摘除術と恥骨後式の開腹下根治的前立腺摘除術を比較した第 III 相ランダム化比較試験の初期の結果が 2016 年に発表されている[291,292]。排尿機能と性機能のスコアおよび術後合併症の発生率について、術後 6、12、24 ヵ月の時点で両群間に有意差は認められなかった。優越性検定の結果、断端陽性率は同程度であった（開腹群で 10% vs ロボット支援群で 15%）。この試験で得られる腫瘍学的成績の評価については、術後管理と追加の癌治療が両群間で標準化されなかったことから、限界が生じるはずである[291]。

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 EBRT 施行後の長期の機能的転帰が比較された[293]。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失禁と勃起障害の発生率がより高く、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、EBRT 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[294]。

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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

れる可能性がある[295]。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。また神経温存による排尿および性機能の改善が報告されている[296,297]。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[298]。mpMRI の被膜外進展検出能力は神経温存手術に関する意思決定の参考になる[159]。

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、2%という値を採用している[112]。2010 年から 2013 年までの期間に根治的前立腺摘除術と PLND による治療を受けた SEER データベースの登録患者 26,713 人を対象としたより最近の解析から、ノモグラムの閾値を 2%とすることで、陽性骨盤リンパ節の 3%を見逃すものの、22.3%の PLND を回避できることが明らかにされた[299]。当委員会は、Memorial Sloan Kettering Cancer Center が開発したノモグラムを使用することを推奨しており、これは骨盤リンパ節転移のリスク予測に治療前 PSA 値、臨床病期およびグリソンスコアを採用している[112]。

PLND としては拡大郭清を行うべきである[300,301]。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。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[302-304]。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が[303,305-307]、腫瘍学的な有益性についての確実な証拠はない[308]。PLND は腹腔鏡下、ロボット支援下、開腹下のいずれの手術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

前立腺癌に用いられる放射線治療技術としては EBRT、陽子線治療、密封小線源治療などがある。EBRT には IMRT と小分割での画像誘導 SBRT がある。傾向スコアマッチングを行った解析では、比較的若年の前立腺癌患者において SBRT と IMRT は毒性プロファイルが同様であったのに対し、陽子線治療は排尿毒性が低く、腸管毒性が高かったことが示された。陽子線治療の費用は IMRT のほぼ 2 倍であったが、SBRT はわずかに安価であった[309]。

当委員会は、限局性前立腺癌の治療には標的の形状に高度に合わせた RT（conformal RT：CRT）を施行すべきと考えている。光子線治療と陽子線治療は、どちらも高度な CRT を達成するのに有効であり、許容可能で同程度の生化学的な病勢制御効果と長期の副作用プロファイルを有する。照射法については以降でより詳細に考察する。

外照射療法

EBRT 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 CRT（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[123,310-312]。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）が用いられることが増えつつある[313]。IMRT は古い後ろ向きおよび集団ベースの一部の研究において 3D-CRT と比べて消化管毒性のリスクと救済療法の頻度を減少させたが、治療費は増加する[314-317]。より最近では、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、

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

その有効性は従来の分割法による IMRT と同程度であるか劣っておらず、ある試験では中程度に分割数を減らしたレジメンの方が治療の不成功が少なくなることが示された [318-327]。一部の試験 [318,322,325,326] で、毒性は中程度に分割数を減らした照射法と従来の分割照射法で同程度であったが、すべての試験が同様の結果であったわけではない [320,323,324]。さらに、有効性に関する結果は試験間で異なっており、非劣性または同程度の有効性を示した試験もあれば、分割数を減らした照射法の方が従来の分割照射法より有効性が低い可能性があることを示した試験もあった。このような安全性と有効性の差は分割スケジュールの違いの結果である可能性が高い [328]。全体で見て、当委員会は、分割数を減らした IMRT は、患者にとって利便性が高く、臨床的に必要がある場合は、従来の分割照射法の代替法として考慮することができると考えている。当委員会は、前述のアルゴリズムの PROS-D、3 of 5 ページに許容可能な有効性と毒性を示した分割法を一覧にしている。限局性前立腺癌患者に対する分割数を減らした放射線療法についての ASTRO/ASCO/AUA によるエビデンスベースのガイドラインでは、この状況において中程度に分割数を減らしたレジメンのルーチンの使用は正当であると結論付けた上で、このテーマについて詳細な情報が提示されている [329]。

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がランダム化試験の結果から示唆されている [330-335]。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 [333] によって発表された。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）。National Cancer Database の解析により、中または高リスク前立腺癌患者において、線量の増加（75.6～90Gy）に依存して OS 率が改善していたことが明らかになった [336]。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 [314,337,338]。

EBRT および根治的前立腺摘除術が限局性前立腺癌の治療に有効であることがデータから示唆された [339]。原発性前立腺癌の 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。EBRT 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 [340]。

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 [340,341]。RT 後の晩期直腸合併症のリスクは原発腫瘍の制御に必要となる放射線量近くまたは超える線量を受けた直腸の体積に関連している。直腸と前立腺間に挿入した場合にスペーサーとしての役割を果たす生体材料が開発、検証され、FDA の承認を受けている [342]。画像誘導強度変調放射線療法（IG-IMRT）を受ける患者を対象とする第 III 相多施設共同ランダム化臨床試験において、晩期（3 年）有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 2 以上の医師が記録する直腸合併症のリスクは対照群対ハイドロゲルスペーサー群で 5.7%から 0%に低下した [343]。ハイドロゲルスペーサー群では排便に関する QOL 低下が有意に減少した。ハイドロゲル留置群と対照群との比較では、有害事象に有意差は認められなかった。この試験の二次解析では、

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

スペーサーの使用により放射線療法の性機能に対する副作用を軽減できる可能性が示唆されている[344]。

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[345]。EBRT 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 EBRT 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 EBRT 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（DFS）は 73%の一定値を維持した[346]。当委員会は本ガイドラインにおいて許容可能な線量計画をいくつか挙げている。NRG Oncology/RTOG0126 ランダム化臨床試験では、中リスク前立腺癌患者 1,499 人を対象として、1 回線量 1.8Gy で 79.2Gy（44 分割）と 70.2Gy（39 分割）が比較された[347]。中央値で 8.4 年間の追跡後、増量群では生化学的再発が減少した一方、晩期毒性が増加し、OS には効果がみられなかった。

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）併用群にランダムに割り付けられた[348]。別の試験（RTOG8531）では、EBRT 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 群にランダムに割り付けられた[349]。他の 2 つのランダム化第 III 相試験では、大半が T3 例の患者集団において、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[350-353]。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 OS 率の改善が認められた。放射線療法および 6 ヵ月間の ADT 後に PSA nadir 値が 0.5ng/mL を超える患者は、放射線療法のみを受けた患者との比較で、全死亡率の調整ハザード比（HR）は 1.72（95%CI 1.17～2.52；*P*＝0.01）である[354]。

リンパ節転移陽性例に対する EBRT

「*NCCN の推奨*」の「*根治的前立腺摘除術後のアジュバントまたは救済療法*」を参照のこと。

Low volume の M1 例における原発巣に対する EBRT

新たに診断された low volume の転移性前立腺癌患者に対しては、第 III 相ランダム化比較試験である STAMPEDE 試験の結果に基づき、ADT と原発巣に対する EBRT の併用を考慮することができる[355]。この多施設共同国際共同試験では、2,061 人の患者が生涯にわたる ADT＋原発巣に対する EBRT（55 Gy を 1 日 1 回 20 分割で 4 週間または 36 Gy を週 1 回 6 分割で 6 週間のいずれか）または ADT 単独にランダムに割り付けられた。主要評価項目とされた intention-to-treat 解析による OS に有意差は認められなかったが（HR＝0.92；95%CI 0.80～1.06；*P*＝0.266）、副次評価項目である無再発生存期間（FFS）は EBRT によって改善された（HR＝0.76；95%CI 0.68～0.84；*P*＜0.0001）。あらかじめ計画されたサブセット解析では、転移巣の腫瘍量が多い（内臓転移；4 つ以上の骨転移＋少なくとも 1 つの椎体外または骨盤外転移；もしくはこれら両方と定義）患者と転移巣の腫瘍量が少ない（上記以外すべて）患者の転帰が判定された。EBRT により、転移巣の腫瘍量が少ない患者では OS（調整 HR＝0.68；95%CI 0.52～0.90）、前立腺癌特異的生存期間（調整 HR＝0.65；95%CI 0.47～0.90）、FFS（調整 HR＝0.59；95%CI 0.49～0.72）、無増悪生存期間（調整 HR＝0.78；95%CI 0.63～0.98）の改善が認められたが、転移巣の腫瘍量が多い患者では改善がみられなかった。ADT を開始している転移巣の腫瘍量が少ない患者における原発巣の切除または放射線療法の価値

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

をより適切に検証するために、複数のランダム化臨床試験が進行中である[356-360]。

当委員会は、HORRAD および STAMPEDE 試験の結果に基づき、high volume の M1 例には原発巣に対する EBRT を施行しないよう推奨している[355,361]。どちらの試験でも、high volume の M1 例では、標準の全身療法と併用した場合に原発巣に対する EBRT の追加による OS の延長は認められなかった。

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[362]、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。放射線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[363]。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、QOL）は他の標準的な照射法と同様であった[362-368]。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[369]。10 の単一施設第 II 相試験と 2 つの第 II 相多施設共同試験に参加した低リスクまたは中リスク前立腺癌患者 2,142 人で構成されるコホートから得られた患者別のデータを用いた研究から、低リスク例、予後良好な中リスク例、予後不良な中リスク例の 7 年累積生化学的再発率がそれぞれ 4.5%、8.6%、14.9%であったことが明らかにされた[370]。重度の急性毒性はまれで、グレード 3 以上の泌尿生殖器毒性の発生率は 0.6%、グレード 3 以上の消化管毒性の発生率は 0.09%であった。晩期毒性の発生率（7 年間の累積発生率）は、グレード 3 以上の泌尿生殖器および消化管毒性について、それぞれ 2.4%と 0.4%であった。

SBRT は中程度に分割した IMRT よりも強い毒性を伴う場合がある。4,005 人を対象とした後ろ向き研究では、24 ヵ月時点での泌尿生殖器毒性の発生率が SBRT では IMRT より高かった（44% vs 36%；P＝0.001）ことが報告された[371]。別の第 II 相試験では、47.5Gy を超える線量を 5 分割で照射した場合に毒性が増加することが示された[372]。SEER データベースを用いた解析でも、SBRT は IMRT より毒性が強かったと報告されている[373]。

38Gy の 5 分割を 79.2Gy の 44 分割と比較する第 III 相試験が開始されている[374]。予備的な結果から、75 人の患者を中央値で 36 ヵ月にわたり追跡したところ、グレード 2 以上の泌尿生殖器および腸管毒性の累積発生率が両群間で同程度であったことが示されている。

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、SBRT/極度に分割数を減らした画像誘導 IMRT（1 回線量 6.5Gy 以上）を従来分割照射の代替法として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の多施設共同研究のデータが必要である。

密封小線源治療

密封小線源治療では、前立腺組織内に放射線源が留置される。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[81,375]。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[376,377]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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。適切に症例を選択した場合、比較的長期間の追跡での癌制御率は、低リスク前立腺癌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 [378]。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、短期的には勃起機能も温存される [341]。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。IMRT では、ヨウ素 125 またはパラジウム 103 シード永久挿入療法との比較で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同程度である [379,380]。密封小線源治療の最近の手法では、放射性シードの配置と線量分布に改善が図られている。

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。線源の留置後には、LDR 治療の質を確認するために線量計算を行うべきである [381]。放射線源を一時的に挿入する HDR 密封小線源治療は新しいアプローチである。

頻尿、尿意切迫および直腸痛のリスクは LDR 密封小線源治療（シード永久挿入療法）より HDR 小線源治療の方が低かったという結果が 2 つの研究グループによって観察されている [382,383]。Vargas ら [384] は、HDR 小線源治療の方が LDR 密封小線源治療よりも勃起障害のリスクが低くなると報告している。本ガイドラインでは、LDR および HDR 密封小線源治療で一般的に処方される線量の一覧を提示している。

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、シードの留置が困難となる可能性がある。このような患者では、副作用のリスクも高くなる。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 による毒性増強が予想され、一部の患者では前立腺の縮小は得られない可能性がある。ADT による毒性増強の可能性を、得られる可能性がある標的病変の縮小というベネフィットと比較する必要がある。

理想的には、密封小線源治療の精度は、IGRT の手法（CT、超音波画像法、埋め込みマーカー、電磁的な標的設定法/追跡法）により日々移動する前立腺の位置を毎回確認することで検証するべきである。前立腺の固定を改善する目的で、直腸バルーンを使用することもできる。前述の方法では、解剖学的形状その他の患者に関連する因子（例、薬剤の使用、併存症）により腫瘍学的治癒率の改善および/または副作用の軽減に不十分である場合は、直腸周囲にスペーサー（前述の「*外照射療法*」で考察している）を使用してもよい。明らかな直腸浸潤または肉眼的 T3 および後方進展を来した患者には、直腸周囲へのスペーサー留置を行うべきではない。

限局例に対する密封小線源治療単独

密封小線源治療単独は、期待余命に応じて超低リスク、低リスクまたは予後良好な中リスクの前立腺癌患者に対する選択肢である。高リスク群の患者には単独の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。この状況では LDR または HDR 密封小線源治療を使用することができる。

LDR または HDR 密封小線源治療単独は、この集団において有効かつ忍容性良好となりうることが後ろ向き解析で示されている [385-388]。中リスク前立腺癌患者 300 人を対象とした第 II 相試験でも、LDR 密封小線源治療単独が安全かつ有効であることが示されている [389]。しかしながら、この集団を対象として密封小線源治療を根治的前立腺摘除術または EBRT と比較したランダム化比較試験は限られている。ある単一施設試験では、低リスク前立腺癌患者 165 人がヨウ素 125 シードによる LDR 密封小線源治療

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

と根治的前立腺摘除術のいずれかにランダムに割り付けられた。2 年生化学的 FFS 率は両群で同程度で、密封小線源治療後で 96.1%、根治的前立腺摘除術後で 97.4%であった（*P*＝0.35）[390]。6 ヵ月間の追跡時点で、尿禁制は密封小線源治療群の方が良好であったのに対し、性機能は根治的前立腺摘除術群の方が良好であった。

密封小線源治療の追加照射

治癒を目指した治療を受けている予後不良な中リスク、高リスクまたは超高リスクの前立腺癌患者では、EBRT＋ADT に対する追加照射として LDR または HDR 密封小線源治療を追加することができる。EBRT と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 [391-394]。複数のランダム化試験において、この併用により EBRT＋ADT のみと比べて生化学的な病勢制御が改善するが、毒性は強くなることが示されている [395-397]。高リスク患者 12,745 人で構成された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 [398]。

ランダム化試験である ASCENDE-RT 試験では、中または高リスク前立腺癌患者 398 人を対象として 2 つの線量増加法（EBRT による 78Gy への追加照射または LDR 密封小線源治療による追加照射）が比較された [399]。まず全患者に 12 ヵ月間の ADT と 46Gy の骨盤照射による治療が行われた。Intention-to-treat 解析では、主要エンドポイントとされた生化学的無増悪生存率が、それぞれ LDR 追加照射群と EBRT 追加照射群において 5 年で 89%対 84%、7 年で 86%対 75%、9 年で 83%対 62%であったことが判明した（ログランク検定 *P*＜0.001）。毒性は密封小線源治療群の方が強く、5 年時点でのグレード 3 の泌尿生殖器事象の累積発生率は密封小線源治療追加群で 18.4%、EBRT 追加群で 5.2%であった（*P*＜0.001）[400]。密封小線源治療としての追加照射により消化管毒性が増加する傾向も認められた（5 年時点でのグレード 3 の事象の累積発生率は 8.1% vs 3.2%；*P*＝0.12）。しかしながら、6 年間の追跡時点で、健康関連 QOL はほとんどの領域で両群同程度であったが、身体機能および排尿機能の尺度については LDR 群の方が有意に低かった [401]。密封小線源治療の追加照射を行うと毒性が増加する一方、この試験と他のランダム化比較試験では全生存率や癌特異的生存率の改善が示されていない [402]。

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 [403,404]。しかしながら、ADT 部分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 [405]。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 [406,407]。

グリソンスコア 9～10 の前立腺癌患者 1,809 人を対象とした大規模多施設共同後ろ向きコホート解析では、EBRT、密封小線源治療および ADT による集学的治療は、根治的前立腺摘除術または EBRT＋ADT との比較で前立腺癌特異的死亡率の改善および無遠隔転移期間の延長と関連することが認められた [408]。さらに、National Cancer Database の高リスク前立腺癌患者約 43,000 人の治療成績の解析では、EBRT＋密封小線源治療＋ADT による併用治療を受けた患者と根治的前立腺摘除術による治療を受けた患者との間で死亡率は同程度であったが、EBRT＋ADT による治療を受けた患者では予後不良であったことが明らかとなった [409]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

救済療法としての密封小線源治療

EBRT 後に生化学的再発した患者では密封小線源治療を考慮することができる。初回治療で EBRT を受け、生化学的再発後に永久挿入密封小線源治療を受けた男性 24 人を対象とした後ろ向き研究では、追跡期間中央値 30 ヵ月での無病生存率および無生物学的再発生存率はそれぞれ 96%と 88%であった [410]。EBRT 後の救済療法として HDR 密封小線源治療を検討した第 II 相試験では、5 年時点で無再発生存率 68.5%、無遠隔転移生存率 81.5%、原因特異的生存率 90.3%などの結果が報告された [411]。毒性は大半がグレード 1 および 2 の消化管毒性や尿道狭窄などで、グレード 3 の尿失禁が 1 例認められた。別の第 II 相試験では、主要エンドポイントとされた、救済療法としての密封小線源治療施行後 9～24 ヵ月時点での治療に関連したグレード 3 以上の消化管および泌尿生殖器の晩期有害事象の発生頻度が、許容不能の閾値とされた 14%を下回った [412]。

永久挿入密封小線源治療後の密封小線源治療の施行についてはデータが限られているが、当委員会は、慎重に選択された患者には考慮してもよいという考えに同意する。再発例への密封小線源治療の施行に関する決定では、併存症、進展度および潜在的合併症を考慮すべきである。この状況での密封小線源治療は施行件数の多い施設で行うのが最良である。

陽子線治療

陽子線を用いる RT は 1950 年代から癌患者の治療に用いられている。陽子線治療の支持者は、特定の臨床状況ではこの形式での RT に X 線（光子線）の照射を上回る利点があると主張している。陽子線治療と IMRT などの X 線ベースの治療法では、前立腺の形状に高度に一致させた照射が可能である。陽子線ベースの治療法では、前立腺とは直接隣接しない周辺の筋肉、骨、血管、脂肪などの正常組織に対する照射線量が少ない。一方、通常これらの組織は前立腺の放射線療法による合併症には寄与せず、放射線障害からの回復力が比較的高いため、これらのあまり重要でない正常組織に対する線量を低減することの利点は明らかになっていない。前立腺癌治療で合併症が生じうる前立腺に隣接する正常な重要構造は、膀胱、直腸、神経血管束のほか、ときに小腸である。

前立腺癌治療の合併症に関する現在のエビデンスからは、治療により長期の合併症が発生する可能性には、低線量の曝露を受ける大きな照射体積ではなく、処方線量に近い高線量の曝露を受ける直腸および膀胱組織の体積が関連するという見解を支持している。それぞれの治療法をどのように用いれば膀胱や直腸を高線量の曝露部位から外せるかを示すため、X 線ベースの IMRT の治療計画を陽子線治療の治療計画と比較する線量測定研究が多数実施されている。ただし、それらの研究には、バイアスのほか、それぞれの治療法で線量蓄積に関するコンピュータモデルを計画して作成する研究者の能力が影響を及ぼす [413]。コンピュータ上での線量測定研究では、適切な治療計画を採用すれば IMRT が陽子線治療より優れている、あるいはその逆であることが示唆される可能性はあるが、臨床的に意味のあるエンドポイントを正確に予測できるわけではない。

陽子線治療と光子線治療で毒性および腫瘍学的成績を比較した有効性比較研究の結果が公表されている。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報告されている [414,415]。Expanded Prostate Index Composite（EPIC）で測定した患者報告アウトカムを用いて IMRT（204 人）と陽子線治療（1,234 人）で患者の QOL を比較した前向き研究では、最長 2 年間の追跡後に「2 つのコホート間で排便、尿失禁、尿路刺激感/閉塞および性機能ドメインの要約スコアに差が認められなかった」と結論された [416]。陽子線治療を受けた男性 421 人と IMRT 治療を受けたマッチングさせた男性コホート 842 人を対象とした Medicare の解析では、6 ヵ月時点の泌尿生殖器毒性は陽子線治療の方が少なかったが、その差は 1 年後には消失していた [415]。その他に有意な群間差は認められなかった。対照的に、陽子線治療後 3 ヵ月、12 ヵ月および 2 年以降の各時点で QOL 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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

起障害による問題が重大であることが判明している[414]。その報告では、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は28%に過ぎなかった。SEER-Medicar データベースの請求データを用いて長期のエンドポイント（消化管合併症、尿失禁、失禁以外の尿路合併症、性機能障害および股関節骨折）について IMRT と陽子線治療を後ろ向きに比較する過去最大の有効性比較解析が実施された[417]。80 ヵ月にも及ぶ長期の追跡後に傾向スコア法と操作変数法の両方で解析を行った結果、著者らは、IMRT を受けた男性では陽子線治療を受けた男性より消化管合併症の発生率が統計学的に有意に低かったが、尿失禁、失禁以外の尿路合併症、性機能障害および股関節骨折の発生率と追加の癌治療の頻度については、両コホート間に統計学的な有意差は認められなかったと結論した。ただし、後ろ向き/観察研究に固有の限界のため、陽子線治療と光子線治療の毒性または有効性の差について確固たる結論は得られていない。

陽子線施設の建設と陽子線治療の実施にかかる費用は、より一般的な光子線治療用の線形加速器ベースの診療設備の建設と使用にかかる費用と比較して高額である[415]。American Society for Radiation Oncology（ASTRO）は、2014 年に陽子線治療の評価を行い、陽子線治療にかかる費用を補償する社会体制を支持するモデル方針を考案した[418]。このモデル方針は2017 年に更新され、患者が審査委員会（IRB）承認の研究または Coverage with Evidence Development（CED）についての Medicare 要件を遵守する多施設共同症例登録制度のいずれかに登録されている場合は、非転移性前立腺癌の治療に対する陽子線治療にかかる費用を補償することを推奨している[419]。この方針には次のように記載されている：「前立腺癌の治療においては、他と匹敵する有効性のエビデンスがなおも蓄積されており、［陽子線治療］の利用は進歩を続けている。前立腺癌に対する［陽子線治療］の役割に関して十分な情報に基づくコンセンサスを得るためには、更なるデータ、特に IMRT や密封小線源治療などの他の放射線療法との比較で陽子線治療の有効性がどうであるかを理解するためのデータの収集が不可欠である。データ収集の加速を支援するため、適切にデザインされた症例登録や大きな対照コホートを設定した研究がさらに必要である。前立腺癌の初回治療を目的とする陽子線治療は、臨床試験または症例登録制度の下でのみ施行されるべきである。」

実施中のあるランダム化試験では、前立腺に対する陽子線治療と IMRT を比較するべく、被験者の募集が進められている。当 NCCN 委員会は、治療の有効性と長期毒性のいずれについても、陽子線治療と IMRT の間に優劣があることを裏付ける明確なエビデンスはないと考えている。適切な技術的、物理学的、臨床的専門知識を有する施設においては、前立腺に対する従来の分割照射による陽子線治療が X 線ベースの治療レジメンに対する妥当な代替法とみなすことができる。

遠隔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。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、費用は少額で収まる[420]。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）[421]。有痛性骨転移のある 425 人を対象とした別の研究では、治療に対する全体的な疼痛反応の少なさにおいて、8Gy の単回照射は計 20Gy の分割照射に劣らなかった[422]。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[423]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ラジウム 223 およびその他の放射性医薬品

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 CRPC の治療を適応として承認された。この承認は、2 ヵ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（ALSYMPCA）の臨床データに基づくものであった [424]。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 ヵ月間）とプラセボに 2：1 の比でランダムに割り付けられた。プラセボとの比較で、ラジウム 223 は OS を有意に改善し（中央値 14.9 ヵ月 vs 11.3 ヵ月；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 ヵ月 vs 9.8 ヵ月）。あらかじめ計画されたサブセット解析では、ラジウム 223 による生存期間延長効果はドセタキセルの使用歴にかかわらず維持されることが示された [425]。ALSYMPCA の Intention-to-treat 解析では、ラジウム 223 は症状を伴う SRE のリスクも減少させることが示された [426]。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 [424]。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。ALSYMPCA では、ラジウム 223 に QOL の改善または低下の遅延との関連が認められた [427]。

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 [423]。多くの患者で多発性の骨痛がみられるため、骨転移巣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 β 線放出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（^{89}Sr）とサマリウム 153（^{153}Sm）が挙げられる [428,429]。

限局例に対する治療選択肢の比較

いくつかの大規模な前向き集団/コホートベース研究により、EBRT、密封小線源治療、根治的前立腺摘除術、経過観察および/または active surveillance による治療を受けた限局性前立腺癌患者の転帰が比較されている。Barocas らは 2,550 人の患者を対象として根治的前立腺摘除術、EBRT、active surveillance を比較し、根治的前立腺摘除術を受けた患者では 3 年時点での排尿および性機能が EBRT または active surveillance と比べて大きく低下していたことを明らかにした [430]。しかしながら、active surveillance 群では尿路刺激症状の増加が認められた。腸管機能と内分泌機能を含む健康関連 QOL の尺度は治療群間で同程度であり、疾患特異的生存期間についても同様であった。

Chen らは 1,141 人の患者を対象として根治的前立腺摘除術、EBRT および密封小線源治療を active surveillance と比較した [431]。Barocas の研究と同様、3 ヵ月時点で根治的前立腺摘除術群では他の治療群より性機能および排尿機能が大きく低下していた。この研究では、EBRT には短期的な腸管機能低下との関連がみられ、EBRT と密封小線源治療には尿路閉塞症状および尿路刺激症状の悪化との関連が認められた。しかしながら、2 年時点では active surveillance との比較における群間差は有意ではなかった。系統的レビューの結果からも、これらの研究と同様の知見が示されている [432]。

その他の局所療法

初発例および再発例における限局性前立腺癌の治療について、副作用の低減と他の治療法による癌制御との両立を目指して多くの治療法が検討されている。現時点で、当委員会は遠隔転移のない状況での放射線療法後の再

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

発に対する選択肢として、凍結手術および高密度焦点式超音波療法（HIFU）のみを推奨している。

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、局所の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、低リスク患者の初回治療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 [433]。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 [434]。Donnelly ら [435] の研究では、T2 または T3 の患者 244 人が凍結療法と EBRT 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 OS 率および DFS 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 [436]。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 OS 率は同程度であった [437]。

凍結手術について RT 後の再発癌患者で評価が行われている [438-440]。患者 91 人を対象とする 1 つの症例登録データを基にした研究では、1 年、3 年、5 年時点の生化学的 DFS 率はそれぞれ 95.3%、72.4%、46.5%であった。有害事象としては尿閉（6.6%）、尿失禁（5.5%）、直腸尿道瘻（3.3%）などがみられた [440]。

HIFU は初発例の治療法として研究されている [441,442]。前向き多施設共同研究では、限局性前立腺癌患者 111 人に HIFU が施行された [441]。根治的治療なしでの生存率（radical therapy-free survival rate）は 2 年時点で 89%であり、12 ヵ月時点で尿禁制および勃起機能はそれぞれ患者の 97%および 78%で温存されていた。合併症は許容可能であり、グレード 3 の合併症発生率は 13%であった。別の前向き多施設共同研究では、限局性前立腺癌患者 625 人に HIFU が施行された [443]。コホートの 84%が中または高リスク例であった。主要エンドポイントである FFS は 5 年時点で 88%であった（95%CI 85～91%）。98%の被験者で pad-free の尿禁制が報告された。

HIFU は放射線療法後の再発例の治療としても研究が行われている [444-450]。放射線療法後の再発に対して HIFU による治療を受けた患者の前向き症例登録の解析から、生化学的無再発生存期間の中央値が 63 ヵ月、5 年 OS が 88%、癌特異的生存率が 94%であったことが明らかとされた [451]。合併症は許容可能で、グレード 3/4 の合併症発生率は 3.6%であった。別の前向き症例登録の解析では、中央値で 64 ヵ月間の追跡時点で、放射線療法後の再発後に HIFU による治療を受けた患者の 48%が ADT を回避できたことが示された [452]。

Vascular-targeted photodynamic therapy（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 [453]。第 III 相多施設共同非盲検ランダム化比較試験である CLIN1001PCM301 試験では、低リスク前立腺癌患者 413 人を対象として、VTP 療法（padeliporfin を静注し、光ファイバーを前立腺に挿入した後、レーザーによる活性化を行う）が active surveillance と比較された [454]。中央値で 24 ヵ月間の追跡後、VTP 群の被験者の 28%が病勢進行を来したのに対し、active surveillance 群では 58%であった（調整 HR＝0.34；95%CI 0.24～0.46；P＜0.0001）。前立腺生検での陰性判定は VTP 群の方が多かった（49% vs 14%；調整 RR、3.67；95%CI 2.53～5.33；P＜0.0001）。VTP 群で最も多かった重篤な有害事象は尿閉（206 例中 3 例）であり、これは全例で 2 ヵ月以内に消失した。

アンドロゲン遮断療法

ADT は、所属リンパ節転移例また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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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 66,717 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 [455]。経過観察のみの場合と比べて、ADT を受けている患者に 15 年生存率の向上は認められなかった。同様に、臨床的限局性前立腺癌と診断され、根治的治療を受けていない男性 15,170 人を対象とした別のコホート研究では、人口統計学的変数および臨床変数での調整後に初回 ADT による生存期間の延長は認められなかったことが報告された [456]。したがって、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。

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 [457,458]。

PR-7 試験において血清テストステロン濃度の nadir 値の低さが原因特異的生存期間の改善と関連することが示されたことから、血清テストステロン値は ADT により去勢レベル（＜50ng/dL；＜1.7nmol/L）まで下げておくべきである [459]。

臨床的限局（N0M0）例に対する ADT

臨床的限局例の状況では、以降でより詳細に記載するように、LHRH アゴニスト（単独または第 1 世代抗アンドロゲン剤との併用）もしくは LHRH アンタゴニストを用いた ADT が、EBRT に対するネオアジュバント、同時併用および/またはアジュバント療法として使用される。

根治的前立腺摘除術前のネオアジュバント療法としての ADT は、臨床試験以外では施行しないことが強く推奨される。さらに、期待余命 5 年未満や併存症の存在など、根治的な局所療法に対する禁忌がある場合を除き、臨床的限局した前立腺癌に対して ADT を単独療法として用いるべきではない。そのような状況下では、高リスクまたは超高リスクの患者であれば、ADT が許容可能な選択肢となりうる（後述の「*緩和的 ADT*」を参照）。

中リスク例に対するネオアジュバント、同時および/またはアジュバント ADT と EBRT の併用

中リスク群の前立腺癌患者が全被験者の 20～60%を占めていた 3 つのランダム化試験（TROG［Trans 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 [460-463]。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 [464]。EORTC 22991 試験の結果からは、中リスク（試験対象集団の 75%）および高リスク患者において、6 ヵ月間の ADT の追加により放射線療法単独と比較して生化学的 DFS が有意に改善したことが示された [465]。

RTOG9910 および RTOG9902 試験では、ADT の至適期間と全身化学療法と EBRT の併用について 2 つの重要な原則が裏付けられた [466,467]。中リスク前立腺癌患者を対象とした第 III 相ランダム化試験である RTOG9910 試験では、4 ヵ月間の ADT が 9 ヵ月間の ADT と比較された。過去には RTOG9408 試験により、4 ヵ月間の ADT と EBRT の併用によって EBRT 単独との比較で中リスク例における生存が改善されたことが示されていた [462]。過去の試験と同じく RTOG9910 試験においても、中リスク例において EBRT と併用投与する場合には ADT を 4 ヵ月を超えて延長する理由がないことを示した。

RTOG9902 試験では、高リスクの局所進行前立腺癌患者を対象として、長期 ADT＋EBRT＋パクリタキセル、エストラムスチン、エトポシド（TEE）による化学療法と長期 ADT＋EBRT が比較された [468]。中央値で 9.2 年間追跡された患者 397 人で構成されるランダム化コホートにおいて、ADT＋EBRT 群と ADT＋EBRT＋TEE 群の間で OS（65% vs 63%；P＝0.81）、生化学的再発（58% vs 54%；P＝0.82）、遠隔転移（16% vs 14%；P＝0.42）、DFS（22% vs 26%；P＝0.61）に有意差は認められなかったが、毒性の大幅な増加が示され（3.9% vs 0%、治療関連死亡）、こ

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

れにより同試験は早期に中止された[468]。したがって、6ヵ月間のADTによりEBRT単独との比較で生存が改善したからといって、4ヵ月間のADTより優れていることを意味するわけではなく、全身化学療法がある状況（high-volumeの転移例またはCRPC）で有効であるからといって、それが他の状況（例、高リスク限局例）でも有益となるという仮定につながるわけではない[469,470]。

高リスクまたは超高リスク例に対するネオアジュバント、同時および/またはアジュバントADTとEBRTの併用

前述の「*放射線療法*」の節で考察したように、EBRT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、単独療法と比べて併用療法による疾患特異的生存率およびOS率の改善が一貫して認められた[348,349,351,352]。

高リスク群および超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、EBRT施行前から施行中にかけて4ヵ月間ADTを受けたT2c～T4の前立腺癌患者1,521人が対象とされた[471]。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に割り付けられた。10年時点で、長期ADT群ではOS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、10年時点での長期ADTのOSにおける優位性が示された（32% vs 45%、*P*＝0.0061）。中央値で19.6年間の追跡時点で、長期ADTはコホート全体におけるOSを含めた全エンドポイントについて優れていた（相対値で12%の減少；*P*＝0.03）[472]。

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、EBRTと6ヵ月間の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[473]。DART01/05 GICOR試験においても、高リスク患者で同様の結果が報告された[474]。EBRTを受けた局所進行前立腺癌患者に対する生涯にわたる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[475]。2つの第III相ランダム化試験により、1.5年間のADTは3年間のADTに劣らなかったことが示された[476,477]。

6つのランダム化比較試験に登録された患者計992人のデータを用いたメタアナリシスにより、グレードグループ 4 または 5 の前立腺癌患者には、より長期間のADTとEBRTの併用が有益であったことが示された[478]。

再発例に対するネオアジュバント、同時および/またはアジュバントADTとEBRTの併用

根治的前立腺摘除術後にPSA再発を来し、転移所見のない患者は骨盤照射＋ネオアジュバント/同時併用/アジュバントADTを受けることができる（後述の「*根治的前立腺摘除術後のアジュバントまたは救済療法*」を参照）。

所属リンパ節転移例に対するADT

リンパ節転移に対する初回ADT

初回診断時にリンパ節転移陽性があり、期待余命が5年を超える患者は初回ADTにより治療することが可能である。初回ADTの選択肢としては、精巣摘除術、LHRHアゴニスト、LHRHアゴニストと第1世代抗アンドロゲン剤の併用、またはLHRHアンタゴニスト（カテゴリー2B）；もしくは精巣摘除術、LHRHアゴニストまたはLHRHアンタゴニストのいずれかとアビラテロンの併用がある。このような症例に対する別の選択肢として、EBRTと2～3年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバントADTの併用がある（カテゴリー1、後述の「*所属リンパ節転移例に対するネオアジュバント、同時および/またはアジュバントADTとEBRTの併用*」を参照）。いずれか治療法にもアビラテロン酢酸エステル（アビラテロン）を追加することができるが、アビラテロンは抗アンドロゲン剤と同時併用してはならない（後述の「*去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）。

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

EORTC30846 試験では、未治療のリンパ節転移陽性前立腺癌患者 234 人が即時 ADT 群と待機遅延 ADT 群にランダムに割り付けられた [479]。中央値で 13 年間の追跡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。

所属リンパ節転移例に対するネオアジュバント、同時および/またはアジュバント ADT と EBRT の併用

初回診断時に骨盤リンパ節転移陽性で期待余命が 5 年を超える患者は、EBRT＋2～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT（カテゴリー1）の単独またはアビラテロンとの併用で治療することができる。あるいは、EBRT を併用しない初回 ADT 単独またはアビラテロンとの併用も可能である（前述の「*リンパ節転移に対する初回 ADT*」および後述の「*去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）。

ネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の選択肢としては、LHRH アゴニスト、LHRH アゴニスト＋第 1 世代抗アンドロゲン剤、LHRH アンタゴニストなどがある。アビラテロンは抗アンドロゲン剤と同時併用すべきではない。

RP 後のリンパ節転移に対するアジュバント ADT

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 98 人が即時持続的 ADT 群と経過観察群にランダムに割り付けられた [480]。47 人からなる即時 ADT 群では、中央値で 11.9 年間の追跡後、30 人が生存しており、そのうち 29 人は前立腺癌無再発、26 人は PSA 無再発であった（範囲：生存者について 9.7～14.5 年）[480,481]。即時 ADT を受けた患者は OS も有意に改善していた（HR＝1.84；95%CI 1.01～3.35）。

しかしながら、これらの結果は、その後発表された ADT についての SEER Medicare の集団ベースの検証によるものとは異なっている [482]。根治的前立腺摘除術を受けてリンパ節転移陽性であった患者を対象とした SEER Medicare ベースの研究では、傾向スコアマッチング法を用いて 120 日以内に ADT を受けた患者と経過観察を受けた患者が比較された。両群は生存例に対する追跡期間の中央値および範囲が同程度であり、OS および前立腺癌特異的生存率は同程度であった。Messing の研究は PSA 時代以前に実施されたものであるが、これらの研究は他のほぼすべての点で同様である。Messing の研究では信じがたい有益性が示されたが、患者 731 人を対象とした集団ベース研究では有益性が示されなかった。さらに、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 [483]。さらに、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が示されなかった [482]。現時点で当委員会は、根治的前立腺摘除術時にリンパ節転移が認められた患者については即時 ADT（カテゴリー1）単独または即時 ADT と EBRT（カテゴリー2B；前述の「*根治的前立腺摘除術後のアジュバントまたは救済療法*」を参照）の併用を推奨しているが、このような患者には経過観察も選択肢となる。

緩和的 ADT

期待余命が 5 年以下の高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移陽性または転移性前立腺癌の患者には緩和的 ADT を施行することができる。緩和的 ADT は経過観察中に病勢進行を来した患者、通常は症状が出現した時または PSA 値の変化により症状の出現が迫っていることが示唆される時にも施行することができる。

去勢感受性例に対する ADT

「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時点で ADT を受けていない患者を指して用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジ

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。

前立腺癌の去勢感受性例に対する ADT は、両側精巣摘除術、LHRH アゴニストまたはアンタゴニストまたは LHRH アゴニスト＋第 1 世代抗アンドロゲン剤によって行うことができる。以下で考察するように、M1 例に対しては精巣摘除術、LHRH アゴニストまたは LHRH アンタゴニストに、アビラテロンまたはドセタキセルを追加することができる。M0 例に対しては、経過観察の方が ADT よりも望ましい。

LHRH アゴニストおよび LHRH アンタゴニストは、進行前立腺癌患者において同等に有効とみられる [484]。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として知られる。複合アンドロゲン遮断療法が、LHRH アゴニストを先行させ、後に抗アンドロゲン剤を追加する投与法と比べて全生存率を改善したとする前向きのランダム化試験の報告は無い [483]。メタアナリシスのデータによれば、ビカルタミドは LHRH アゴニストの単剤療法と比べて OS 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 [485,486]。しかしながら、アンドロゲン経路（androgen axis）のより完全な遮断（内科的または外科的去勢に加えてフィナステリド、デュタステリドまたは抗アンドロゲン剤を使用する）については、去勢単独を上回る有益性は（あるとしても）わずかであると結論する研究者もいる [487]。

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 としては推奨されない。さらに、デュタステリド＋ビカルタミドは、局所進行または転移性前立腺癌患者においてビカルタミド単独を上回る有益性を示さなかった [488]。

最近のエビデンスから、精巣摘除術の方が LHRH アゴニストより安全な可能性があることが示唆されている。1995 年から 2009 年の間に転移性前立腺癌で精巣摘除術を受けた患者 429 人が、LHRH アゴニストの投与を受けた患者 2,866 人と比較された。精巣摘除術は骨折、末梢動脈疾患および心関連合併症のリスクが低かったが、糖尿病、深部静脈血栓症、肺塞栓症および認知障害のリスクは同程度であった [489]。LHRH アンタゴニストと LHRH アゴニストを比較したあるランダム化試験の事後解析では、心疾患を合併している患者では LHRH アンタゴニストによる治療の方が心イベントのリスクが低いことが明らかにされた [490]。心臓と T リンパ球には LHRH 受容体が発現している。そのため、LHRH アゴニストは心収縮力、血管プラークの安定性、および炎症に影響を及ぼす可能性がある [491]。

M0 の生化学的再発に対する ADT

局所療法で奏効が得られかった場合の ADT の施行時期と施行期間については、いまだ議論がある。早期からの ADT が最善であると考える者が多いが、癌制御については副作用とのバランスを取る必要がある。早期 ADT には副作用の増加やメタボリックシンドロームの発生との関連が認められている。

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（PSADT）、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、ならびに患者が有する基礎的な併存症に影響される。早期から 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。第 III 相多施設共同試験である TROG03.06/VCOG PR01-03［TOAD］試験では、手術または放射線療法の後に PSA 再発を来した患者（n＝261）または根治的治療の適応なしと判定された患者（n＝32）計 293 人が即時 ADT 群と推奨間隔として 2 年以上延期する ADT 群にランダムに割り付けられた [492]。即時治療群では待機遅延治療群と比較して 5 年 OS 率が良好で

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

あった（91.2% vs 86.4%；ログランク検定で *P*＝0.047）。副次エンドポイントとされた 2 年時点での全般的健康関連 QOL には有意差が認められなかった [493]。さらに、全般的 QOL、身体機能、役割また心理機能、不眠、疲労、呼吸困難、男性感の減退についても 5 年間で差は認められなかった。しかしながら、即時 ADT 群では待機遅延 ADT 群と比べて、性的活動性が低く、ホルモン治療関連の症状スコアが高かった。この患者集団における臨床試験の大半では、登録の条件として PSA 値≧0.5mg/dL（根治的前立腺摘除術後）または「nadir 値＋2」（放射線療法後）が必須とされている。

当委員会は、早期 ADT の有益性は不確実であり、ADT の副作用リスクと照らしてバランスを取る必要があると考えている。PSA 値が高いか PSADT が短い（PSA 年間増加度が高い）患者および期待余命が長い患者には、より早期に ADT を検討するよう勧めるべきである。

M1 前立腺癌の去勢感受性例に対する初回 ADT

ADT は受診時に遠隔転移のある患者に対する初回治療のゴールドスタンダードである [483]。転移性前立腺癌の新規診断患者においては、7 ヵ月間の 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 [494]。

M1 の去勢感受性例に対する ADT の選択肢としては以下のものがある：

- 精巣摘除術±ドセタキセル
- LHRH アゴニスト単独±ドセタキセル
- LHRH アゴニスト＋第 1 世代抗アンドロゲン剤±ドセタキセル
- LHRH アンタゴニスト±ドセタキセル
- 精巣摘除術＋アビラテロン
- LHRH アゴニスト＋アビラテロン
- LHRH アンタゴニスト＋アビラテロン

荷重骨に明らかな転移を認める患者で LHRH アゴニスト単独投与の初期にみられるテストステロン値のフレアアップ現象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ために、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 [495,496]。性腺機能低下症を引き起こす前に 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。

この状況における ADT へのアビラテロンまたはドセタキセルの追加を裏付けるデータを以下で考察する。Low volume の遠隔転移例における ADT との併用での原発巣への EBRT の追加については、前述の「*Low volume の M1 例における原発巣に対する EBRT*」で考察している。

去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル

FDA は 2018 年 2 月、去勢感受性の転移性前立腺癌を適応としてアビラテロンをプレドニゾンとの併用で承認した [497]。この承認は、転移性前立腺癌もしくは高リスクまたはリンパ節転移陽性前立腺癌の新規診断患者を対象として実施され、ADT 単独との比較で OS の改善が示されたアビラテロン＋低用量プレドニゾン＋ADT に関する 2 つの第 III 相ランダム化臨床試験（STAMPEDE 試験および LATITUDE 試験）に基づくものであった [498]。LATITUDE 試験では、高リスク転移性前立腺癌の去勢感受性例 1,199 人がアビラテロン＋プレドニゾン 5mg の 1 日 1 回投与または対応するプラセボにランダムに割り付けられた。高リスクはグリソンスコア 8～10、骨転移 3 ヵ所以上、内臓転移ありのうち少なくとも 2 つに該当する場合と定義された [498]。有効性は初回の中間解析で実証され、試験の盲検は解除された。主要エンドポイントである OS に有意差が認められ、アビラテロンの方が良好であった（HR＝0.62；95%CI 0.51～0.76；*P*＜0.0001）。30 ヵ月間の追跡時点で推定 3 年 OS 率は 49%から 66%に改善した。副次エンドポイントとされた去勢抵抗性放射線学的増悪の遅延（中央値 14.8 から 33.2 ヵ月へ）、PSA 進行（7.4 から 33.2 ヵ月へ）、疼痛増悪までの期間、および化学療法の開始までの期間は改善された。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

有害事象の発生率はアビラテロン＋プレドニゾンの方が高かったが、一般に軽度であり、主に鉱質コルチコイド過剰（すなわち、高血圧、低カリウム血症、浮腫）、ホルモン作用（すなわち、疲労、ほてり）および肝毒性に関連するものであった[498]。心房細動などの心イベントはまれであったが、アビラテロンの方が若干多かった。副作用による全中止率は 12%であった。患者報告アウトカムはアビラテロンの追加により改善し、改善は疼痛強度の増悪、疲労、機能低下、前立腺癌関連症状、全般的健康関連 QOL で認めた[499]。この試験の問題点は、プラセボ治療群で病勢進行時にアビラテロンまたはエンザルタミドの投与を受けた患者が 27%のみで、これらの患者のうちなんらかの延命治療を受けたのが 52%のみであったことである[498]。

2 つ目のランダム化試験（STAMPEDE）では、前立腺癌の去勢感受性例 1,917 人において同程度の OS 改善が示された[500]。しかしながら、LATITUDE 試験とは異なり、STAMPEDE 試験の適格基準では、患者の過半数を占めた M1 患者（n＝941）に加えて、高リスクの N0 M0 例（以下の 3 つの高リスク因子のうちの 2 つを有する：臨床病期 T3/4、PSA 値＞40 またはグリソンスコア 8～10；n＝509）と N1 M0 例（骨盤リンパ節転移：n＝369）も許容された。大半が新規に診断を受けた患者で、少数の患者が再発例、高リスク例または局所療法後の転移例であった（n＝98）。このように、STAMPEDE 試験は高リスク例、非転移例、リンパ節転移陽性例、M1 例からなる不均一な患者の混合を対象としていた。M1 例では、アビラテロン＋プレドニゾンによる治療が病勢進行まで継続された。N1 または M0 例では、治癒を目指した EBRT を使用する場合は、2 年間のアビラテロン＋プレドニゾロンが使用された。OS は、転移の有無による治療効果の異質性もなく、全集団（HR＝0.63；95%CI 0.5～0.76；*P*＜0.0001）ならびに M1 および N1 群で改善した。70 歳未満の患者では、70 歳以上の患者よりもアビラテロンによる延命効果が大きかった（HR＝0.94 vs HR＝0.51）。また高齢患者ほど毒性が強く、このことは年齢および合併症に応じた臨床的有益性の不均一性を示唆するものである。副次エンドポイントとされた FFS は、PSA 再発を含み、全体（HR＝0.29；*P*＜0.0001）および M1（HR＝0.31）、N1（HR＝0.29）、M0（HR＝0.21）の状態に関係なく、すべてのサブグループで改善した。サブグループまたは年齢に基づく FFS の不均一性は認められなかった。この試験では、その後に対照群の患者の 58%が延命療法を受けており、その中にはアビラテロン投与を受けた 22%およびエンザルタミド投与を受けた 26%が含まれていた。したがって、このようなデータは、CRPC 例への治療延期との比較で、新規診断患者における初回アビラテロンの延命効果を反映している。

STAMPEDE 試験における有害事象は LATITUDE 試験で報告されたものと同様であったが、高齢患者で多くなっており、グレード 3～5 の有害事象の発生率はアビラテロン群で高く（47% vs 33%）、治療関連死亡は 9 例対 3 例であった。重度の高血圧または心障害が患者の 10%で、グレード 3～5 の肝毒性が 7%で認められ、このことは血圧および腎、肝機能のモニタリングの必要性を示すものである。

当 NCCN 委員会は、以上のデータを総合して、新規診断を受けた M1 前立腺癌の去勢感受性例に対する ADT と併用する治療選択肢として、アビラテロン＋プレドニゾン 5mg の 1 日 1 回投与を推奨している（カテゴリー1）。あるいは、アビラテロンの細粒製剤を使用することもできる（カテゴリー2B；後述の「*M1 CRPC におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）。治癒を目指した治療を受ける N1 例に対しては、アビラテロンを EBRT と 2～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の併用に追加することができ、あるいは去勢感受性例には ADT と併用投与（EBRT なし）することができる。アビラテロンの細粒製剤も選択肢となる（カテゴリー2B；後述の「*M1 CRPC におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）。一方で、高リスクまたは超高リスクの N0 M0 前立腺癌患者に対してアビラテロンを推奨するには、利用できる生存、FFS データおよび追跡期間が不十分であった。この治癒を目指した RT 集団には更なる追跡と現在実施中の特化した臨床試験が必要である。

プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の 1,000mg/日投与の代替用量として、低脂肪の朝食後に 250mg/日で投与することが

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

できる（後述の「*M1 CRPC におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）[501]。費用の削減により経済毒性（financial toxicity）が低下し、遵守率が高まる可能性がある。

前立腺癌の去勢感受性例におけるアパルタミド

第 III 相二重盲検臨床試験である TITAN 試験では、転移性去勢感受性前立腺癌患者 1,052 名が ADT＋アパルタミド（240mg/日）とプラセボにランダムに割り付けられた[502]。被験者は診断時のグリソンスコア、地域およびドセタキセルによる治療歴によって層別化された。追跡期間の中央値は 22.7 ヵ月であった。主要エンドポイントとされた放射線学的 PFS（24 ヵ月時点で 68.2% vs 47.5%；放射線学的増悪または死亡の HR＝0.48；95%CI 0.39～0.60；*P*＜0.001）と OS（24 ヵ月時点で 82.4% vs 73.5%；死亡の HR＝0.67；95%CI 0.51～0.89；*P*＝0.005）の両方で有意差が認められた。プラセボ群よりアパルタミド群で多くみられた有害事象として、発疹、甲状腺機能低下症、虚血性心疾患などがあった。

アパルタミドは、M1 の去勢感受性前立腺癌患者に対するカテゴリー1 の選択肢である。

前立腺癌の去勢感受性例におけるエンザルタミド

第 III 相非盲検ランダム化臨床試験である ENZAMET 試験では、転移性去勢感受性前立腺癌患者 1,125 名を対象として、エンザルタミド（160mg/日）＋ADT が ADT 単独と比較された[503]。層別化は腫瘍量、早期からのドセタキセルの計画的使用、骨吸収抑制療法の計画的使用、併存症スコア、実施医療機関により行われた。追跡期間中央値 34 ヵ月の時点で実施された初回の中間解析において、主要エンドポイントの OS に有意差が認められた（死亡の HR＝0.67；95%CI 0.52～0.86；*P*＝0.002）。エンザルタミドは、PSA 値を用いた PFS や臨床的 PFS などの副次エンドポイントも改善した。

第 III 相二重盲検ランダム化試験である ARCHES 試験では、転移性去勢感受性前立腺癌患者 1,150 人が ADT＋エンザルタミド（160mg/日）と ADT＋プラセボのいずれかにランダムに割り付けられた。被験者は腫瘍量およびドセタキセルの使用歴により層別化された。主要エンドポイントは放射線学的 PFS とされ、追跡期間中央値 14.4 ヵ月の時点でエンザルタミド群で改善が認められた（19.0 ヵ月 vs 未達；HR＝0.39；95%CI 0.30～0.50；*P*＜0.001）[504]。

これらの試験で認められたエンザルタミドの安全性は、去勢抵抗性の患者を対象とした過去の試験で認められた結果と同様であった。これらの試験においてエンザルタミドに関連する有害事象としては、疲労、痙攣、高血圧などがみられた[503,504]。

エンザルタミドは、M1 の去勢感受性前立腺癌患者に対するカテゴリー1 の選択肢である。

間欠的 ADT と持続的 ADT（非転移性）

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、QOL 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[505,506]。

カナダ主導で実施された PR.7 試験は、初回または救済治療としての EBRT 後に生化学的再発を来した非転移性前立腺癌患者を対象として間欠的 ADT と持続的 ADT を比較した第 III 相試験である[507]。PSA 値が 3ng/mL を超えた患者 1,386 人が間欠的 ADT 群と持続的 ADT 群にランダムに割り付けられた。中央値で 6.9 年間の追跡時点で、間欠的 ADT は OS 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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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った。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 を超える患者の生存期間中央値（8 年）は、間欠的 ADT 群でグリソンスコアが同じであった患者（6.8 年）より 14 ヵ月長かったことが示された [507]。病理所見の評価が中央判定ではなく、グリソンスコアに基づく生存期間のわずかな差を検出するには試験の検出力が不十分であったが、この状況では、ADT が QOL に及ぼす影響と生存期間が延長する可能性を比較検討する選択肢が患者に与えられるべきである [508]。

欧州の国際試験である ICELAND 試験では、前立腺癌の局所進行例または生化学的再発例 702 人が持続的 ADT と間欠的 ADT にランダムに割り付けられた [509]。PSA 進行までの期間、PSA 無増悪生存期間、OS、経時的な PSA 平均値、QOL、有害事象などの臨床アウトカムは両群で同程度であった。

2015 年のメタアナリシスでは、局所進行前立腺癌患者を対象として持続的 ADT と間欠的 ADT を比較した 6 つのランダム化比較試験が同定され、死亡および進行に差はみられず、QOL と有害作用については間欠的 ADT の方が優れていることが判明した [510]。

間欠的 ADT と持続的 ADT（転移性）

Hussain ら [511] は、SWOG（Southwest Oncology Group）9346 試験において、転移例を対象として間欠的 ADT と持続的 ADT を比較した。ADT の導入から 7 ヵ月の時点で、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、生存期間の中央値は間欠的 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 HR は 1.10、90%CI 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 ヵ月後の勃起機能と精神的健康状態が良好であったが、おそらくは事前に規定された時点で ADT に戻ることが許可された間欠的 ADT 群の被験者で評価のコンタミネーションが生じたために、それ以降この差は有意でなくなった。SWOG9346 試験の副次解析では、間欠的 ADT では内分泌、骨または認知面の事象が減少しなかった一方で、虚血性および血栓性事象の発生率が上昇したことが示された [512]。

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の中央値が間欠的 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）[511]。進展例における生存期間の中央値は、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。

66 歳以上の進行前立腺癌患者 9,772 人を対象とした集団ベース解析から、間欠的 ADT は、持続的 ADT との比較で、すべての重篤な心血管事象リスクを 36%、心不全リスクを 38%、病的骨折リスクを 48%低減したことが示された [513]。さらに、ランダム化比較試験を対象としたいくつかのメタアナリシスで、間欠的 ADT と持続的 ADT の間に生存期間の差はないことが報告された [514-516]。最近行われた別の解析では、生存期間を指標とした持続的 ADT に対する間欠的 ADT の非劣性は明確には示されなかったと結論した [517]。それでも、大半の研究では間欠的 ADT が持続的 ADT と比

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

較して QOL の著明な改善につながっており、当委員会は間欠的 ADT を強く考慮すべきと考えている。

より個別化したアプローチとして、遠隔転移のあるすべての患者を ADT で治療することが考えられる。7 ヵ月間の ADT 終了後に、その時点での PSA 値に基づいて患者をリスク群に分類することができ[494]、その定義は低リスク群が PSA 0.2ng/mL 未満（生存期間中央値 75 ヵ月）、中リスク群は PSA 0.2～4.0ng/mL（生存期間中央値 44 ヵ月）、高リスク群は PSA 4.0ng/mL 超（生存期間中央値 13 ヵ月）である。7 ヵ月間の治療後に ADT に関連する症状がほとんどまたは全くない患者では、QOL に関して間欠的 ADT は有益とならず、したがって、投与が容易であることから持続的 ADT の方が妥当である[508]。しかしながら、QOL に影響を及ぼす有意な副作用が認められた患者は、低または中リスクであれば、生存期間に与える影響について話し合った上で間欠的 ADT を考慮すべきである。そして、最初に疼痛が生じた患者では間欠法より持続法の方がより大きく生存期間が延長することを示唆した S9346 のサブグループ解析結果に基づき、最終的な検討を行う。

従来の 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、急性腎障害および心血管疾患リスクの増大など様々なものがある[518-520]。最近のエビデンスから ADT と認知機能低下または将来のアルツハイマー病との間に関連がある可能性が示唆されているが、データには一貫性がなく、そのリスクは低く、そうした関連の証明には至っていない[521-525]。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[526-528]。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。3,925 人の患者を対象とする集団ベースのコホートにおいて、外科的去勢は、GnRH アゴニストを使用した内科的去勢よりも骨折リスクが有意に低いことが示された（HR＝0.77；95%CI 0.62～0.94；P＝0.01）[491]。ADT は骨代謝回転を亢進させ、遠隔転移のない患者における骨折リスクの代替指標である骨密度を低下させる[529-532]。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[533]、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[534]。この National Osteoporosis Foundation のガイドラインでは、1）カルシウム（食物およびサプリメントから 1 日 1,000～1,200mg）およびビタミン D3（1 日 400～1,000IU）と、2）50 歳以上で、二重エネルギーX 線吸収測定（DEXA）スキャンにより大腿骨頸部、全大腿骨近位部（total hip）または腰椎に骨量減少（T スコア− 1.0～− 2.5、骨減少症）が示され、かつ 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[535]。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により、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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ことが実証されている[536-538]。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 ヵ月後の時点で、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%）[539]。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 ヵ月毎）、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 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[540]。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[464,540-547]。前立腺癌患者 31,571 人のデンマーク人コホートにおいて、内科的去勢に心筋梗塞（HR＝1.31；95%CI 1.16～1.49）および脳卒中（HR＝1.19；95%CI 1.06～1.35）のリスク増加との関連が認められたが、外科的去勢にはそのような関連は認められなかった[548]。他の集団ベースの研究でも同様の知見が得られた[491,549]。しかしながら、Taiwan National Health Insurance Research Database の解析では、LHRH アゴニスト療法または精巣摘除術による虚血性事象に差は認められなかった[550]。フランスのデータベース研究では、LHRH アゴニストを服用している患者と LHRH アンタゴニストを服用している患者において心血管リスクは同程度であることが示された[551]。しかしながら、一部のデータからは、心血管疾患の既往（心筋虚血、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳血管障害、狭心症または冠動脈バイパス術の既往）がある患者では LHRH アンタゴニストを使用する方が LHRH アゴニストと比べて 1 年以内の心イベント発生リスクが低くなる可能性が示唆されている[490]。最近の心血管疾患の既往がある男性ではリスクがより高いとみられ[552]、身体活動量を増やすことで ADT を受けた男性において症状と心血管系の副作用が減少する可能性がある[553]

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[533,554,555]。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[556,557]、インスリン感受性を低下させる[558]。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[556,559]。

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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

CRPC に対する二次ホルモン療法

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、去勢抵抗性（去勢後再燃とも呼ばれる）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 [560,561]。CRPC において性腺以外から分泌されるアンドロゲンによって惹起されるアンドロゲンシグナルは、CRPC が更なるホルモン療法に抵抗性を示すという以前の考えを否定する現象である。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。

CRPC を発症した患者に対しては、テストステロン値を去勢レベル（＜50ng/dL）に維持するために LHRH アゴニストまたはアンタゴニストによる ADT を継続するべきである。二次ホルモン療法の選択肢としては、第 1 世代抗アンドロゲン剤、抗アンドロゲン剤の中止、ケトコナゾール（副腎酵素の阻害薬）±ヒドロコルチゾン、コルチコステロイド剤、ジエチルスチルベストロール（DES）またはその他のエストロゲン製剤が挙げられる [562,563]。しかしながら、これらの治療戦略の中に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。新しい二次ホルモン療法の選択肢としては、以下で考察するように、アビラテロン（M1 のみ）、エンザルタミド（M0 または M1）およびアパルタミド（M0 のみ）が挙げられる。

多くの男性では、DES により安全な化学的去勢が可能である。女性化乳房と心血管系の副作用が発生し、その頻度は用量に合わせて増加する。副作用はまれであり、生存期間は 1 日用量 1mg で他の ADT と同等とみられる。DES 1mg では一部の患者では去勢域まで男性ホルモンを低下させることができないにもかかわらず、CRPC 患者では反応性を認めることがあることより、DES の作用機序は依然明らかではない [564]。

エストラジオールの経皮投与では、より少ない副作用で同様の癌制御が得られる [565]。実施中の PATCH 試験では、LHRH アゴニストによる治療を受ける男性 85 人とエストロゲンパッチ 100μg/24 時間の投与を週 2 回受ける男性 168 人において、去勢レベルへのテストステロン値の低下、PSA 値の反応、副作用の頻度がすべて同程度であった [566]。QOL の評価項目と血管運動症状の発生については、6 ヵ月時点のアゴニスト群との比較で経皮投与群の方が良好であったが、重大な女性化乳房の発生率は経皮投与群の方が高かった（37% vs 5%）[567]。PATCH 試験では、生存評価のための登録を継続している（NCT00303784）。

M1 CRPC における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 [568,569]。被験者はアビラテロン 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の中央値は、アビラテロン群とプラセボ群で、それぞれ 15.8 ヵ月と 11.2 ヵ月であった（HR＝0.74；95%CI 0.64～0.86；P＜0.0001）[569]。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、アビラテロンによる改善が認められた [569,570]。

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＋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（COU-AA-302）の結果に基づくものであった [571]。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。Coprimary endpoint とされた放射線学的無増悪生存

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

期間は、この治療により 8.3 ヵ月から 16.5 ヵ月に改善した（HR＝0.53；*P*＜0.001）。追跡期間中央値 49.2 ヵ月の最終解析時点でも、OS の改善が認められた（34.7 ヵ月 vs 30.3 ヵ月；HR＝0.81；95%CI 0.70～0.93；*P*＝0.003）[572]。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/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。

FDA は 2018 年 5 月、転移性 CRPC を適応としてアビラテロンの新規細粒製剤をメチルプレドニゾロンとの併用で承認した [573]。健康男性を対象とした諸研究において、この製剤は 500mg で従来製剤の 1,000mg と生物学的に同等であることが示された [574,575]。治療効果の同等性を評価した第 II 相試験では、以前にアビラテロン、エンザルタミド、ラジウム 223 または化学療法（登録の 1 年以上前に完了した転移性 CRPC に対するドセタキセルは許容された）による治療を受けたことのない転移性 CRPC 患者 53 人が、新規製剤 500mg の 1 日 1 回投与＋経口メチルプレドニゾロン 4mg の 1 日 2 回経口投与または従来製剤 1,000mg の 1 日 1 回投与＋プレドニゾン 5mg の 1 日 2 回経口投与にランダムに割り付けられた [576]。血清テストステロン値、PSA 値の反応、ならびにアビラテロンの薬物動態に基づき、これらの用量間の生物学的同等性が確認された。全有害事象およびグレード 3/4 の有害事象の発生率は両群間で同程度で、筋骨格系および結合組織障害は従来製剤で治療を受けた患者の方が頻度が高かった（37.9% vs 12.5%）。当委員会は、転移性 CRPC 患者の治療ではアビラテロンの細粒製剤を従来のアビラテロン製剤の代わりに使用できるが（カテゴリー2A）、病勢進行時の製剤の切り替えは行うべきではないと考えている。アビラテロンと一方のステロイド剤の併用中に進行した患者には、アビラテロンともう一方のステロイド剤の併用は行うべきではない。

アビラテロンは、投与により生じうる鉱質コルチコイド過剰の徴候を打ち消すため、ステロイド剤（どちらの製剤が投与されるかに応じて経口プレドニゾン 5mg の 1 日 2 回または経口メチルプレドニゾロン 4mg の 1 日 2 回）との同時併用により投与すべきである。そのような徴候としては、高血圧、低カリウム血症、末梢性浮腫などがある。以上より、アビラテロ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。

M1 CRPC 患者 75 人を対象とした第 II 相ランダム化非劣性試験では、一晩絶食後のアビラテロン 1,000mg/日＋プレドニゾンが低脂肪の朝食後のアビラテロン 250mg/日と比較された [501]。主要エンドポイントは PSA 値の対数変化量、副次エンドポイントは PSA 反応率（≧50%）と無増悪生存期間であった。主要エンドポイントは低用量群の方が良好で（PSA 値の対数変化量、−1.59 vs −1.19）、PSA 反応率（58% vs 50%）も同様であったが、無増悪生存期間は両群とも 9 ヵ月で等しかった。あらかじめ定義された基準に従い、低用量の非劣性が確認された。したがって、プレドニゾンと併用する場合のアビラテロンは、一晩絶食後の 1,000mg/日投与の代替用量として、低脂肪の朝食後に 250mg/日で投与することができる。費用の削減により経済毒性（financial toxicity）が低下し、遵守率が高まる可能性がある。食事が吸収に及ぼす影響は予測不能であるため、副作用をモニタリングすべきであり、改変した用法・用量（食後に 250mg）で毒性の増強がみられた場合は標準の用法・用量（空腹時に 1,000mg）を選択すべきである。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

M0 CRPC および M1 CRPC におけるエンザルタミド

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、次世代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 [577,578]。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 OS 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）。解析されたすべてのサブグループで生存期間の改善が認められた。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 QOL 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 [577,579]。

別の第 III 相試験では、化学療法未施行の状況でエンザルタミドが検討された。その PREVAIL 試験では、化学療法未施行の転移性前立腺癌患者 1,717 人がエンザルタミドまたはプラセボの連日投与にランダムに割り付けられた [580,581]。エンザルタミド群でベネフィットが確認されたことから、この試験は早期中止された。エンザルタミド群ではプラセボ群と比較して無増悪生存期間の中央値（20.0 ヵ月 vs 5.4 ヵ月）および OS の中央値（35.3 ヵ月 vs 31.3 ヵ月）に改善が認められた。すべての副次エンドポイント（例、化学療法開始または最初の SRE までの期間）でも改善が観察された。

2 つのランダム化臨床試験により、転移性 CRPC における癌の制御についてエンザルタミドがビカルタミドより優れている可能性があることが報告されている。TERRAIN 試験では、未治療の転移性 CRPC 患者 375 人がエンザルタミド 160mg/日またはビカルタミド 50mg/日に 1：1 の比でランダムに割り付けられた [582]。エンザルタミド群は、ビカルタミド群との比較で、無増悪生存期間（PSA 進行、軟部組織での進行または更なる骨転移の発生として定義）が有意に良好であった（無増悪期間中央値 15.7 ヵ月 vs 5.8 ヵ月；HR＝0.44；95%CI 0.34～0.57）。

STRIVE 試験では、未治療の M0 または M1 CRPC 患者 396 人がエンザルタミド 160mg/日群とビカルタミド 50mg/日群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた [583]。この試験の主要エンドポイントは、PSA 進行、放射線学的進行または死因を問わない死亡のいずれかにより定義される無増悪生存期間であった。エンザルタミド群では、ビカルタミド群と比べて病勢進行または死亡のリスクが 76%低下した（HR＝0.24；95%CI 0.18～0.32）。これらの研究により、CRPC の二次ホルモン療法で抗アンドロゲン剤を選択した患者においてエンザルタミドによる無増悪生存期間の延長がビカルタミドより良好であったことが実証された。両薬剤は副作用プロファイルが異なり、エンザルタミドは費用が高いことから、患者によっては現在もビカルタミドを考慮することができる。

このため、エンザルタミドはドセタキセルによる治療前および治療後の両条件で転移性 CRPC 患者に対する治療選択肢の 1 つであり、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。エンザルタミドの投与を受けている患者に食事制限は不要であり、またプレドニゾンの同時併用が可能であるが、必須ではない [577]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である PROSPER 試験では、非転移性 CRPC 患者 1,401 人を対象としてエンザルタミドが評価された[584]。PSADT が 10 ヵ月以下であった患者が PSADT（6 ヵ月未満 vs 6 ヵ月以上）と骨量減少抑制薬（bone-sparing agent）の使用状況で層別化され、エンザルタミド（160mg/日）＋ADT 群とプラセボ＋ADT 群に 2：1 の比でランダムに割り付けられた。エンザルタミドは、プラセボと比べて主要エンドポイントである無転移生存期間を改善した（36.6 ヵ月 vs 14.7 ヵ月；転移または死亡の HR＝0.29；95%CI 0.24～0.35；*P*＜0.0001）。OS に有意差は認められなかったが、OS データは無転移生存期間の最終解析時で成熟していなかった。有害事象としては疲労（33% vs 14%）、高血圧（12% vs 5%）、重大な心血管有害事象（5% vs 3%）、精神的機能障害（5% vs 2%）などがみられた。PROSPER 試験で収集された患者報告アウトカムから、エンザルタミドによって、プラセボとの比較で疼痛の増悪、症状の悪化および機能状態の低下が遅延したことが示唆された[585]。FDA は 2018 年 7 月 13 日、エンザルタミドの適応を非転移性 CRPC 患者を含めるように拡大しており[579]、当委員会は M0 CRPC 患者には、PSADT が 10 ヵ月以下の場合、エンザルタミドを投与することができると考えている（カテゴリー1）。

M0 CRPC におけるアパルタミド

FDA は 2018 年 2 月 14 日、非転移性 CRPC を適応としてアパルタミドを承認した[586]。この承認は、PSADT が 10 ヵ月以下の M0 CRPC 患者 1,207 人を対象とした第 III 相試験である SPARTAN 試験の結果に基づくものであった[587]。被験者は PSADT（6 ヵ月超 vs 6 ヵ月以下）、骨量減少抑制薬の使用状況および骨盤リンパ節転移の有無（N0 vs N1）に基づいて層別化された。中央値で 20.3 ヵ月間の追跡後には、アパルタミド 240mg/日と ADT の併用により、プラセボと ADT の併用と比べて主要エンドポイントである無転移生存期間の改善が認められた（40.5 ヵ月 vs 16.2 ヵ月；転移または死亡の HR＝0.28；95%CI 0.23～0.35；*P*＜0.001）。OS に有意差は認められなかったが、OS データは無転移生存期間の最終解析時で成熟していなかった。有害事象としては、発疹（24% vs 5.5%）、骨折（11% vs 6.5%）、甲状腺機能低下症（8% vs 2%）などがみられた。M0 CRPC 患者には、PSADT が 10 ヵ月以下の場合、アパルタミドを提案することができる（カテゴリー1）。SPARTAN 試験の事前に規定された探索的解析では、健康関連 QOL はアパルタミド群とプラセボ群の両方で維持されていた[588]。

M0 CRPC におけるダロルタミド

FDA は 2019 年 7 月 30 日、非転移性 CRPC を適応としてダロルタミドを承認した[589]。第 III 相試験である ARAMIS 試験では、PSADT が 10 ヵ月以下の M0 CRPC 患者 1,509 人がダロルタミド（600mg 1 日 2 回）とプラセボに 2：1 の比でランダムに割り付けられた[590]。被験者は PSADT（6 ヵ月超 vs 6 ヵ月以下）と破骨細胞を標的とする薬剤の使用状況に基づいて層別化された。追跡期間の中央値は 17.9 ヵ月であった。ダロルタミドはプラセボと比べて主要エンドポイントの無転移生存期間を改善した（40.4 ヵ月 vs 18.4 ヵ月；転移または死亡の HR＝0.41；95%CI 0.34～0.50；*P*＜0.001）。初回の中間解析で全生存期間の改善が認められたが（死亡の HR＝0.71；95%CI 0.50～0.99；*P*＝0.045）、そのデータは未成熟である（生存期間の中央値は両群とも未達）。ダロルタミド群の方が頻度が高かった有害事象としては、疲労（12.1% vs 8.7%）、四肢の疼痛（5.8% vs 3.2%）、発疹（2.9% vs 0.9%）などがあった。骨折の発生率はダロルタミド群とプラセボ群で同程度であった（4.2% vs 3.6%）。

ダロルタミドは、PSADT が 10 ヵ月以下の場合、M0 CRPC 患者に対してカテゴリー1 の選択肢である。

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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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つのランダム化第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）[470,591,592]。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[591]。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OS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[592]。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[470]。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。3週毎のドセタキセル投与に対する代替レジメンは、50mg/m^{2}隔週のレジメンである。このレジメンは、転移性CRPC患者346人を隔週または3週毎のドセタキセル投与（それぞれADTおよびプレドニゾンによる維持療法を施行した）に割り付けた大規模ランダム化第II相試験に基づく[593]。隔週レジメン群の生存期間は平均19.5ヵ月であったのに対し、3週毎レジメン群では17.0ヵ月であった（*P*＝0.015）。無増悪期間とPSA低下率は隔週レジメンの方が良好であった。ドセタキセルの隔週投与では忍容性が改善し、発熱性好中球減少症の発生率は4% vs 14%で、他の毒性と全体的なQOLは同様であった。

2つの第III相試験（ECOG 3805/CHAARTEDおよびSTAMPEDE）の結果に基づき、ドセタキセルは遠隔転移のある去勢感受性前立腺癌患者に対する最新の選択肢の1つである[594,595]。CHAARTED試験では、転移性前立腺癌の去勢感受性例790人がドセタキセル（75mg/m^2、静注、3週毎×6回）＋ADT併用群とADT単独群にランダムに割り付けられた[595]。中央値で53.7ヵ月間の追跡後、併用群はADT群よりOSが長かった（57.6ヵ月vs 47.2ヵ月；HR＝0.72；95%CI 0.59〜0.89；*P*＝0.002）[596]。サブグループ解析では、参加者の65%に相当するhigh volumeの患者では生存期間の延長がより顕著であることが示された（HR＝0.63；95%CI 0.50〜0.79；*P*＜0.001）。CHAARTED試験のlow volumeの患者で得られた生存期間の延長は、ドセタキセルの追加によるものではなかった（HR＝1.04；95%CI 0.70〜1.55；*P*＝0.86）。

多群多段階の第III相試験であるSTAMPEDE試験では、M0およびM1の去勢感受性例の前立腺癌患者が組み入れられた[594]。M1集団での結果から、CHAARTED試験で認められたADTへのドセタキセル（75 mg/m^2、静注、3週毎×6回）追加による生存期間延長効果が基本的に確認された。STAMPEDE試験では、転移例1087人における進展範囲は評価されなかったものの、M1患者全体でのOS中央値はADT＋ドセタキセル群で5.4年、ADT単独群で3.6年であった（比較した両群の差は1.8年であり、CHAARTED試験での差は1.1年であった）。STAMPEDE試験の結果によりCHAARTED試験の結果が確認されたと考えられる。

状態が良好な高リスクおよび超高リスクの限局例では、ADTおよびEBRTとの併用でドセタキセルを使用することが有益となる可能性があることが示唆されている。GETUG12試験では、高リスクまたは超高リスク前立腺癌患者413人がIMRT＋ADT群とIMRT＋ADT＋ドセタキセル＋エストラムスチン群にランダムに割り付けられた[597]。中央値で8.8年間の追跡では、8年無再発生存率は併用療法群で62%、ADT単独群で50%という結果であった（調整HR＝0.71；95%CI 0.54〜0.94；*P*＝0.017）。第III相多施設共同試験であるNRG Oncology RTOG 0521試験では、高リスクまたは超高リスク前立腺癌患者563人がADT＋EBRT＋ドセタキセル群とADT＋EBRT群にランダムに割り付けられた[598]。中央値で5.7年間の追跡後には、4年OS率がADT/EBRT群で89%（95%CI 84〜92%）、ADT/EBRT/ドセタキセル群で93%（95%CI 90〜96%）であった（HR＝0.69；90%CI 0.49〜0.97；片側*P*＝0.03）。DFSと遠隔転移率でも改善が認められた。しかしながら、当委員会は現時点で、高リスクおよび超高リスクの前立腺癌患者におけるADT＋EBRTへのドセタキセルの追加を推奨していない。早期のドセタキセル投与が二次以降の治療への反

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

応に及ぼす影響を判断するためには、より長期の追跡が必要である。さらに、一般に EBRT の施行から 4～5 年後に現れ始める EBRT の長期的な副作用がドセタキセルによって増加するかどうかも、より長期の追跡によって明らかにされるはずである。

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（TROPIC）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/m^2 群とミトキサントロン 12mg/m^2 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 [599]。カバジタキセルにより、ミトキサントロンと比べて 2.4 ヵ月の OS 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 ヵ月の追跡による最新の解析でも維持されていた [600]。さらに、この試験の事後解析の結果から、カバジタキセルによる治療後のグレード 3 以上の好中球減少症の発生は無増悪生存期間と OS 両方の改善と関連していたことが示唆された [601]。

第 III 相非盲検国際共同非劣性試験である PROSELICA 試験では、ドセタキセルによる治療中に進行した転移性 CRPC 患者 1,200 人を対象として、カバジタキセル 20mg/m^2 とカバジタキセル 25mg/m^2 が比較された [602]。低用量は OS の中央値について高用量に劣らないことが示され（13.4 ヵ月［95%CI 12.19～14.88］vs 14.5 ヵ月［95%CI 13.47～15.28］）、グレード 3/4 の有害事象が減少した（39.7% vs 54.5%）。特に、グレード 3 以上の好中球減少症の発生率は低用量群と高用量群でそれぞれ 41.8%および 73.3%であった。現在、カバジタキセル 20mg/m^2 の 3 週間毎の投与±顆粒球コロニー刺激因子製剤が状態が良好な患者に対する標準治療である。より積極的な治療を希望する健康状態の良好な患者には、カバジタキセル 25mg/m^2 を考慮してもよい。

第 III 相試験である FIRSTANA 試験について最近発表された結果から、カバジタキセルは化学療法歴のない転移性 CRPC に対して臨床効果を示すことが示唆された [603]。主要エンドポイントとされた OS 中央値はカバジタキセル 20mg/m^2、カバジタキセル 25mg/m^2、ドセタキセル 75mg/m^2 の各群で同程度であった（それぞれ 24.5 ヵ月、25.2 ヵ月、24.3 ヵ月）。カバジタキセル（特に 20mg/m^2）では、ドセタキセルより末梢感覚神経障害の発生率が低かった（12% vs 25%）。したがって、ドセタキセルの適応がない患者、ドセタキセルに耐えられない患者、軽度の末梢神経障害の既往がある患者にはカバジタキセルを考慮すべきである [603]。

カバジタキセルはステロイド剤と同時併用すべきである（1 日 1 回のプレドニゾンまたは化学療法施行日に合わせたデキサメタゾン）。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。カバジタキセルについては、小規模用な第 I 相量漸増試験において肝機能障害患者での検証が行われている [604]。カバジタキセルは軽度から中等度の肝障害を有する患者で忍容性を示した。しかし、重度の肝機能障害を有する患者にはカバジタキセルを使用してはならない。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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Sipuleucel-T

2010 年 4 月、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 [605]。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に割り付けられた。ワクチン接種群の生存期間中央値は 25.8 ヵ月であり、対照群では 21.7 ヵ月間であった。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。

当委員会は、症状がないかごくわずかで、そのため疾病負荷が比較的小さく、免疫機能が比較的正常である可能性がある転移性 CRPC 患者に対する初回治療として、sipuleucel-T の使用が望ましいと考えている。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）はみられないということを、臨床医および患者は認識しておく必要がある。そのため、現時点で利用可能な検査法で個々の患者における有益性を確認することはできない。

ペムブロリズマブ

FDA は 2017 年 5 月 23 日、「切除不能または転移性の高度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）またはミスマッチ修復（MMR）異常陽性の固形腫瘍を有し、かつ前治療中に進行し、適切な代替の治療選択肢がない」患者の治療を適応として、抗 PD1 抗体であるペムブロリズマブの使用を承認した [606]。その後、前立腺癌に限らず、いくつかの癌種が含まれるように適応が拡大された [607]。この適応についてのペムブロリズマブの成人推奨用量は 200mg 3 週毎の静脈内投与である。

FDA の迅速承認は、MSI-H または MMR 異常（dMMR）陽性の大腸癌（n＝90）または大腸癌以外の癌（n＝59）を対象とする 5 つの臨床試験において、149 例の治療で 40%の客観的奏効率（59/149）が得られたことに基づくものであった [606]。すべての患者が以前に最低 1 レジメンの治療を受けていた。非大腸癌コホートには転移性 CRPC 患者が 2 例含まれており、1 例では客観的な部分奏効が得られ、もう 1 例でも 9 ヵ月を超える病勢安定が得られた。

ペムブロリズマブによる治療を受けた転移性 CRPC 患者の症例がさらに少数報告されている [63,608-610]。ある研究では、前立腺癌患者は 1 例のみであった [609]。その患者は dMMR 陽性で治療抵抗性の進行・転移性前立腺癌であり、完全奏効が得られた。同患者の前治療については報告されていない。もう 1 つの試験では、内臓以外の転移（骨転移 7 人、リンパ節転移 2 人、骨および肝転移 1 人）を有する CRPC でエンザルタミドによる治療中に病勢進行を来した患者 10 人がペムブロリズマブ＋エンザルタミドによる治療を受けた [608]。一部の患者は追加治療中（去勢感受性例に対するドセタキセル、アビラテロンおよび/または sipuleucel-T）にも病勢進行を来していた。10 人中 3 人でほぼ完全な PSA 値の反応が認められた。その 3 人中 2 人は放射線学的に測定可能な病変を有しており、放射線学的部分奏効と判定された（肝転移の反応を含む）。残る患者のうち、3 人は病勢安定を示し、4 人では臨床的有益性の所見が認められなかった。PSA 奏効例 2 人と PSA 非奏効例 2 人から採取された生検組織の遺伝子解析により、奏効例の 1 人は MSI-H であったのに対し、もう 1 人の奏効例と非奏効例はそうではなかったことが明らかとなった。第 Ib 相非ランダム化試験である KEYNOTE-028 試験では、進行前立腺癌患者 23 人が組み入れられ、そのうち 74%が遠隔転移例としての前治療を 2 ライン以上受けていた [610]。試験責任医師の評価による客観的奏効率は 17.4%（95%CI 5.0～38.8%）となり、4 人で部分奏効が確定された。8 人（34.8%）では病勢安定が得られた。中央値で 7.9 ヵ月間の追跡中に 61%の患者で治療関連有害事象が発現し、コホートの 17%でグレード 3/4 の事象（グレード 4 のリパーゼ高値、グレード 3 の末梢神経障害、グレード 3 の無力症、グレード 3 の疲労）が認められた。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ペムブロリズマブで観察されている主な有害事象は、疲労、掻痒、下痢、食欲不振、便秘、悪心、発疹、発熱、咳嗽、呼吸困難、筋骨格痛である。ペムブロリズマブは免疫関連性の副作用も有している可能性があり、具体的には大腸炎、肝炎、内分泌障害、肺臓炎、腎炎などが挙げられる。

当委員会は利用可能なデータに基づき、M1 CRPC に対して最低 1 ラインの全身療法を受けて進行した MSI-H または dMMR 陽性の転移性 CRPC 患者におけるペムブロリズマブの使用を支持している（カテゴリー2B）。転移性 CRPC における MMR 異常の陽性率は 2～5%と推定されており[36,609]、MSI-H または dMMR の検査は DNA 検査または免疫組織化学染色法で施行することができる。MSI-H または dMMR の腫瘍が確認された場合は、当委員会はリンチ症候群についての生殖細胞系列検査を考慮するために遺伝カウンセリングへの紹介を推奨する。

DNA 修復遺伝子変異の治療上の意義

初期の研究から、相同組換え修復遺伝子（*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*、*RAD51D*、*CHEK2* など）の生殖細胞系列および体細胞変異がポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）阻害薬の臨床的有益性を予測する因子である可能性が示唆されている[611-613]。特に、PARP 阻害薬の 1 つであるオラパリブがそのような患者で臨床効果を示すことが第 II 相データから示唆されており、CRPC 患者、特に DNA 修復酵素の生殖細胞系列変異または後天的な体細胞変異を有する患者におけるそのような治療の総合的な真の臨床的有益性を評価するために、この薬剤や他の PARP 阻害薬の試験が実施中である[612,613]。それらの試験のうちの 1 つはランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、主要エンドポイントである放射線学的無増悪生存期間の中央値に有意差が認められた（13.8 ヵ月［オラパリブ/アビラテロン群］vs 8.2 ヵ月［プラセボ/アビラテロン群］；HR＝0.65；95%CI 0.44～0.97；*P*=0.034）[613]。この試験の患者 142 人は変異状況に基づいて選択されなかった。現時点で、前立腺癌への使用が承認された PARP 阻害薬はない。

CRPC を含む一部の癌において、DNA 修復の異常がプラチナ製剤に対する感受性を予測する因子であることが報告されている[614-616]。プラチナ製剤は、CRPC 患者に対してバイオマーカーによる選択なしで若干の効果を示している[617]。DNA 修復遺伝子変異を有する CRPC 患者を対象としたプラチナ製剤の研究が必要である。

さらに、DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列変異を有する転移性 CRPC 患者は、タキサン系薬剤よりもアビラテロンまたはエンザルタミドによる治療を受けた方が成績が良好となる可能性があることが最近の研究から示唆されている[39]。ただし、相同組換え修復遺伝子の変異を有する転移性 CRPC 患者の標準治療に対する反応は、変異のない患者の反応と同様であることに注意すべきである[618,619]。

当委員会は、DNA 修復遺伝子変異を有する前立腺癌患者に対して臨床試験への登録を推奨している。

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に割り付けられた[620]。開始後 15 ヵ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 ヵ月時点の報告では、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）[621]。OS 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。骨転移を来した去勢感受性前立腺癌患者に対するゾレドロン酸の早期使用に SRE のリスク低下との関連は認められておらず、一般に転移性 CRPC が生じるまで SRE の予防のために使用すべきではない[622]。

ランダム化試験である TRAPEZE 試験では、ドセタキセル単独またはゾレドロン酸±^{89}Sr による治療を受けた骨転移を有する CRPC 患者 757 人

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

を対象として、2×2 要因デザインを用いて、主要評価項目とした臨床的無増悪生存期間（疼痛増悪、SRE または死亡をイベントとする）が比較された[623]。骨を標的とする治療法は、調整なしの解析で主要評価項目や OS に統計学的に有意な効果をもたらさなかった。しかしながら、調整後の解析では、臨床的無増悪生存期間について ^{89}Sr に若干の効果があることが明らかとなった（HR＝0.85；95%CI 0.73～0.99；*P*＝0.03）。副次評価項目については、ゾレドロン酸によりドセタキセル単独との比較で無 SRE 期間が改善し（HR＝0.78；95%CI 0.65～0.95；*P*＝0.01）、SRE の総数が減少した（424 件 vs 605 件）。

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[624]。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 ヵ月間延長していた（20.7 ヵ月 vs 17.1 ヵ月、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[625]。

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［www.NCCN.orgで入手可能］）。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 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 8 版による TNM 分類に基づいて行われる[626]。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、TNM 分類を含む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[627]。

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超低、低、中リスクの前立腺癌患者では、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。期待余命が 5 年以下で、高または超高リスク群に該当する患者は、骨の画像検査および、ノモグラムによるリンパ節転移の予測確率により適応となる場合は、骨盤部±腹部画像検査を受けるべきである。所属リンパ節転移または遠隔転移が認められた場合は、ADT を開始することができる。N0M0 のままの場合は、5 年以内の水腎症または転移などの合併症の発生可能性が高い、選択された高リスクまたは超高リスク例に対しては、ADT または EBRT を考慮してもよい。期待余命が 5 年以下の高リスク、超高リスク、所属リンパ節転移、遠隔転移例でも、治療によるリスクと合併症が生存期間の延長や QOL 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、予後不良の中リスク前立腺癌で PSA 値が 10ng/mL を超える T2 症例[628]、高リスクまたは超高リスクの症例[148]、症状を認める症例には、骨の画像検査の施行が適切となる。ノモグラムによるリンパ節転移の確率が 10%を超える中リスク以上の症例では、骨盤部±腹部画像検査が推奨されるが、リンパ節陽性の

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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[629]。リスク群のみではなく、検査で陽性となる可能性に基づいた画像診断の代替アプローチが、ミシガン州の質改善団体のデータを根拠として提唱されている[146]。骨盤部 CT については、1）PSA 値＞20ng/mL、2）グレードグループ 4～5 または 3）臨床病期≧T3 という基準を適用することで、検査で陽性と判定される男性をほぼすべて同定することができ、陰性と判定される検査の件数が減少すると考えられる。これらの基準を用いることで、陽性例を多数見逃すことなく、陰性と判定される検査の件数を減らせる可能性がある。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、PET 検査の不適切な利用について懸念を表明した。^{18}F PET/CT または PET/MRI は初期評価には推奨されない。しかしながら、判断の難しい所見に対する更なる評価として骨スキャン後に ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を用いてもよい。

リスク層別化と治療選択肢について以下に記載する。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、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。

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、生検でグレードグループ 1、PSA 値 10ng/mL 未満、生検で陽性コア数 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。狙撃生検が採用されれば、より多くのコアが陽性となる症例や占拠率が 50%を超えるコアを認める症例が増加する。狙撃生検を受け、それ以外の点では超低リスク前立腺癌の基準を満たす患者については、依然として、狙撃生検での癌組織の占拠率や陽性コアの数に関係なく、超低リスクとみなされる。狙撃生検の対象となった 1 つの病変は 1 コアとカウントする。

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（6 ヵ月以上の間隔でのモニタリング）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（望ましい）、EBRT 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り、徹底的に検討すべき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、低リスク群を臨床病期 T1～T2a かつグレードグループ 1、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。患者の期待余命が 10 年以上である場合の初回治療の選択肢としては、1）active surveillance（望ましい）、2）EBRT または密封小線源治療、3）根治的前立腺摘除術が挙げられる。NCCN のリスク群とは独立した予後情報を得るために、これらの患者に対して腫瘍バイオマーカー検査を考慮することができる（前述の「*腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査*」を参照）。

予後良好な中リスク群

本 NCCN ガイドラインでは、中リスク群を、高リスクまたは超高リスクの特徴に加えて IRF（T2b～T2c、グレードグループ 2 または 3、PSA 10～20ng/mL）を 1 つでも有する患者と定義している。中リスク群の中でも、IRF のうちの 1 つのみに該当し、グレードグループが 2 以下かつ生検での

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

陽性コア数が 50%未満の患者は、予後良好な中リスク群に分類される。複数の IRF に該当するか、グレードグループ 3 であるか、陽性コア数が 50%以上である患者は、予後不良な中リスク群に変更すべきである [96]。当委員会は、超音波、MRI または DRE で標的とされ、2 回以上生検が行われ、かつ癌が認められた病変を、リスク層別化では 1 つの陽性コアとカウントすることを指摘している。

このリスク群で期待余命が 5 年以下の患者に対しては、経過観察が適応となる。予後良好な中リスクの前立腺癌で期待余命が 5〜10 年の患者に対する選択肢としては、1）経過観察（望ましい）、2）EBRT、3）密封小線源治療が挙げられる。

この群で期待余命が 10 年以上の患者は、該当する NCCN のリスク群とは独立した追加の予後情報を得るために腫瘍バイオマーカー検査を考慮することができる（前述の「*腫瘍の多重遺伝子バイオマーカー検査*」を参照）。このような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＋PLND（リンパ節転移の確率が 2%以上と予測される場合）、2）EBRT、3）密封小線源治療、4）active surveillance が挙げられる。2,550 人の多施設コホートから、予後良好な中リスク群の患者では、治療選択肢に ADT を追加しても有益となる可能性は低いことが示されている [630]。

中リスク前立腺癌患者における active surveillance の結果を報告した文献は限られている [631]。PIVOT 試験では、期待余命 10 年以上の臨床的限局性前立腺癌の患者が根治的前立腺摘除術と経過観察にランダムに割り付けられた [632]。経過観察群の中リスク患者 120 人のうち、前立腺癌で死亡したのは 13 人で、根治的前立腺摘除術群の中リスク患者での 129 人中、前立腺癌死亡が 6 例という結果と比較して有意差はみられなかった（HR＝0.50；95%CI 0.21〜1.21；*P*＝0.12）。さらに長期の追跡後に（中央値 12.7 年）、中リスク例の全死亡率に若干の差が認められたが（絶対差、14.5%ポイント；95%CI 2.8〜25.6）、低リスク例では認められなかった（絶対差、0.7%ポイント；95%CI -10.5〜11.8）[633]。しかしながら、根治的前立腺摘除術群では、10 年間を通じ、尿失禁、勃起障害、性機能障害が悪かった。PIVOT 試験 [634] でのこのような結果および被験者の健康状態が平均を下回っていたことを踏まえると、active surveillance は競合するリスクを有する患者で安全に行えるものと示唆される。中リスク前立腺癌患者を組み入れた active surveillance の他の前向き研究では、全体コホートの前立腺癌特異的生存率は 94〜100%であった [197,198,200]。

これらのデータについて当委員会は、中リスク前立腺癌患者の一部では active surveillance を考慮してもよいが、上記の研究も含めてより長期の追跡を行い、この集団における active surveillance のリスクとベネフィットに関してより確かな情報を得る必要があると解釈している。予後良好な中リスク前立腺癌との臨床病期診断を受けた患者のかなりの割合に、より高リスク例である可能性があることを患者は理解する必要がある [635-638]。

当委員会は、予後良好の中リスク前立腺癌患者では active surveillance を考慮してもよいが、十分な情報に基づく意思決定を含めた慎重なアプローチをとると同時に、進行に対する綿密なモニタリングを行うべきであると考えている。

予後不良な中リスク群

NCCN は、予後不良な中リスク群を T2b〜T2c、グレードグループ 2〜3 および/または PSA 値 10〜20ng/mL に該当する場合と定義している。ただし、これらの危険因子のうち 1 つのみに該当し、グレードグループが 1 または 2 かつ生検の陽性コア数が 50%未満の患者は、予後良好な中リスク群に該当する。

このリスク群で期待余命が 5 年以下の患者には経過観察が適応となり、期待余命が 5〜10 年の患者には経過観察が望ましい選択肢となる。予後不良な中リスク群の患者に対する治療選択肢としては、期待余命が 5 年を超える場合は、1）EBRT±4 ヵ月間の ADT と 2）EBRT＋密封小線源治療±4 ヵ月間の ADT が挙げられる。さらに、期待余命が 10 年以上の患者では、根治的前立腺摘除術（リンパ節転移の予測確率が 2%以上の場合は PLND を併用）が治療選択肢となる。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

予後不良の中リスク前立腺癌患者に対しては active surveillance は推奨されない（カテゴリー1）。

高および超高リスク群

当委員会は、臨床病期 T3a、グレードグループ 4～5、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。本 NCCN ガイドラインでは、臨床病期が T3b～T4、第 1 グリソンパターンが 5、またはグレードグループ 4～5 の生検コア数が 4 を超える患者を超高リスク群（局所進行癌）と定義している [639]。これらのリスク群の患者に対しては、相同組換え遺伝子の変異を調べる生殖細胞系列の検査を考慮することができる（前述の「*相同 DNA 修復遺伝子*」を参照）。治療選択肢はこれらの 2 リスク群について同じである。

これらのリスク群で期待余命が 5 年以下の選択された無症状の患者には、5 年以内に水腎症などの合併症または転移の発生が予測される場合、ADT または EBRT を考慮することができる。それ以外の場合は、大半の患者に対して経過観察が適応となる。

期待余命が 5 年を超えるか症状が認められる場合の治療選択肢としては、EBRT と 1.5～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の併用がある（ADT 部分はカテゴリー1）。ADT 単独では不十分である。特に、low volume の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 1.5～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT との併用が妥当となる。より短期間の ADT が 2 つの第 III 相ランダム化試験のデータによって支持されている [476,477]。EBRT＋密封小線源治療と 1～3 年間のネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT の併用もまた、初回治療における選択肢の 1 つである（ADT 部分はカテゴリー1）[399]。最後に 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。特に比較的若年で健康状態が良好な患者では手術が有益となる可能性がある。高リスクおよび超高リスクの前立腺癌患者では、5 年前立腺癌特異的生存率が 75～98%と報告されていることから、積極的治療が必要となる [640,641]。

リンパ節転移例

リンパ節転移から骨転移までの平均期間は 3 年であり、生存期間は ADT 治療では約 3 年長く、ADT＋新規薬剤による治療ではおそらく 5 年長くなる。初診時に N1 と診断され、期待余命が 5 年を超える患者では、原発巣に対する EBRT＋ネオアジュバント/同時併用/アジュバント ADT（望ましい）または去勢感受性例に対する ADT 単独が選択肢となる。さらに、いずれの治療法にもアビラテロンを追加してもよい（アビラテロンとメチルプレドニゾロンの併用についてカテゴリー2B）。STAMPEDE 試験の対照群のデータの解析により、リンパ節転移陽性の非遠隔転移例における EBRT＋ADT の使用が裏付けられている [642]。被験者のこのサブセットにおいて、放射線療法の計画的使用により 2 年 FFS が改善した（53% vs 81%；HR＝0.48；95%CI 0.29～0.79）。所属リンパ節転移例に対するアビラテロンの使用に関するデータが STAMPEDE 試験から得られており、前述の「*去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル*」で考察している [500]。

期待余命が 5 年以下の無症状の所属リンパ節転移例に対しては、経過観察と ADT が推奨される選択肢である。

根治的前立腺摘除術中に同定されたリンパ節転移については、「*根治的前立腺摘除術後のアジュバントまたは救済療法*」で扱っている。

遠隔転移例

遠隔転移の診断を受けた症例には ADT が推奨される。選択肢は前述の「*去勢感受性例に対する ADT*」に記載している。前述の「*去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル*」、「*ドセタキセル*」および「*Low volume の M1 例における原発巣に対する EBRT*」でそれぞれ考察しているように、ときに ADT に対してアビラテロン、ドセタキセルまたは原発巣に対する EBRT が追加されることがある。期待余命が 5 年以下の無症状の遠隔転移例には経過観察も適切となる。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

疾患のモニタリング

内科的または外科的 ADT を受けている患者では、骨粗鬆症のリスクが高くなる。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デノスマブ、ゾレドロン酸またはアレンドロン酸を考慮すべきである。

Active surveillance を受けている患者

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、臨床的に必要がない限り 6 ヵ月以上の間隔で PSA 測定を、臨床的に必要がない限り 12 ヵ月以上の間隔で DRE を、ならびに臨床的に必要がない限り 12 ヵ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 ヵ月以内の前立腺再生検が適応となる。病勢進行の徴候が認められない場合、多くの臨床医が生検実施について 2 年間の待機を選択する。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。

前立腺癌の進行に関する信頼性の高いパラメータについては、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。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、腹側の癌の存在を除外するために mpMRI を考慮してもよい [643]。PSADT 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 [644]。

再生検でグレードグループ 3 以上の病変が認められた場合、および腫瘍が認められた生検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。

初回の根治的治療後の患者

初回治療として治癒を目標とした治療を受けた患者では、血清 PSA 値の測定を最初の 5 年間は 6～12 ヵ月毎、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は、3 ヵ月毎の PSA 検査の方がよい可能性がある。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 [645]。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。したがって、前立腺癌再発のモニタリングと大腸癌の検出を目的として年 1 回の DRE が適切である。EBRT 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 ヵ月毎、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。

ADT 施行中の去勢感受性例

ADT を受けている前立腺癌の去勢感受性症例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、EBRT 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 ヵ月毎の病歴聴取と身体診察および PSA 測定を含めるべきである。症状がみられる場合、また 6～12 ヵ月毎の頻度で、骨の画像検査を施行すべきである。PSA 倍加時間が短いと骨転移または死亡の相対リスクが高くなり、大きな変曲点が PSA 倍加時間 8 ヵ月にあるとみられる。このような患者では、骨の画像検査をより頻回に施行すべきである [646]。

経過観察中の限局例

経過観察中の限局例は、ADT 施行中の去勢感受性症例と同じモニタリング推奨に従うが、身体診察と PSA 測定については 6 ヵ月毎にのみ行うべきである。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

進行に対する精査

病勢進行の徴候を示す進行例では、骨の画像検査、胸部 CT、ならびに造影および単純撮影の腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部 MRI による精査を行うべきである。更なる軟部組織および骨の評価のために ^{11}C コリンによる PET/CT または PET/MRI か ^{18}F fluciclovine による PET/CT または PET/MRI を考慮することができ、既知の転移病変がない患者に対する更なる骨の評価のために ^{18}F フッ化ナトリウム PET/CT または PET/MRI を考慮してもよい（前述の「*核医学画像検査*」を参照）。PET ベースの画像検査で M1 が示唆されるものの従来の画像検査では示唆されない場合にどう対処すべきかについては、依然として当委員会は明確な結論を下せないでいる。

根治的前立腺摘除術後のアジュバントまたは救済療法

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、一部の患者では望ましくない病理学的特徴、陽性リンパ節もしくは生化学的抵抗または再発がみられる。アジュバント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。傾向スコアマッチングを行った多施設共同コホート研究では、根治的前立腺摘除術後に望ましくない病理学的特徴を示し、生化学的再発に対してアジュバント療法または早期の救済療法として放射線療法を受けた患者 1,566 人を対象として、放射線療法後の生化学的再発、無遠隔転移生存および OS が比較された [647]。3 つの評価項目のいずれもアジュバント療法としての放射線療法により改善した。これらの結果については前向きの検証が必要であり、現時点では、根治的前立腺摘除術後に望ましくない病理学的特徴を認める患者にはアジュバント療法としての放射線療法または経過観察を考慮してもよい。

アジュバント療法

PSA 残存例（PSA 値が検出限界未満まで低下しない）または望ましくない病理学的特徴（すなわち断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展）を有する患者でリンパ節転移がない状況では、アジュバント療法として放射線療法を単独または 6 ヵ月間の ADT との併用で施行することができる。根治的前立腺摘除術後の経過観察は適切であるが、American Urological Association（AUA）および ASTRO のガイドラインで推奨されているように、望ましくない臨床検査所見や病理学的特徴（断端陽性、精嚢浸潤、被膜外進展など）が 1 つでも認められる患者には、手術からの回復後にアジュバント療法として EBRT を施行することが有益となる可能性が高い [648]。断端陽性は、特にびまん性（陽性部の大きさが 10mm を超えるか陽性部が 3 ヵ所以上ある場合）である場合や血清 PSA 値が低下しない場合に、予後不良の所見となる。標的体積には前立腺床を含めるべきである [649]。

アジュバント療法に関して患者への助言に活用できる高水準のエビデンスが、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で被膜外進展が認められた患者 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 EBRT を受ける群と通常のケアを受ける群にランダムに割り付けられ、中央値で 12.6 年間に及ぶ追跡が行われた [650]。最初の報告では、アジュバント EBRT 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 [651]。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 FFS 率の改善がみられた（36% vs 12%、P＝0.001）[652]。

EORTC 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 EBRT との比較が行われた [653]。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 EBRT 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 [654]。被験者はすべて前立腺外に病変を有し、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 EBRT により経過観察のみの場合と比

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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。

2 つの試験（RTOG 9413 および GETUG 01）[655-658] において無増悪生存率の改善効果が認められなかったことから、全骨盤照射の価値は不明であるが、選択された患者では全骨盤照射が適切となりうる。

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患者にもアジュバント療法を施行することが可能である。いくつかの管理方針の選択肢を考慮すべきである。前述の通り、ADT がカテゴリー1 の選択肢である（「*RP 後のリンパ節転移に対するアジュバント ADT*」を参照）[480]。経過観察も別の選択肢の 1 つである。後ろ向きのデータによると、患者 369 人のコホートの 28%において 10 年時点までに生化学的再発が認められなかったことから、根治的前立腺摘除術時点で N1 である患者の一部では最初の経過観察は安全である可能性がある [659]。3 番目の選択肢は ADT に対する骨盤照射の追加である（カテゴリー2B）。この最後の推奨については、リンパ節転移を来した患者において前立腺摘除後の EBRT＋ADT にアジュバント ADT 単独と比べて生化学的無再発生存期間、癌特異的生存期間および全生存期間（all-cause survival）の改善が示された後ろ向き研究と National Cancer Database の解析に基づく推奨である [660-663]。

根治的前立腺摘除術の生化学的再発

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（PSA 再発）、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の 3 群に分類できる。それを下回れば真に「検出不能」とみなす PSA の閾値の定義については、コンセンサスが得られていない [152]。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が、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。

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、PSADT ならびに陽性断端の有無を様々に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 [664-668]。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 [667] では、グリソンスコア 8〜10、EBRT 前の PSA 値 2ng/mL 超、精嚢浸潤、断端陰性および PSADT 10 ヵ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における全身転移と局所再発を予測すること、ひいては術後照射に対する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 [669]。アジュバントまたは救済 EBRT 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 [104,670] 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。

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、ノモグラムの使用とカウンセリングのための情報を得ることを目的として PSADT の算出を含めるべきである。さらに、骨の画像検査、胸部 CT、腹部/骨盤部 CT または腹部/骨盤部/MRI、^{11}C コリン PET/CT または PET/MRI もしくは ^{18}F fluciclovine PET/CT または PET/MRI、ならびに前立腺床生検が有用となる可能性がある。根治的前立腺摘除術後の予後判定のために Decipher バイオマーカー検査を考慮することができる（カテゴリー2B）。計 855 人の患者を対象として中央値で 8 年間の追跡を行った 5 試験のメタアナリシスから、根治的前立腺摘除術後に Decipher 検査で低、中、高リスクと判定された患者の 10 年累積遠隔転移発生率がそれぞれ 5.5%、15.0%、26.7%であったことが明らかにされた（$P<0.001$）[671]。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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、骨の画像検査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[672]。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。

根治的前立腺摘除術後にPSA再発（検出限界未満であったPSA値に2回以上の測定で上昇が認められた場合）を来した患者は、遠隔転移が検出されていない場合は、経過観察を受けるか、初回救済EBRTを単独またはADTとの併用で受けることができる[648]。

EBRTには全生存率および前立腺癌特異的生存率の低下との関連がみられることから、生化学的再発を来した状況でEBRTを選択することの妥当性が大規模な後ろ向きコホート研究により裏付けられている[669,673]。根治的前立腺摘除術後に推奨されるEBRTの線量は64～72Gyであり、生検で証明された肉眼的再発には増量してもよい。標的体積には前立腺床を含めるほか、選択された患者では骨盤全体を含める場合もある[649]。治療効果は、治療前のPSA値が0.5ng/mL未満である場合に最も高くなる[670]。それとは逆に、635人のコホート解析によって救済EBRTはPSADTが6ヵ月未満の場合に最も有益となることが示されたが[669]、519人を対象とした別の研究では、PSADTが6ヵ月未満と6ヵ月以上の両条件で死亡率の低下が報告された[673]。PSADTが長い患者の大半は、経過観察で安全に管理することができる[674]。

GETUG-16試験の結果に基づいて、6ヵ月間の同時/アジュバントADTを救済放射線療法と同時併用することができる[675]。LHRHアゴニストを使用するべきである。RTOG9601試験の結果に基づき、根治的前立腺摘除術後にPSA値が低下しない患者または救済療法の開始時点でPSA値が1.0ng/mLを超える患者に対し、放射線療法に加え、6ヵ月間ではなく、2年間のADTを考慮することができる[463]。2年間のADTについて、レベル1のエビデンスはビカルタミド150mg/日の投与を支持しているが、代替法としてLHRHアゴニストを考慮することもできるはずである[463]。

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。骨盤照射は推奨されないが、荷重骨の場合または症状が認められる場合には、転移巣に対して施行してもよい。症状が出現するもしくはPSA値から症状の出現が迫っていると示唆されるまでADTを延期している一部の症例でも経過観察が許容される。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ASTROとRTOGにより2006年のPhoenix定義が改定された：1）PSAがnadir値から2ng/mL以上の上昇をみることが、EBRT（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標準的定義である。2）放射線療法後にPSAが上昇していることが確認された場合には、特に若年かつ健康で救済局所療法の適応がある患者では、たとえnadir値からの上昇幅が2ng/mLに達していなくても再発を検出するための検査を考慮すべきである[676]。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。PSA値が急速に上昇した場合には、特により若年または健康な男性では、Phoenixの定義を満たさなくても評価（前立腺生検）の実施が妥当となる可能性がある。

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年以上、かつ最新のPSA値が10ng/mL未満の患者が挙げられる[677]。精査には一般的にPSADTの算出、骨の画像検査、TRUSガイド下生検および前立腺MRIが含まれ、さらに胸部CT、腹部/骨盤部CTまたは腹部/骨盤部MRI、^{11}Cコリン PET/CTまたはPET/MRIもしくは^{18}F fluciclovine PET/CTまたはPET/MRIを考慮できる。

局所に対する放射線療法後の再発は、治療時点でのPSA値が低い（＜5ng/mL）場合、救済療法に最もよく反応する。放射線療法後の生化学的再発時には、病期分類のための精査で転移病変が認められなければ、生検を勧めるべきである。放射線療法後に局所再発が疑われる状況では、再発

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

がよくみられる精嚢と前立腺の接合部を含めて、前立腺生検を考慮すべきである。

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、経過観察のほか、選択された症例に対する熟練した外科医による根治的前立腺摘除術と PLND がある。救済治療としての根治的前立腺摘除術により長期的な病勢制御が得られる可能性があるが、しばしば勃起障害や尿失禁を伴う [678]。局所的介入の他の選択肢としては、凍結療法 [679]、HIFU[444-447,451,452] および密封小線源治療（Allen ら [680] がレビューしており、「*救済療法としての密封小線源治療*」で考察している）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。

放射線療法後の生化学的再発後に 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 および臨床試験への登録が考えられる選択肢である。

遠隔転移の画像所見が認められた患者は去勢感受性例に対する ADT に進むべきである。当初は局所療法の適応がなかった患者には、ADT による治療か経過観察を行うべきである。

去勢感受性症例

「去勢感受性（castration-naive）」という用語は、病勢進行時に ADT を受けていない患者を定義するために用いられる。NCCN 前立腺癌委員会は、たとえ患者が放射線療法の一環としてネオアジュバント、同時併用またはアジュバント ADT を受けたことがある場合でも、患者の精巣機能が回復していれば、この「去勢感受性」という用語を用いる。去勢感受性で ADT を必要とする症例に対する選択肢は、遠隔転移の有無に依存する。M0 症例には、精巣摘除術を施行するか、LHRH アゴニストによる ADT（±抗アンドロゲン剤または LHRH アンタゴニスト）を行うことができ、また症状が出現するか症状出現が切迫してくるまで経過観察とすることもできる。期待余命が 5 年を超える M1 例に対する選択肢としては、1）ADT＋ドセタキセル（カテゴリー1）、2）ADT＋アビラテロンとプレドニゾンの併用（カテゴリー1）、3）low volume の M1 例に対する ADT＋原発巣に対する EBRT、4）ADT 単独、5）ADT＋アビラテロンとメチルプレドニゾロンの併用（カテゴリー2B）などがある。期待余命が 5 年以下の無症状の M1 例には ADT 単独または経過観察が推奨される。

ドセタキセル＋ADT は、ともに第 III 相試験である CHAARTED および STAMPEDE 試験の結果に基づいた最新の選択肢である（「*ドセタキセル*」で考察している）[594,595]。遠隔転移のある去勢感受性例におけるアビラテロンの使用は STAMPEDE 試験の結果に基づいている（前述の「*去勢感受性前立腺癌におけるアビラテロン酢酸エステル*」を参照）[500]。STAMPEDE 試験におけるドセタキセル＋ADT とアビラテロン＋ADT のランダム化直接比較から、この 2 つの治療選択肢で同程度の有効性および安全性転帰が得られたことが示された [681]。

あらかじめ計画された STAMPEDE 試験のサブグループ解析にて M0 症例で OS の延長効果がみられなかったことに基づき、去勢感受性例で M0 の前立腺癌患者にはドセタキセルを提案すべきでない [594]。Low volume の遠隔転移がある患者にはドセタキセルを ADT と併用する初期治療を提案できるが、その治療効果は high volume の場合と比べて小さく、ECOG CHAARTED 試験や欧州の同様の試験（GETUG-AFU 15）では、このサブグループで生存期間の明らかな改善は認められなかった [595,682,683]。ランダム化比較試験のメタアナリシスでも、ドセタキセルはこの状況で OS を有意に延長すると結論されたが、その延長効果が腫瘍量に依存するとのエビデンスは得られなかった [684-686]。

局所療法後の遠隔転移のない生化学的再発という状況では、TOAD 試験の結果に基づき、ADT より経過観察の方が望ましい（前述の「*M0 の生化学的再発に対する ADT*」を参照）[492]。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。PSADT 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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

検討するよう勧めてもよい。PSADT が長い高齢患者は極めてよい経過観察の適応である。

遠隔転移のある患者には 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。

複合アンドロゲン遮断療法は費用の増大と副作用の増加につながり、複合アンドロゲン遮断が 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ない。

CRPC への進行

CRPC とは、血清テストステロン値が去勢レベル（50ng/dL 未満）であるにもかかわらず臨床的、放射線学的または生化学的に進行する前立腺癌のことである[687]。初回 ADT 中に CRPC に進行した患者では、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（＜50ng/dL；＜1.7nmol/L）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、全般的な健康状態、PSA 年間増加度、グリソングレードなどがある。

以降の節で考察しているように、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

従来の画像検査で遠隔転移の徴候がみられない（M0）CRPC 患者では、進行が比較的緩徐であることから、経過観察を考慮することができる（PSADT が 10 ヵ月を超える場合）[688]。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 PSADT が比較的短い（10 ヵ月以下）患者で選択肢となる。具体的には、PSADT が 10 ヵ月以下の場合は、アパルタミドまたはエンザルタミドを考慮してもよい（前述の「*CRPC に対する二次ホルモン療法*」を参照）[587]。複合アンドロゲン遮断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ることができる。[689,690]

転移性 CRPC

転移性 CRPC 患者はすべて、LHRH アゴニストまたはアンタゴニスト投与の継続を通じて血清テストステロン値を去勢レベル（＜50ng/dL；＜1.7nmol/L）に維持しつつ、最善の支持療法を行うべきである。転移病変の生検を考慮することができる。これらの患者については MSI/MMR 検査を考慮することもできる。MSI-H または dMMR が認められた場合、リンチ症候群の可能性について評価するために遺伝カウンセリングへ紹介すべきである。このような患者に対しては、相同組換え遺伝子の変異を調べるために生殖細胞系列および腫瘍の検査を考慮することができる（すなわち、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*FANCA*）[691]。この情報は遺伝カウンセリング、プラチナベース化学療法の早期の施行、臨床試験（PARP 阻害薬など）参加の適格性などの判断に用いられている。

以下では特定の状況での治療選択肢について考察する。

前立腺小細胞癌/神経内分泌癌

まれに未治療の前立腺癌の中に新たに小細胞癌が発生することがあり、非常に進行が速い[692]。それよりも転移性 CRPC 患者に発生する治療関連前立腺小細胞癌/神経内分泌癌の方が多い[693]。転移性 CRPC 患者の連続登録症例 202 例を対象とした多施設共同の前向き症例集積研究では、すべての患者が転移病変の生検を受け、組織診断で小細胞癌/神経内分泌癌が 17%に認められた[693]。小細胞癌/神経内分泌腫瘍で前治療がアビラテロンおよび/またはエンザルタミドであった患者は、腺癌で前治療がアビラテ

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ロンおよび/またはエンザルタミドであった患者との比較で OS が短かった（HR＝2.02；95%CI 1.07〜3.82）。ゲノム解析から、DNA 修復遺伝子変異と小細胞型/神経内分泌型はほぼ相互排他的であることが示された。

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/神経内分泌癌の可能性を考慮すべきである。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[694]。当初のグレードグループが 5 の患者では、特にそのリスクが高い。したがって、内臓転移を来した患者では、小細胞癌/神経内分泌癌の組織形態学的特徴を有する患者を同定するために、到達可能な転移病変に対する生検を考慮すべきである[695]。

このような症例では、細胞傷害性薬剤（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＋カルボプラチン）を用いた化学療法によって管理することができる[696,697]。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/神経内分泌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（www.NCCN.orgで入手可能）を参考にすべきである。

骨転移

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、4 週毎のデノスマブ投与（カテゴリー1）か 3〜4 週毎のゾレドロン酸投与が推奨される。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 EBRT 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。骨転移を来した前立腺癌、乳癌または多発性骨髄腫患者 1,822 人を対象とした多施設共同非盲検ランダム化試験により、ゾレドロン酸の 12 週毎の投与が 4 週毎の投与に劣らないことが明らかにされた[698]。12 週毎投与群と 4 週毎投与群で割付後 2 年以内に SRE が発生した患者の割合は、それぞれ 28.6%と 29.5%であった。

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[699]。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、クレアチニ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（推定クレアチニンクリアランス 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、クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の場合は投与を控えるべきである[700]。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、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、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。クレアチニンクリアランス 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[701]。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 ヵ月間の骨転移の遅延が示された[702]。OS 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。

ラジウム 223 は、内臓転移を伴わない有症状の骨転移に対する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[703]。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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

投与する場合は、更なる骨髄抑制の可能性がある[703]。ラジウム 223 とデノスマブまたはゾレドロン酸との併用は可能である。

^{89}Sr または ^{153}Sm による全身放射線療法は、緩和的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 の適応がない患者において、ときに有益となる場合がある[428]。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。

内臓転移のない M1 CRPC

第 III 相ランダム化試験のエビデンスに基づき、無症状または症状がわずかな転移性 CRPC 患者で一般全身状態良好（ECOG PS が 0～1）で期待余命 6 ヵ月以上で肝転移のない場合には、*sipuleucel-T* がカテゴリー1 の治療選択肢となっている（前述の「*Sipuleucel-T*」を参照）[605]。Sipuleucel-T は、内臓転移のある患者では検討されていない。当委員会では、sipuleucel-T は転移性 CRPC に対する初回治療としてのみ使用するのが望ましいと考えている。臨床的に必要がある場合、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。エンザルタミドとアビラテロン＋プレドニゾンも、化学療法未施行で無症状の転移性 CRPC 患者に対する一次治療としてカテゴリー1 の選択肢である。アビラテロン＋メチルプレドニゾロンも選択肢の 1 つである。

ドセタキセルとステロイド剤の同時併用は、従来から有症状の転移例に対する治療の中心（カテゴリー1）とされてきた。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、急速な進行または内臓転移の徴候がみられる場合は症状がなくとも考慮してもよい。転移性 CRPC では、8 サイクル以上のドセタキセルによる治療はそれより少ないサイクルよりも OS が良好である可能性があるが、遠隔転移のある去勢感受性例および CRPC において 6 対 10 サイクルのドセタキセル投与を検証する前向き研究が必要である[704]。GETUG-AFU15 試験の後ろ向き解析から、去勢感受性例でドセタキセルの投与を受けた CRPC 患者において、ドセタキセルが有益となるのは一部のみであることが示唆されている[705]。

ラジウム 223 は、内臓転移を伴わない有症状の骨転移に対する治療におけるカテゴリー1 の選択肢である。内臓転移がない M1 CRPC 患者に対するその他の選択肢としては、臨床試験への参加と他の二次ホルモン療法（第 1 世代抗アンドロゲン剤、抗アンドロゲン剤の中止、ケトコナゾール±ヒドロコルチゾン、コルチコステロイド剤、DES、その他のエストロゲン製剤）などがある。ケトコナゾールは、アビラテロンによる治療で病勢が進行した場合には使用してはならず、どちらの薬剤も CYP17A1 を阻害する。

内臓転移のある CRPC

当委員会は、内臓転移を肝臓、肺、副腎、腹膜または脳に生じた転移と定義している。軟部組織/リンパ節の部位は内臓転移とはみなされない。内臓転移があり、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）。ドセタキセル治療では PSA 値の上昇だけでは進行と判断されず、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[706]。

エンザルタミドはこの状況でのもう 1 つのカテゴリー1 の選択肢である。アビラテロンについては、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。

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[707,708]。臨床試験および他の二次ホルモン療法が追加の選択肢となる。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ラジウム 223 は、単独では内臓転移または大きなリンパ節転移（＞3～4cm）のある患者で生存期間を延長することが示されておらず、この状況では推奨されない。

ガイドラインで示しているように、内臓転移がある患者では、追加の治療選択肢を二次治療を越えて継続することができる（カテゴリー2B）。臨床試験および最善の支持療法が追加の選択肢となる。

エンザルタミドまたはアビラテロン治療後の進行

エンザルタミドまたはアビラテロンによる治療後に病勢進行がみられた患者の選択肢は、ドセタキセル（カテゴリー1）、前治療がエンザルタミド療法の場合はアビラテロン、前治療がアビラテロンの場合はエンザルタミド、内臓転移がなく骨病変が優勢の場合はラジウム 223（カテゴリー1）、無症状または症状がごくわずかで内臓転移がない場合、期待余命 6 ヵ月以上、ECOG スコア 0～1 の場合は sipuleucel-T、MSI-H/dMMR の場合はペムブロリズマブ（カテゴリー2B）、臨床試験への参加、ならびに二次ホルモン療法である。いずれの患者もすべての治療選択肢を継続することができ、最善の支持療法を受けるべきである。

この状況でタキサン系薬剤による化学療法と新規のホルモン療法を比較したランダム化試験の報告はなく、一部のデータからは、アビラテロンとエンザルタミドの交差耐性が示唆されている [709-712]。アビラテロンまたはエンザルタミドの投与中に進行した後の適切な治療法の選択に役立つ可能性があるバイオマーカーとして、CTC におけるアンドロゲン受容体スプライスバリアント 7（AR-V7）の有無がある [713]。転移性 CRPC 患者のアビラテロンおよびエンザルタミドに対する反応の欠如は、RNA ベースのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイを用いた CTC 中の AR-V7 mRNA の検出と関連していた [714]。AR-V7 の存在は、タキサン系薬剤による化学療法（ドセタキセルおよびカバジタキセル）の臨床的有益性を妨げる因子ではなかった [715]。CTC が AR-V7 陽性の患者では、タキサン系薬剤が新規のホルモン療法（アビラテロンおよびエンザルタミド）よりも無増悪生存期間を改善した。これら 2 つのクラスの薬剤は、CTC が AR-V7 陰性の患者では同等の無増悪生存期間をもたらした。検証的試験では、蛍光抗体法により核内に局在する AR-V7 蛋白を検出する別の CTC 検査法が用いられた。CTC が AR-V7 陽性の患者では、アビラテロンまたはエンザルタミドと比べてタキサン系薬剤により良好な OS が得られたのに対し、CTC が AR-V7 陰性患者では、これら 2 つの薬剤クラス間で OS の差は認められなかった [716]。3 つの癌センターで実施された盲検相関研究では、転移性 CRPC 患者を対象として二次治療前の AR-V7 の結果と OS との相関が評価された [717]。バリデーションコホートの約半数の患者が一次治療としてタキサン系薬剤の投与を受け、もう半数はアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害薬の投与を受けた。このコホートの高リスク群のうち、AR-V7 陰性の患者では、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害薬による治療を受けた場合の方がタキサン系薬剤による治療を受けた場合よりも OS が長かった（OS の中央値、19.8 ヵ月 vs 12.8 ヵ月；HR＝1.67；95%CI 1.00～2.81；P＝0.05）。したがって、AR-V7 はアビラテロンまたはエンザルタミドによる治療で進行した転移性 CRPC 患者において、治療効果の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

このような臨床経験から、AR-V7 検査はアビラテロンおよびエンザルタミドに対する耐性についての有望な予測因子であることが示唆されている。さらに、AR-V7 陽性の頻度はエンザルタミド、アビラテロンおよびタキサン系薬剤による治療前の患者ではわずか 3%であったことから [716]、当委員会は未治療の状況では AR-V7 の検出は治療方針の決定に有用な情報をもたらさないと考えている。一方で、AR-V7 陽性の保有率はアビラテロンまたはエンザルタミドによる治療での進行後に高まったが（19～39%[714]）、この状況ではアビラテロン/エンザルタミドによるクロスオーバー治療が有効となることはまれであり、タキサン系薬剤の方が有効であることがすでに示されている。当委員会は、アビラテロン/エンザルタミドによる治療後の転移性 CRPC に対する治療選択の指針として役立てる目的で AR-V7 検査の使用を考慮できると推奨している。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

ドセタキセル治療後の進行

アビラテロン＋プレドニゾンとエンザルタミドはいずれも、ドセタキセルより前にこれらが使用されていなければ、転移性 CRPC に対するドセタキセル投与中の進行後の標準治療である（カテゴリー1）。その他の選択肢としては、内臓転移を伴わない有症状の骨転移に対するラジウム 223（カテゴリー1）、カバジタキセル（カテゴリー1）、以前に投与されておらず、かつ無症状または症状がごくわずかで内臓および肝転移がない場合（期待余命 6 ヵ月以上かつ ECOG スコア 0～1）の sipuleucel-T、アビラテロン＋メチルプレドニゾロン、MSI-H/dMMR の場合のペムブロリズマブ（カテゴリー2B）、臨床試験への参加、ドセタキセルの再投与、ミトキサントロン＋プレドニゾン、その他の二次ホルモン療法などがある。患者はすべての治療選択肢を継続することができ、最善の支持療法を受けるべきである。

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るべきである。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いない。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、骨の画像検査）、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 検査または骨の画像検査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 [718,719]。また、いずれかの失敗後も全身療法の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 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での進行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（前述の「*カバジタキセル*」を参照）[599,603]。当 NCCN 委員会は、一部の患者、特に前治療のドセタキセル療法で決定的な進行所見がみられていない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）。遠隔転移のある去勢感受性例としてドセタキセルと ADT の併用療法を受けていた患者では、ドセタキセルによる再治療を考慮することができる。

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 [707,708]。カバジタキセルによる治療後に生存期間や QOL を改善する効果が実証された化学療法レジメンは存在しないが、ミトキサントロン以外のいくつかの全身療法（カルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビノレルビン、カルボプラチン/エトポシド、ドセタキセル/カルボプラチン、ゲムシタビン/オキサリプラチン、パクリタキセル/カルボプラチン [720-729]）で症状緩和や放射線学的効果が得られることが臨床試験で示されている。化学療法抵抗性の状況では、低用量のプレドニゾンまたはデキサメタゾンが症状の緩和に有益となりうる [730]。併用レジメンに単剤を継続使用するレジメンを上回る生存期間の延長は認められておらず、毒性は併用レジメンの方が強い。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。臨床試験への参加が推奨される。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Sipuleucel-T の第 III 相試験では、登録前の 3 ヵ月間に化学療法を受けていないことと、登録前の 1 ヵ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 [605]。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。

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、現状では治療に関する多くの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（調整後の期待余命、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。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

表 1. 前立腺癌のリスク層別化/予後予測に利用できる組織検体を用いる検査

検査名	プラットフォーム	対象集団	報告される指標 （検査で独立して予測する転帰）	主な参考文献	Molecular Diagnostic Services Program（MolDX）の推奨
Decipher	FFPE 組織に最適化された全トランスクリプトーム 1.4M RNA 発現（44,000 遺伝子）オリゴヌクレオチドマイクロアレイ	根治的前立腺摘除術（RP）後、予後不良の病理所見/高リスク所見	• 遠隔転移 • 前立腺癌特異的死亡 • 術後照射に対する感受性（PORTOS）	140,143,144,243,671,731-743	生検後、期待余命が 10 年以上で、前立腺癌に対する治療を受けたことがなく、active surveillance または根治的治療の適応がある、NCCN 分類で超低リスクおよび低リスク前立腺癌患者をカバーする RP 後、1）pT2 かつ断端陽性、2）すべての pT3、3）PSA 値上昇（nadir 値から）の場合をカバーする
		RP 後、生化学的再発	• 遠隔転移 • 前立腺癌特異的死亡 • PORTOS		
		RP 後、アジュバントまたは救済放射線療法	• 遠隔転移 • 前立腺癌特異的死亡 • PORTOS		
		生検、RP または EBRT 後の限局性前立腺癌	• 遠隔転移 • 前立腺癌特異的死亡 • RP 時にグリソングレード≧4 • RP 時に望ましくない病理学的特徴		
Ki-67	IHC	生検、中～高リスク、EBRT による治療	• 遠隔転移	744-747	推奨されない
		生検、保存的管理（active surveillance）	• 前立腺癌特異的死亡		
***Oncotype* DX Prostate**	12 の前立腺癌関連遺伝子および対照の 5 つのハウスキーピング遺伝子の定量的 RT-PCR	生検、低～中リスク、RP による治療	• RP 時の臓器に限局しない pT3 または グリソングレード 4	139,748-751	生検後、期待余命が 10 年以上で、前立腺癌に対する治療を受けたことがなく、active surveillance または根治的治療の適応がある、NCCN 分類で超低リスク、低リスクおよび予後良好な中リスク前立腺癌をカバーする
Prolaris	31 の細胞周期関連遺伝子および対照の 15 のハウスキーピング遺伝子の定量的 RT-PCR	経尿道的前立腺切除術（TURP）、保存的管理（active surveillance）	• 前立腺癌特異的死亡	135-138,752-754	生検後、期待余命が 10 年以上で、前立腺癌に対する治療を受けたことがなく、active surveillance または根治的治療の適応がある、NCCN 分類で超低リスク、低リスクおよび予後良好な中リスク前立腺癌をカバーする
		生検、保存的管理（active surveillance）	• 前立腺癌特異的死亡		
		生検、限局性前立腺癌	• 生化学的再発 • 遠隔転移		
		生検、中リスク患者、EBRT による治療	• 生化学的再発		
		RP、リンパ節転移陰性の限局性前立腺癌	• 生化学的再発		
ProMark	8 つの蛋白の多重免疫蛍光染色	生検、グリソングレード 3+3 または 3+4	• RP 時の臓器に限局しない pT3 または グリソンパターン 4	755	生検後、期待余命が 10 年以上で、前立腺癌に対する治療を受けたことがなく、active surveillance または根治的治療の適応がある、NCCN 分類で超低リスクおよび低リスク前立腺癌患者をカバーする
PTEN	蛍光 in situ ハイブリダイゼーションまたは IHC	経尿道的前立腺切除術（TURP）、保存的管理（active surveillance）	• 前立腺癌特異的死亡	756-760	推奨されない
		生検、グリソングレード 3+3	• RP 時のグリソンパターン 4 への悪化		
		RP、高リスク限局性前立腺癌	• 生化学的再発		

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

表 2. 前立腺癌で研究されている主要な PET 用トレーサーの要約*

トレーサー	半減期（分）	サイクロトロン	作用機序	排泄	感度（%）*	特異度（%）*	FDA の状況	委員会の推奨
^{11}C コリン	20	施設内	細胞膜合成	肝	32～93	40～93	• 認可	• 軟部組織で生化学的再発を来した小病変の検出に使用される • 骨スキャン後に判断の難しい所見の更なる評価に使用される
^{18}F fluciclovine	110	地域	アミノ酸輸送	腎	37～90	40～100	• 認可	• 軟部組織で生化学的再発を来した小病変の検出に使用される • 骨スキャン後に判断の難しい所見の更なる評価に使用される
^{18}F フッ化ナトリウム	110	地域	骨基質内の吸収	肝	87～100	62～89	• 認可	• 骨スキャン後に判断の難しい所見の更なる評価に使用される
^{11}C 酢酸	20	施設内	脂質合成	肺	59～69	83～98	• 未認可	• 臨床試験または症例登録で使用される
^{68}Ga PSMA	68	発生装置（サイクロトロンはない）	PSMA アナログ	腎	76～86	86～100	• 未認可	• 臨床試験または症例登録で使用される

* 解釈には注意が必要である。生検/手術をゴールドスタンダードとして採用した研究はほとんどない。参考文献として上述の「*核医学画像検査*」を参照のこと。

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

表 3. 北米における主な active surveillance の経験

施設	Toronto [197,262,268]	Johns Hopkins [199,260,263,264]	UCSF [261]	UCSF（最新コホート）[761]	Canary PASS [271]
患者数	993	1298	321	810	905
年齢中央値（歳）	68	66	63	62	63
追跡期間中央値（月）	77	60	43	60	28
全生存率	80%（10 年）	93%（10 年）	98%（10 年）	98%（5 年）	-
癌特異的生存率	98%（10 年）	99.9%（10 年）	100%（5 年）	-	-
治療への移行	36.5%（10 年）	50%（10 年）	24%（3 年）	40%（5 年）	19%（28 ヵ月）
治療の理由（全コホートに対する%）					
グリソングレードの変化	9.5%	15.1%	38%	-	-
PSA 値の上昇	11.7%*	-	26% †	-	-
リンパ節転移陽性	-	0.4%	-	-	-
個人の選択	-1.6%	8%	8%	-	-

* PSA 倍加時間＜3 年

† PSA 年間増加度＞0.75ng/mL/年

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402.

2. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer Med 2015;5:136-141. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628287.

3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv048. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511.

4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. Cancer 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786851.

5. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine 2012;157:120-134. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674.

6. Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the United States. Eur Urol Focus 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162421.

7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103.

8. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, et al. Effect of the USPSTF grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. J Urol 2015;194:1587-1593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087383.

9. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National prostate cancer screening rates after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation discouraging prostate-specific antigen-based screening. J Clin Oncol 2015;33:2416-2423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056181.

10. Etzioni R, Gulati R. Recent trends in PSA testing and prostate cancer incidence: A look at context. JAMA Oncol 2016;2:955-956. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010657.

11. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. JAMA Intern Med 2017;177:1040-1042. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437537.

12. Halpern JA, Shoag JE, Artis AS, et al. National trends in prostate biopsy and radical prostatectomy volumes following the US Preventive Services Task Force guidelines against prostate-specific antigen screening. JAMA Surg 2017;152:192-198. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806151.

13. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate-specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the US, 2004-2013. J Urol 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965781.

14. Kearns JT, Holt SK, Wright JL, et al. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. Cancer 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29781117.

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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

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

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

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

19. Prostate cancer: Screening. The US Preventive Services Task Force (USPSTF); 2018. Available at: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening1?ds=1&s=prostate. Accessed March 15, 2019.

20. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed June 11, 2018.

21. Social Security Administration. Period Life Table. 2013. Available at: https://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html. Accessed June 11, 2018.

22. Life Tables By Country. World Health Organization; Available at: http://apps.who.int/gho/data/view.main.60000?lang=en. Accessed June 11, 2018.

23. 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.

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

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

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

27. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. J Clin Oncol 2018:JCO1800283. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376427.

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

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

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

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

32. Pilie PG, Johnson AM, Hanson KL, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. Cancer

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2017;123:3925-3932. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657667.

33. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. Eur Urol 2015;68:186-193. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454609.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

43. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997;336:1401-1408. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145676.

44. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10:2918-2921. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131025.

45. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 1999;91:1310-1316. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620.

46. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res 2009;15:1112-1120. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188187.

47. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-695. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907678.

48. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2010;16:2115-2121. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215531.

49. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer 2012;106:1697-1701. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516946.

50. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099.

51. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-1365. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281.

52. Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, et al. The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland. J Med Genet 2002;39:457-462. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114473.

53. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007.

54. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. J Clin Oncol 2017;35:2240-2250. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448241.

55. Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS, et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. Nat Genet 2015;47:906-910. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098866.

56. Erkko H, Xia B, Nikkila J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. Nature 2007;446:316-319. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287723.

57. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. J Clin Oncol 2016;34:1208-1216. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884562.

58. Wu Y, Yu H, Zheng SL, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. Prostate 2018;78:607-615. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520813.

59. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer 2008;98:502-507. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182994.

60. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. Br J Cancer 2008;99:371-374. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577985.

61. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1002-1010. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733824.

62. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2007;99:929-935. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565157.

63. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. JAMA Oncol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589920.

64. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. Mod Pathol 2018;31:S71-79. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297491.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

65. Porter LH, Lawrence MG, Ilic D, et al. Systematic review links the prevalence of intraductal carcinoma of the prostate to prostate cancer risk categories. Eur Urol 2017;72:492-495. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342640.

66. Chua MLK, Lo W, Pintilie M, et al. A prostate cancer "nimbosus": Genomic instability and SChLAP1 dysregulation underpin aggression of intraductal and cribriform subpathologies. Eur Urol 2017;72:665-674. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511883.

67. Seipel AH, Whitington T, Delahunt B, et al. Genetic profile of ductal adenocarcinoma of the prostate. Hum Pathol 2017;69:1-7. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457729.

68. Bottcher R, Kweldam CF, Livingstone J, et al. Cribriform and intraductal prostate cancer are associated with increased genomic instability and distinct genomic alterations. BMC Cancer 2018;18:8. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295717.

69. Antonarakis ES, Shaukat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. Eur Urol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337059.

70. Schweizer MT, Cheng HH, Tretiakova MS, et al. Mismatch repair deficiency may be common in ductal adenocarcinoma of the prostate. Oncotarget 2016;7:82504-82510. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756888.

71. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC, et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. Prostate 2018;78:401-407. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368341.

72. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. Nat Commun 2017;8:13671. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067867.

73. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. Eur Urol 2015;67:496-503. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154392.

74. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med 2012;366:141-149. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224.

75. Kote-Jarai Z, Mikropoulos C, Leongamornlert DA, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. Ann Oncol 2015;26:756-761. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595936.

76. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. JCO Precis Oncol 2017;2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30211344.

77. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, et al. MSH2 loss in primary prostate cancer. Clin Cancer Res 2017;23:6863-6874. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790115.

78. Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ, et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. J Immunother Cancer 2018;6:29. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665853.

79. 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.

80. 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

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

era. Cancer 2002;95:281-286. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124827.

81. 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.

82. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40:244-252. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179.

83. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. Eur Urol 2016;69:428-435. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626.

84. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Gleason grade groups in a nationwide population-based cohort. Eur Urol 2016;69:1135-1141. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707871.

85. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, et al. New prostate cancer grading system predicts long-term survival following surgery for Gleason score 8-10 prostate cancer. Eur Urol 2016;71:907-912. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876305.

86. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. Pathology 2015;47:520-525. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325671.

87. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: a multi-institutional European validation study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017;20:197-202. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28071673.

88. Leapman MS, Cowan JE, Simko J, et al. Application of a prognostic Gleason grade grouping system to assess distant prostate cancer outcomes. Eur Urol 2016;71:750-759. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940155.

89. He J, Albertsen PC, Moore D, et al. Validation of a contemporary five-tiered Gleason grade grouping using population-based data. Eur Urol 2017;71:760-763. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939073.

90. Pompe RS, Davis-Bondarenko H, Zaffuto E, et al. Population-based validation of the 2014 ISUP Gleason grade groups in patients treated with radical prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation, or no local treatment. Prostate 2017;77:686-693. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28156003.

91. 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.

92. Muralidhar V, Chen MH, Reznor G, et al. Definition and validation of "favorable high-risk prostate cancer": implications for personalizing treatment of radiation-managed patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:828-835. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530751.

93. Gandaglia G, Karnes RJ, Sivaraman A, et al. Are all grade group 4 prostate cancers created equal? Implications for the applicability of the novel grade grouping. Urol Oncol 2017;35:461 e467-461 e414. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359746.

94. Dinh KT, Muralidhar V, Mahal BA, et al. Occult high-risk disease in clinically low-risk prostate cancer with >/=50% positive biopsy cores: should national guidelines stop calling them low-risk? Urology

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2015;87:125-132. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391387.

95. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, et al. Incidence and predictors of upgrading and up staging among 10,000 contemporary patients with low risk prostate cancer. J Urol 2015;194:343-349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681290.

96. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 2013;64:895-902. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541457.

97. Johns Hopkins Medicine. The Partin Tables. Available at: http://urology.jhu.edu/prostate/partin_tables.php Accessed June 11, 2018.

98. 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.

99. Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. BJU Int 2014;113:878-886. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529282.

100. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. BJU Int 2017;119:676-683. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367645.

101. 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.

102. Leyh-Bannurah SR, Dell'Oglio P, Tian Z, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk prostate cancer patients. World J Urol 2017;35:189-197. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289238.

103. Wong LM, Neal DE, Finelli A, et al. Evaluation of models predicting insignificant prostate cancer to select men for active surveillance of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18:137-143. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667108.

104. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm. Accessed June 11, 2018.

105. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, Jr., et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. Eur Urol 2014;65:1171-1177. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587869.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2017;72:632-640. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412062.

114. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. Eur Urol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342844.

115. 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.

116. 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.

117. Potters L, Roach M, 3rd, Davis BJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1061-1065. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540064.

118. 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.

119. 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.

120. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334537.

121. Ondracek RP, Kattan MW, Murekeyisoni C, et al. Validation of the Kattan nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:1395-1401. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799510.

122. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2016. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718.

123. 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.

124. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

125. 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.

126. Dell'Oglio P, Suardi N, Boorjian SA, et al. Predicting survival of men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Cancer 2016;54:27-34. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707594.

127. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. Eur Urol 2014;65:554-562. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094576.

128. 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.

129. Committee on the Review of Omics-based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials, Institute of Medicine. Evolution of translational omics, lessons learned and the path forward. 2012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202165/. Accessed June 11, 2018.

130. Hayes DF. From genome to bedside: are we lost in translation? Breast 2013;22 Suppl 2:S22-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074786.

131. Hayes DF. OMICS-based personalized oncology: if it is worth doing, it is worth doing well! BMC Med 2013;11:221. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228698.

132. Maurice MJ, Abouassaly R, Kim SP, Zhu H. Contemporary nationwide patterns of active surveillance use for prostate cancer. JAMA Intern Med 2015;175:1569-1571. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121305.

133. Womble PR, Montie JE, Ye Z, et al. Contemporary use of initial active surveillance among men in Michigan with low-risk prostate cancer. Eur Urol 2015;67:44-50. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159890.

134. Cher ML, Dhir A, Auffenberg GB, et al. Appropriateness criteria for active surveillance of prostate cancer. J Urol 2017;197:67-74. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422298.

135. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. J Urol 2014;192:409-414. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508632.

136. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol 2011;12:245-255. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310658.

137. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. Br J Cancer 2012;106:1095-1099. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361632.

138. Freedland SJ, Gerber L, Reid J, et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:848-853. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755923.

139. Klein EA, Cooperberg MR, Carroll PR. Reply to Yuri Tolkach, Markus Kuczyk, Florian Imkamp's Letter to the Editor re: Eric A. Klein, Matthew R. Cooperberg, Cristina Magi-Galluzzi, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol 2014;66:550-60. Eur Urol 2014;66:e117-118. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150174.

140. Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

cancer: a matched, retrospective analysis. Lancet Oncol 2016;17:1612-1620. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743920.

141. Sinnott JA, Peisch SF, Tyekucheva S, et al. Prognostic utility of a new mRNA expression signature of Gleason score. Clin Cancer Res 2017;23:81-87. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663590.

142. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score as a predictor of metastases and prostate cancer death in surgically treated men with clinically localized disease. Eur Urol 2018;73:129-138. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988753.

143. Kim HL, Li P, Huang HC, et al. Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. Prostate Cancer Prostatic Dis 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542054.

144. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jimenez M, et al. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:581-590. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185869.

145. Hu JC, Tosoian JJ, Qi J, et al. Clinical utility of gene expression classifiers in men with newly diagnosed prostate cancer JCO Precis Oncol 2018;published online, October 19, 2018 Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.18.00163.

146. Risko R, Merdan S, Womble PR, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. Urology 2014;84:1329-1334. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288575.

147. Preisser F, Mazzone E, Nazzani S, et al. North American population-based validation of the National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline recommendations for locoregional lymph node and bone imaging in prostate cancer patients. Br J Cancer 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30425350.

148. Merdan S, Womble PR, Miller DC, et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. Urology 2014;84:793-798. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096341.

149. 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.

150. 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.

151. 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.

152. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, et al. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? J Urol 2014;192:1390-1396. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859441.

153. 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.

154. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol 2011;186:1818-1824. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089.

155. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 2013;64:713-719. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787357.

156. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. J Urol 2013;191:1749-1754. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333515.

157. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol 2014;66:343-351. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102.

158. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. J Urol 2013;190:1728-1734. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680307.

159. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2014;192:82-88. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440235.

160. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? Prostate 2014;74:469-477. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774.

161. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:694-701. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503.

162. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? Eur Urol 2012;62:68-75. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187.

163. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol 2012;81:e893-896. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621862.

164. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al. 18F-fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to 11C-choline PET/CT. Clin Nucl Med 2015;40:e386-391. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053708.

165. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med 2013;38:305-314. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334.

166. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;43:55-69. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693.

167. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:55-69. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693.

168. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:301-309. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756592.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

169. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. J Nucl Med 2014;55:223-232. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434294.

170. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. J Urol 2013;189:1308-1313. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123372.

171. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1601-1610. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960562.

172. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828534.

173. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 2007;52:423-429. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992.

174. 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.

175. Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(18)F]FACBC PET/CT: comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1773-1783. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091135.

176. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, et al. Anti-3-[(18)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. J Urol 2014;191:1446-1453. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144687.

177. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006;47:287-297. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635.

178. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:448-457. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738117.

179. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, et al. Determination of skeletal tumor burden on 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2015;56:1507-1512. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135112.

180. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. Nucl Med Commun 2013;34:935-945. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903557.

181. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. Clin Nucl Med 2012;37:637-643. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691503.

182. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:197-209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411132.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

183. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Nucl Med 2015;56:668-674. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791990.

184. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2016;70:926-937. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387.

185. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1258-1268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497198.

186. Dehdashti F, Picus J, Michalski JM, et al. Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:344-350. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726353.

187. Larson SM, Morris M, Gunther I, et al. Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. J Nucl Med 2004;45:366-373. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001675.

188. Mohsen B, Giorgio T, Rasoul ZS, et al. Application of C-11-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. BJU Int 2013;112:1062-1072. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937453.

189. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, et al. The impact of positron emission tomography with (18)F-fluciclovine on the management of patients with biochemical recurrence of prostate cancer: Results from the LOCATE trial. J Urol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179618.

190. Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, et al. Dual tracer 11C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. Mol Imaging Biol 2010;12:210-217. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543774.

191. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. Clin Cancer Res 2005;11:4761-4769. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000572.

192. Walsh L, Shore R, Auvinen A, et al. Risks from CT scans--what do recent studies tell us? J Radiol Prot 2014;34:E1-5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594968.

193. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media v10.3. 2017. Available at: https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual. Accessed June 11, 2018.

194. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Available at: http://www.acr.org/quality-safety/appropriateness-criteria. Accessed June 11, 2018.

195. 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.

196. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. Eur Urol 2015;67:233-238. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993868.

197. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:272-277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512465.

198. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial:

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol 2007;51:1244-1250; discussion 1251. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520.

199. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:3379-3385. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324359.

200. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol 2008;54:1297-1305. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430.

201. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. Eur Urol 2015;67:993-1005. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616709.

202. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:1415-1424. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136.

203. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:1425-1437. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626365.

204. Carter G, Clover K, Britton B, et al. Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: a systematic review of psychological morbidity and quality of life. Cancer Treat Rev 2015;41:46-60. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467109.

205. Jeldres C, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer: Active surveillance versus radical prostatectomy. Cancer 2015;121:2465-2473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845467.

206. Parker PA, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. BJU Int 2015;117:469-477. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714186.

207. 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.

208. Pham KN, Cullen J, Hurwitz LM, et al. Prospective quality of life in men choosing active surveillance compared to those biopsied but not diagnosed with prostate cancer. J Urol 2016;196:392-398. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976206.

209. 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.

210. 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.

211. 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.

212. 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.

213. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

214. 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.

215. 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.

216. 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.

217. 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.

218. 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.

219. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Long-term results of active surveillance in the Goteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol 2016;70:760-766. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090975.

220. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, et al. Eighteen-year follow-up of the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol 2018;52:27-37. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254399.

221. 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.

222. 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.

223. 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.

224. 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.

225. 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.

226. 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.

227. 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.

228. 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.

229. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

CA Cancer J Clin 2016;66:290-308. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910411.

230. Mahal BA, Berman RA, Taplin ME, Huang FW. Prostate cancer-specific mortality across Gleason scores in black vs nonblack men. JAMA 2018;320:2479-2481. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561471.

231. Sundi D, Ross AE, Humphreys EB, et al. African American men With very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? J Clin Oncol 2013;31:2991-2997. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775960.

232. Vora A, Large T, Aronica J, et al. Predictors of Gleason score upgrading in a large African-American population. Int Urol Nephrol 2013;45:1257-1262. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864415.

233. Leapman MS, Freedland SJ, Aronson WJ, et al. Pathological and biochemical outcomes among African-American and caucasian men with low risk prostate cancer in the SEARCH Database: implications for active surveillance candidacy. J Urol 2016;196:1408-1414. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352635.

234. Qi R, Moul J. African American men with low-risk prostate cancer are candidates for active surveillance: The Will-Rogers effect? Am J Mens Health 2017;11:1765-1771. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830287.

235. Abern MR, Bassett MR, Tsivian M, et al. Race is associated with discontinuation of active surveillance of low-risk prostate cancer: results from the Duke Prostate Center. Prostate Cancer Prostatic Dis 2013;16:85-90. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069729.

236. Iremashvili V, Soloway MS, Rosenberg DL, Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. J Urol 2012;187:1594-1599. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425088.

237. Sundi D, Faisal FA, Trock BJ, et al. Reclassification rates are higher among African American men than Caucasians on active surveillance. Urology 2015;85:155-160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440814.

238. Faisal FA, Sundi D, Cooper JL, et al. Racial disparities in oncologic outcomes after radical prostatectomy: long-term follow-up. Urology 2014;84:1434-1441. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432835.

239. Kovtun KA, Chen MH, Braccioforte MH, et al. Race and mortality risk after radiation therapy in men treated with or without androgen-suppression therapy for favorable-risk prostate cancer. Cancer 2016;122:3608-3614. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490845.

240. Pettaway CA, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate specific antigen and pathological features of prostate cancer in black and white patients: a comparative study based on radical prostatectomy specimens. J Urol 1998;160:437-442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9679893.

241. Powell IJ, Dyson G, Land S, et al. Genes associated with prostate cancer are differentially expressed in African American and European American men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:891-897. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515145.

242. Sundi D, Kryvenko ON, Carter HB, et al. Pathological examination of radical prostatectomy specimens in men with very low risk disease at biopsy reveals distinct zonal distribution of cancer in black American men. J Urol 2014;191:60-67. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770146.

243. Yamoah K, Johnson MH, Choeurng V, et al. Novel biomarker signature that may predict aggressive disease in African American men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2789-2796. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195723.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

244. Bickell NA, Lin JJ, Abramson SR, et al. Racial disparities in clinically significant prostate cancer treatment: The potential health information technology offers. J Oncol Pract 2018;14:e23-e33. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194001.

245. Friedlander DF, Trinh QD, Krasnova A, et al. Racial disparity in delivering definitive therapy for intermediate/high-risk localized prostate cancer: The impact of facility features and socioeconomic characteristics. Eur Urol 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28778619.

246. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313:390-397. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035.

247. Loeb S, Byrne N, Makarov DV, et al. Use of conservative management for low-risk prostate cancer in the Veterans Affairs Integrated Health Care System from 2005-2015. JAMA 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800017.

248. Mahal BA, Butler S, Franco I, et al. Use of active surveillance or watchful waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010-2015. JAMA 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30743264.

249. Loppenberg B, Friedlander DF, Krasnova A, et al. Variation in the use of active surveillance for low-risk prostate cancer. Cancer 2018;124:55-64. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902401.

250. Kornberg Z, Cowan JE, Westphalen AC, et al. Genomic prostate score, PI-RADS version 2 and progression in men with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2019;201:300-307. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179620.

251. Gallagher KM, Christopher E, Cameron AJ, et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. BJU Int 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113755.

252. Cantiello F, Russo GI, Kaufmann S, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487646.

253. Bonekamp D, Bonekamp S, Mullins JK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging characterization of prostate lesions in the active surveillance population: incremental value of magnetic resonance imaging for prediction of disease reclassification. J Comput Assist Tomogr 2013;37:948-956. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270118.

254. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. BJU Int 2013;111:1037-1045. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464904.

255. Nassiri N, Margolis DJ, Natarajan S, et al. Targeted biopsy to detect Gleason score upgrading during active surveillance for men with low versus intermediate risk prostate cancer. J Urol 2016;197:632-639. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639713.

256. Ma TM, Tosoian JJ, Schaeffer EM, et al. The role of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy in active surveillance. Eur Urol 2017;71:174-180. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236496.

257. Recabal P, Assel M, Sjoberg DD, et al. The efficacy of multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in risk classification for patients with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2016;196:374-381. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920465.

258. Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

surveillance. Eur Urol 2016;72:275-281. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595378.

259. 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.

260. 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.

261. 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.

262. 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.

263. 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.

264. 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.

265. 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.

266. 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.

267. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, et al. Gleason upgrading with time in a large prostate cancer active surveillance cohort. J Urol 2015;194:79-84. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660208.

268. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. J Urol 2016;195:1409-1414. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707510.

269. Tosoian JJ, Sundi D, Trock BJ, et al. Pathologic outcomes in favorable-risk prostate cancer: comparative analysis of men electing active surveillance and immediate surgery. Eur Urol 2015;69:576-581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456680.

270. Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, et al. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. BJU Int 2011;107:1232-1237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804478.

271. Newcomb LF, Thompson IM, Jr., Boyer HD, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. J Urol 2015;195:313-320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327354.

272. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, et al. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. Eur Urol 2015;68:458-463. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138041.

273. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

274. 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.

275. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:1144-1154. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132.

276. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370:932-942. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597866.

277. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. N Engl J Med 2018;379:2319-2329. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30575473.

278. 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.

279. 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.

280. 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.

281. 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.

282. 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.

283. 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.

284. 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.

285. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD009625. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895658.

286. 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.

287. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. J Clin Oncol 2014;32:1419-1426. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733797.

288. 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.

289. 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.

290. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

prostatectomy. Eur Urol 2012;62:418-430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850.

291. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol 2018;19:1051-1060. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017351.

292. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016;388:1057-1066. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474375.

293. 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.

294. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. Lancet Oncol 2014;15:223-231. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440474.

295. 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.

296. 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.

297. Avulova S, Zhao Z, Lee D, et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. J Urol 2018;199:1202-1209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253578.

298. 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.

299. Leyh-Bannurah SR, Budaus L, Pompe R, et al. North American population-based validation of the National Comprehensive Cancer Network practice guideline recommendation of pelvic lymphadenectomy in contemporary prostate cancer. Prostate 2017;77:542-548. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093788.

300. 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.

301. 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.

302. 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.

303. 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.

304. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

305. 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.

306. 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.

307. 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.

308. Fossati N, Willemse PM, van den Bergh RC, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2017;72:84-109. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351.

309. Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. J Clin Oncol 2018:JCO2017755371. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29561693.

310. 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.

311. 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.

312. 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.

313. 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.

314. 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.

315. 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.

316. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. Eur Urol 2014;65:162-168. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790288.

317. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA Intern Med 2013;173:1136-1143. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689844.

318. 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.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

319. 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.

320. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate Hypofractionation In High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results Of A Phase III randomized trial. J Clin Oncol 2017;35:1891-1897. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355113.

321. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1061-1069. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116.

322. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol 2016;17:1047-1060. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115.

323. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:274-283. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287.

324. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2016;34:2325-2332. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935.

325. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:1884-1890. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582.

326. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized trial of hypofractionated, dose-escalated, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:2943-2949. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106637.

327. Bruner DW, Pugh SL, Lee WR, et al. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer treated with hypofractionated vs conventional radiotherapy: A phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763425.

328. Yu JB. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Further evidence to tip the scales. J Clin Oncol 2017;35:1867-1869. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355114.

329. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. J Clin Oncol 2018:JCO1801097. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30307776.

330. 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.

331. 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.

332. 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.

333. 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

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:67-74. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406.

334. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:464-473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581940.

335. Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. Radiother Oncol 2015;115:301-307. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072289.

336. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. JAMA Oncol 2015;1:897-906. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181727.

337. 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.

338. 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.

339. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. Eur J Cancer 2015;51:2345-2367. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254809.

340. 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.

341. 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.

342. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:971-977. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054865.

343. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97:976-985. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209443.

344. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. Pract Radiat Oncol 2018;8:e7-e15. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951089.

345. 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.

346. 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.

347. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543933.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

348. 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.

349. 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.

350. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the Intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:2143-2150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691677.

351. 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.

352. 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.

353. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol 2016;70:684-691. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025586.

354. Royce TJ, Chen MH, Wu J, et al. Surrogate end points for all-cause mortality in men with localized unfavorable-risk prostate cancer treated with radiation therapy vs radiation therapy plus androgen deprivation therapy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3:652-658. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097317.

355. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464.

356. Rexer H. [Metastatic, hormone-naive prostate cancer interventional study : Multicenter, prospective, randomized study to evaluate the effect of standard drug therapy with or without radical prostatectomy in patients with limited bone metastasized prostate cancer (G-RAMPP - the AUO AP 75/13 study)]. Urologe A 2015;54:1613-1616. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573673.

357. A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (PEACE1). ClinicalTrials.gov; 2019. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436. Accessed March 28, 2019.

358. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: a randomized controlled feasibility trial. BJU Int 2017;120:E8-E20. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581205.

359. A Prospective, Multi-Institutional, Randomized, Phase II Trial of Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery) of the Primary Tumor in Metastatic (M1) Prostate Cancer (PC). ClinicalTrials.gov; 2018. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751438. Accessed March 28, 2019.

360. Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov; 2019. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025. Accessed March 28, 2019.

361. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the HORRAD trial. Eur Urol 2019;75:410-418. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309.

362. 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.

363. 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.

364. 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.

365. 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.

366. 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.

367. 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.

368. 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.

369. 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.

370. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. JAMA Netw Open 2019;2:e188006. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735235.

371. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. J Clin Oncol 2014;32:1195-1201. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616315.

372. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. Eur J Cancer 2016;59:142-151. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035363.

373. Halpern JA, Sedrakyan A, Hsu WC, et al. Use, complications, and costs of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2016;122:2496-2504. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224858.

374. Vargas CE, Schmidt MQ, Niska JR, et al. Initial toxicity, quality-of-life outcomes, and dosimetric impact in a randomized phase 3 trial of hypofractionated versus standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer. Adv Radiat Oncol 2018;3:322-330. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30202801.

375. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

376. 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.

377. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. Brachytherapy 2017;16:1-12. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27771243.

378. 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.

379. 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.

380. 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.

381. 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.

382. 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.

383. 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.

384. 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.

385. Badakhshi H, Graf R, Budach V, Wust P. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases. Strahlenther Onkol 2015;191:303-309. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339309.

386. Krauss DJ, Ye H, Martinez AA, et al. Favorable preliminary outcomes for men with low- and intermediate-risk prostate cancer treated with 19-Gy single-fraction high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97:98-106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979460.

387. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. BJU Int 2018;121:781-790. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319928.

388. Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Kjellen E, et al. Low-dose rate brachytherapy with I-125 seeds has an excellent 5-year outcome with few side effects in patients with low-risk prostate cancer. Acta Oncol 2016;55:1016-1021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174603.

389. Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, et al. Prospective phase 2 trial of permanent seed implantation prostate brachytherapy for intermediate-risk localized prostate cancer: Efficacy, toxicity, and quality of life outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100:374-382. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229325.

390. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol 2017;24:8728-8733. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436359.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

391. 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.

392. 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.

393. 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.

394. 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.

395. 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.

396. 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.

397. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2012;103:217-222. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794.

398. 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.

399. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:275-285. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473.

400. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. Ascende-rt: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:286-295. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433432.

401. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:581-589. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581398.

402. Spratt DE, Carroll PR. Optimal radical therapy for localized prostate cancer: Recreation of the self-fulfilling prophecy with combination brachytherapy? J Clin Oncol 2018;36:2914-2917. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782208.

403. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. Brachytherapy 2012;11:250-255. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436516.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

404. 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.

405. 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.

406. 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.

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

408. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. JAMA 2018;319:896-905. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509865.

409. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, et al. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1192-1198. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489433.

410. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. BJU Int 2009;104:600-604. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245439.

411. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. Brachytherapy 2014;13:111-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762.

412. Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, et al. A prospective phase II trial of trans-perineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy (NRG Oncology/RTOG - 0526). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312717.

413. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:715-722. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521685.

414. 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.

415. 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.

416. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Cancer 2014;120:1076-1082. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382757.

417. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 2012;307:1611-1620. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

418. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Proton Beam Therapy Model Policy. 2014. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf. Accessed June 11, 2018.

419. American Society of Radiation Oncology (ASTRO) Model Policies: Proton Beam Therapy. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf. Accessed May 25, 2018.

420. 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.

421. 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.

422. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:164-171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369114.

423. 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.

424. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050.

425. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol 2014;15:1397-1406. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439694.

426. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:738-746. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836273.

427. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol 2016;27:868-874. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912557.

428. 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.

429. Seider MJ, Pugh SL, Langer C, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. Ann Nucl Med 2018;32:553-560. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094545.

430. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. JAMA 2017;317:1126-1140. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324093.

431. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. JAMA 2017;317:1141-1150. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324092.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

432. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: A systematic review. Eur Urol 2017;72:869-885. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301.

433. 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.

434. 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.

435. 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.

436. 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.

437. 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.

438. de Castro Abreu AL, Bahn D, Leslie S, et al. Salvage focal and salvage total cryoablation for locally recurrent prostate cancer after primary radiation therapy. BJU Int 2013;112:298-307. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826840.

439. Eisenberg ML, Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. Urology 2008;72:1315-1318. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597824.

440. Li YH, Elshafei A, Agarwal G, et al. Salvage focal prostate cryoablation for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy: initial results from the cryo on-line data registry. Prostate 2015;75:1-7. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283814.

441. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. Eur Urol 2017;71:267-273. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720531.

442. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, et al. Comparing high-intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. J Endourol 2017;31:14-19. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799004.

443. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. Eur Urol 2018;74:422-429. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29960750.

444. Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. Cancer 2012;118:4148-4155. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907704.

445. Baco E, Gelet A, Crouzet S, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. BJU Int 2014;114:532-540. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930692.

446. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. Radiother Oncol 2012;105:198-202. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068708.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

447. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. Cancer 2012;118:3071-3078. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071795.

448. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int 2017;119:896-904. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191.

449. Palermo G, Totaro A, Sacco E, et al. High intensity focused ultrasound as first line salvage therapy in prostate cancer local relapse after radical prostatectomy: 4-year follow-up outcomes. Minerva Urol Nefrol 2017;69:93-100. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681490.

450. Kanthabalan A, Peters M, Van Vulpen M, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int 2017;120:246-256. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616.

451. Siddiqui KM, Billia M, Arifin A, et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of a prospective registry of salvage high intensity focused ultrasound ablation for radiorecurrent prostate cancer. J Urol 2016;197:97-102. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422297.

452. Shah TT, Peters M, Kanthabalan A, et al. PSA nadir as a predictive factor for biochemical disease-free survival and overall survival following whole-gland salvage HIFU following radiotherapy failure. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19:311-316. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431499.

453. 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.

454. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;18:181-191. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457.

455. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA Intern Med 2014;174:1460-1467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023796.

456. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:1324-1330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638009.

457. 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.

458. 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.

459. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol 2015;33:1151-1156. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732157.

460. 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.

461. 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

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2011;12:451-459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505.

462. 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.

463. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med 2017;376:417-428. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658.

464. 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.

465. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. J Clin Oncol 2016;34:1748-1756. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418.

466. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol 2015;33:332-339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534388.

467. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:672-678. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990504.

468. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:294-302. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209502.

469. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:821-827. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996.

470. 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.

471. 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.

472. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of NRG Oncology RTOG 9202. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:296-303. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463149.

473. 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.

474. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:320-327. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

475. 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.

476. Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized phase III trial. Eur Urol 2018;74:432-441. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980331.

477. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. Lancet Oncol 2019;20:267-281. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30579763.

478. Kishan AU, Wang X, Seiferheld W, et al. Association of Gleason grade with androgen deprivation therapy duration and survival outcomes: A systematic review and patient-level meta-analysis. JAMA Oncol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326032.

479. 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.

480. 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.

481. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-1788. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962.

482. 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.

483. 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.

484. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol 2002;167:1670-1674. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385.

485. 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.

486. 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.

487. 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.

488. Dijkstra S, Witjes WP, Roos EP, et al. The AVOCAT study: Bicalutamide monotherapy versus combined bicalutamide plus dutasteride therapy for patients with locally advanced or metastatic carcinoma of the prostate-a long-term follow-up comparison and quality of life analysis.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Springerplus 2016;5:653. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330919.

489. Kolinsky M, de Bono JS. The ongoing challenges of targeting the androgen receptor. Eur Urol 2016;69:841-843. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585581.

490. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol 2014;65:565-573. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210090.

491. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. JAMA Oncol 2016;2:500-507. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720632.

492. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:727-737. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155740.

493. Duchesne GM, Woo HH, King M, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1192-1201. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760403.

494. 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.

495. 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.

496. 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.

497. Package Insert. ZYTIGA® (abiraterone acetate) tablets. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202379s025lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

498. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:352-360. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607.

499. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:194-206. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29326030.

500. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017;377:338-351. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533216/pdf/emss-73080.pdf.

501. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, et al. Prospective international randomized phase II study of low-dose abiraterone with food versus standard dose abiraterone in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2018;36:1389-1395. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590007.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

502. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:13-24. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574.

503. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:121-131. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157964.

504. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019:JCO1900799. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516.

505. 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.

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

507. 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.

508. Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:727-733. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812139.

509. Schulman C, Cornel E, Matveev V, et al. Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND). Eur Urol 2016;69:720-727. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520703.

510. Dong Z, Wang H, Xu M, et al. Intermittent hormone therapy versus continuous hormone therapy for locally advanced prostate cancer: a meta-analysis. Aging Male 2015;18:233-237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225795.

511. 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.

512. Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Adverse health events following intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. JAMA Oncol 2016;2:453-461. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308.

513. Tsai HT, Pfeiffer RM, Philips GK, et al. Risks of serious toxicities from intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a population based study. J Urol 2017;197:1251-1257. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993663.

514. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2014;14:9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605.

515. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2015:1-10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418.

516. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol 2013;31:2029-2036. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216.

517. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. J Clin Oncol 2015;34:280-285. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

518. 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.

519. 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.

520. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. JAMA 2013;310:289-296. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860987.

521. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. J Clin Oncol 2015;33:2021-2027. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964245.

522. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's Disease risk. J Clin Oncol 2015;34:566-571. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522.

523. Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:201-207. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870566.

524. Baik SH, Kury FSP, McDonald CJ. Risk of Alzheimer's disease among senior medicare beneficiaries treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:3401-3409. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841388.

525. Deka R, Simpson DR, Bryant AK, et al. Association of androgen deprivation therapy with dementia in men with prostate cancer who receive definitive radiation therapy. JAMA Oncol 2018;4:1616-1617. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325986.

526. 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.

527. 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.

528. 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.

529. 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.

530. 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.

531. 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.

532. 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.

533. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Clin Endocrinol Metab 2002;87:599-603. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836291.

534. National Osteoporosis Foundation. Learn about Osteoporosis. Available at: http://nof.org/patients. Accessed June 11, 2018.

535. World Health Organisation. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: http://www.shef.ac.uk/FRAX/. Accessed June 11, 2018.

536. 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.

537. 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.

538. 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.

539. 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.

540. 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.

541. 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.

542. 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.

543. 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.

544. 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.

545. 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.

546. 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.

547. Voog JC, Paulus R, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality following short-term androgen deprivation in clinically localized prostate cancer: An analysis of rtog 94-08. Eur Urol 2016;69:204-210. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362090.

548. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. Eur Urol 2014;65:704-709. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433805.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

549. Schmid M, Sammon JD, Reznor G, et al. Dose-dependent effect of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer on adverse cardiac events. BJU Int 2015;118:221-229. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074405.

550. Chen DY, See LC, Liu JR, et al. Risk of cardiovascular ischemic events after surgical castration and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: A nationwide cohort study. J Clin Oncol 2017;35:3697-3705. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968166.

551. Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. Eur J Cancer 2017;77:99-108. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390298.

552. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33:1243-1251. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732167.

553. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. J Clin Oncol 2014;32:335-346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344218.

554. 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.

555. 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.

556. 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.

557. 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.

558. 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.

559. 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.

560. 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.

561. 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.

562. 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

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2004;22:1025-1033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604.

563. 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.

564. Turo R, Smolski M, Esler R, et al. Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. Scand J Urol 2014;48:4-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256023.

565. Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, et al. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer--forward to the past? J Urol 2003;169:1735-1737. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686820.

566. Langley RE, Cafferty FH, Alhasso AA, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). Lancet Oncol 2013;14:306-316. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465742.

567. Gilbert DC, Duong T, Kynaston HG, et al. Quality-of-life outcomes from the Prostate Adenocarcinoma: TransCutaneous Hormones (PATCH) trial evaluating luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol for androgen suppression in advanced prostate cancer. BJU Int 2017;119:667-675. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753182.

568. 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.

569. 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.

570. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:1210-1217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059.

571. 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.

572. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152-160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341.

573. Package Insert. YONSA® (abiraterone acetate) tablets, for oral use. Cranbury, NJ: Sun Pharmaceutical Industries, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210308s000lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

574. Hussaini A, Olszanski AJ, Stein CA, et al. Impact of an alternative steroid on the relative bioavailability and bioequivalence of a novel versus the originator formulation of abiraterone acetate. Cancer Chemother Pharmacol 2017;80:479-486. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695267.

575. Goldwater R, Hussaini A, Bosch B, Nemeth P. Comparison of a novel formulation of abiraterone acetate vs. The originator formulation in healthy male subjects: Two randomized, open-label, crossover studies. Clin Pharmacokinet 2017;56:803-813. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425029.

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

576. Stein CA, Levin R, Given R, et al. Randomized phase 2 therapeutic equivalence study of abiraterone acetate fine particle formulation vs. originator abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: The STAAR study. Urol Oncol 2018;36:81 e89-81 e16. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29150328.

577. 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.

578. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol 2014;15:1147-1156. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104109.

579. Package Insert. XTANDI® (enzalutamide) capsules, for oral use. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415Orig1s014lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

580. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-433. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730.

581. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 2017;71:151-154. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525.

582. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:153-163. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774508.

583. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol 2016;34:2098-2106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811535.

584. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:2465-2474. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494.

585. Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770294.

586. Package Insert. ERLEADA™ (apalutamide) tablets, for oral use. Horsham, PA: Janssen Products, LP; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

587. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:1408-1418. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164.

588. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1404-1416. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213449.

589. Package Insert. NUBEQA (darolutamide) tablets, for oral use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed July 31, 2019.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

590. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380:1235-1246. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142.

591. 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.

592. 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.

593. 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.

594. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1163-1177. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232.

595. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737-746. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877.

596. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36:1080-1087. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384722.

597. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:787-794. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028518.

598. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: The randomized phase III NRG Oncology RTOG 0521 trial. J Clin Oncol 2019:JCO1802158. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860948.

599. 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.

600. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 2013;24:2402-2408. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295.

601. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. Eur J Cancer 2016;56:93-100. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829012.

602. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m(2)) and the currently approved dose (25 mg/m(2)) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. J Clin Oncol 2017;35:3198-3206. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809610.

603. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. J Clin Oncol 2017:JCO2016721068. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753384.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

604. Sarantopoulos J, Mita AC, He A, et al. Safety and pharmacokinetics of cabazitaxel in patients with hepatic impairment: a phase I dose-escalation study. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:339-351. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058445.

605. 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.

606. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031lbl.pdf. Accessed June 11, 2018.

607. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

608. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. Oncotarget 2016;7:52810-52817. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429197.

609. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308.

610. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. Ann Oncol 2018;29:1807-1813. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992241.

611. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685.

612. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:1697-1708. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020.

613. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:975-986. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880291.

614. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. Hered Cancer Clin Pract 2011;9:5. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21819606.

615. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2016;69:992-995. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724258.

616. Pomerantz MM, Spisak S, Jia L, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. Cancer 2017;123:3532-3539. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28608931.

617. Hager S, Ackermann CJ, Joerger M, et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. Ann Oncol 2016;27:975-984. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052650.

618. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Germline DNA-repair gene mutations and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line abiraterone and enzalutamide. Eur Urol 2018;74:218-225. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439820.

619. Mateo J, Cheng HH, Beltran H, et al. Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: Retrospective analysis from an international study. Eur Urol 2018;73:687-693. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429804.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

620. 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.

621. 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.

622. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol 2014;32:1143-1150. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644.

623. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: The trapeze randomized clinical trial. JAMA Oncol 2016;2:493-499. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729.

624. 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.

625. 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.

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

627. Prostate Gland. College of American Pathologists; 2017. Available at: http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution Folders/WebContent/pdf/cp-prostate-17protocol-4020.pdf. Accessed May 1, 2018.

628. 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.

629. 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.

630. Berlin A, Moraes FY, Sanmamed N, et al. International multicenter validation of an intermediate risk subclassification of prostate cancer managed with radical treatment without hormone therapy. J Urol 2019;201:284-291. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30153435.

631. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2011;29:228-234. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115873.

632. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367:203-213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955.

633. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:132-142. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700844.

634. Dalela D, Karabon P, Sammon J, et al. Generalizability of the prostate cancer intervention versus observation trial (pivot) results to contemporary north american men with prostate cancer. Eur Urol 2017;71:511-514. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638094.

635. Patel HD, Tosoian JJ, Carter HB, Epstein JI. Adverse pathologic findings for men electing immediate radical prostatectomy: Defining a

2019 年第 4 版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

favorable intermediate-risk group. JAMA Oncol 2018;4:89-92. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715578.

636. Gearman DJ, Morlacco A, Cheville JC, et al. Comparison of pathological and oncologic outcomes of favorable risk Gleason score 3 + 4 and low risk Gleason score 6 prostate cancer: Considerations for active surveillance. J Urol 2018;199:1188-1195. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29225057.

637. Aghazadeh MA, Frankel J, Belanger M, et al. National Comprehensive Cancer Network(R) favorable intermediate risk prostate cancer-Is active surveillance appropriate? J Urol 2018;199:1196-1201. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29288120.

638. Loeb S, Folkvaljon Y, Bratt O, et al. Defining intermediate-risk prostate cancer suitable for active surveillance. J Urol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240688.

639. Sundi D, Wang VM, Pierorazio PM, et al. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17:57-63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189998.

640. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Surgery vs radiotherapy in the management of biopsy Gleason score 9-10 prostate cancer and the risk of mortality. JAMA Oncol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30452521.

641. Sandler KA, Cook RR, Ciezki JP, et al. Clinical outcomes for patients with Gleason score 10 prostate adenocarcinoma: Results from a multi-institutional consortium study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101:883-888. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976500.

642. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. JAMA Oncol 2016;2:348-357. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606329.

643. 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.

644. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 2012;62:976-983. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698574

http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)00691-4/pdf/active-surveillance-for-prostate-cancer-a-systematic-review-of-the-literature.

645. 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.

646. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013;31:3800-3806. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043751.

647. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, et al. Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. JAMA Oncol 2018;4:e175230. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29372236.

648. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. J Urol 2013;190:441-449. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707439.

649. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

Oncol Biol Phys 2010;76:361-368. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158.

650. 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.

651. 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.

652. 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.

653. 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.

654. 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.

655. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:646-655. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401.

656. Millar J, Boyd R, Sutherland J. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions: in regard to Lawton et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:646-655.). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:316; author reply 316. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406900.

657. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007;25:5366-5373. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817.

658. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316827.

659. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol 2014;65:20-25. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619390.

660. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:3939-3947. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445.

661. 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.

662. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2011;59:832-840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694.

663. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435.

664. 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.

665. 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.

666. 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.

667. 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.

668. 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.

669. 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.

670. 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.

671. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the Decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. J Clin Oncol 2017;35:1991-1998. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358655.

672. 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.

673. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. Cancer 2011;117:3925-3932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437885.

674. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. J Clin Oncol 2005;23:4975-4979. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051949.

675. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:747-756. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160475.

676. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

677. 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.

678. Mohler JL, Halabi S, Ryan ST, et al. Management of recurrent prostate cancer after radiotherapy: long-term results from CALGB 9687 (Alliance), a prospective multi-institutional salvage prostatectomy series. Prostate Cancer Prostatic Dis 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385835.

679. 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.

680. 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.

681. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol 2018;29:1235-1248. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529169.

682. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:149-158. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100.

683. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol 2015;70:256-262. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858.

684. Abdel-Rahman O. Combined chemohormonal strategy in hormone-sensitive prostate cancer: A pooled analysis of randomized studies. Clin Genitourin Cancer 2016;14:203-209. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768966.

685. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015;69:563-573. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422676.

686. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2015;17:243-256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929.

687. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951.

688. 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.

689. 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.

690. 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.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

691. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol 2017;2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825054.

692. Beltran H, Tagawa ST, Park K, et al. Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. J Clin Oncol 2012;30:e386-389. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169519.

693. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. J Clin Oncol 2018;36:2492-2503. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29985747.

694. 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.

695. 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.

696. 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.

697. 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.

698. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. JAMA 2017;317:48-58. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702.

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

700. Package Insert. Zometa® (zoledronic acid) Injection. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021223s041lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

701. Package Insert. Xgeva (denosumab) injection, for subcutaneous use. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125320s191lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

702. 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.

703. Package Insert. XOFIGO (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203971s014lbl.pdf. Accessed March 15, 2019.

704. de Morree ES, Vogelzang NJ, Petrylak DP, et al. Association of survival benefit with docetaxel in prostate cancer and total number of cycles administered: A post hoc analysis of the mainsail study. JAMA Oncol 2017;3:68-75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27560549.

705. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, et al. Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naive prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. Eur Urol 2018;73:696-703. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074061.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

706. 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.

707. 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.

708. 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.

709. 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.

710. 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.

711. 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.

712. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of COU-AA-302. Eur Urol 2017;72:10-13. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314611.

713. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM, Luo J. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19:231-241. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184811.

714. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 2014;371:1028-1038. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630.

715. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. JAMA Oncol 2015;1:582-591. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181238.

716. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. JAMA Oncol 2016;2:1441-1449. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262168.

717. Scher HI, Graf RP, Schreiber NA, et al. Assessment of the validity of nuclear-localized androgen receptor splice variant 7 in circulating tumor cells as a predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer. JAMA Oncol 2018;4:1179-1186. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955787.

718. 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.

719. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

2016;34:1402-1418. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579.

720. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2004;15:1613-1621. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520061.

721. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2013;19:3621-3630. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649003.

722. Beer TM, Garzotto M, Katovic NM. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. Am J Clin Oncol 2004;27:535-541. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596926.

723. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized Phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urology 2006;67:354-359. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442593.

724. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2002;1:37-41. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046711.

725. Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, et al. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. Anticancer Res 2010;30:4317-4323. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036758.

726. Lee JL, Ahn JH, Choi MK, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus prednisolone is active in patients with castration-resistant prostate cancer for whom docetaxel-based chemotherapy failed. Br J Cancer 2014;110:2472-2478. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736579.

727. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. Ann Oncol 2009;20:703-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179557.

728. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2008;101:308-312. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184327.

729. Torti FM, Aston D, Lum BL, et al. Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1983;1:477-482. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668511.

730. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al. A multi-centre randomised phase III trial of dexamethasone vs dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred diethylstilbestrol. Br J Cancer 2011;104:620-628. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990.

731. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PLoS One 2013;8:e66855. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826159.

732. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J Urol 2013;190:2047-2053. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770138.

733. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. Eur Urol 2015;67:778-786. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466945.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN®)、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、いかなる形においても禁じられている。.

734. Prensner JR, Zhao S, Erho N, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SChLAP1. Lancet Oncol 2014;15:1469-1480. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456366.

735. Tomlins SA, Alshalalfa M, Davicioni E, et al. Characterization of 1577 primary prostate cancers reveals novel biological and clinicopathologic insights into molecular subtypes. Eur Urol 2015;68:555-567. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964175.

736. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. Eur Urol 2015;69:157-165. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058959.

737. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. Eur Urol 2015;67:326-333. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998118.

738. Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17:64-69. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145624.

739. Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:1038-1046. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035207.

740. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. J Clin Oncol 2015;33:944-951. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667284.

741. Freedland SJ, Choeurng V, Howard L, et al. Utilization of a genomic classifier for prediction of metastasis following salvage radiation therapy after radical prostatectomy. Eur Urol 2016;70:588-596. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806658.

742. Klein EA, Santiago-Jimenez M, Yousefi K, et al. Molecular analysis of low grade prostate cancer using a genomic classifier of metastatic potential. J Urol 2017;197:122-128. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569435.

743. Karnes RJ, Choeurng V, Ross AE, et al. Validation of a genomic risk classifier to predict prostate cancer-specific mortality in men with adverse pathologic features. Eur Urol 2018;73:168-175. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400167.

744. Khor LY, Bae K, Paulus R, et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. J Clin Oncol 2009;27:3177-3184. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470936.

745. Verhoven B, Yan Y, Ritter M, et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:317-323. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474109.

746. Li R, Heydon K, Hammond ME, et al. Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: an analysis of patients in radiation therapy oncology group protocol 86-10. Clin Cancer Res 2004;10:4118-4124. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217948.

747. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. Br J Cancer 2013;108:271-277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329234.

748. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.

clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. Eur Urol 2015;68:123-131. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465337.

749. Brand TC, Zhang N, Crager MR, et al. Patient-specific meta-analysis of 2 clinical validation studies to predict pathologic outcomes in prostate cancer using the 17-gene genomic prostate score. Urology 2016;89:69-75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723180.

750. Magi-Galluzzi C, Isharwal S, Falzarano SM, et al. The 17-gene genomic prostate score assay predicts outcome after radical prostatectomy independent of PTEN status. Urology 2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30142405.

751. Eggener S, Karsh LI, Richardson T, et al. A 17-gene panel for prediction of adverse prostate cancer pathologic features: Prospective clinical validation and utility. Urology 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30611659.

752. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. Br J Cancer 2015;113:382-389. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103570.

753. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J Clin Oncol 2013;31:1428-1434. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460710.

754. Tosoian JJ, Chappidi MR, Bishoff JT, et al. Prognostic utility of biopsy-derived cell cycle progression score in patients with National Comprehensive Cancer Network low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy: implications for treatment guidance. BJU Int 2017;120:808-814. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481440.

755. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. Clin Cancer Res 2015;21:2591-2600. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733599.

756. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. Br J Cancer 2013;108:2582-2589. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695019.

757. Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB, et al. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. Mod Pathol 2015;28:128-137. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993522.

758. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. Clin Cancer Res 2011;17:6563-6573. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878536.

759. Lotan TL, Wei W, Ludkovski O, et al. Analytic validation of a clinical-grade PTEN immunohistochemistry assay in prostate cancer by comparison with PTEN FISH. Mod Pathol 2016;29:904-914. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174589.

760. Troyer DA, Jamaspishvili T, Wei W, et al. A multicenter study shows PTEN deletion is strongly associated with seminal vesicle involvement and extracapsular extension in localized prostate cancer. Prostate 2015;75:1206-1215. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939393.

761. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. J Urol 2015;193:807-811. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261803.

2019年第4版 08/19/2019 著作権©2019 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©)、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、いかなる形においても禁じられている。.